

# FOTOSENZITIVNÍ POTENCIÁL LÉČIV PRO ZEVNÍ I CELKOVÉ POUŽITÍ

doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Cílem práce je upozornit na problematiku fotosenzitivního potenciálu řady léčiv pro lokální i celkovou aplikaci. Je uveden přehled nejčastějších léků vyvolávajících kožní fototoxické a fotoalergické reakce (antibiotika a chemoterapeutika, nesteroidní antiflogistika, diuretika, léky kardiovaskulárního systému, cytostatika, hormony, umělá sladidla, psoraleny aj.). Je popsán klinický obraz fotosenzitivních reakcí, základní vyšetřovací postupy a léčba této specifické skupiny nežádoucích účinků farmakoterapie.

**Klíčová slova:** fotosenzitivita, fototoxicita, fotoalergie, nežádoucí účinky, UV záření.

Med. Pro Praxi 2008; 5(10): 385–387

Podle literárních údajů zhruba 15 000 látek v životním prostředí – včetně léků pro zevní a celkové použití – vykazuje fotosenzitivní potenciál a vede k vystupňovaným kožním reakcím na sluneční záření (18). První patologické reakce na sluneční světlo v kombinaci s léky byly popsány během II. světové války při užití lokálních sulfonamidů k léčbě válečných poranění. Už v 50. letech minulého století byl experimentálně prokázán fototoxický efekt fenothiazinových derivátů, zvláště chlorpromazinu. Na začátku 60. let byl popsán větší soubor osob používajících dezinfekční mýdla s obsahem tetrachlorsalicylanilidu, kdy po expozici slunci docházelo k rozvoji fotokontaktní dermatitidy (3, 5, 17).

V posledních letech rostoucí výskyt abnormální citlivosti kůže na sluneční záření je dáván do souvislosti jednak s nárůstem spotřeby léků a chemizací života v nejšířším slova smyslu, jednak s rostoucími individuálními expozicemi ultrafialovému (UV) záření jak slunečního původu, tak z umělých zdrojů, zvláště solárií. Fotosenzitivní kožní reakce je projevem destrukce biologických systémů v kůži, která je vyvolána interakcí záření a chemické látky schopné absorbovat záření. Rozsáhlá skupina fotoaktivních látek zahrnuje nejrůznější léčiva, kosmetické a dezinfekční prostředky, umělá sladidla a potravinová aditiva, rostlinné substance, barviva v textilích, průmyslové látky aj. (7, 16).

Podle mechanismů, které se uplatňují při vlastním poškození kůže, se reakce dělí na fototoxické, kde je citlivost na záření změněna jen kvantitativně, a na reakce fotoalergické s kvalitativně změněnou citlivostí kůže vůči světlu na podkladě alterace imunitních pochodů (4, 8, 12). Přesné rozlišení podle klinického obrazu často není možné, proto je v praxi používán obecnější termín fotosenzitivní polékové reakce.

Nežádoucí kožní změny vyvolané kombinovaným působením léků a slunce jsou na subcelulární úrovni zapříčiněny složitými fotochemickými a fotobiologickými mechanismy spojenými s tvorbou volných radikálů a reaktivních kyslíkových druhů, které vedou k poškození nukleových kyselin, buněčných

membrán a organel (9, 15, 20). Tyto reakce se mohou spolupodílet na dalších negativních účincích solární radiace v kůži, jejichž výsledkem je předčasné stárnutí kůže a zvýšené riziko vývoje bazocelulárních a spinocelulárních karcinomů kůže, případně maligního melanomu (10, 15).

## Kožní fototoxické reakce

Fototoxicita patří k běžným kožním reakcím, vznikajícím po lokální či celkové (perorální, parentální) aplikaci fotoaktivního léčiva a následném ozáření sluncem. Nejúčinnější vlnové délky pro vyvolání reakce jsou obvykle dlouhovlnné ultrafialové paprsky UVA oblasti spektra (320–400 nm), které prochází i okenním sklem (6, 17, 19). Výjimečně je akčním spektrem UVB záření (290–320 nm) či světlo viditelné.

Fototoxická reakce může vzniknout u každého člověka, má-li v kůži dostatečné množství fotoaktiv-

ní látky a současně je ozářen dostatečnou dávkou záření. Klinický obraz vystupňovaného slunečního spálení kůže (obrázek 1) je úměrný koncentraci léčiva ve tkáni, jeho fotosenzibilizačnímu potenciálu a dávce absorbované zářivé energie. Klinická manifestace může být modifikována individuálními odchylkami v perkutánní resorpci zcitlivujících látek při zevní aplikaci, různou gastrointestinální absorpcí a metabolickou transformací při celkovém podání (4, 5).

Typickými klinickými projevy jsou zarudnutí a prosáknutí kůže v ozářených místech, někdy i s tvorbou puchýřů a nekrotizace (obrázek 2), subjektivně doprovázeno pálením a bolestivostí kůže. První příznaky vznikají často už během několika minut až hodin po ozáření, s následným olupováním kůže a sklonem k trvalejším skvrnitým hyperpigmentacím (obrázky 3a, 3b). Při celkovém podání zcitlivujících léků maximum projevů bývá lokalizováno v tzv. so-

**Obrázek 1. Fototoxická systémová reakce po hydrochlorothiazidu**



**Obrázek 2. Fototoxická kontaktní reakce po pix pastě (kamenouhelný dehet)**



**Obrázek 3a. Fototoxická kontaktní reakce po parfémovaném kosmetickém přípravku**



**Obrázek 3b. Přesuny pigmentu, stav 6 týdnů po léčbě**



lární predilekci – hlavně na obličeji, ve výstřihu a na dorzech rukou, uchráněny bývají oční víčka, krajina subnazální a submentální.

Fototoxické reakce po zevním kontaktu jsou vyvolány řadou chemických látek jako je kame-nouhelný dehet (pix pasta), barviva (eozin, gen-ciánová violeť, metylenová modř, bengálská čer-veň aj.), dezinfekční prostředky aj. Při stále oblí-benější fytoterapii významnou skupinu tvoří látky rostlinného původu. Furokumarinové sloučeniny (psoraleny) obsažené zvláště v rostlinách rodu Umbelliferae (např. bolševník, andělíka, karotka, celer, petržel, pastinák aj.) a rodu Rutaceae (citrusy, bergamot, rouda aj.) kůži zcitlivují na záření nejen po kontaktu, ale i po perorální aplikaci. Po celarovém salátu a džusu s vysokým obsa-hem psoralenů a následné návštěvě solária byla popsána bulózní reakce na celém kožním povr-chu, vyžadující systémovou léčbu kortikoidy (11). Třezalkový čaj a dražé (hypericin) mohou rovněž vyvolat generalizovanou fototoxickou kožní reak-ci (12). Důležitou skupinu představují ubikviterní vonné substance, které jsou přítomné ve velkém množství farmaceutických i kosmetických příprav-ků v péči o pleť. Zvláště éterické oleje (silice) mají výrazný fotosenzibilizační potenciál. Olej berga-motový, levandulový, skořicový, citroníkový a řa-da dalších přítomná v parfémovaných externech mohou na kůži vyvolat po ozáření sluncem kos-meticky rušivé, dlouhotrvající a k léčbě rezistentní přesuny pigmentu (7, 9, 12).

K lékům vyvolávajícím fototoxické reakce po systémovém podání patří řada běžných medika-mentů – ze skupiny antibiotik, chemoterapeutik, nesteroidních antiflogistik, diuretik, antidiabetik, cytostatik aj. Přehled nejčastějších léků zapříčiňujících fototoxickou reakci je uveden v tabulce 1.

Kromě obrazu vystupňovaného slunečního spá-lení kůže se mohou objevit i jiné klinické manifestace fototoxických reakcí. Např. břidlicově šedé hyperpig-mentace po Amiodaronu a některých tricyklických antidepresivech, lichenoidní erupce po fenofibrátu, chininu a chinidinu, tetracyklinech, hydrochlorothia-zidu a dalších (6, 8, 9, 12). Malina upozorňuje na desítky léků, které navozují po oslnění pseudopor-fyrické změny se zvýšenou zranitelností kůže, výse-vy puchýřků, jizvením a hyperpigmentacemi (13). Příčinou pseudoporfyrie mohou být běžně používa-né léky jako jsou diuretika, nesteroidní antiflogistika, retinoidy, psoraleny, kosmetické a fotoprotektivní prostředky aj. Vzácnějším projevem fotosenzitivity je fotoonycholýza s odlučováním nehtové ploténky z distálního okraje (obrázek 4), obvykle popisova-ná v souvislosti s dlouhodobou léčbou tetracykliny, fluorovanými chinolony, antiflogistiky, i po hormonál-ní antikoncepci (8, 9, 19).

**Tabulka 1. Nejčastější léky vyvolávající fototoxické reakce**

| Léková skupina                             | Látka                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiotika a chemoterapeutika             | tetracykliny, gentamycin, chloramfenikol, chinolony, sulfonamidy, cotrimoxazol, izoniazid, chlorochin |
| Léky kardiovaskulárního systému            | amiodaron, nifedipin, chinidin                                                                        |
| Hormony                                    | estrogeny, gestageny                                                                                  |
| Nesteroidní antiflogistika                 | ketoprofen, piroxicam, kyselina tiaprofenová, indometacin                                             |
| Antidiabetika (deriváty sulfonfylmočoviny) | tolbutamid, glibenclamid                                                                              |
| Diuretika                                  | amilorid, chlorthalidon, hydrochlorothiazid, furosemid                                                |
| Psychofarmaka                              | chlorpromazin, chlorprothixen, haloperidol, tricyklická antidepresiva                                 |
| Cytostatika                                | methotrexát, cyklofosfamid, vinblastin                                                                |
| Antikonvulziva                             | fenytoin                                                                                              |
| Umělá sladidla                             | sacharin, cyklamát                                                                                    |

**Tabulka 2. Nejčastější látky vyvolávající fotoalergické kontaktní reakce**

| Skupina                    | Látka                                                                        |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Nesteroidní antiflogistika | ketoprofen, indometacin, piroxicam, diclofenac                               |
| Sunscreeny                 | benzofenony, cinnamáty, kyselina paraaminobenzoová                           |
| Antiseptika                | tetrachlorosalicylanilid, triclosan, hexachlorofen, fentichlor, chlorhexidin |
| Parfémy                    | éterické oleje                                                               |
| Jiné                       | psoraleny, blankofory, sulfonamidy, promethazin, potravinová aditiva         |

**Obrázek 4. Fotoonycholýza po doxycyklinu**



**Obrázek 5. Fotoalergická kontaktní reakce po ketoprofenu**



**Obrázek 6. Fotoalergická kontaktní reakce po chlorhexidinu**



**Obrázek 7. Fotoalergická systémová reakce po chlorpromazinu**



## Kožní fotoalergické reakce

Fotoalergie je v kontrastu k fototoxicitě poměr-ně vzácná. Na rozdíl od přímé fototraumatizace kůže při fototoxických reakcích, fotoalergie je ob-vykle výsledkem imunitní reakce IV. typu (pozdní buněčný typ) zprostředkované T-lymfocyty (4). Vzniká jen u predisponovaných osob po předchozí fázi senzibilizace (nejméně 1–2 týdny). Po ozáření se léčivo mění absorpcí fotonů a vazbou s protei-nem na plnohodnotný fotoantigen, který vyvolá imunitní reakci obdobnou kontaktně alergické der-matitidě.

Fotoalergizující látky se do kožní tkáně dostanou kontaktem nebo po systémovém podání a prakticky

každá látka vyvolávající fototoxicitu, může zapříčinit také fotoalergickou reakci. Přesto většina fotoa-lergických reakcí je zaznamenávána po topických léčivech, např. po antisepticích, lokálních antiflogis-ticích, vonných substancích, chemických slunečních filtrech aj. (13, 21).

Klinický obraz zpravidla odpovídá svědicím ekzémovým projevům s papulovezikulózním výse-vem na erytematózní spodině. Časté je neostře ohraničení kožní vyrážky a její šíření i za hranice ozáření. U chronických stavů převládá šupinatění a lichenifikace se zhruběním kůže (obrázky 5–7).

Přehled nejčastějších kontaktních alergenů je uveden v tabulce 2.

Obrázek 8. Normální prahový erytém



Obrázek 9. Snížený prahový erytém (cytostatika)



Obrázek 10. Epikutánní test s ketoprofenem. Vlevo neožářený test, vpravo pozitivní reakce po ozáření



Aktuálním problémem posledních let jsou nežádoucí fotoalergické reakce po interakci slunečního záření a lokálních nesteroidních antiflogistik. Tato protizánětlivá léčiva jsou často používána a široce dostupná i jako volně prodejné přípravky v různých lékových formách. Z celého spektra lokálních antiflogistik má největší senzibilizační potenciál derivát kyseliny propionové ketoprofen (Fastum gel, Prontoket spray, Ketonal krém, Profenid gel aj.). I při topické aplikaci proniká hluboko do kožních vrstev a může docházet k hematogennímu rozsevu s diseminací kožních projevů mimo ošetřovanou oblast (14, 17, 21). U pacientů senzibilizovaných na ketoprofen je současně pozorována skupinová přecitlivělost i na chemicky příbuzné látky jako jsou benzofenony (sluneční filtry), fenofibrát (hypolipidemikum), kyselinu tiaprofenovou a další (8, 21). Tyto léky pak mohou být příčinou nepříjemných perzistujících kožních reakcí i po přerušení původní vyvolávající medikace (1).

### Diagnostika a léčba

Diagnostika vychází z podrobné farmakologické anamnézy a klinického obrazu. Některá dermatologická pracoviště provádí komplexní fotobiologické vyšetření, které objektivně zhodnotí reaktivitu kůže na ultrafialové záření. Na základě anamnestických údajů o dosavadní toleranci slunce lze stanovit tzv.

kožní fototyp, vyjadřující vrozenou individuální kapacitu fotoprotektivních mechanismů a s tím související prahový kožní erytém po UV záření. Snížení prahového erytému proti normě lze vyšetřit pomocí solárního simulátoru (xenonová lampa), jehož záření se svými spektrálními charakteristikami podobá slunci. Patologická fotosenzitivita po systémové léčbě se projevuje výrazně sníženou minimální erytémovou dávkou i časným nástupem zánětlivé reakce (obrázky 8 a 9).

K průkazu vyvolávající zcitlivující látky jsou užívány ozářené plátkové (epikutánní) testy (2, 4, 9, 17). Standardizované sady s nejčastějšími fotoaktivními látkami se aplikují duplicitně na kůži zad a po 24 hod. expozici je jedna sada ozářena suberytémovou dávkou UV záření (2, 16). V případě pozitivní fotoalergické odpovědi se v místě testu rozvíjí ekzémová reakce. Tímto způsobem lze vytestovat i konkrétní podezřelou látku. Epikutánní test s ketoprofenem bez ozáření a pozitivní reakci po ozáření zachycuje obrázek 10.

Léčba nežádoucích fotosenzitivních účinků léků spočívá ve vysazení vyvolávající látky, event. náhradě léčivem z jiné chemické skupiny. Protože zvýšená citlivost na záření může přetrvávat i několik týdnů po ukončení medikace, je nutno chránit kůži oděvem a fotoprotektivními prostředky (sunscreeny) s vy-

sokým ochranným faktorem SPF 20–50 proti UVB i UVA záření. Při alergii na chemické filtry je možno použít bezpečné fyzikální clony (oxid titanu a zinku), vhodné i pro děti (8). Léčba akutních kožních změn je pouze symptomatická, zahrnující chladivé obklady, kortikosteroidní externa, případně celkové antihistaminika.

### Závěr

Cílem sdělení bylo upozornit na specifické nežádoucí účinky některých léků v interakci se slunečním zářením. Rostoucí výskyt fotosenzitivních reakcí by měl vést ke zvýšené opatrnosti při preskripci léků s fotosenzibilizačním potenciálem s poučením pacienta o zákazu slunění. Ne vždy je fotosenzitivita deklarována v příbalových letácích léčiv, a proto pacient užívající jakoukoliv externí či celkovou medikaci by se neměl cíleně vystavovat slunci nebo umělým zdrojům záření (soláriím).

**doc. MUDr. Dagmar Dittrichová, CSc.**

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: dagmar.dittrichova@fnol.cz

### Literatura

- Albés B, Marguery MC, Schwarze HP, et al. Prolonged Photosensitivity following Contact Photoallergy to Ketoprofen. *Dermatology* 2000; 201: 171–174.
- Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH, et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U. K. multicentre photopatch study group. *Br J Dermatol* 2006; 155: 737–747.
- DeLeo VA. Photoallergy. In: Lim HW, Soter NA. *Clinical photomedicine*. Dekker M, Inc.: New York, Basel, Hong Kong, 1993: 227–239.
- Dubakiene R, Kupriene M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina* 2006; 42: 619–624.
- Elmets CA. Cutaneous phototoxicity. In: Lim HW, Soter NA. *Clinical photomedicine*. Dekker M, Inc.: New York, Basel, Hong Kong, 1993: 207–226.
- Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 274–284.
- Gould J, Mercuric M, Elmets C. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551–573.
- Jirásková M. Fototoxická a fotoalergická reakce jako nežádoucí účinky léčiv z pohledu dermatologa. *Remedia* 2001; 11: 271–280.
- Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to Exogenous Agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 424–431.
- Lee JA. The relationship between malignant melanoma of skin and exposure to sunlight. *Photochem. Photobiol* 1989; 50: 493–496.
- Ljunggren B. Severe phototoxic burn following celery ingestion. *Arch. Dermatol.* 1990; 126: 1334–1336.
- Malina L. *Fotodermatózy*. Praha: Maxdorf, 2005: 216.
- Malina L. Pseudoporphyrie. *Čes.-slov. Derm.* 2007; 82: 12–15.
- Marková K. Fotokontaktní dermatitida po lokální terapii ketoprofenem. *Causa Subita* 2006; 9: 157.
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity; incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25: 345–372.
- Neumann NJ, Lehmann P. The photopatch test procedure of the German, Austrian, and Swiss photopatch test group. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 8–10.
- Rietschel RL, Fowler JF Jr. *Fisher's Contact Dermatitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 862.
- Spielmann H, Lovell WW, Hölzle E, et al. In Vitro Phototoxicity Testing. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 2. *ATLA* 1994; 22: 314–348.
- Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 431–443.
- Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic* 2006; 150: 25–38.
- Urbanček S, Dastyčová E, Buchvald D, et al. Kontaktné alergény v pracovnom a životnom prostredí. Banská Bystrica: Gutenberg, 2005: 298.