

Léky s fotosenzibilizačním potenciálem

Hana Bakhouche, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V současné době se uvádí, že více než 300 léčiv může u pacienta vyvolat fotosenzitivní reakci. Nicméně pouze u několika léčiv byl tento jev dostatečně popsán. Je pravděpodobné, že řada fotosenzibilizačních reakcí není správně diagnostikována, neboť prokázat přímý vztah mezi expozicí pacienta léčivu a slunečnímu záření je obtížné. Proto je důležité věnovat tomuto tématu patřičnou pozornost, aby bylo možné včas léčit, či ještě lépe předcházet nežádoucím reakcím tohoto typu.

Klíčová slova: fotosenzitivní léčiva, fototoxická, fotoalergická reakce, fotosenzitivní kontaktní dermatitida.

Drug-induced photosensitivity

Data suggest that more than 300 drugs are reported to be photosensitizers. However, the effect of only a few drugs have been well described. It seems that many photosensitive reactions are underdiagnosed due to the difficulty to prove the relationship between the drug and sun exposure. It is important to clarify this relationship to timely treat patients or better to take adequate measures to prevent adverse effects.

Key words: photosensitizing agents, phototoxicity, photoallergy, photosensitive contact dermatitis.

Zabýváme-li se bezpečnostním profilem léčiv z hlediska expozice slunečnímu záření, můžeme rozlišovat několik situací, které bychom měli vzít v potaz. Expozice slunečnímu záření může v organismu navodit:

- fototoxicitu
- fotoalergickou reakci (neboli fotoiritaci)
- fotogenotoxicitu
- fotokancerogenitu

Protože je leckdy v praxi těžké odlišit fototoxicitu od fotoalergické reakce, jsou tyto reakce někdy souhrnně označovány jako fotosenzibilizační. Fototoxické reakce jsou častější než fotoalergické, zpravidla se vyskytují po vystavení se dostatečně vysoké dávce léčiva i záření a jsou důsledkem přímého tkáňového poškození fotoproduktem. Objevují se minuty až hodinu po vystavení se slunci a klinicky se manifestují pálením a svěděním na slunci exponovaných oblastí (1).

Fotoalergické lékové reakce jsou vzácnější a vznikají na imunologickém podkladě, fotopro-

dukt reaguje jako haptén nebo jako kompletní antigen vyvolávající hypersenzitivní reakce IV. typu. Většinou se objevuje se zpožděním jednoho či několika dnů po iniciální expozici a kožní reakce se může vyskytovat i mimo slunci exponované plochy včetně postižení nehtového lůžka (2).

Fotogenotoxicitě a fotokancerogenitě je pozornost věnována spíše na vědecké bázi. V této souvislosti jsou skloňována i ta léčiva, která sice nemají vlastní fotosenzibilizační potenciál, mohou však zvýšit poškození organismu v důsledku světelného záření i jiným mechanismem, včetně navození iritace kůže a následného rozvoje nádorového bujení např. v důsledku imunosupresivní terapie (3).

Předpoklady fotosenzibilizačního potenciálu léčiva

To, zda léčivo může vyvolat fotosenzitivní reakci, lze leckdy odhadnout již na základě samotné chemické struktury léčiva. Mezi faktory poukazující na možný fotosenzibilizační potenciál patří schopnost látky absorbovat světlo

o vlnových délkách 290–700 nm, schopnost molekuly generovat reaktivní formy kyslíku po světelné expozici či nestabilita látky na světle. Také je důležité, jakým způsobem je molekula distribuována do tkání, zejména do kůže a pokožky. Nicméně látky se silnými fotoreaktivními vlastnostmi mohou vyvolat fototoxickou reakci i při dosažení hladin pouze v plazmě či intersticiální tekutině. Zpravidla není zapotřebí brát v potaz metabolity léčiv, neboť ty ve většině případů nemají schopnost vytváření nových chromoforů. V současné době jsou povinně vyhodnocovány vlastnosti léčiv v souvislosti se světelným zářením ještě před vlastní registrací léčiva a jeho uvedením na trh. Složitějším problémem zůstává testování oční fototoxicity (4).

Lokálně podávaná léčiva s fotosenzibilizačním potenciálem

Fotosenzitivní dermatitidy mohou být navozeny celou řadou látek, viz tab. 1. Z léčiv jsou



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Hana Bakhouche, hana.bakhouche@vfn.cz
Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav, 1. LF UK a VFN v Praze
Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(2): 60–62
Článek přijat redakcí: 20. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2017

Tab. 1. Lokálně podávaná léčiva s fotosenzibilizačním potenciálem

Farmakoterapeutická skupina	Účinná látka	Komerční název LP, příklady*
Nesteroidní antiflogistika (NSAID)	piroxikam	Hotemin
	diklofenak	Almiral, Diky, Flector, Olfen, Veral, Voltaren
	ketoprofen	Fastum gel, Ketonal, Prontoflex
	indometacin	Elmetacin, Indobene
Virostatika	aciclovir	Acylostad, Herpesin, Zovirax
Kortikosteroidy	hydrokortizon	Fucidin H, Locoid, Zovirax duo, Septomixine
Antibiotika	erytromycin	Isotrexin, Zineryt

*V případě tří a více registrovaných obchodovaných léčiv byly firemní názvy léčiv vybrány náhodně jako příklady. Uvádíme pouze látky, které jsou v současnosti k dispozici na českém trhu.

Tab. 2. Systémově podávaná antiinfektiva s fotosenzibilizačním potenciálem

Farmakoterapeutická skupina	Účinná látka	Komerční název LP, příklady*
Tetracykliny	doxycyklin	Doxybene, Deoxymykoin
Fluorochinolony	norfloxacin	Gyralblock, Nolicin
	ciprofloxacin	Ciplox, Ciphin, Ciprinol
	levofloxacin	Tavanic
	ofloxacin	Ofloxin, Zanocin
	moxifloxacin	Avelox
Cefalosporiny	cefotaxim	Sefotak, Taximed
	ceftazidim	Fortum
Antituberkulotika	isoniazid	Nidrazid
Sulfonamidy	trimethoprim/sulfamethoxazol	Biseptol, Cotrimoxazol
	sulfasalazin	Salazopyrin
Antimykotika	vorikonazol	Vfend, Vopregin
	itraconazol	Prokanazol
Antivirotika	efavirenz	Atripla, Storcin, Sustiva

*V případě tří a více registrovaných obchodovaných léčiv byly firemní názvy léčiv vybrány náhodně jako příklady. Uvádíme pouze látky, které jsou v současnosti k dispozici na českém trhu.

to nejčastěji nesteroidní antiflogistika (NSAID), přičemž nejlépe byly popsány fototoxické a fotoalergické reakce u ketoprofenu, který je proto v Evropské unii aktuálně dostupný pouze na lékařský předpis (5). Dle konvence četnosti lze tyto reakce klasifikovat jako vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$). Studie porovnávající fotosenzibilizační potenciál jednotlivých zástupců NSAID zatím chybí. Nežádoucí kožní reakce byly popsány také u acikloviru, hydrokortizonu a erytromycinu. Ostražitost se ale doporučuje nejen při kožní aplikaci léčiv, ale i celé řady jiných látek, např. přípravků obsahujících kamenouhelný dehet, některých barviv včetně genciánové violeti nebo antiseptik obsahujících tetrachlorsalicylanilid, triklosan, hexachlorofen, fentichlor nebo chlorhexidin. S triklosanem je možné se setkat v antibakteriálních mýdlech a čisticích prostředcích, chlorhexidin je pak součástí nejen přípravků k ošetření ústní dutiny, ale i krémů (např. Excipial krém, Bepanthen Plus). Kamenouhelný dehet společně s UVA zářením může způsobit fotosenzitivní reakci, naopak v kombinaci s UVB zářením je zvýšen jeho terapeutický efekt a je využíváno cílené ozařování po aplikaci dehtu při léčbě např. atopického ekzému či lupénky.

Bez rizika není ani fytotherapie, zejména rostliny čeledi miříkovité (např. boševník, andělíka, karotka, celer, petržel, pastinák...) a čeledi routovité (citrusy, bergamot...) jsou bohaté na psoraleny, které zcitlivují kůži na sluneční záření nejen lokálně, ale i perorální aplikací. V tomto kontextu je zapotřebí zdůraznit riziko v souvislosti s používáním solárií. Paradoxně některé opalovací krémy mohou u predisponovaných osob navodit fotosenzitivní reakci, a to zejména ty obsahující chemické filtry, tj. benzofenony, cinnamáty, či kyselinu paraaminobenzoovou (6). Pacient by měl být rovněž srozuměn s nevhodností slunění v místě aplikace léčivé transdermální náplasti.

Systémově podávaná léčiva s fotosenzibilizačním potenciálem

Přehled antimikrobiálních léčiv s fotosenzibilizačním potenciálem po systémovém podání je uveden v tab. 2. Z antibiotik bývají fotosenzitivní reakce nejčastěji hlášeny po podání tetracyklinů, fluorochinolonů a sulfonamidů (7). V rámci fluorochinolonů lze potenciální riziko fototoxicity seřadit od nejvyššího po nejnižší: ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin

a moxifloxacin (8), přičemž nežádoucí reakce po ciprofloxacinu jsou klasifikovány jako vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a ofloxacinu jako velmi vzácné ($< 1/10000$). Reakce po antimykotikách se objevují zejména u dlouhodobě léčených imunosuprimovaných pacientů, u nichž může vést až ke vzniku karcinomu a melanomu kůže (9).

Seznam léčiv z ostatních farmakoterapeutických skupin je uveden v tab. 3 (10–14). Již stažený zástupce NSAID, benoxaprofen, vedl k fototoxickým reakcím dokonce u 50% uživatelů. Ibuprofen je zpravidla považován z hlediska fototoxicity za bezpečný lék, nicméně několik kazuistických sdělení bylo publikováno i u této látky a udávaná četnost je v kategorii méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Fotosenzitivita amiodaronu je uváděna jako velmi častý nežádoucí účinek ($\geq 1/10$). Kvůli velkému distribučnímu objemu a dlouhému biologickému poločasu může zvýšená citlivost pacienta na sluneční záření přetrvávat dokonce měsíce až roky (16). Z léčiv ovlivňujících centrální nervovou soustavu je zapotřebí věnovat pozornost zejména fenothiazinům, kde je téměř u každého zástupce popsán fototoxický potenciál (17). Nežádoucí kožní reakce byly popisovány rovněž po klopidogrelu, flutamidu, hormonálních přípravcích a některých perorálních antidiabetických na bázi sulfonylurey. Fotosenzitivita cytostatických léčiv již přesahuje rozsah našeho článku, za zmínku však stojí, že se velmi často vyskytuje u biologických léčiv vandetanibu a vemurafenibu (18). Fototoxické reakce po perorálním podání nemusejí navodit vždy jen léčiva, byly popsány reakce i po požití umělých sladidel, konkrétně po sacharinu a cyklamátu.

Léčba fotodermatitid

Pakliže se u pacienta vyskytne fototoxická či fotoalergická reakce, je zapotřebí odstranit vyvolávající agens, ať už se jedná o následek užití lokálního či systémově podaného léčiva. Při výskytu závažných reakcí se podávají systémově kortikoidy, případně antihistaminika. V lehčích případech postačí symptomatická topická léčba. Mohou se uplatnit studené obklady, přípravky s propolisem, případně dermatologika obsahující kortikoidy. Pacient by se měl vždy chránit proti slunečnímu záření, a to použitím kombinace ochranných oděvů, brýlí a opalovacích krémů. Zvýšená citlivost pokožky může přetrvávat i několik týdnů po odstranění vyvolávajícího agens,

ochranná opatření by měla být tedy dlouhodobějšího rázu (19).

Závěrem

V článku jsou uvedeny pouze látky, u nichž byly tyto nežádoucí reakce publikovány. Tito zástupci nemusí nutně představovat látky s největším fototoxickým potenciálem dané terapeutické skupiny, ale máme o jejich riziku fototoxicity nejvíce informací, což může být dáno např. délkou doby jejich používání v klinické praxi. Informace o četnosti nežádoucích fotosenzitivních reakcí nejsou u všech přípravků známé, u většiny látek se fotosenzitivita projeví pouze u malého procenta pacientů.

Práce byla podpořena projektem Karlovy Univerzity Progres Q25.

LITERATURA

- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002; 25(5): 345–372.
- Zuba EB, Koronowska S, Osmola-Mańkowska A, Jenerowicz D. Drug-induced Photosensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016; 24(1): 55–64.
- Onoue S, Seto Y, Sato H, Nishida H, Hirota M, Ashikaga T, Api AM, Basketter D, Tokura Y. Chemical photoallergy: photobiological chemical mechanisms, classification, and risk assessments. *J Dermatol Sci.* 2017; 85(1): 4–11.
- European Medicines Agency. ICH guideline S10. Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/752211/2012. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136404.pdf.
- Cazzaniga S, Naldi L, Lecchi S, Kürzinger ML, Auclert L, Gori M, Chosidow O, Hercogova J. A pilot study on the incidence of severe photosensitivity reactions leading to hospitalization linked to topical ketoprofen and other medications in selected European regions. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4(3): e00225.
- Monteiro A F, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016; 34(5): 571–581.
- Wlodek C, Narayan S. A reminder about photo-onycholysis induced by tetracycline, and the first report of a case induced by lymecycline. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39(6): 746–747.
- de Guidi G, Bracchitta G, Catalfo A. Photosensitization reactions of fluoroquinolones and their biological consequences. *Photochem Photobiol.* 2011; 87(6): 1214–1229.
- Barbosa NS, Wetter DA. Bullous phototoxicity from voriconazole. *J Emerg Med.* 2014; 46(3): e83–84.
- Sommer M, Trautmann A, Stoevesandt J. Relief of photoallergy: atorvastatin replacing simvastatin. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(2): 138–140.
- Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados, M. T. and Toribio, J. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4): 359–366.
- Bakkour W, Haylett AK, Gibbs NK, Chalmers RJ, Rhodes LE. Photodistributed telangiectasia induced by calcium channel blockers: case report and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013; 29(5): 272–275.

Tab. 3. Systémově podávaná ostatní léčiva s fotosenzibilizačním potenciálem

Farmakoterapeutická skupina	Účinná látka	Komerční název LP, příklady*
Nesteroidní antiflogistika (NSAID)	naproxen	Emoxen, Nalgesin
	ibuprofen	Ibalgin, Ibumax atd.
	ketoprofen	Ketonal
	kyselina tiaprofenová	Surgam
	piroxikam	Flamexin, Hotemin
	diklofenak	Dicloream, Dolmina, Uno, Veral, Voltaren
	aceklofenak	Biofenac
Diuretika	hydrochlorothiazid	Accuzide, Loradur, Moduretic
	indapamid	Indap, Rawel SR
	furosemid	Furon, Furorese
ACEI	kaptopril	Tensiomin
	ramipril	Amprilan, Piramil
	enalapril	Enap, Berlipril
Sartany	valsartan	Blessin, Kylotan
Blokátory kalciového kanálu	amlodipin	Agen, Amloratio, Hipres
	nifedipin	Cordipin
	diltiazem	Diacordin
Centrální antihypertenziva	rilmidenin	Tenaxum
	methyldopa	Dopegyt
Antiarytmika	amiodaron	Cordarone, Sedacoron, Rivodaron
	dronedaron	Multaq
Statiny	atorvastatin	Atoris, Sortis, Tulip
	simvastatin	Simgal, Vasilip, Zocor
Fibráty	fenofibrát	Fenofix, Lipanthy, Suprelip
Antipsychotika	chlorpromazin	Plegomazin
	flufenazin	Afluditen
	flupentixol	Fluanxol
	olanzapin	Zyprexa, Zolafren, Nykob
Tricyklická antidepressiva	amitryptilin	Amitriptylin-slovakofarma
	imipramin	Melipramin
	klomipramin	Anafranil
SSRI/SNRI	escitalopram	Ciprexal, Elicea, Itakem
	citalopram	Citalec, Seropram
	paroxetin	Remood, Seroxat
	fluvoxamin	Fevarin
	fluoxetin	Deprex, Prozac
	sertralin	Asentra, Zoloft
Anxiolytika	alprazolam	Neurol, Xanax
	chlordiazepoxid	Elenium
PAD	glibenklamid	Maninil, Glibomet
Antikonvulziva	fenytoin	Epilan D Gerot

*V případě tří a více registrovaných obchodovaných léčiv byly firemní názvy léčiv vybrány náhodně jako příklady. Uvádíme pouze látky, které jsou v současnosti k dispozici na českém trhu.

12. Bakkour W, Haylett AK, Gibbs NK, Chalmers RJ, Rhodes LE. Photodistributed telangiectasia induced by calcium channel blockers: case report and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013; 29(5): 272–275.
13. Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(5): 621–622.
14. Isaacs T, Ngwanya MR, Dlamini S, Lehloenyana RJ. Annular erythema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of five consecutive cases. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(12): 2871–2874.
15. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior D A. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 2369–2372.

16. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. *Drug Saf.* 1996; 14(4): 252–259.
17. Goldstein J, Patel AB, Curry JL, Subbiah V, Piha-Paul S. Photoallergic reaction in a patient receiving vandetanib for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report. *BMC Dermatol.* 2015; 15: 2.
18. Gozali MV, Zhou BR, Luo D. Update on treatment of photodermatosis. *Dermatol Online J.* 2016; 22(2).