

Kožne nuspojave fotoosjetljivosti na lijekove

Baričević, Martina; Juretić, Marina; Macolić Šarinić, Viola; Banovac, Marin; Pepić, Ivan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 489 - 494**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:342413>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-09-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kožne nuspojave fotoosjetljivosti na lijekove

MARTINA BARIČEVIĆ¹, MARINA JURETIĆ¹, VIOLA MACOLIĆ ŠARINIĆ²,
MARIN BANOVAČ², IVAN PEPIĆ¹

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku tehnologiju, Zagreb, Hrvatska

²Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb, Hrvatska

UVOD

Farmakoterapija zahtijeva topikalnu i/ili sistemska primjenu lijekova tijekom određenog vremenskog razdoblja. Tijekom terapije bolesnik je često izložen sunčevom i/ili umjetnom izvoru ultraljubičastog/vidljivog zračenja. Primjena određenih lijekova uz istodobnu izloženost takvom zračenju može rezultirati nuspojavama fotoosjetljivosti kože (1, 2). Primjena fotosenzibilizirajućeg lijeka bez izloženosti ultraljubičastom/vidljivom zračenju nije dovoljna za razvoj nuspojava fotoosjetljivosti (3, 4). Reakcije fotoosjetljivosti mogu se javiti pri izlaganju UVA i UVB zračenju, premda se češće javljaju kao posljedica izloženosti UVA dijelu spektra koje prodire dublje u kožu. Nuspojave fotoosjetljivosti javljaju se u bolesnika različite dobi, ali su puno češće u odraslih nego kod djece. Stupanj fotoosjetljivosti varira među pojedincima. Različiti čimbenici utječu na značajke reakcija fotoosjetljivosti. Primjerice, doza i način primjene lijeka; količina, spektar i prodiranje zračenja u kožu; debljina rožnatog sloja, pigmentacija i status imunološkog sustava bolesnika (npr. nuspojave fotoosjetljivosti češće se javljaju u bolesnika narušenog imunološkog sustava). Nuspojave fotoosjetljivosti mogu varirati od blagih do kroničnih ovisno o osjetljivosti pojedinca. Lokalizirane kožne nuspojave ukazuju na topikalno primijenjeni fotosenzibilizirajući lijek, dok nuspojave koje zahvaćaju relativno veliku površinu kože upućuju na sistemski primijenjeni fotosenzibilizirajući lijek (2).

Fototoksične reakcije na ksenobiotike

Nuspojave fototoksičnosti javljaju se na izloženim dijelovima kože, a što najčešće obuhvaća lice, vrat i ruke. Takve nuspojave najčešće se manifestiraju u obliku jake sunčeve opekline, a prisutne su u bolesnika koji su primili kritičnu dozu fotosenzibilizirajućeg lijeka u kombinaciji s kritičnim intenzitetom UV zračenja. Lijekovi s rezonantnom dvostrukom vezom ili aromatskim prstenom u strukturi molekule izraženog su potencijala uzrokovanja fototoksičnih reakcija. Tako primjerice sulfonamidi,

tetraciklini, fenotiazini, amiodaron i brojni drugi lijekovi mogu uzrokovati nuspojave fototoksičnosti. Zračenje valnih duljina UVA dijela spektra aktivira većinu fotosenzibilizirajućih lijekova, dok samo neke lijekove aktivira zračenje valnih duljina UVB dijela i vidljive svjetlosti (4). Mehanizam oštećenja stanica kože je vrlo složen i uključuje brojne procese. Apsorpcijom i prijenosom energije UV zračenja mijenja se molekula lijeka najčešće mehanizmima izomerizacije, pucanja dvostrukih veza ili oksidacije. Međudjelovanjem UV zračenja i fotosjetljive molekule, a u prisutnosti kisika, mogu nastati slobodni radikali. Produkti nastali takvim mehanizmima oštećuju lipide staničnih membrana, aminokiseline proteina i dušične baze nukleinskih kiselina. U slučajevima u kojima su zasićeni različiti enzimski i ne-enzimski zaštitni stanični mehanizmi, štetni produkti nastali fotoaktivacijom lijeka oštećuju stanice kože i potiču stvaranje posrednika upale (primjerice, prostaglandina, citokina, kemokina) što u konačnici rezultira oštećenjem kože (4, 5).

Pobuđeni fotosenzibilizirajući lijekovi djeluju fototoksično na biološke molekule brojnim mehanizmima. Jedan od mehanizama uključuje stvaranje singleta kisika, koji sudjeluje u oksidaciji lipida i proteina membrane te izaziva oštećenje DNA, prijenosom energije iz pobuđenog tripletnog stanja na molekulu kisika. Sljedeći mehanizmi uključuju prijenos elektrona ili vodika što je osnova za izravno oštećenje biomolekula preko slobodnih radikala ili se u prisutnosti kisika mogu razviti vrlo reaktivni peroksil- i/ili hidroksil-radikali posredstvom kojih se oštećuju DNA i biomolekule. Posljednji mehanizam uključuje pregradnju superoksidnog anionskog radikala do vodikovog peroksida i njegovu redukciju do hidroksil-radikala. Reakcije posredovane slobodnim radikalima nazivaju se reakcije tipa I, dok se one posredovane kisikom nazivaju reakcijama tipa II. Oba tipa reakcija odvijaju se istodobno i teško je razaznati učinke pojedinačnih reakcija. Dodatni mehanizam fototoksičnih reakcija obuhvaća kovalentno vezanje fotosjetljive tvari i biomolekule pri čemu nastaje citotoksični produkt. Razgradnjom fotosenzibilizirajućeg lijeka mogu nastati i alergeni produkti (1).

Klinička slika fototoksičnih reakcija

Fototoksična reakcija javlja se nekoliko minuta do nekoliko sati nakon izlaganja suncu (4). Intenzitet joj se povećava ovisno o dozi fotosenzibilizirajućeg lijeka, a simptomi dosežu svoj vrhunac 24 do 48 sati od prvotne izloženosti. Kliničko poboljšanje javlja se 48 do 96 sati od pojave prvih simptoma (2). Značajno kliničko obilježje fototoksične reakcije je pojava simptoma isključivo na dijelovima kože izloženih suncu. Učestalost fototoksičnih reakcija je veća od učestalosti fotoalergijskih reakcija. Akutna reakcija započinje edemima, eritemima i pojavom jake sunčeve opekline, a u težim su slučajevima prisutni mjehuri i bule. Oštećenja kože zacjeljuju uz sekundarnu hiperpigmentaciju koja nestaje za nekoliko tjedana do mjeseci. Kroničnu fototoksičnu reakciju karakterizira jaka sunčeva opekline, a nadražaj na svrbež fotooštećenog područja uzrokuje lihenifikaciju (2).

Berloque dermatitis temelji se na fototoksičnom učinku različitih kozmetičkih pripravaka. U većini opisanih slučajeva radi se o kozmetičkim pripravcima za njegu

kože poslije brijanja koji sadrže fototoksične tvari. Oštećenja kože pojavljuju se na izložene dijelovima tijela (najčešće lice, vrat i dekolte) u obliku eritema, otekline, mjehurića i bula s hiperpigmentacijom koja zaostaje duže vrijeme (4).

Fitodermatitis je oblik fototoksične reakcije koji se javlja nakon kontakta s određenim biljkama. Najčešće biljne fototoksične tvari su furanokumarini koji međudjelovanjem s UVA zračenjem uzrokuju akutnu buloznu reakciju s eritemom i postinflamatornom hiperpigmentacijom (4).

Fotoalergijske reakcije na ksenobiotike

Fotoalergijske reakcije su manje česte u odnosu na fototoksične reakcije. Javljaju se u bolesnika koji su istodobno izloženi UV zračenju i fotoalergijskom lijeku (2, 4). Kritična doza lijeka s fotoalergijskim potencijalom i UV zračenja koji će uzrokovati fotoalergijsku reakciju je značajno manja u odnosu na znatno veće kritične doze potrebne za fototoksične reakcije (6). Osnovne značajke i različitosti fototoksičnih i fotoalergijskih reakcija prikazane su tablicom 1. Fotoalergijske reakcije mogu nastati i lokalnom i sustavnom primjenom lijeka (4). Rezultat su odgovora imunološkog sustava i zahtijevaju početno senzibilizacijsko razdoblje. Akutna, subakutna i kronična erupcija javlja se 24 do 48 sati od ponovnog izlaganja suncu ili lijeku, a u nekih ljudi se može javiti i do 14 dana od izlaganja. Erupcija se opaža kao papulovezikularni, ekcematozni osip koji svrbi (3). Za razliku od fototoksične reakcije, fotoalergijska reakcija se ne javlja pri prvom kontaktu s lijekom s fotoalergijskim potencijalom. Nakon prvotnog izlaganja određenom fotoalergenu slijedi razdoblje inkubacije tijekom kojeg se razvija imunološka memorija, a fotoalergijska reakcija javlja se tek pri ponovnom kontaktu s fotoalergijskim lijekom. Međutim, ako se bolesnik prethodno senzibilizirao molekulom slične strukture, fotoalergijska se reakcija može razviti već pri prvom kontaktu s fotoalergijskom molekulom. Primjerice, bolesnici koji su alergični na tiosalicilatnu kiselinu razvit će fotoalergijsku reakciju na piroksikam već pri prvoj primjeni jer se piroksikam razgrađuje na molekulu koja je strukturno i antigen-ski slična tiosalicilatnoj kiselini (2, 5). Fotoalergijske reakcije obično zahvaćaju područja kože koja su izravno izložena sunčevom zračenju, a u težim slučajevima mogu zahvatiti i neizložene dijelove kože. Osobe koje su razvile fotoalergijsku reakciju na određeni lijek trebale bi njegovu primjenu u potpunosti izbjevati (3).

Mehanizam fotoalergijske reakcije je stanično posredovan hiperosjetljivi odgovor tipa IV. Međudjelovanje UV zračenja i lijeka ili njegovog metabolita u koži potiče stvaranje produkata koji se ponašaju kao hapteni (antigeni). Vežanjem lijeka za proteine u koži nastaje hapten-protein kompleks (1). Reakcija se dalje nastavlja kao stanično posredovani imuni odgovor. Langerhansove i druge antigen prezentirajuće stanice vežu fotoalergen i migriraju u najbliži limfni čvor. U limfnom čvoru nailaze na T-stanice koje sadrže antigen specifične receptore na površini stanične membrane. Upala kože javlja se nakon aktivacije i proliferacije T-stanica koje migriraju na mjesto primjene/odlaganja fotoalergena, oslobađanja limfokina, aktivacije mastocita i povećanja ekspresije citokina (2, 4).

Klinička slika fotoalergijskih reakcija

Fotoalergijske reakcije na lijekove nastaju na izloženim dijelovima kože, a mogu se širiti i na ostala područja. S obzirom na način primjene lijeka fotoalergijska reakcija može biti medikamentni egzantem različitog tipa ili fotokontaktne alergijske dermatitis. Akutni fotokontaktne alergijski dermatitis karakterizira eritem, vezikule, papule, kruste i svrbež. Kronični fotokontaktne alergijski dermatitis nastaje kada je izloženost alergenu dugotrajna, a karakterizira ga lihenifikacija, ljuskanje i svrbež. Hiperpigmentacije nisu obilježje fotoalergijskih reakcija. Histološki nalaz u fotoalergijskih reakcija odgovara kontaktnom dermatitisu, a obilježava ga epidermalna spongioza i dermalni perivaskularni limfocitni infiltrat. Ipak, nalaz nekrotičnih keratinocita upućuje više na fotoalergijsku reakciju, nego na alergijski kontaktni dermatitis (6). Fotoalergijske reakcije se češće javljaju u muškaraca nego u žena (4).

Razlike fototoksičnih i fotoalergijskih reakcija

Tablica 1. Osnovne značajke i različitosti fototoksičnih i fotoalergijskih reakcija (7).

Svojstvo	Fototoksična reakcija	Fotoalergijska reakcija
Učestalost	Veća učestalost	Manja učestalost
Kritična doza	Veća	Manja
Mehanizam	Ne-imunološka reakcija, zračenjem aktivirane sastavnice membrane i DNA	Stanično posredovan imunološki odgovor (tip IV) na sastavnice aktivirane zračenjem
Početna reakcija nakon izlaganja lijeku i zračenju	Minute do sati	24 – 72 sata
Raspodjela	Samo izložena područja kože	Izložena područja kože; moguće širenje i na neizložena područja
Kliničke značajke	Jaka sunčeva opekline	Dermatitis, fotoalergijska sistemska erupcija

Tablica 2. Klinička obilježja fotoosjetljivosti (5).

Prevladava u fototoksičnim reakcijama	Prevladava u fotoalergijskim reakcijama
Jaka sunčeva opekline	Urtikarija na izloženim područjima
Pseudoporfirija	Akutni ili subakutni ekcem
Fotooniholiza	Heilitis
Hiperpigmentacija	Promjene slične <i>erythema multiforme</i>
Hipopigmentacija (lezije slične vitiligu)	Lihenoidne erupcije
Teleangiektazija Purpura	Subakutni ili akutni <i>lupus erythematosus</i>
Aktiničke keratoze Karcinom pločastih stanica	Reakcije slične pelagri

Interakcije fotosenzibilizirajućih lijekova i pripravaka za zaštitu od sunca

Primjena pripravaka za zaštitu od sunca, uz zaštitu kože od sunčevog zračenja odjećom, preporučena je preventivna mjera pri primjeni fotosenzibilizirajućih lijekova s ciljem smanjenja rizika od pojave nuspojave fotoosjetljivosti. Međutim, pojedine sastavnice pripravaka za zaštitu od sunca pri istodobnoj primjeni pojedinih lijekova mogu određenim mehanizmima ko-senzibilizacije povećati ujedno rizik od pojave fotoosjetljivih reakcija. Tako je, primjerice, u novije vrijeme lijekovima za topikalnu primjenu koji sadrže ketoprofen (Ketonal® 5 % krema, KetoGel® 2,5 % gel, Keto-spray® 10 %, Fastum® Gel) promijenjen način izdavanja iz statusa bezreceptnog lijeka u lijek koji se izdaje na recept u ljekarni. Naime, promjena statusa izdavanja takvih lijekova jedna je od mjera minimalizacije rizika razvoja ozbiljnih fotoalergijskih reakcija pri topikalnoj primjeni ketoprofena i rizika ko-senzibilizacije pri istodobnoj primjeni kozmetičkih pripravaka za zaštitu od sunca koji sadrže oktokrilen. Ove su mjere usvojene u Europskoj Uniji odlukom Europske komisije kojom je prihvaćeno mišljenje Povjerenstva za humane lijekove Europske Agencije za lijekove (*Committee for Medicinal Product for Human Use*, CHMP). Zaključak je CHMP-a da su fotoalergijske reakcije na topikalne lijekove koji sadrže ketoprofen značajne nuspojave, ali da omjer koristi i rizika upotrebe takvih lijekova i dalje ostaje povoljan (8).

UMJESTO ZAKLJUČKA

Tablice 1.–6. Dodatka I pregledno prikazuju rezultate istraživanja lijekova koji uzrokuju nuspojave fotoosjetljivosti. Tablice su izrađene pretraživanjem baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA), a korištenjem Registra lijekova u Hrvatskoj 2014. Lijekovi su razvrstani u skupine ovisno o učestalosti uzrokovanja kožnih nuspojave fotoosjetljivosti: vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika), česte (javljaju se u manje od 1 na 10 bolesnika, ali u više od 1 na 100 bolesnika), manje česte (javljaju se u manje od 1 na 100 bolesnika, ali u više od 1 na 1000 bolesnika), rijetke (javljaju se u manje od 1 na 1000 bolesnika, ali u više od 1 na 10 000 bolesnika), vrlo rijetke (javljaju se u manje od 1 na 10 000 bolesnika), nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka). Većina lijekova u čijem je Sažetku opisa svojstava lijeka navedena nuspojave fotoosjetljivosti izdaje se uz liječnički recept, dok je značajno manji broj fotosenzibilizirajućih lijekova koji se izdaju bez liječničkog recepta. Često se u Sažetku opisa svojstava lijeka u okviru nuspojave kože i potkožnog tkiva navode nuspojave fotoosjetljivosti kao glavni problem, ali nije navedeno na koji se način takve nuspojave manifestiraju na koži. Savjetovanjem bolesnika zdravstveni djelatnici mogu pridonijeti smanjenju učestalosti nuspojave fotoosjetljivosti uslijed primjene lijekova.

Photosensitivity as drug-induced adverse skin reactions

by M. Baričević, M. Juretić, V. Macolić Šarinić, M. Banovac, I. Pepić

Abstract

Treatment of various diseases requires occasional use of systemic or topical medications during a specified time period. Often drug treatment coincides with exposure to electromagnetic radiation that may come from different types of sources such as the sun or an artificial source of ultraviolet radiation. Such an occurrence could lead to the emergence of unexpected effects that can range from mild rash to severe skin lesions. Photosensitivity is a harmful skin reaction that occurs when a particular chemical substance or drug is administered locally or systemically at a time when a person is exposed to ultraviolet or visible radiation. Photoactivated drug or other chemical substances can cause phototoxic or photoallergic reactions. Photoallergic reactions are a cell-mediated immune response to an agent activated by light, whereas the phototoxic reactions occur because of the damaging effects of light-activated compounds on cell components. Phototoxic reactions occur in the form of acute dermatitis characterized by edema, erythema, blistering and secondary hyperpigmentation, while photoallergic reactions, depending on the method of administration, may be different types of medicamentous exanthema or allergic photocontact dermatitis. (*University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry; Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia*)

Literatura – References

1. Quintero B, Miranda MA. Mechanisms of photosensitization induced by drugs: A general survey. *Ars Pharm*, 2000; 41: 27–46.
2. Dubakienė R, Kuprienė M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina (Kaunas)*, 2006; 42: 619–624.
3. Zammit ML. Photosensitivity: Light, sun and pharmacy. *J Malta Coll Pharm Pract*, 2010; 16: 12–17.
4. Lugović L, Šitum M, Ožanić-Bulić S, Sjerobabski-Masneć I. Phototoxic and Photoallergic Skin Reactions. *Coll Antropol*, 2007; 31: 63–67.
5. Gonçalo M. Phototoxic and Photoallergic Reactions. U: Contact Dermatitis. Johansen JD, Frosch JP, Lepoittevin JP, urednici, New York, Springer Berlin Heidelberg, 2011; 361–376.
6. Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J. Fotoalergijske reakcije na lijekove. *Acta Med Croatica*, 2011; 65: 107–110.
7. Schoonen WM, et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 588–596.
8. <http://www.halmed.hr/?ln=hr&cw=novosti&d=2011&id=482>

Primljeno 11. srpnja 2014.

Dodatak I s tablicama tiskan je zasebno i prilog je ovom broju Farm. glasnika