



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2021, 3, 18-27
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

ZJAWISKO FOTONADWRAŻLIWOŚCI - ISTOTNE DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE POWSZECHNIE STOSOWANYCH LEKÓW

Angelika Lis¹, Katarzyna Wyszomierska¹, Katarzyna Znajdek^{1*}, Łukasz Szeleszczuk²,
Monika Zielińska-Pisklak³

¹Studenckie Kółko Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

²Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Banacha 1, 02-097 Warszawa

³Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autorka korespondująca, e-mail: znajdek.katarzyna@gmail.com

Otrzymano 26.03.2020, zaakceptowany 11.05.2021, zamieszczony 31.05.2021

STRESZCZENIE

Fotonadwrażliwość indukowana lekami to niepożądane działanie środków leczniczych podanych miejscowo lub ogólnoustrojowo, wywołane ekspozycją na promieniowanie UVA, UVB oraz światło widzialne. Stanowi ok. 8% reakcji skórnych na leki. Może być efektem fototoksyczności, gdy następuje fotoaktywacja substancji leczniczej lub jej metabolitu w skórze, skutkująca powstaniem fotoproduktu lub reaktywnych form tlenu (RFT), albo stanowić następstwo fotoalergii - opóźnionej reakcji nadwrażliwości typu IV na fotoprodukt. Występowanie tych zjawisk jest zależne od budowy cząsteczki oraz właściwości fizycznych i chemicznych ksenobiotyku. Wiele substancji leczniczych ma potencjał do wywoływania fotonadwrażliwości, m.in. leki przeciwdrobnoustrojowe (doksycyklina, tetracyklina, izoniazyd), leki przeciwgrzybicze (worykonazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (naproksen, ketoprofen, piroksydam), leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego (amiodaron, hydrochlorotiazyd), leki przeciwpsychotyczne (chlorpromazyna, tiorydazyna), furanokumaryny (pochodne psoralenu), a także substancje roślinne, takie jak ziele dziurawca. Diagnostyka fotonadwrażliwości opiera się na wykonaniu fototestu. Zapobieganie temu zjawisku obejmuje unikanie ekspozycji na słońce oraz stosowanie ochrony przeciwsłonecznej, zaś leczenie skupia się na łagodzeniu objawów i podawaniu leków przeciwwzpalnych w przypadku fotoalergii.

SŁOWA KLUCZOWE: fotonadwrażliwość wywołana lekami, fototoksyczność, fotoalergia.

ABSTRACT

PHOTOSENSITIVITY PHENOMENON - A SIGNIFICANT ADVERSE EFFECT OF COMMONLY USED DRUGS

Drug-induced photosensitivity is an adverse effect of topically or systemically administered therapeutic substances caused by exposure to UVA, UVB, and visible light. It accounts for 8% of skin reactions to medications. It may occur as an effect of phototoxicity, when photoactivation of a drug or its metabolite in the skin results in the formation of a photoproduct or reactive oxygen species (ROS) or be a consequence of photoallergy - delayed type IV hypersensitivity reaction to the photoproduct. The occurrence of these phenomena depends on the structure of the molecule and physical and chemical properties of a xenobiotic. Many drugs have the potential to cause photosensitivity, including antimicrobial medications (doxycycline, tetracycline, isoniazid), antifungal drugs (voriconazole), non-steroidal anti-inflammatory drugs (naproxen, ketoprofen, piroxicam), medicines used in cardiovascular diseases (amiodarone, hydrochlorothiazide), antipsychotics (chlorpromazine, thioridazine), furanocoumarins (psoralen derivatives) as well as plant substances such as St. John's wort. Diagnosis of photosensitivity is based on a phototest. Prevention of phototoxicity and photoallergy includes avoiding sun exposure and the use of sunscreens, while treatment focuses on symptoms' alleviation and administration of anti-inflammatory drugs in the case of photoallergy.

KEYWORDS: drug-induced photosensitivity, phototoxicity, photoallergy.

1. Wprowadzenie

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) to fala elektromagnetyczna klasyfikowana według długości. Promieniowanie ultrafioletowe C (UVC) odpowiada długości fali w zakresie 100-280 nm, jest absorbowane całkowicie przez warstwę ozonową i nie dociera do powierzchni ziemi. Ultrafiolet A (UVA) dzieli się na UVAI (340-380 nm) i UVAIL (315-340 nm). Z powodu bliskości zakresu długości fal UVAIL jest w swoich właściwościach podobne do ultrafioletu B (UVB) o zakresie

280-315 nm. Głębokość wnikania promieniowania UV do wnętrza skóry zależy od długości fali - im dłuższa, tym łatwiej promieniowanie penetruje do głębszych warstw skóry. UVA łatwo dociera do warstwy siatkowatej skóry właściwej, UVB jest absorbowane przez naskórek i dociera w niewielkim stopniu do warstwy brodawkowatej. Pomimo, że jedynie od 2% do 3% promieniowania UV emitowanego przez słońce dociera do powierzchni ziemi, dobrze znane są fizjologiczne oraz patologiczne skórne skutki narażenia na nie [1,2].

Skórne reakcje fotonadwrażliwości to częsty przypadek działań niepożądanych wywoływanych przez leki. Występują głównie w odpowiedzi na UVA, są jednak znane przypadki reakcji skórnych po ekspozycji na UVB, a także światło widzialne [3,4]. UVA stanowi 95% promieniowania ultrafioletowego docierającego do powierzchni ziemi, a jego nasilenie jest stałe w ciągu roku, dlatego zjawisko fotonadwrażliwości występuje nie tylko latem. Promieniowanie przenika przez chmury, szyby i oddziałuje na skórę człowieka, nawet gdy ten znajduje się w zamkniętym pomieszczeniu. Ze względu na dużą częstość występowania nowotworów skóry konieczne jest podniesienie świadomości na temat interakcji światła słonecznego z lekami i innymi ksenobiotykami w ludzkim ciele. Negatywne objawy skórne, które wynikają z połączenia ekspozycji na światło słoneczne ze stosowaniem określonych leków, są podobne do poparzeń słonecznych i należy je traktować jako dodatkowy czynnik predestynujący do wystąpienia nowotworów skóry [5]. Szacuje się, że zmiany dermatologiczne związane ze zwiększeniem wrażliwości na światło stanowią ok. 8% wszystkich reakcji skórnych na leki [6,7].

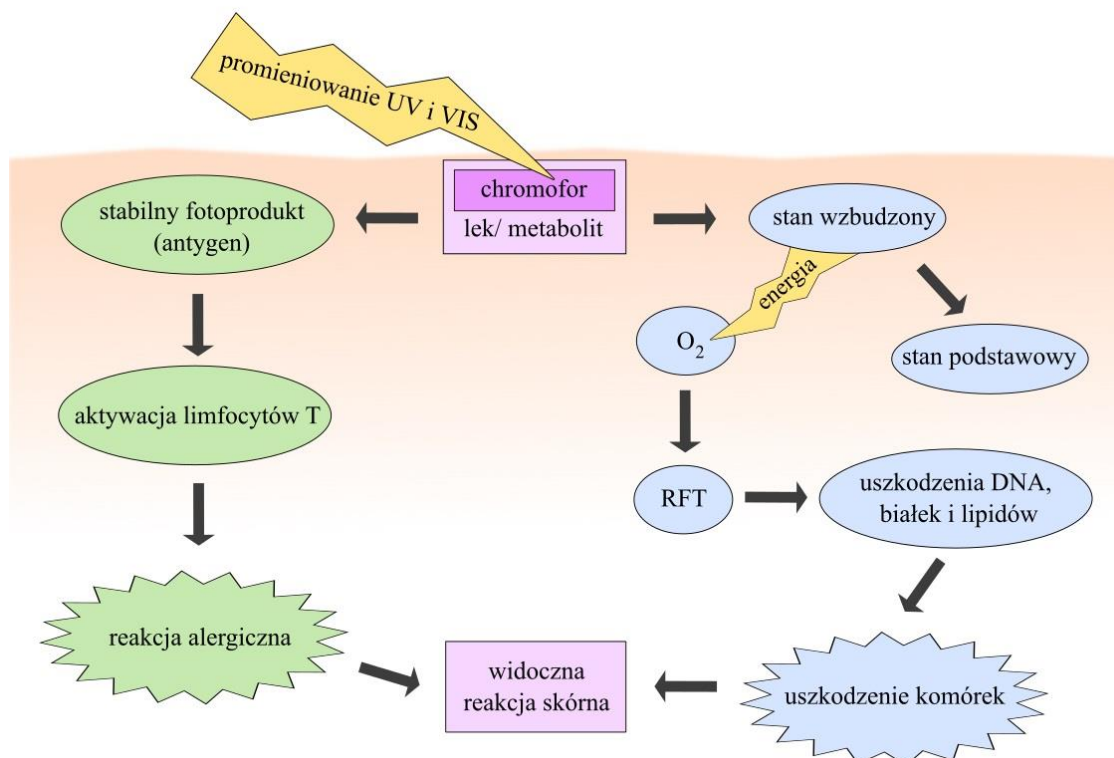
2. Mechanizmy reakcji fotonadwrażliwości

Warunkiem wystąpienia reakcji fotonadwrażliwości jest obecność substancji leczniczej lub jednego z metabolitów substancji leczniczej w skórze w momencie ekspozycji na promieniowanie. Ponadto lek lub jego metabolity muszą być zdolne do pochłaniania promieniowania [5]. Leki wywołujące wspomnianą reakcję zawierają w swojej strukturze chromofory, zdolne do absorpcji fotonów. Są aktywowane

pod wpływem ekspozycji na promieniowanie słoneczne i przechodzą przez szereg reakcji chemicznych w organizmie (ryc. 1). Struktura chemiczna chromoforu determinuje długość pochłanianych przez niego fal. W zależności od dalszego mechanizmu patofizjologicznego promieniowanie to może powodować bezpośrednie uszkodzenie komórek (mówimy wtedy o fototoksyczności), bądź reakcję alergiczną z udziałem limfocytów T (określaną jako fotoalergia) [6,8].

2.1. Fototoksyczność

Pojawienie się reakcji fototoksyczności można przewidzieć, gdy w cząsteczce leku obecna jest struktura określana jako foto-toksofor. Foto-toksofory to fragmenty zawierające fotolabilne grupy funkcyjne, takie jak nienasycone wiązania C-H, atom halogenu połączony z pierścieniem aromatycznym oraz grupy funkcyjne stabilizujące rodniki, takie jak grupa nitrowa, karbonylowa, azowa i benzylowa [9]. Energia pochodząca z promieniowania słonecznego pochłonięta przez ksenobiotyki powoduje przejście elektronów ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego. Stan singletowy lub trypletowy substancji fotouczulającej jest stanem niestabilnym i istnieje tylko przez krótki czas. Powrót do stanu podstawowego wiąże się z oddaniem energii [10], a uwolniona energia jest przenoszona na tlen. Reaktywne formy tlenu (RFT), będące związkami pośrednimi (np. tlen singletowy, aniony nadadtlenkowe i nadadtlenek wodoru) mogą uczestniczyć w utlenianiu lipidów i białek lub uszkodzeniu kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Powoduje to bezpośrednie uszkodzenie komórek, co prowadzi do widocznych zmian skórnych [6,8].



Ryc. 1. Mechanizmy fotonadwrażliwości. Jeśli w momencie ekspozycji na promieniowanie słoneczne w skórze obecny jest lek lub jego metabolity posiadające chromofor, mogą wystąpić zjawiska fotoalergii lub fototoksyczności [5,6]. W przypadku fotoalergii dochodzi do przekształcenia substancji leczniczej w fotoprodukt, który jest rozpoznawany przez organizm jako antygen. W odpowiedzi pobudzana jest produkcja limfocytów T. Następuje reakcja alergiczna objawiająca się zmianą skórną [11-13]. Z kolei w przypadku fototoksyczności dochodzi do wprowadzenia cząsteczki leku lub metabolitu w krótkotrwały stan wzbudzony. Powrót do stanu podstawowego powoduje wydzielenie energii, która przenoszona jest m.in. na tlen cząsteczkowy, co doprowadza do utworzenia reaktywnych form tlenu (RFT). RFT mogą powodować bezpośrednie uszkodzenie DNA, białek i lipidów, a co za tym idzie - uszkodzenie komórek manifestujące się reakcją skórną [6,8,10].

2.2. Fotoalergia

Wystąpienie reakcji fotoalergicznego jest w dużym stopniu zależne od specyficznej reaktywności immunologicznej organizmu [4]. Podczas wspomnianej reakcji energia fotonu przekształca substancję leczniczą w stabilny fotoprodukt lub wzmacnia jego połączenie z endogennym peptydem, tworząc hapten lub antygen [11]. Antygen jest przetwarzany i prezentowany przez komórki Langerhansa w połączeniu z ludzkimi antygenami leukocytarnymi (cząsteczkami HLA). Limfocyty T są aktywowane przez komórki Langerhansa w regionalnych węzłach chłonnych. W wyniku rozpoznawania fotoproduktu jako alergenu, dochodzi do odpowiedzi organizmu, uwolnienia prozapalnych cytokin i chemokin oraz pojawienia się zmian skórnych [12,13].

2.3. Fototoksyczność a fotoalergia

Reakcje fototoksyczne na substancje lecznicze występują znacznie częściej, fotoalergia jest mniej powszechna. Wiele przypadków klinicznych opisanych w literaturze zostaje źle sklasyfikowanych, ze względu na manifestowanie się obu typów reakcji w podobny sposób [14]. Fototoksyczność najczęściej ogranicza się do obszarów skóry narażonych na działanie promieni słonecznych. Występuje w ciągu kilku minut do kilku godzin po ekspozycji na światło. Reakcje fotoalergicznego wymagają zazwyczaj mniejszych dawek substancji fotouczulającej, a objawy występują zwykle po 24-72 godzinach. Możliwe jest pojawienie się zmian alergicznych poza miejscami wystawionymi na działanie promieni słonecznych. Reakcje fototoksyczne i fotoalergicznego mogą wystąpić u każdego pacjenta, w każdym wieku, jednak badania wskazują na to, że fototoksyczność występuje częściej u kobiet, zaś fotoalergią są częściej dotknięci mężczyźni [5,10].

3. Leki wywołujące zjawisko fotonadwrażliwości

3.1. Antybiotyki i chemioterapeutyki

3.1.1. Tetracykliny

Tetracykliny to leki przeciwdrobnoustrojowe o szerokim spektrum działania, wykazujące aktywność przeciwko wielu gatunkom bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz bakterii atypowych, takich jak chlamydie, mikoplazmy i rickettsje [15]. Tetracykliny są jedną z najczęstszych przyczyn występowania reakcji fototoksycznych. Dimetylochlorotetracyklina była pierwszą tetracykliną, w przypadku której zaobserwowano zjawisko fototoksyczności [16]. Tetracyklina i doksycyklina wywołują różnorodne wysypki, od łagodnych reakcji przypominających oparzenia słoneczne z rumieniem i pieczeniem w obszarach skóry wystawionych na działanie promieni słonecznych, do bardziej poważnych przypominających zapalenie skóry [7,17]. Oprócz objawów dermatologicznych leki te powodują również dystrofię paznokci z foto-onycholizą (oddzieleniem płytki paznokcia) i dyschromią (zaburzeniem pigmentacji skóry). Reakcją taką zaobserwowano w przypadku doksycykliny stosowanej doustnie w dawce 200 mg na dzień [18]. Limecyklina i minocyklina, które również należą do tetracyklin, nie wykazują znaczących właściwości fotouczulających, jednak odnotowano przypadki kliniczne występowania foto-onycholizy związanej z ich stosowaniem [19,20].

3.1.2. Fluorochinolony

Kwas nalidyksowy i jego pochodne - fluorochinolony są znanymi fotouczulaczami; uważa się, że powodują one zarówno reakcje fototoksyczne, jak i fotoalergicznego [21]. Pod koniec lat 80. pierwsza generacja fluorochinolonów uznawana była za słabe fotouczulacze. Wraz z rozwojem silniejszych pochodnych zwiększył się również potencjał wspomnianych substancji leczniczych do wywoływania reakcji nadwrażliwości na światło. Leki należące do tej grupy różnią się znacznie pod względem stopnia fototoksyczności, a omawiane różnice wynikają z rodzaju podstawnika w łańcuchu bocznym w pozycji 8 [16]. Badania biochemiczne wykazały, że pochodne, które zawierają w tym miejscu grupę halogenową, w tym sparfloksacyna, lomefloksacyna i klinafloksacyna, wykazują największe właściwości fototoksyczne [22]. Pod wpływem promieniowania UV mogą ulegać fotodegradacji, w tym dehalogenacji, z wytworzeniem kationów arylowych, które są bardzo reaktywne we wzbudzonym stanie trypletowym i mogą bezpośrednio oddziaływać z różnymi składnikami komórek. Kationy arylowe, reagując z wodą i tlenem cząsteczkowym, mogą również przyczynić się do powstawania nadtlenku wodoru i rodników hydroksylowych, wywołując w ten sposób stres oksydacyjny [23].

Fototoksyczność sparfloksacyny objawia się występowaniem intensywnego, rozlanego rumienia, głównie w miejscach wystawionych na promieniowanie słoneczne, a także brązowożółtymi przebarwieniami paznokci oraz foto-onycholizą [24]. Fluorochinolony, takie jak cyprofloksacyna i lewofloksacyna, zawierające w pozycji 8 atom wodoru, wykazują niski potencjał fototoksyczny, natomiast moksyfloksacyna, zawierająca grupę metoksyłową, jest najbardziej fotostabilna i najmniej fototoksyczna [22,25]. Badania sugerują, że obecność podstawnika elektronodonorowego zmniejsza fototoksyczność [12]. Większość fluorochinolonów nie podlega znacznemu metabolizmowi i jest szybko eliminowana z organizmu. Z tego powodu wrażliwość na światło może być zmniejszona przez podawanie leku wieczorem, ograniczając w ten sposób narażenie w godzinach największego nasłonecznienia [11,16].

3.1.3. Sulfonamidy

Wśród sulfonamidów należących do chemioterapeutyków nadwrażliwość na promieniowanie UVA i UVB może wystąpić po podaniu sulfametoksazolu, sulfizoksazolu, sulfadiazyny, sulfacetamidu i sulfoguanidyny, jednak takie przypadki opisywane są obecnie bardzo rzadko, ze względu na zmniejszenie częstości stosowania tych leków [26,27]. Reakcje fotoalergii i fototoksyczności powodują również inne leki zawierające ugrupowanie sulfonamidowe, takie jak diuretyki pętlowe, tiazydowe oraz leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonilomocznika [27].

3.1.4. Inne leki przeciwdrobnoustrojowe

Izoniazyd i pirazynamid, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, mogą być przyczyną występowania dermatoz związanych z ekspozycją na światło [17,21]. Istnieją doniesienia o wywoływaniu przez izoniazyd liszajowatych wykwitów skórnych w miejscach wystawionych na promieniowanie słoneczne. Działanie fototoksyczne tego leku potwierdzono za pomocą fototestu [28]. Pirazynamid natomiast powodował wystąpienie swędzącej, plamisto-grudkowej wysypki z sączącą się wydzieliną na obszarach skóry ekspozowanej na słońce [29].

Istnieją również przypadki wystąpienia nadwrażliwości na promieniowanie UV przy stosowaniu cefalosporyn trzeciej generacji. Reakcja światłoczuła z udziałem cefotaksymu objawiała się teleangiektazją, czyli rozszerzaniem się drobnych naczyń krwionośnych [30], natomiast ceftazydim powodował zwiększoną podatność na oparzenia słoneczne [31].

Leki przeciwmalaryczne, takie jak chinina i chinidyna, mogą powodować reakcje fotoalergiczne i fototoksyczne [17]. Dermatozy wywoływane przez chininę mają różny obraz kliniczny. Opisano występowanie swędzących, plamistogrudkowych wysypek, liszajowatych wykwitów oraz fotoonycholizy [32-34]. Fotonadwrażliwość związana ze stosowaniem chinidyny objawiała się występowaniem fioletowoczerwonych przebarwień na obszarach ekspozycyjnych na światło słoneczne [35]. Znany jest również przypadek reakcji fototoksycznej związanej ze stosowaniem preparatu Malarone, który jest połączeniem dwóch substancji aktywnych, atowakwonu i proguanilu. Reakcja ta obejmowała zmiany skórne w postaci pęcherzy, łuszczenia oraz bolesnych nadżerek [36].

3.2. Leki przeciwnowotworowe

Wiele leków przeciwnowotworowych może być przyczyną wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło. Jednym z nich jest 5-fluorouracyl, antymetabolit pirymidyn, stosowany miejscowo w leczeniu rogowacenia słonecznego i układowo w przypadku różnego rodzaju nowotworów. Może on powodować nasilone reakcje na słońce objawiające się rumieniem oraz przebarwieniami [16].

Metotreksat jest często wymieniany jako substancja lecznicza wywołująca fotouczulenia. Opisano przypadek wystąpienia rumienia na odstoniętych częściach ciała podczas fototerapii promieniowaniem UVB, po wcześniejszej terapii metotreksatem [37]. Lek ten może również powodować zjawisko ponownego pojawienia się rumienia w miejscu, w którym kiedyś występował, nawet gdy nie jest już ono wystawione na działanie promieniowania UV [38].

Wandetanib to inhibitor receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) oraz kinaz tyrozynowych RET. Wykazano, że powoduje on szereg zmian skórnych związanych z ekspozycją na słońce u pacjentów leczonych z powodu przerzutowego raka tarczycy. Fotouczulenie zaobserwowano u 37% pacjentów po średnim czasie trwania terapii, wynoszącym 8 tygodni. Reakcje fototoksyczne wahały się od nadmiernego oparzenia słonecznego do intensywnych rumieniowych wyprysków [16]. Opisano przypadki nadwrażliwości na światło oraz wystąpienia ciemnoniebieskich lub brązowych zmian pigmentacyjnych po terapii wandetanibem [39]. U jednego pacjenta lek spowodował wystąpienie fotoalergii objawiającej się obrzękiem, rumieniem oraz łuszczeniem skóry w obrębie twarzy, szyi, przedramion i nóg [40]. Wystąpiły również inne przypadki kliniczne fotonadwrażliwości związanej ze stosowaniem wandetanibu [41-43].

Dakarbazylna, znana też jako imidazolokarboksyamid, jest chemioterapeutyką działającą poprzez metylację nukleotydów guaninowych i zaburzenie syntezy DNA, stosowaną w leczeniu czerniaka i chłoniaka Hodgkina. Może ona powodować występowanie swędzących rumieniowych zmian skórnych pod wpływem promieniowania słonecznego. Alternatywą dla tego leku może być temozolomid, cytostatyk

o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności [44].

3.3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są częstą przyczyną fotonadwrażliwości po podaniu doustnym i miejscowym. NLPZ mogą powodować zarówno fototoksyczność, jak ma to miejsce w przypadku naproksenu, jak i fotoalergię, co jest charakterystyczne dla ketoprofenu, benzydaminu i diklofenaku [45,46].

Wśród najczęściej stosowanych leków z grupy NLPZ, największy potencjał do wywoływania fototoksyczności wydaje się mieć naproksen. Nadwrażliwość na światło spowodowana naproksenem może objawiać się pseudoporfirią, która przypomina porfirię skórną, nie wynika jednak z zaburzenia szlaku przemian metabolicznych porfiryń [47]. Może się również objawiać rumieniem wielopostaciowym i zmianami lichenoidalnymi [17]. Z kolei ibuprofen posiada niski potencjał fototoksyczny [48].

Natomiast najczęściej przypadków fotoalergii wśród leków powoduje ketoprofen, szczególnie po podaniu miejscowym, np. w formie żelu [49]. Działa on jako foto-hapten, a jego zdolność do wywoływania fotoalergii wiązana jest z obecnością ugrupowania benzofenonowego. Ketoprofen pod wpływem światła przekształca się w 3-etylobenzofenon. Związek ten powoduje fotoperoksydację, hemolizę erytrocytów, jak również powstawanie reaktywnych form tlenu uszkadzających białka, lipidy i DNA [50]. Prowadzi to do pojawienia się obrzęku, pęcherzy, rumienia, świądu oraz innych zmian skórnych [51,52]. Ponadto, możliwe jest wystąpienie reakcji krzyżowych z substancjami o podobnej budowie chemicznej. Należą do nich: kwas tiaprofenowy (NLPZ), fenofibrat (lek hipolipemizujący) [51], a także benzofenon i oktokrylen, które są składnikami filtrów przeciwsłonecznych [53,54].

Przypadki fotoalergii wywołanej piroksykamem, powszechne w latach 80. i 90. ubiegłego stulecia, obecnie stają się coraz rzadsze, ze względu na zastępowanie piroksykamu innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [55]. Substancja ta w wyniku fotodekarboksylacji tworzy produkt, który łączy się następnie ze związkami macierzystym, co powoduje uszkodzenie błon komórkowych, szczególnie komórek tucznych i leukocytów [16]. W konsekwencji dochodzi do reakcji pęcherzykowych, egzemicznych i lichenoidalnych, popularnie określanymi liszajami. Są to drobne, czerwone grudki na skórze z tendencją do formowania się w skupiska, którym często towarzyszy świąd [17,56].

Również benzydamina, stosowana na błony śluzowe, może powodować fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Zmiany skórne powstają najczęściej w miejscu zetknięcia z substancją, tak jak dermatozy warg powstałe po użyciu płynów do płukania jamy ustnej, chociaż mogą pojawić się w obszarach niepoddanych ekspozycji [57,58].

Z kolei diklofenak, stosowany miejscowo, jest zdolny do wywoływania fotoonycholizy [59] oraz fotoalergicznego zapalenia skóry [60], szczególnie w połączeniu z innymi lekami uwrażliwiającymi na światło [61].

3.4. Leki działające na układ sercowo-naczyniowy

3.4.1. Leki przeciwarytmiczne

Wywoływanie fotonadwrażliwości jest jednym z działań niepożądanych amiodaronu, leku przeciwarytmicznego klasy III [62]. Szacuje się, że występuje u 25-75% stosujących go

pacjentów [63]. Zarówno amiodaron, jak i jego aktywny metabolit, desetyloamiodaron, uwrażliwiają skórę na promieniowanie UV. Jest to najprawdopodobniej spowodowane generowaniem wolnych rodników tlenowych. Fotonadwrażliwość może objawiać się rumieniem, pseudoporfirią [62], niebiesko-szarą pigmentacją w miejscach wystawionych na słońce [64], a także uszkodzeniem siatkówki [65].

Podobny pod względem struktury chemicznej do amiodaronu, dronedaron, to nowy lek przeciwaritmiczny, mający znacznie krótszy okres półtrwania. Wydaje się on być znacznie mniej fototoksyczny i fotouczulający, jednak opisano przypadki wywołania rumienia przez wspomnianą substancję leczniczą [66].

3.4.2. Diuretyki

Najwięcej doniesień o fotonadwrażliwości spowodowanej lekami moczopędnymi dotyczy hydrochlorotiazyd i furosemidu [26], chociaż inne diuretyki, takie jak indapamid, spironolakton czy amylorid, również mogą ją powodować [67]. Szacuje się, że reakcje nadwrażliwości na światło wywołane tiazydami pojawiają się u 1 na 100-100 000 pacjentów, przy czym za większość reakcji odpowiedzialny jest wspomniany hydrochlorotiazyd. Wśród objawów wyróżnia się: zaczerwienienie, wypryski, wybroczyny, pseudoporfirię, foto-onycholizę i hiperpigmentację [68]. Ponadto, efekt fototoksyczny hydrochlorotiazyd może utrzymywać się miesiącami, a nawet latami po odstawieniu leku [69]. Co istotne, diuretyki tiazydowe przyczyniają się do wystąpienia nowotworów skóry [70]. W przypadku furosemidu, diuretyku pętlowego, fotonadwrażliwość manifestuje się zazwyczaj zmianami skórnymi w postaci pęcherzy [17].

3.4.3. Blokery kanału wapniowego

Amlodypina i nifedypina są zdolne do wywołania szczególnej formy fototoksyczności - fotodystroficjnej teleangiektazji twarzy. Obie te pochodne dihydropirydyny są wysoce fotolabilne - pod wpływem światła przekształcają się w toksyczne metabolity: nitrozopirydynę lub nitropirydynę, generują również RFT [71]. Z kolei diltiazem powoduje przebarwienia w miejscach ekspozycji na światło [72] i fotoalergiczne wypryski [73].

3.4.4. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI)

Kaptopryl i enalapryl mogą powodować fotoalergię, która objawia się wysypką [74] lub mucynozą pęcherzykową [75]. Chociaż ACEI są uważane za stosunkowo dobrze tolerowane leki hipotensyjne, są odpowiedzialne za 2-3% reakcji skórnych wywołanych lekami [76].

3.4.5. Statyny

Statyny pod wpływem światła tworzą fotoprodukty, zdolne do wywołania reakcji fototoksycznych. W wyniku rozkładu cząsteczki atorwastatyny powstają związki o budowie podobnej do fenantrenu, zaś fluwastatyny - do benzokarbazolu. Symwastatyna i prawastatyna są znanymi czynnikami wywołującymi fotoindukowany rumień wielopostaciowy [77]. Jednakże wspomniane działania niepożądane inhibitorów reduktazy HMG-CoA nie wydają się być częstym problemem klinicznym.

3.5. Leki przeciwcukrzycowe

Pochodne sulfonilomocznika to kolejna grupa sulfonamidów, która stanowi przyczynę fototoksyczności i fotoalergii. Reakcje te są charakterystyczne dla niestosowanej już pierwszej generacji pochodnych sulfonilomocznika, a także dla drugiej generacji, w tym glibenklamidu, glipizydu i gliklazynu. Rzadziej pojawiają się przy podawaniu glimepirydu, należącego do trzeciej generacji [78]. Również pochodna biguanidu, metformina, powoduje zmiany skórne pod wpływem ekspozycji na światło, takie jak pseudoporfiria [79].

3.6. Leki psychotropowe

3.6.1. Leki przeciwpowietrzyczne

Prawie wszystkie fenotiazyny są silnymi fotouczulaczami. Fotoprodukty powstałe po naświetlaniu perfenazyny, flufenazyny i tiorydazyny w warunkach *in vivo* świadczą o fototoksyczności indukowanej przez te leki [80]. Chlorpromazyne lub tiorydazyne, stosowane w dużych dawkach w leczeniu długotrwałym, mogą powodować szare zabarwienie skóry po ekspozycji, a nawet prowadzić do długotrwałych przebarwień. Olanzapina i klozapina nie stanowią silnych fotouczulaczy, jednak zgłoszono przypadki kliniczne, w których klozapina spowodowała światłoczułe zapalenie skóry, a olanzapina - onycholizę [8,69].

3.6.2. Leki przeciwdepresyjne

Nadwrażliwość na światło jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W omawianej grupie substancji leczniczych jedynie protryptylinę, amitryptylinę, imipraminę, klomipraminę i dezypraminę uważa się za fotouczulacze. Amitryptylina powoduje przebarwienia słoneczne, stosowanie imipraminy u niektórych pacjentów połączone z ekspozycją na promieniowanie słoneczne indukuje powstawanie rumienia na skórze, a po długotrwałym narażeniu prowadzi do szarych przebarwień [81]. Klomipramina powoduje fotoalergiczne zapalenie skóry, a w przypadku stosowania dezypraminę zgłoszono przypadek pojawienia się niebiesko-szarej pigmentacji na powierzchniach wystawionych na słońce. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny również nie są uważane za silne fotouczulacze. Najlepiej opisanym lekiem jest fluoksetyna, która ulega fotodegradacji, w wyniku czego na skórze pojawia się podrażnienie [82]. Kolejnym SSRI powodującym reakcje fotonadwrażliwości jest citalopram. Dotychczas znanych jest kilka przypadków niepożądanego reakcji skórnej po jego przyjęciu. Reakcja rozpoczynała się od wysypki, a przy dalszym stosowaniu leku połączonym z ekspozycją na słońce, prowadziła do rumienia z naciekami i pęcherzy na całej powierzchni ciała. Inne SSRI, dla których udowodniono podobne reakcje, to fluwoksamina, paroksetyna, sertralina i escitalopram [83].

3.6.3. Leki anksjolityczne

Badania fotostabilności benzodiazepin wykazały, że ta grupa leków jest podatna na fotodegradację. Zarówno chloridiazepoksyd, jak i alprazolam powodują fotouczulenia objawiające się rumieniem bądź wypryskami skórnymi. Wśród anksjolityków niebenzodiazepinowych hydroksyzyna, meprobamat są fotostabilne i nie powinny wywoływać reakcji skórnych, podobnie jak etifoksyna i buspiron. Karbamazepina zaś jest umiarkowanie stabilna, przez co może pod

wpływem promieniowania powodować zaczerwienienie, swędzenie, a nawet przebarwienia skórne [82].

3.7. Leki przeciwgrzybicze

Do leków przeciwgrzybiczych powodujących fotonadwrażliwość należą: worykonazol, itraconazol, ketokonazol i gryzeofulwina. W przypadku gryzeofulwiny niepożądana reakcja dotyczy podania doustnego [84]. Reakcje nadwrażliwości na światło występują u mniej niż 10% pacjentów stosujących worykonazol. Mają zróżnicowaną intensywność, od łagodnych wysypek rumieniowych po reakcje zagrażające życiu, takie jak nekroliza naskórka czy zespół Stevensa-Johnsona prowadzący do martwicy tkanek [85]. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości u dzieci, na różnych częściach ciała może pojawić się wysypka i podrażnienie, dodatkowo zaobserwowano opuchliznę kończyn oraz zaczerwienienie warg i oczu. Reakcje fotonadwrażliwości związane z przyjmowaniem leków przeciwgrzybiczych wydają się być niezależne od dawki [86].

3.8. Leki przeciwwirusowe

Efawirenz jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Zgłaszano przypadki fotonadwrażliwości związanej ze stosowaniem tego leku, objawiające się głównie jako swędząca grudkowata wysypka [87-89]. Opisano również przypadek wystąpienia obrzęku, pieczenia i zaczerwienienia twarzy i szyi, po rozpoczęciu terapii tenofowirem. Nadwrażliwość na światło związana ze stosowaniem tego leku została potwierdzona za pomocą fototestu [90]. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że samo zakażenie wirusem HIV może powodować światłoczułość niezależnie od jakichkolwiek leków. W związku z tym wyjaśnienie roli, jaką pełnią leki przeciwko wirusowi HIV w powstawaniu fotodermatoz, może być trudnym zadaniem [17,21].

3.9. Retinoidy

Retinoidy często są kojarzone z występowaniem reakcji nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. Powodowanie niekorzystnych reakcji fototoksycznych zaobserwowano w przypadku stosowania leku na łuszczycę, jakim jest etretynat. Reakcje te objawiały się zwiększoną skłonnością do oparzeń słonecznych lub występowaniem zmian pigmentacyjnych w obrębie twarzy, dłoni i szyi [91,92]. Powodowanie fotonadwrażliwości nie zostało potwierdzone w przypadku izotretynoiny, stosowanej w różnych odmianach nasilonego trądziku [17,93]. Jednak, tak jak wszystkie retinoidy, izotretynoina wpływa na procesy rogowacenia i różnicowania keranocytów, oraz na wzmożone złuszczenie warstwy rogowej, co może stanowić przyczynę zwiększonej wrażliwości skóry na promieniowanie słoneczne [16,94].

3.10. Furanokumaryny

Nie zawsze fotonadwrażliwość musi iść ze sobą negatywne skutki. Nauka korzysta również z tego zjawiska w leczeniu różnych jednostek chorobowych m.in. poprzez terapię PUVA. Terapia PUVA stanowi podstawę leczenia pacjentów z łuszczycą zwykłą, chłoniakiem skórnym T-komórkowym, jest również stosowana wspomagająco w kilku innych stanach zapalnych skóry. W terapii PUVA wykorzystywane są psoraleny, takie jak 8-metoksypsoralen, 5-metoksypsoralen czy trimetylopsoralen, w połączeniu z ekspozycją na promieniowanie UVA [12,95,96].

Psoraleny to heterocykliczne, aromatyczne związki pochodzące z kondensacji pierścienia furanowego z pierścieniem kumarynowym. Mają one bardzo szerokie działanie: przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, zapobiegają także osteoporozie. Wykazują również właściwości fototoksyczne [97]. Psoraleny pod wpływem światła są w stanie modyfikować różne cząsteczki biologiczne. W przeciwieństwie do większości związków, działanie fototoksyczne psoralenów jest związane w przeważającej części z fotoreakcją niezależną od obecności tlenu. Polega ono przede wszystkim na wpływie na DNA. W pierwszym etapie nienapromieniowany psoralen w stanie podstawowym interkaluje pomiędzy dwie nici kwasu nukleinowego, zaś po ekspozycji na promieniowanie UVA wzbudzony psoralen tworzy z DNA fotoaddukt, głównie poprzez tyminę. Ten mechanizm może wyjaśnić również przeciwproliferacyjne działanie psoralenów. Wspomniane wcześniej leczenie łuszczycy jest możliwe dzięki temu, że terapia PUVA powoduje zmniejszenie odsetka limfocytów T i zmianę ich morfologii. Psoraleny łączą się również ze specyficznymi receptorami takimi jak receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Wpływają one także na składniki błony komórkowej, tworzą addukty z zawartymi w niej kwasami tłuszczowymi, co prowadzi do kaskady reakcji powodujących syntezę melaniny w melanocytach. Ten rodzaj oddziaływania tłumaczy korzystne efekty w terapii bielactwa furanokumarynami lub przyspieszania procesu opalania [12].

Oprócz terapii PUVA, indukowane psoralenem reakcje nadwrażliwości na światło mogą również powodować niepożądane zjawiska takie jak np. fitofotodermatoza [11]. Fitofotodermatoza to skórna reakcja zapalna wywołana kontaktem z rośliną zawierającą furanokumaryny (np. rośliny z rodziny selerowatych i rutowatych), a następnie ekspozycją na światło. Symptomy obejmują zaczerwienienie, obrzęki, a nawet rozległe pęcherze i późniejszą hiperpigmentację w miejscu narażenia [98].

3.11. Dziurawiec

Fotonadwrażliwość należy do jednego z działań niepożądanych stosowania popularnego zioła dziurawca (łac. *Hyperici herba*, *Hypericum perforatum* - dziurawiec zwyczajny). Wykazano, że zawarta w nim hiperycyna w obecności światła uwalnia toksyczny tlen singletowy i wolne rodniki, przez co wywiera działanie fototoksyczne i cytotoksyczne. Może także uszkodzić mielinę pokrywającą włókna nerwowe. Doniesiono również, że hiperycyna wykazuje dużą fototoksyczność dla oczu, może uszkadzać białka soczewki i siatkówki prowadząc do powstawania zaćmy [99]. W związku ze swoimi właściwościami, hiperycyna jest stosowana jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej (PDT). W ramach terapii pacjentowi podaje się ogólnoustrojowo substancję fotouczulającą, a zmiany zewnętrzne napromieniowuje się następnie światłem lasera o odpowiedniej długości fali (nowotwory wewnętrzne należy naświetlać endoskopowo). Choć PDT jest mniej inwazyjna niż konwencjonalna chemioterapia, powoduje działania niepożądane, które obniżają jakość życia pacjentów. Ze względu na ogólnoustrojowe rozmięszczenie fotouczulacza po podaniu dożylnym, pacjenci cierpią na nadwrażliwość skóry, a także siatkówki oka na światło, co zmusza ich do unikania światła dziennego. W przeciwnym razie mogą wystąpić objawy takie jak oparzenie słoneczne, zaczerwienienie i ostry ból, czyli typowe objawy fotonadwrażliwości [100].

4. Diagnostyka

Fototoksyczność i fotoalergia są stosunkowo powszechne, jednak ich przypadki często nie są diagnozowane [96]. Ostatnio obserwuje się wzrost reakcji fotonadwrażliwości powodowanych lekami. Jest to konsekwencją zmniejszania się warstwy ozonowej w stratosferze, co pozwala promieniowaniu docierać do skorupy ziemskiej w większym stopniu [10]. Sposobem na zbadanie reakcji organizmu na dany lek jest wykonanie fototestu.

Fototest to przydatne narzędzie w diagnostyce fotonadwrażliwości powodowanej lekami. Przeprowadza się go naklejając na wolną od zanieczyszczeń skórę plaster nasączony badanym lekiem. Aby uzyskać wiarygodny wynik, test powinien być wykonywany na skórze, która w okresie ostatnich dwóch tygodni nie była podrażniona. Obszarem najczęściej wykorzystywanym do testu jest górna część pleców, należy unikać obszarów przykregowych. Plastry powinny być przyklejane po obu stronach kręgow. Próba badana po jednej stronie jest pozostawiona na skórze przez 24 godziny. Po 24 godzinach plastry są usuwane i obszar zostaje naświetlony lampą z promieniowaniem UVA. Po drugiej stronie umieszcza się zestaw kontrolny, który może być zdjęty po 24 lub 48 godzinach. Stan skóry naświetlonej i nienaświetlonej jest monitorowany po 48, 72 i 96 godzinach. Każda zmiana

skórna odbiegająca od próby kontrolnej jest uznawana za wynik pozytywny testu [101,102].

5. Zapobieganie

W przypadku przyjmowania leku, który może spowodować objawy fotonadwrażliwości, głównym sposobem zapobiegania temu zjawisku jest oczywiście unikanie ekspozycji na słońce. W okresie letnim pomocne może być stosowanie przewiewnych ubrań osłaniających całe ciało oraz stosowanie kremów z filtrem. Należy jednak uważać, ponieważ kosmetyki zawierające benzofenon i oktokrylen również mogą powodować objawy fotonadwrażliwości [1]. Ważne jest, by aplikować warstwę ochronną 20 min. przed ekspozycją na słońce oraz ponownie po 2 godzinach. Istotna jest również ilość nakładanego kremu, która powinna wynosić 2 mg/cm² skóry. Inna reguła mówi, że ilość kremu użyta na twarz, głowę i szyję powinna być równa objętości łyżeczki, czyli ok. 5 cm³ [103]. Należy również pamiętać, że wspomniane kremy jedynie redukują ilość potencjalnie szkodliwego promieniowania, które dociera do skóry, zatem tylko zmniejszają skutki działania leków fototoksycznych. Pomocna może być również suplementacja antyoksydantów niwelujących wpływ wolnych rodników, które mają znaczący udział w mechanizmie fotonadwrażliwości [104].

Tabela 1. Substancje lecznicze najczęściej wywołujące zjawisko fotonadwrażliwości [1].

Grupa leków	Substancje lecznicze	Fototoksyczność	Fotoalergia	Typ promieniowania
przeciwdrobnoustrojowe	sulfony	-	+	nieokreślone
	sulfonamidy	+	+	UVB
	tetracykliny	+	-	UVA/UVB
	cyprofloksacyna	+	-	UVA
	inne fluorochinolony	+	+	nieokreślone
	cefalosporyny III generacji	+	-	nieokreślone
przeciwgrzybicze	izoniazyd	+	-	UVA/UVB
	gryzeofulwina	+	-	UVA
przeciwgrzybicze	ketokonazol	+	-	nieokreślone
	DMARD*	hydroksychlorochina	-	+
przeciwnowotworowe	fluorouracyl	+	+	nieokreślone
	NLPZ**	naproksen	+	-
piroksykam		+	+	UVA
tiaprofen		+	+	UVA
ibuprofen		+	-	UVA
ketoprofen		+	+	UVA
działające na układ moczowy i sercowo-naczyniowy	hydrochlorotiazyd	+	-	nieokreślone
	furosemid	+	-	nieokreślone
	amiodaron	+	-	UVA
	chinidyna	+	+	UVA
	tiazydy	+	+	UVA/UVB
psychotropowe	fenotiazyny	+	-	nieokreślone
keratoplastyczne	smoła pogazowa	+	-	UVA
furanokumaryny	psoralen	+	+	UVA
fotocemioterapeutyki	kwasy 5-aminolewulinowy	+	-	UVA/VIS

*DMARD - leki modyfikujące przebieg choroby; **NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

6. Leczenie

Terapia fotonadwrażliwości ma jedynie charakter objawowy. W przypadku wystąpienia na skórze objawów podobnych do poparzenia słonecznego, ulgę mogą przynieść kremy lub żele łagodzące poparzenie. Jeśli mamy do czynienia z pękniętymi pęcherzami skórnymi, warto rozważyć kremy antybakteryjne, aby zapobiec powstaniu infekcji [5]. Reakcje fotoalergiczne można leczyć podobnie jak alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, stosując miejscowe steroidy, leki przeciwhistaminowe i NLPZ [26].

7. Podsumowanie

Rozważając zjawisko fotonadwrażliwości, warto mieć na uwadze leki najczęściej wywołujące ten efekt (tabela 1), między innymi doksycylinę, tetracyklinę, izoniazyd, metotreksat, naproksen, ketoprofen, piroksydam, hydrochlortiazid, amiodaron, worykonazol, chlorpromazynę i tiorydazynę, a także preparaty z dziurawca. Należy również pamiętać, że zarówno fototoksyczność, jak i fotoalergia mogą wystąpić niezależnie od pory roku oraz że istnieją sposoby na zapobieganie lub minimalizację ryzyka pojawienia się tych reakcji. Szczególnie istotne jest edukowanie pacjentów w podeszłym wieku, często stosujących polifarmakoterapię, o możliwości wystąpienia fotonadwrażliwości i konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej [105].

8. Wykaz używanych skrótów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EGF	naskórkowy czynnik wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PUVA	fototerapia promieniowaniem UVA z wykorzystaniem psoralenów (ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
RET	przearanżowany podczas transfekcji (ang. <i>rearranged during transfection</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIS	promieniowanie widzialne (ang. <i>visible spectrum</i>)
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A (ang. <i>Ultra-Violet A</i>)
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B (ang. <i>Ultra-Violet B</i>)
UVC	promieniowanie ultrafioletowe C (ang. <i>Ultra-Violet C</i>)
PDT	terapia fotodynamiczna (ang. <i>photodynamic therapy</i>)

9. Bibliografia

1. International Organization for Standardization, Definitions of Solar Irradiance Spectral Categories (Standard nr 21348), 2007, Internet: <https://www.iso.org/standard/39911.html> (dostęp 23.04.2021).
2. Chantorn, R., Lim, H. W., Shwayder, T. A., Photosensitivity disorders in children: part I, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012, 67(6): 1093: 1-18.
3. Ray, R. S., Haldar, C., Dwivedi, A., Agarwal, N., Singh, J., *Photocarcinogenesis & Photoprotection*, Springer, Singapore, 2018, 77-84.
4. Elkeeb, D., Elkeeb, L., Maibach, H., Photosensitivity: a current biological overview, *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2012, 31(4): 263-272.
5. Moore, D. E., Drug-induced cutaneous photosensitivity, *Drug Safety*, 2002, 25(5): 345-372.
6. Lugović-Mihčić, L., Duvančić, T., Ferček, I., Vuković, P., Japundžić, I., Česić, D., Drug-induced photosensitivity-a continuing diagnostic challenge, *Acta Clinica Croatica*, 2017, 56(2): 277-283.
7. Goetze, S., Hiernickel, C., Elsner, P., Phototoxicity of doxycycline: A systematic review on clinical manifestations, frequency, cofactors, and prevention, *Skin Pharmacology and Physiology*, 2017, 30: 76-80.
8. Monteiro, A.F., Rato, M., Martins, C., Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions, *Clinical Dermatology*, 2016, 34: 571-581.
9. Schmidt, F., Wenzel, J., Halland, N., Güsßregen, S., Delafoy, L., Czich, A., Computational investigation of drug phototoxicity: photosafety assessment, photo-toxophore identification, and machine learning, *Chemical Research in Toxicology*, 2019, 32(11): 2338-2352.
10. Bogumiła Zuba, E., Koronowska, S., Osmola-Mańkowska, A., Jenerowicz, D., Drug-induced photosensitivity, *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 2016, 24(1): 55-64.
11. Katsambas, A. D., Lotti, T. M., Dessinioti, C., D'Erme, A. M., *European handbook of dermatological treatments*, Springer, Berlin, Germany, 2015, 233-252.
12. R. Mang, H. Stege, J. Krutmann, Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions, w: Johansen J.D., Frosch J.P., Lepoittevin J.P., *Contact Dermatitis*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, 155-163.
13. Khandpur S., Porter R.M., Boulton S.J., Anstey A., Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science, *British Journal of Dermatology*, 2017, 176: 902-909.
14. Kim, W. B., Shelley, A. J., Novice, K., Joo, J., Lim, H. W., Glassman, S. J., Drug-induced phototoxicity: a systematic review, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018, 79(6): 1069-1075.
15. Petković, H., Lukežič, T., Šuško, J., Biosynthesis of oxytetracycline by *Streptomyces rimosus*: past, present and future directions in the development of tetracycline antibiotics, *Food technology and biotechnology*, 2017, 55(1): 3-13.
16. Hall, J. C., Hall, B. J., Cutaneous drug eruptions: diagnosis, histopathology and therapy, Springer, London, 2015, 107-121.
17. Blakely, K. M., Drucker, A. M., Rosen, C. F., Drug-induced photosensitivity - an update: Culprit drugs, prevention and management, *Drug Safety*, 2019, 42(7): 827-847.
18. Elmas, Ö. F., Akdeniz, N., A case of doxycycline-induced photo-onycholysis with dermoscopic features, *Balkan Medical Journal*, 2020, 37(2): 113.
19. McCarthy, S., Bourke, J. F. Image gallery: minocycline-induced photo-onycholysis with pigmentation, *British Journal of Dermatology*, 2019, 180(4): 102.
20. Wlodek, C., Narayan, S., A reminder about photo-onycholysis induced by tetracycline, and the first report of a case induced by lymecycline, *Clinical and Experimental Dermatology*, 2014, 6(39): 746-747.
21. Drucker, A. M., Rosen, C. F., Drug-induced photosensitivity, *Drug Safety*, 2011, 34(10): 821-837.
22. Domagala, J. M., Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1994, 33(4): 685-706.

23. Kowalska, J., Banach, K., Beberok, A., Rzepka, Z., Wrześniok, D., Molecular and biochemical basis of fluoroquinolones-induced phototoxicity - the study of antioxidant system in human melanocytes exposed to UV-A radiation, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(24): 9714.
24. Pawar, M., Singh, M., Sparfloxacin-induced photo-onycholysis and photosensitivity characteristically sparing lepromatous skin lesions: an interesting observation, *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 2018, 27(3): 149-151.
25. Hayashi, N., Nakata, Y., Yazaki, A., New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(3): 799-803.
26. Hofmann, G. A., Weber, B., Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences, *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2021, 19(1): 19-29.
27. Vassileva, S. G., Mateev, G., Parish, L. C., Antimicrobial photosensitive reactions, *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158(18): 1993-2000.
28. Lee, A. Y., Jung, S. Y., Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 1998, 14(2): 77-78.
29. Katiyar, S. K., Bihari, S., Prakash, S., Pyrazinamide-induced phototoxicity: a case report and review of literature, *Indian Journal of Dermatology*, 2010, 55(1): 113.
30. Borgia, F., Vaccaro, M., Guarneri, F., Cannavò, S. P., Photodistributed telangiectasia following use of cefotaxime, *British Journal of Dermatology*, 2000, 143(3): 674-675.
31. Vinks, S. T., Heijerman, H. M., De Jonge, P., Bakker, W., Photosensitivity due to ambulatory intravenous ceftazidime in cystic fibrosis patient, *The Lancet*, 1993, 341(8854): 1221-1222.
32. Dawson, T. A. J., Quinine lichenoid photosensitivity, *Clinical and Experimental Dermatology*, 1986, 11(6): 670-671.
33. Nacher, M., McGready, R., Lermoo, C., Wichiponpiboon, J., Nosten, F., Photoallergy to quinine, *Tropical Doctor*, 2005, 35(2), 117.
34. Tan, S. V., Berth-Jones, J., Burns, D. A., Lichen planus and photo-onycholysis induced by quinine. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1989, 14(4), 335.
35. Bruce, S., Wolf, J. E., Quinidine-induced photosensitive livedo reticularis-like eruption, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1985, 12(2): 332-336.
36. Amelot, A., Dupouy-Camet, J., Jeanmougin, M., Phototoxic reaction associated with Malarone (atovaquone/proguanil) antimalarial prophylaxis, *The Journal of Dermatology*, 2014, 41(4): 346-348.
37. Hoffmann, K., Casetti, F., Schempp, C., Methotrexate-associated photosensitization, *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 2015, 66(6): 459-461.
38. Wackowski, J., English, J. C., Atypical methotrexate-induced ultraviolet recall phenomenon during the treatment of ectopic pregnancy, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010, 63(1): 10-11.
39. Kong, H. H., Fine, H. A., Stern, J. B., Turner, M. L. C., Cutaneous pigmentation after photosensitivity induced by vandetanib therapy, *Archives of Dermatology*, 2009, 145(8): 923-925.
40. Fava, P., Quaglino, P., Fierro, M. T., Novelli, M., Bernengo, M. G., Therapeutic hotline: a rare vandetanib-induced photo-allergic drug eruption, *Dermatologic Therapy*, 2010, 23(5): 553-555.
41. Korman, A. M., Reynolds, K. A., Nabhan, F., Konda, B., Shah, M. H., Kaffenberger, B. H., Vandetanib-induced phototoxic drug eruption treated with *Polypodium leucotomos* extract: a case report and review of the literature, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2019, 12(10): 35.
42. Goldstein, J., Patel, A. B., Curry, J. L., Subbiah, V., Piha-Paul, S., Photoallergic reaction in a patient receiving vandetanib for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report, *BMC Dermatology*, 2015, 15(1): 1-5.
43. Negulescu, M., Zerdoud, S., Boulinguez, S., Tournier, E., Delord, J. P., Baran, R., Sibaud, V., Development of photoonycholysis with vandetanib therapy. *Skin Appendage Disorders*, 2016, 2(3-4): 146-151.
44. Treudler, R., Georgieva, J., Geilen, C. C., Orfanos, C. E., Dacarbazine but not temozolomide induces phototoxic dermatitis in patients with malignant melanoma, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004, 50(5): 783-785.
45. High, W. A., Prok, L. D., *Dermatology secrets - e-book*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 2020, 114-155.
46. Tokura, Y., Drug photoallergy, *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, 2018, 1(2): 48-57.
47. Dawe, R., An overview of the cutaneous porphyrias, *F1000Research*, 2017, 6(1906): 1-11.
48. Stein, K. R., Scheinfeld, N. S., Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2007, 6(4): 431-443.
49. Jenerowicz, D., Jakubowicz, O., Polańska, A., Sadowska-Przytocka, A., Dańczak-Pazdrowska, A., Żaba, R., Review paper Photosensitivity to selected topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs preparations-a review of literature data and author's own experience, *Central European Journal of Immunology*, 2011, 36(3): 197-203.
50. Loh, T. Y., Cohen, P. R., Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis, *The Indian journal of medical research*, 2016, 144(6): 803.
51. Cantisani, C., Grieco, T., Faina, V., Mattozzi, C., Bohnenberger, H., Silvestri, E., Calvieri, S., Ketoprofen allergic reactions, *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 2010, 4(1): 58-64.
52. Caterina, F., Nicoletta, C., Antonio, V. G., Gianni, A., Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports, *Contact Dermatitis*, 2011, 64(3): 181-183.
53. Tanahashi, T., Sasaki, K., Numata, M., Matsunaga, K., Three cases of photoallergic contact dermatitis induced by benzophenone in amusement park wristbands, *Contact Dermatitis*, 2019, 80(3): 191-193.
54. Berardesca, E., Zuberbier, T., Sanchez Viera, M., Marinovich, M., Review of the safety of octocrylene used as an ultraviolet filter in cosmetics, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019, 33: 25-33.
55. Gonçalo, M., Phototoxic and photoallergic contact reactions, w: Johansen, J.D., Mahler, V., Lepoittevin, J.-P., Frosch, P.J., *Contact Dermatitis*, Springer, Switzerland AG, 2019, 365-389.
56. Stachura, J., Domagała, W., Chosia, M., *Patologia znaczy słowo o chorobie*, Polska Akademia Umiejętności, Kraków, 2009.
57. Canelas, M. M., Cardoso, J. C., Gonçalo, M., Figueiredo, A., Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2010, 63(2), 85-88.
58. Romita, P., Barlusconi, C., Mercurio, C. S., Hansel, K., Stingeni, L., Foti, C., Photoallergic contact cheilitis from benzydamine hydrochloride contained in a mouthwash, *Contact Dermatitis*, 2020, 83(2): 130-132.
59. Al-Kathiri, L., Al-Asmaili, A., Diclofenac-induced photo-onycholysis, *Oman Medical Journal*, 2016, 31(1): 65.
60. Kowalick, L., Ziegler, H., Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze® gel, *Contact Dermatitis*, 2006, 54(6): 348-349.
61. Arenbergerova, M., Fialova, A., Arenberger, P., Ettler, J., Srp, A., Dvorak, J., Gkalpakiotis, S., Severe diclofenac photoallergy in a patient treated with vemurafenib, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2016, 30(4): 713-715.
62. Jaworski, K., Walecka, I., Rudnicka, L., Gnatowski, M., Kosior, D. A., Cutaneous adverse reactions of amiodarone, *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2014, 20: 2369-2372.
63. Vassallo, P., Trohman, R. G., Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications, *Jama*, 2007, 298(11): 1312-1322.
64. Handanagić, A., Begić, E., Handanagić, A., Amiodarone-induced blue-gray facial pigmentation-case report, *Cardiologia Croatica*, 2021, 16(1-2): 66.
65. Joshi, K. M., Gill, M. K., Amiodarone: a potential risk factor for retinal phototoxicity, *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 2017, 5: 119-123.

66. Datar, P., Kafle, P., Schmidt, F. M., Bhattarai, B., Mukhtar, O., Dronedarone-induced phototoxicity in a patient with atrial fibrillation, *Cureus*, 2019, 11(9): 5731-5734.
67. Jensen, A. Ø., Thomsen, H. F., Engebjerg, M. C., Olesen, A. B., Sørensen, H. T., Karagas, M. R., Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study, *British Journal of Cancer*, 2008, 99(9): 1522-1528.
68. Gómez-Bernal, S., Alvarez-Pérez, A., Rodríguez-Pazos, L., Gutiérrez-González, E., Rodríguez-Granados, M., Toribio, J., Photosensitivity due to thiazides, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014, 105(4): 359-366.
69. Tatu, A. L., Ciobotaru, O. R., Miulescu, M., Buzia, O. D., Elisei, A. M., Mardare, N., Nwabudike, L. C., Hydrochlorothiazide: chemical structure, therapeutic, phototoxic and carcinogenic effects in dermatology, *Revista de Chimie*, 2018, 69(8): 2110-2114.
70. Shin, D., Lee, E. S., Kim, J., Guerra, L., Naik, D., Prida, X., Association between the use of thiazide diuretics and the risk of skin cancers: a meta-analysis of observational studies, *Journal of Clinical Medicine Research*, 2019, 11(4): 247.
71. Bakkour, W., Haylett, A. K., Gibbs, N. K., Chalmers, R. J., Rhodes, L. E., Photodistributed telangiectasia induced by calcium channel blockers: case report and review of the literature, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2013, 29(5): 272-275.
72. Siegel, J. D., Ko, C. J., Focus: Skin: Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation, *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2020, 93(1): 45-47.
73. Ramírez, A., Pérez-Pérez, L., Fernández-Redondo, V., Toribio, J., Photoallergic dermatitis induced by diltiazem, *Contact Dermatitis*, 2007, 56(2): 118-119.
74. Sanchez-Borges, M., Captopril/enalapril Photoallergic reactions: 3 case reports, *Reactions*, 2011, 1353: 28.
75. Pérez-Ferriols, A., Martínez-Menchón, T., Fortea, J. M., Follicular mucinosis secondary to captopril-induced photoallergy, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2005, 96(3): 167-170.
76. Steckelings, U. M., Artuc, M., Wollschläger, T., Wiehstutz, S., Henz, B. M., Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions, *Acta Dermato-Venereologica*, 2001, 81: 321-325.
77. Rodríguez-Pazos, L., Sánchez-Aguilar, D., Rodríguez-Granados, M., Pereiro-Ferreiros, M., Toribio, J., Erythema multiforme photoinduced by statins, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2010, 26(4): 216-218.
78. Margossian, M. L., Sabban, E. N. C., Cutaneous Manifestations Induced by Antidiabetic Treatment, w: Sabban, E.N.C., Félix Miguel Puchulu, F.M, Cusi, K., *Dermatology and Diabetes*, Springer, Cham, 2018, 179-197.
79. Lenfestey, A., Friedmann, D., Burke, W. A., Metformin-induced pseudoporphyria, *Journal of Drugs in Dermatology*, 2012, 11(11): 1272.
80. Miolo, G., Levorato, L., Gallochio, F., Caffieri, S., Bastianon, C., Zaroni, R., Reddi, E., *In vitro* phototoxicity of phenothiazines: involvement of stable UVA photolysis products formed in aqueous medium, *Chemical Research in Toxicology*, 2006, 19(1): 156-163.
81. Viola, G., Miolo, G., Vedaldi, D., Dall'Acqua, F., *In vitro* studies of the phototoxic potential of the antidepressant drugs amitriptyline and imipramine, *Il Farmaco*, 2000, 55(3): 211-218.
82. Trawiński, J., Skibiński, R., Studies on photodegradation process of psychotropic drugs: a review, *Environmental Science and Pollution Research*, 2017, 24(2): 1152-1199.
83. Röhrs, S., Geiser, F., Conrad, R., Citalopram-induced subacute cutaneous lupus erythematosus - first case and review concerning photosensitivity in selective serotonin reuptake inhibitors, *General Hospital Psychiatry*, 2012, 34(5): 541-545.
84. Kutlubay, Z., Sevim, A., Engin, B., Tüzün, Y., Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external), *Clinics in Dermatology*, 2014, 32(1): 73-79.
85. Malani, A. N., Aronoff, D. M., Voriconazole-induced photosensitivity, *Clinical Medicine & Research*, 2008, 6(2): 83-85.
86. Abdel-Haq, N., Surapaneni, V., Seth, D., Pansare, M., Asmar, B. I., Voriconazole-induced photosensitivity in children: a case report and literature review, *Global Pediatric Health*, 2014, 1: 1-6.
87. Yoshimoto, E., Konishi, M., Takahashi, K., Murakawa, K., Maeda, K., Mikasa, K., Yamashina, Y., The first case of efavirenz-induced photosensitivity in a Japanese patient with HIV infection, *Internal Medicine*, 2004, 43(7): 630-631.
88. Furue, M., Photosensitive drug eruption induced by efavirenz in a patient with HIV infection, *Internal Medicine*, 2004, 43(7): 533.
89. Newell, A., Avila, C., Rodgers, M. E., Photosensitivity reaction to efavirenz, *Sexually Transmitted Infections*, 2000, 76(3): 221-221.
90. Verma, R., Vasudevan, B., Shankar, S., Pragasam, V., Suwal, B., Venugopal, R., First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction, *Indian Journal of Pharmacology*, 2012, 44(5): 651.
91. Ferguson, J., Johnson, B. E., Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity, *Pharmacology & Therapeutics*, 1989, 40(1): 123-135.
92. Seishima, M., Shibuya, Y., Kato, G., Watanabe, K., Photoleukomelanoderma possibly caused by etretinate in a patient with psoriasis, *Acta Dermato-Venereologica*, 2010, 90(1): 85-86.
93. Yazici, A. C., Baz, K., İkizoglu, G., Recurrent herpes labialis during isotretinoin therapy: is there a role for photosensitivity?, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006, 20(1): 93-95.
94. Jabłeczka, K., Korzeniowska, K., Pawlaczyk, M., Dwa przypadki pokrzywki u chorych leczonych izotretynoiną z powodu trądziku. Two cases of urticaria in acne patients treated with isotretinoin, *Akademia Medycyny*, 2016, 9: 93-98.
95. Racz, E., Prens, E. P., Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis, *Dermatologic Clinics*, 2015, 33(1): 79-89.
96. Ibbotson, S. H., Shedding light on drug photosensitivity reactions, *British Journal of Dermatology*, 2017, 176(4): 850-851.
97. Ren, Y., Song, X., Tan, L., Guo, C., Wang, M., Liu, H., Peng, C., A review of the pharmacological properties of psoralen, *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 571535.
98. Bowers, A. G., Phytophotodermatitis, *American Journal of Contact Dermatitis*, 1999, 10(2): 89-93.
99. Rodriguez-Landa, J. F., Contreras, C. M., A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts, *Phytomedicine*, 2003, 10(8): 688-699.
100. Mühleisen, L., Alev, M., Unterweger, H., Subatzus, D., Pöttler, M., Friedrich, R. P., Janko, C., Analysis of hypericin-mediated effects and implications for targeted photodynamic therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(7): 1388.
101. Lee, K., Oda, Y., Sakaguchi, M., Yamamoto, A., Nishigori, C., Drug-induced photosensitivity to bicalutamide-case report and review of the literature, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2016, 32(3): 161-164.
102. Guillén, B. F., Giácaman, M. M., Oñate, C. V., Tapial, J. M., Bel, P. H., Ferriols, A. P., Pirfenidone-induced photosensitivity confirmed by pathological phototest, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2019, 25: 103-105.
103. Narbutt, J., Wolska, H., Kaszuba, A., Langner, A., Lesiak, A., Maj, J., Zegarska, B., Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Sunscreen use, *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 2018, 105(1): 30-40.
104. Lim, H. W., Arellano-Mendoza, M. I., Stengel, F., Current challenges in photoprotection, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 76(3): 91-99.
105. Neumann-Podczaska, A., Kropińska, S., Trzmiel, T., Pawlaczyk, M., Stosowanie leków fototoksycznych i fotoalergicznycjch u osób starszych. Phototoxic and photoallergic drugs consumption and photoprotection in geriatric subjects, *Farmacja Współczesna*, 2017, 10: 203-210.