

Działania niepożądane ketoprofenu

Adverse reactions of ketoprofen

Magdalena Firlej

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, należącym do grupy pochodnych arylowych kwasu propionowego. Lek wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwzapalne poprzez odwracalną inhibicję cyklooksyzgenaz - COX-1 oraz COX-2, skutkiem czego zmniejsza wytwarzanie prozapalnych prekursorów prostaglandyn. Duża przydatność terapeutyczna ketoprofenu związana jest z wysokim współczynnikiem skuteczności w leczeniu chorób zapalnych układu mięśniowo- szkieletowego. Na ogół terapia lekiem jest skuteczna i dobrze tolerowana. Niemniej jednak ketoprofen może wywoływać szereg działań niepożądanych, o różnym nasileniu i charakterze. Niniejszy artykuł stanowi przegląd zarówno tych dobrze poznanych, jak i rzadkich działań niepożądanych ketoprofenu. (*Farm Współ 2015; 8: 213-219*)

Słowa kluczowe: ketoprofen, działania niepożądane

Summary

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug which belongs to the family of propionics derived from arylcarboxylic acid. The drug has analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties by inhibiting cyclooxygenases - COX-1 and COX-2 enzymes reversibly, which decreases the production of pro-inflammatory prostaglandin precursors. The high therapeutic usefulness of this drug is associated with high success rate in treatment of inflammatory diseases of musculoskeletal system. In general, therapy of this drug is effective and well tolerated. Nevertheless, ketoprofen may cause a wide range of adverse reactions of different intensity and types. This article is an overview of well-known and rare adverse reactions of ketoprofen. (*Farm Współ 2015; 8: 213-219*)

Keywords: ketoprofen, adverse drug reactions

Ketoprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pochodnych arylowych kwasu propionowego. Lek jest nieselektywnym inhibitorem syntezy prostaglandyn poprzez wpływ na cyklooksyzgenazy (COX-1 oraz COX-2). COX-1 to enzym konstytutywny, który obecny jest w większości tkanek m.in. w błonie śluzowej żołądka, płytkach krwi, śródbłonku i nerkach. Bierze on udział w przemianie arachidonianu do prostaglandyny E₂, prostacykliny I₂, a także tromboksanu A₂. W związku z tym działa gastroprotekccyjnie, reguluje czynność trombocytów, rozwój układu krążenia płodu oraz wywiera

korzystny wpływ na nerkowy przepływ krwi. Wobec tego blokowanie aktywności COX-1 odpowiada przede wszystkim za występowanie działań niepożądanych ketoprofenu. Z kolei hamowanie COX-2 warunkuje podstawowy mechanizm przeciwzapalnego, przeciwbólowego oraz przeciwgorączkowego działania leku [1]. Ketoprofen może również wywoływać działania niepożądane niezwiązane z jego wpływem na cyklooksyzgenazę, lecz będące następstwem alergicznej/ niealergicznej nadwrażliwości organizmu na lek [2].

Ketoprofen dzięki silnemu działaniu przeciwzapalnemu oraz przeciwbólowemu jest powszechnie

wykorzystywany w leczeniu zapalenia kości i stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Lek stosuje się również w celu uśmierzania bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego. Ketoprofen jest dostępny pod wieloma postaciami (preparaty domięśniowe, dożyłne, tabletki, kapsułki, czopki oraz preparaty do stosowania miejscowego), z czego każda służy do zapewnienia właściwej terapii w konkretnych przypadkach klinicznych [3,4].

Coraz częściej korzysta się z preparatów ketoprofenu przeznaczonych do stosowania miejscowego, bowiem lek przenika przez skórę w wystarczającej ilości, aby leczyć miejscowy ból u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów lub reumatoidalnym zapaleniem stawów. W znacznym stopniu zmniejsza to ekspozycję układową na lek, gdyż stężenie ketoprofenu we krwi osiąga jedynie 5-10% wartości stężenia otrzymywanego po podaniu doustnym. Przyczynia się to do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, m.in. zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, czy powikłań sercowo-naczyniowych [1,5].

Na ogół terapia ketoprofenem jest skuteczna i dobrze tolerowana. Pomimo iż w polskich charakterystykach produktu leczniczego zaleca się podawanie ketoprofenu u osób > 15. roku życia, dostępne są badania, w których zasadność stosowania leku została potwierdzona także u młodszych pacjentów. Kokki dokonał przeglądu systematycznego piśmiennictwa dotyczącego wykorzystania ketoprofenu w farmakoterapii pediatrycznej w celu leczenia bólu oraz łagodzenia objawów gorączki. Większość działań niepożądanych była łagodna i przemijająca oraz miała podobny charakter do powikłań obserwowanych w przypadku innych leków z grupy NLPZ. Długotrwała tolerancja na lek wśród dzieci nie została dotychczas potwierdzona, jednak dane z trzech badań (n > 900) wskazują, że doustna terapia ketoprofenem jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych w przypadku podawania leku w okresie 3 tygodni po zabiegu. Ketoprofen wykorzystywany jest w celu łagodzenia objawów gorączki oraz jako środek przeciwbólowy u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat. Ketoprofen w postaci syropu został zatwierdzony do stosowania u dzieci w różnych krajach. Ponadto lek jest obecnie dopuszczony na całym świecie do podawania u młodzieży w wieku 12 lat, bądź starszych o masie ciała 35 kg lub większej. Lek nie jest zatwierdzony do podawania u noworodków < 6. miesiąca życia. Kokki wykazał, że ekspozycja na

ketoprofen po jednorazowym podaniu dożylnym jest zbliżona u dzieci oraz dorosłych. Autor sugeruje, że istnieje możliwość zastosowania podobnego schematu dawkowania w przeliczeniu na kg/m.c. w przypadku podania dożylnego w obu grupach [6]. Kokki i wsp. zbadali efekt przeciwbólowy niskiej dawki ketoprofenu (0,3 mg/kg m.c.) wśród 220 dzieci (od 1. do 7. roku życia) po przebytej adenotomii. Nie odnotowano odległych działań niepożądanych oraz krwawienia okołoperacyjnego. Lek wykazał wysoką skuteczność analgetyczną w porównaniu z placebo. Najczęstsze powikłania obejmowały nudności oraz wymioty, które dotknęły 13% pacjentów [7]. Z kolei Celebi i wsp. porównali skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ketoprofenu, paracetamolu i ibuprofenu u dzieci od 6 miesiąca do 14. roku życia (n = 301). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy efektem przeciwgorączkowym oraz częstotliwością działań niepożądanych dla wyżej wymienionych leków. Częstość występowania wymiotów w grupie ketoprofenu wynosiła 13,2%, podobnie do danych zgłoszonych przez Kokki i wsp. [7]. Badanie przeprowadzone przez Ruperto i wsp. dowiodło, że pojedyncza dawka ketoprofenu (40 mg w postaci soli lizynowej) podawanego doustnie dzieciom (6-12 lat) z zapaleniem gardła oraz migdałków jest skuteczną metodą leczenia, która nie stanowi szczególnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leków przeciwbólowych [7]. Wyniki powyższych badań wskazują, że stosowanie ketoprofenu wśród dzieci w celu zwalczania bólu oraz gorączki jest skuteczne i dobrze tolerowane, a także może stanowić alternatywę dla innych leków [7].

Niemniej jednak ketoprofen może wywoływać szereg działań niepożądanych, o różnym nasileniu i charakterze. Znane powikłania u pacjentów przyjmujących lek obejmują: przewód pokarmowy (wymioty, biegunka, owrzodzenie oraz krwawienia z żołądka), układ krążenia (obrzęki obwodowe), ośrodkowy układ nerwowy (senność, bóle i zawroty głowy wśród 0,1-1% pacjentów; uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, parestezje oraz astenia u 1-10% chorych), wątrobę (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), działanie fotouczulające po miejscowym stosowaniu, działanie uczulające na skórę, nerki, zaburzenia ucha i błędnika, drogi oddechowe (astma), zaburzenia oka, reakcje układowe (pokrzywka, pocenie się) oraz układ krwiotwórczy (zaburzenia czynności płytek krwi) [7,8].

Gastrotoksyczność

Zaburzenia żołądkowo- jelitowe stanowią najczęstsze działanie niepożądane ketoprofenu. Mogą one występować jako choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, krwawienia oraz perforacje w szczególności górnego odcinka przewodu pokarmowego. Współczynnik prawdopodobieństwa (iloraz szans, ang. odds ratio, OR) wystąpienia tych działań niepożądanych dla ketoprofenu przyjmowanego doustnie wynosi powyżej 2 [9]. Ponadto stosowanie leku może powodować dyspepsję, która dotyka 11% pacjentów, a także nudności, biegunkę, bóle brzucha, zaparcia i wzdęcia, co obserwuje się u 3-9% leczonych ketoprofenem [10].

Szkodliwe działanie ketoprofenu na błonę śluzową przewodu pokarmowego związane jest z hamowaniem przez lek syntezy prostaglandyn (PG) oraz prostacyklin (PGI). PGE1, PGE2 oraz PGI2 mają właściwości gastroprotektcyjne, a zahamowanie ich wytwarzania prowadzi do zmniejszonego wydzielania śluzu i wodorowęglanów oraz zaburzeń podśluzówkowego przepływu krwi. Skutkiem tego dochodzi do osłabienia fizjologicznej bariery ochronnej [11]. Ponadto ketoprofen jako słaby kwas może bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka. W kwaśnym pH żołądka lek występuje w formie niezdysonowanej i dobrze dyfunduje do komórek. W komórkach (pH około 7,4) ketoprofen ulega dysocjacji, co sprawia, że traci zdolność do przechodzenia przez błony komórkowe. Lek jest kumulowany w komórkach, zaburza ich procesy energetyczne, przez co stają się one bardziej narażone na uszkodzenia. Zjawisko to nosi nazwę efektu pułapki jonowej [1].

Czynnikami ryzyka, które zwiększają podatność na występowanie powikłań żołądkowo- jelitowych są: przebyta choroba wrzodowa, wiek > 60 lat, płeć męska, zakażenie *Helicobacter pylori* oraz jednoczesne przyjmowanie z ketoprofenem glikokortykosteroidów, leków przeciwzakrzepowych (w tym kwasu acetylosalicylowego) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dodatkowo ryzyko to rośnie u pacjentów leczonych ketoprofenem długotrwale i w dużych dawkach [12]. Strategie zapobiegania powikłaniom żołądkowo- jelitowym u pacjentów przyjmujących ketoprofen obejmują włączenie do farmakoterapii następujących leków: inhibitorów pompy protonowej (IPP), antagonistów receptora H₂ oraz mizoprostolu (syntetyczny analog prostaglandyny E1). Ponadto stosowanie selektywnych inhibitorów COX 2 (koksyby) związane jest z mniejszym ryzykiem uszkodzenia

błony śluzowej przewodu pokarmowego w porównaniu z ketoprofenem, będącym nieselektywnym antagonistą COX. Zmniejszenie żołądkowo- jelitowych działań niepożądanych możliwe jest również dzięki stosowaniu ketoprofenu miejscowo, co obniża ekspozycję układową, zapewniając jednocześnie zmniejszenie bólu [13]. Ponadto zaleca się przyjmowanie ketoprofenu wraz posiłkiem, bądź mlekiem, jednak należy pamiętać, że spowalniają one szybkość wchłaniania leku (przy jednoczesnym braku wpływu na stopień absorpcji) [10].

Astma

Ketoprofen może nasilać skurcze oskrzeli oraz wywoływać napad astmy. Narażeni są na to szczególnie pacjenci z przewlekłym nieżytem nosa, zapaleniem zatok, astmą oskrzelową oraz nadwrażliwością na leki z grupy NLPZ. Mechanizm indukowania napadu astmy związany jest z hamowaniem przez lek aktywności COX. Powoduje to wzrost aktywności szlaku przemian lipooksygenazy i zwiększoną produkcję leukotrienów, które silnie kurczą oskrzela [1,14]. U podłoża patogeny astmy indukowanej ketoprofenem może leżeć także reakcja nadwrażliwości [15].

Wywołanie napadu astmy przez leki przeciwbólowe stanowi reakcję mogącą zagrażać życiu. Istnieją doniesienia, że 20% tego typu napadów astmy zakończyło się śmiercią, a 8% wymagało mechanicznej wentylacji. Powikłanie to zależne jest od dawki. Do indukcji napadu astmy może dojść nie tylko po podaniu ketoprofenu drogą doustną, doodbytniczą czy domięśniową, lecz także po zastosowaniu leku na skórę w formie plastra, bądź też żelu. Ketoprofen w wyniku przezskórnej absorpcji może osiągnąć na tyle wysokie stężenie we krwi, by wywołać duszności. Po aplikacji leku w postaci transdermalnej, pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj po 3-5 h. Odstęp czasu między intubacją a ekstubacją w przypadku napadów astmy nieindukowanej lekami przeciwbólowymi jest krótszy w porównaniu z atakami wywołanymi przez ketoprofen i inne leki z grupy NLPZ. U pacjentów z astmą oskrzelową zalecane jest ostrożne stosowanie ketoprofenu [15].

Alergia fotokontaktowa

Alergia fotokontaktowa to znane działanie niepożądane ketoprofenu, które może występować po miejscowym zastosowaniu leku (po podaniu doustnym ryzyko to jest bardzo niskie), co ogranicza wykorzystanie tej formy leku w niektórych częściach świata.

Alergia fotokontaktowa jest wynikiem modyfikacji białek skóry, powodowanej przez ketoprofen poddany działaniu promieniowania UV-A. Kompleks alergen-białko skóry jest rozpoznawany przez układ odpornościowy i inicjuje odpowiedź immunologiczną [5,16].

Statystyki dotyczące częstości występowania fotokontaktowego zapalenia skóry wskazują, że stosowanie ketoprofenu w postaci plastrów rzadziej prowadzi do tego typu powikłań w porównaniu z aplikacją leku w formie żelu. Alergia fotokontaktowa obejmuje nie tylko reakcje skórne, lecz może również powodować ciężkie powikłania układowe [5]. Wśród 337 przypadków skórnych działań niepożądanych (z czego większość obejmowała fotouczulenia oraz kontaktowe egzemy) zarejestrowanych we Francji, 40% stanowiły reakcje ciężkie, a około 10% pacjentów wymagało hospitalizacji [17]. Pomimo możliwości wystąpienia tego typu działań niepożądanych, Europejska Agencja ds. Leków uznała, że stosunek korzyści do ryzyka, związany ze stosowaniem preparatów ketoprofenu na skórę, jest pozytywny [18]. W celu zminimalizowania, bądź wyeliminowania ryzyka fotokontaktowego zapalenia skóry zaleca się unikania promieniowania UV podczas miejscowej terapii ketoprofenem oraz do 2 tygodni po zakończeniu leczenia [5].

Zaburzenie czynności nerek

Prostaglandyny odgrywają znaczącą rolę w procesie filtracji oraz krążeniu nerkowym. Zahamowanie syntezy PGE2 przez ketoprofen może powodować retencję jonów sodu i wody, co skutkuje obrzękami i skłonnością do nadciśnienia. Dlatego też przyjmowanie leku przez chorych z niewydolnością nerek nasila ryzyko zaburzenia czynności tego narządu [1]. Związane z upośledzeniem funkcji nerek obrzęki oraz podwyższony poziom azotu mocznikowego we krwi dotyczą 3-9% pacjentów [10].

Działanie nefrotoksyczne ketoprofenu może zostać nasilone w wyniku łącznego przyjmowania takich leków jak: inhibitory konwertazy angiotensyny, aminoglikozydy, diuretyki pętlowe, antagoniści receptora angiotensyny II i cyklosporyna [1]. Jednak zdaniem niektórych badaczy przyjmowanie ketoprofenu przez osoby z prawidłową funkcją nerek powoduje jedynie przejściowe i klinicznie nieistotne zmniejszenie czynności tego narządu [19].

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Przyjmowanie ketoprofenu (szczególnie przewlekle i w dużych dawkach) związane jest z niewielkim ryzykiem wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, takich jak udar mózgu czy zawał mięśnia sercowego. Badania obserwacyjne przeprowadzone w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów wykazały, że u osób leczonych ketoprofenem w okresie po przebytym zawale serca, ryzyko ponownego zawału było zwiększone. U pacjentów takich zaleca się ostrożne stosowanie leku oraz monitorowanie pod kątem objawów niedokrwienia mięśnia sercowego [10]. Negatywny wpływ ketoprofenu na układ sercowo-naczyniowy związany jest z zaburzeniem równowagi pomiędzy ilością prostacyklin i tromboksanu w śródbłonku, co może prowadzić do skurczu naczyń krwionośnych i zmian zakrzepowych [20].

Stosowanie ketoprofenu w ciąży

Prostaglandyny biorą udział w reprodukcji i rozwoju układu krążenia płodu oraz odgrywają znaczącą rolę w inicjacji porodu. Zahamowanie ich wytwarzania przez ketoprofen może osłabić czynność porodową, jak również spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu Botalla, który łączy tętnicę płucną płodu z aortą. W związku z tym ketoprofen nie powinien być stosowany w III trymestrze ciąży. Przyjmowanie leku nie jest zalecane także u kobiet planujących ciążę [11,21].

Llanas i wsp. opisali przypadki 11 noworodków, których matki przyjmowały ketoprofen przed porodem. Doniesiono, że 10/11 dzieci miało dysfunkcję nerek (z czego 3 przypadki były śmiertelne), z kolei u 2/11 noworodków rozwinęły się powikłania krążeniowo-oddechowe (w tym 1 przypadek śmiertelny). Stężenia ketoprofenu we krwi okazały się wysokie w pierwszych godzinach życia u 3/6 pacjentów [22]. Przyjmowanie ketoprofenu pod koniec ciąży niesie ze sobą niebezpieczeństwo wystąpienia wad wrodzonych oraz poronienia (kategoria D). Z kolei w I i II trymestrze ciąży ketoprofen zaliczany jest do kategorii B, co oznacza, że w badaniach na zwierzętach nie wykazano zagrożeń dla płodu, ale nie zostało to potwierdzone u kobiet ciężarnych [23].

W związku z małą masą cząsteczkową (254 g/mol) ketoprofenu sugeruje się, że może on być wydzielany do mleka matki. Pomimo że efekty tego narażenia na niemowlę nie są znane, nie ma przeciwwskazań do stosowania leku przez kobiety karmiące piersią [21].

Hepatotoksyczność

Ketoprofen może również powodować wzrost aktywności aminotransferaz. W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zaburzenia funkcji wątroby, podawanie leku należy przerwać [7].

Uszkodzenie wątroby nie wynika z podstawowego mechanizmu działania ketoprofenu i sugeruje się, że związane jest z przemianami metabolicznymi, którym w tym narządzie ulega lek [11].

Wpływ na układ krwiotwórczy

Ketoprofen wpływa również na układ krwiotwórczy. Lek prowadzi do spadku liczby płytek krwi, co może prowadzić do zagrażającej życiu małopłytkowości. Wobec tego należy unikać stosowania ketoprofenu u pacjentów z zaburzoną funkcją trombocytów. Najprawdopodobniej główną przyczyną trombocytopenii u pacjentów leczonych ketoprofenem jest hamowanie przez lek aktywności dehydrogenazy mleczanowej, niezbędnej w procesach metabolizmu energetycznego płytek krwi [24].

Ketoprofen hamuje agregację płytek krwi i może przedłużać czas krwawienia u niektórych pacjentów. U osób długotrwale leczonych ketoprofenem należy monitorować poziom hemoglobiny oraz hematokrytu w celu wczesnego wykrycia ewentualnych objawów anemii. Trombocytopenia oraz niedokrwistość stanowią rzadkie działania niepożądane ketoprofenu, dotyczące mniej niż 1% pacjentów [10].

Ostre zapalenie trzustki

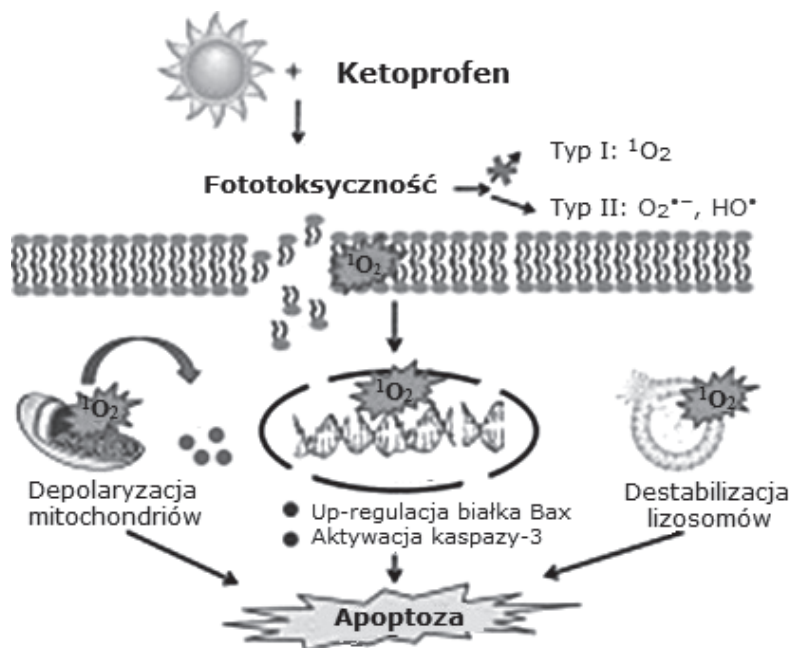
NLPZ są lekami pierwszego rzutu w łagodzeniu bólu, będącego głównym objawem ostrego zapalenia trzustki (OZT). Ponadto leki z tej grupy stosuje się w celu zapobiegania temu schorzeniu po endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ang. endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP). Jednocześnie istnieją doniesienia, wskazujące na udział ketoprofenu w powstawaniu OZT [25]. Mechanizm wywoływania ostrego zapalenia trzustki przez ketoprofen ma najprawdopodobniej podłoże immunologiczne. Jednak za najważniejszą przyczynę uznaje się zaburzenie syntezy prostaglandyn w trzustce. Wobec tego kumulacja dawek ketoprofenu wydaje się być najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki po przyjęciu leku [26]. OZT po zastosowaniu ketoprofenu zaliczane jest do rzadkich działań niepożądanych i występuje u mniej niż 1% populacji [10].

Wstrząs anafilaktyczny

Natychmiastowa reakcja alergiczna na ketoprofen występuje rzadziej w porównaniu z nadwrażliwością niealergiczną, a jej mechanizm zależny jest od przeciwciał typu IgE. García i wsp. opisali przypadek 42-letniej kobiety, u której 2 h po doustnym przyjęciu 80 mg ketoprofenu doszło do wstrząsu anafilaktycznego. Pacjentka wykazywała następujące objawy: uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy błon śluzowych warg, wymioty, biegunka oraz niedociśnienie (90/70 mmHg). Sześć miesięcy później przeprowadzono u pacjentki testy alergiczne w celu zdiagnozowania uczulenia na ketoprofen. Punktowy test skórny dał wynik negatywny, zaś test śródskórny (po wstrzyknięciu ketoprofenu o stężeniu 0,03 mg/ml) był dodatni, podczas gdy w grupie kontrolnej (n=10) oba z testów dały wynik ujemny. Ponadto stężenie tryptazy w osoczu pacjentki było znacznie podwyższone w porównaniu z wartością wyjściową i wynosiło odpowiednio: 30,30 µg/l oraz 3,61 µg/l. Możliwość wystąpienia IgE- zależnej reakcji na ketoprofen powinna być brana pod uwagę u pacjentów z poważnymi reakcjami alergicznymi oraz w przypadku braku znajomości reakcji pacjenta na inne leki z grupy NLPZ. Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad ustaleniem odpowiedniego stężenia ketoprofenu dla alergicznych testów skórnych w celu zagwarantowania ich odpowiedniej specyficzności [2].

Toksyczna nekroliza naskórka

Tijhuis i wsp. opisali przypadek 92-letniej kobiety, leczonej ketoprofenem z powodu bólu stawów. Poza środkiem przeciwbólowym pacjentka nie przyjmowała żadnych leków. Trzy tygodnie po rozpoczęciu terapii u kobiety pojawiła się symetryczna wysypka rumieniowa, która objęła twarz, klatkę piersiową, plecy, przedramiona, dłonie oraz stopy. Cztery dni po wystąpieniu pierwszych objawów skórnych u pacjentki doszło do dysfagii oraz bolesnego oddawania moczu. Następnego dnia pojawiły się również wiotkie pęcherze, zmiany martwicze oraz dodatni objaw Nikolskiego. Ponadto u pacjentki rozwinęło się zapalenie spojówek oraz jamy ustnej. Punktowa biopsja wykazała martwicę naskórka oraz warstwy podnaskórkowej wraz z naciekiem komórek jednojądrzastych skóry właściwej, co wskazywało na toksyczną nekrolizę naskórka. Był to pierwszy udokumentowany przypadek wywołania zespołu Lyella przez ketoprofen [27]. Reakcje skórne na ketoprofen, w tym wspomniana toksyczna nekroliza



Rycina 1. Schemat fototoksyczności ketoprofenu [28]
Figure 1. Phototoxicity of ketoprofen [28]

naskórka oraz zespół Stevensa- Johnsona to poważne działania niepożądane, które mogą być potencjalnie śmiertelne. Wobec tego pacjenci powinni być informowani o możliwości wystąpienia tego typu symptomów, a podanie leku należy przerwać w przypadku pojawienia się wysypki skórnej lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości [10].

Ryzyko nowotworów skóry

Ketoprofen pod wpływem promieniowania UV-B tworzy reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS), takie jak 1O_2 , HO^\bullet oraz $O_2^{\bullet-}$. 1O_2 wywołuje genotoksyczność, co prowadzi do zatrzymania fazy G2/M cyklu komórkowego, a tym samym śmierci komórek i zmniejszenia ich populacji. Depolaryzacja mitochondriów oraz destabilizacja lizosomów występuje równoległe do procesu apoptozy. Ze względu na

potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów skóry, związane z wywoływaniem przez ROS mutagenyzy, należy unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne po miejscowej aplikacji ketoprofenu oraz do 2 tygodni po zakończeniu leczenia [28].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Firlej

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej
Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ e- mail: firlejmagdalena@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: PZWL; 2012.
2. García JS, Pastor VC, de las Heras, et al. Allergen characterization of chia seeds (*Salvia hispanica*), a new allergenic food. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;25(1):55-6.
3. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol*. 1991;90:Suppl 1-44.
4. García MT, da Silva CH, de Oliveira DC, et al. Transdermal Delivery of Ketoprofen: The Influence of Drug-Dioleoylphosphatidylcholine Interactions. *Pharm Res*. 2006;23(8):1776-85.
5. Guy RH, Kuma H, Nakanishi M. Serious photocontact dermatitis induced by topical ketoprofen depends on the formulation. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):365-71.
6. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313-29.
7. Carbone C, Rende P, Comberiati P, et al. The safety of ketoprofen in different ages. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S99-S103.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Ketonal.
9. Chang CH, Chen HC, Lin JW, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidem. Dr S* 2011;20(7):763-71.
10. <http://www.drugs.com/pro/ketoprofen.html>
11. Kostowski W, Herman Z. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Warszawa: PZWL; 2008.
12. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharm Res*. 2016;104:108-14.
13. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41.
14. Feely J, Kostowski W, Sznajderman M. Nowe leki. Warszawa: PWN; 1995.
15. Kashiwabara K, Nakamura H. Analgesic-induced asthma caused by 2.0% ketoprofen adhesive agents, but not by 0.3% agents. *Intern Med*. 2001;40(2):124-6.
16. Karlsson I, Persson E, Ekebergh A, et al. Ketoprofen-induced formation of amino acid photoadducts: possible explanation for photocontact allergy to ketoprofen. *Chem Res Toxicol*. 2014;(7):1294-303.
17. Baudot S, Milpied B, Larousse C. Cutaneous side effects of ketoprofen gels: results of a study based on 337 cases. *Thérapie*. 1998;53(2):137-44.
18. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094975.pdf
19. Lee A, Cooper MG, Craig JC, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002765.
20. Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L. Niesteroidowe leki przeciwpalne - blaski i cienie. *Reumatologia*. 2006;44(2):106.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* Gerald Ninth Edition. New York: Williams & Wilkins; 2011.
22. Llanas B, Cavert MH, Apere H, et al. Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure. Value of plasma determination. *Arch Pédiatrie*. 1996;3:248-53.
23. Szałek E, Grzeškowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farm Wsp*. 2008;1:109-15.
24. Razi MT, Javed I, Choudry MZ, et al. Effect of ketoprofen on lactic dehydrogenase from human platelets. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):377-80.
25. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Corinaldesi R. NSAIDs and acute pancreatitis: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2010;3(3):558-71.
26. Famularo G, De Simone C, Minisola G, et al. Cross-reaction allergic pancreatitis with ketoprofen and flurbiprofen. *Pancreas*. 2007;35(2):187-8.
27. Tijhuis GJ, Teepe RG, Smith SJ. Toxic epidermal necrolysis related to ketoprofen. *Dermatology*. 1995;190(2):176.
28. Ray RS, Mujtaba SF, Dwivedi A, et al. Singlet oxygen mediated DNA damage induced phototoxicity by ketoprofen resulting in mitochondrial depolarization and lysosomal destabilization. *Toxicology*. 2013;314(2-3):229-37.