

Fototoxický a fotosenzitivní

potenciál léčiv



Letní období přináší do farmakoterapie nový interagující faktor – zvýšenou míru UV záření. U řady léčiv tak dochází k vystupňování rizika jejich potenciálních nežádoucích účinků.

Podle literárních údajů zhruba 15 000 látek v životním prostředí – včetně léků pro zevní a celkové použití – vykazují fotosenzitivní potenciál a vede k vystupňovaným kožním reakcím na sluneční záření. První patologické reakce na sluneční světlo v kombinaci s léky byly popsány během II. světové války při užití lokálních sulfonamidů. 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.

V posledních letech je rostoucí výskyt abnormální citlivosti kůže na sluneční záření dáván do souvislosti jednak s nárůstem spotřeby léků a chemizací života, jednak s rostoucími individuálními expozicemi ultrafialovému (UV) záření jak slunečního původu, tak z umělých zdrojů (solária). Fotosenzitivní kožní reakce je projevem destrukce biologických systémů v kůži, která je vyvolána interakcí záření a chemické látky schopné absorbovat záření.

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. 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. 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.

Kožní fototoxické reakce

Fototoxicita patří k běžným kožním reakcím, vznikajícím po lokální či celkové aplikaci fotoaktivního léčiva a následném ozáření sluncem. Nejúčinnější vlnové délky jsou obvykle dlouhovlnné

ultrafialové paprsky UVA oblasti spektra (320–400 nm), které prochází i okenním sklem. Jen výjimečně je akčním spektrem UVB záření (290–320 nm) či světlo viditelné.

Fototoxická reakce může vzniknout u každého člověka. 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 percutánní resorpci zcitlivujících látek při zevní aplikaci, různou gastrointestinální absorpcí a metabolickou transformací při celkovém podání.



Obrázek 1. Fototoxická systémová reakce po hydrochlorothiazidu

Typickými klinickými projevy jsou zarudnutí a prosáknutí kůže v ozářených místech, někdy i s tvorbou puchýřů a nekrotizací (**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 bývá maximum projevů lokalizováno v tzv. solární predilekci – hlavně na obličej, ve výstřihu a na dorzech rukou, uchráněny bývají oční víčka, krajina subnazální a submentální.



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

Fototoxické reakce po zevním kontaktu jsou vyvolány řadou chemických látek, jako je kamenouhelný dehet (pix pasta), barviva (eozin, genciánová violet, metylenová modř, bengálská červeň aj.), dezinfekční prostředky aj. Díky stále oblíbenější 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, routa aj.), kůži zcitlivují na záření nejen po kontaktu, ale i po perorální aplikaci. Po celerovém salátu a džusu s vysokým obsahem psoralenů a následně návštěvě solária byla popsána bulózní reakce na celém kožním povrchu, vyžadující systémovou léčbu kortikoidy. Třezalkový čaj a dražé (hypericin) mohou rovněž vyvolat generalizovanou fototoxickou kožní reakci. Důležitou skupinu představují vonné substance. Zvláště éterické oleje (silice) mají výrazný fotosenzibilizační potenciál. Olej bergamotový, levandulový, skořicový, citroníkový a řada dalších přítomná v parfémovaných externech mohou na kůži vyvolat po ozáření sluncem kosmeticky rušivé, dlouhotrvající a k léčbě rezistentní přesuny pigmentu.

K lékům vyvolávajícím fototoxické reakce po systémovém podání patří řada běžných medikamentů – ze skupiny antibiotik, chemoterapeutik, nesteroidních antiflogistik, diuretik, antidiabetik, cytostatik aj. (**viz tabulka 1**).

Kromě obrazu vystupňovaného slunečního spálení kůže se mohou objevit i jiné klinické manifestace fototoxických reakcí. Např. břidlicově šedé hyperpigmentace po amiodaronu a některých tricyklických antidepresivech, lichenoidní erupce po fenofibrátu, chininu a chinidinu, tetracyklinech, hydrochlorothiazidu a dalších. Diuretika,

nesteroidní antiflogistika, retinoidy, psoraleny, kosmetické a fotoprotektivní prostředky mohou navozovat po oslnění pseudoporphyrické změny se zvýšenou zranitelností kůže, výsevy puchýřků, jizvením a hyperpigmentacemi. Vzácnějším projevem fotosenzitivity je fotoonycholýza s odlučováním nehtové ploténky z distálního okraje (**obrázek 4**), obvykle popisovaná v souvislosti s dlouhodobou léčbou tetracykliny, fluorovanými chinolony, antiflogistiky, i po hormonální antikoncepci.



Obrázek 4. Fotoonycholýza po doxycyklinu

Tabulka 1

Nejčastější léčiva 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 sulfonylmočoviny) | tolbutamid, glibenclamid |
| Diuretika | amilorid, chlorthalidon, hydrochlorothiazid, furosemid |
| Psychofarmaka | chlorpromazin, chlorprothixen, haloperidol, tricyklická antidepresiva, třezalka tečkovaná (hypericin) |
| Cytostatika | metotrexát, cyklofosfamid, vinblastin |
| Antikonvulziva | fenytoin |
| Umělá sladidla | sacharin, cyklamát |

Tabulka 2

Nejčastější látky vyvolávající fotoalergické kontaktní reakce

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



doc. MUDr. Dagmar Ditrichová, CSce.
 Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc



Beneš Jiří, Kyplová Jaroslava, Vítek František
Základy fyziky pro lékařské a zdravotnické obory
 GRADA, 228 stran

Odborná kniha je dílem autorského kolektivu z Ústavu biofyziky a informatiky 1. lékařské fakulty UK, který uplatnil své dlouholeté zkušenosti s výukou biofyziky v lékařských i nelékařských oborech. Na rozdíl od učebnic lékařské biofyziky se věnuje detailněji základům fyziky potřebným k pochopení fyzikálních procesů uplatňujících se v lidském organismu a fyzikálním jevům, které jsou podstatou diagnostických a vyšetřovacích metod. Barevná, bohatě obrazově dokumentovaná publikace (více než 140 obrázků a 20 tabulek) je určena pro studenty vysokých škol lékařských a jiných medicínských oborů - fyzioterapie, všeobecná sestra, intenzivní péče a dalších.

Kožní fotoalergické reakce

Fotoalergie je v kontrastu k fototoxicitě poměrně vzácná. Na rozdíl od přímé fototraumatizace kůže při fototoxických reakcích, fotoalergie je obvykle výsledkem imunitní reakce IV. typu (pozdní buněčný typ) zprostředkované T-lymfocyty. Vzniká jen u predisponovaných osob po předchozí fázi senzibilizace (nejméně 1–2 týdny). Po ozáření se léčivo mění absorpcí fotonů a vazbou s proteinem na plnohodnotný fotoantigen, který vyvolá imunitní reakci obdobnou kontaktně alergické dermatitidě. Fotoalergizující látky se do kožní tkáně dostanou kontaktem nebo po systémovém podání, ale většina fotoalergických reakcí je zaznamenávána po topických léčivech, např. po antiseptících, lokálních antiflogisticích, vonných substancích, chemických slunečních filtrech aj.

Klinický obraz zpravidla odpovídá svědícím ekzémovým projevům s papulovezikulózním výsevem 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**). Nejčastější kontaktní alergeny uvádí **tabulka 2**.

V praxi jsou zřejmě nejčastějším problémem fotoalergické reakce při použití lokálních nesteroidních antiflogistik. Z celého spektra lokálních antiflogistik má největší senzibilizační potenciál derivát kyseliny propionové ketoprofen. I při topické aplikaci proniká hluboko do kožních vrstev a může docházet k hematogennímu rozsevu s diseminací kožních projevů mimo ošetřovanou oblast. U pacientů senzibilizovaných na ketoprofen je současně pozorována skupinová přecitlivělost i na chemicky příbuzné látky, jako jsou benzofenony (sluneční filtry), fenofibrát (hypolipidemikum), kyselina tiaprofenová aj. Tyto léky pak mohou být příčinou nepříjemných perzistujících kožních reakcí i po přerušení původní vyvolávající medikace

Diagnostika a léčba

Diagnostika vychází z farmakologické anamnézy a klinického obrazu. Dermatolog může provést komplexní fotobiologické vyšetření, které objektivně zhodnotí reaktivitu kůže na UV záření. Tzv. kožní fototyp vyjadřuje vrozenou individuální kapacitu fotoprotektivních mechanismů a s tím související prahový kožní erytém po UV záření. Patologická fotosenzitivita po systémové léčbě se projevuje výrazně sníženou minimální erytémovou dávkou i časným nástupem zánětlivé reakce. K průkazu vyvolávající zcitlivující látky jsou užívány ozářené plátenkové (epikutánní) testy se standardizovaným obsahem testované látky, které se aplikují duplicitně na kůži zad a po 24 hod. expozici je jedna sada ozářena suberytémovou dávkou UV záření. Jako příklad můžeme uvést epikutánní test s ketoprofenem (**obrázek 8**).

Léčba nežádoucích fotosenzitivních účinků léků spočívá ve vysazení vyvolávající látky, event. náhradě lé-

čivem 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 vysokým ochranným faktorem SPF 20–50. Léčba akutních kožních změn je pouze symptomatická, zahrnující chladivé obklady, kortikosteroidní externa, případně celkově antihistaminika.



Obrázek 5
Fotoalergická kontaktní reakce po ketoprofenu



Obrázek 6
Fotoalergická kontaktní reakce po chlorhexidinu



Obrázek 7
Fotoalergická systémová reakce po chlorpromazinu



Obrázek 8. Epikutánní test s ketoprofenem. Vlevo neozářený test, vpravo pozitivní reakce po ozáření

Uložte si v hipokampu



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 letáčích léčiv, a proto pacient užívající jakoukoliv externí či celkovou medikaci by se neměl cíleně vystavovat slunci nebo umělým zdrojům záření (soláriím).
Zpracovala odborná redakce Edukafarm