

Skórne reakcje fotonadwrażliwości po ketoprofenie – opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa

Ketoprofen-induced photosensitive skin reactions – report of two cases and review of the literature

Katarzyna Korzeniowska¹, Karolina Majewska¹, Mariola Pawlaczyk²,
Elżbieta Buszkiewicz-Nowak²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Reakcje nadwrażliwości na światło są działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania leków z różnych grup, w tym również niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ketoprofen jest jednym z leków najczęściej kojarzonym z tymi powikłaniami, które występują po jego podaniu doustnym oraz miejscowym. W artykule przedstawiono dwa przypadki potwierdzające te właściwości ketoprofenu. Pierwszy zaobserwowano u 25-letniej chorej, która stosowała ketoprofen doustnie z powodu bólu zęba. Po ekspozycji na promieniowanie słoneczne, w drugim dniu leczenia, wystąpiły u niej w okolicach odsłoniętych wypryskowate zmiany skórne, których przyczyną była prowadzona farmakoterapia. Drugi przypadek zarejestrowano u 38-letniego pacjenta, który zastosował ketoprofen w żelu na skórę kolana z powodu bólu tej okolicy, spowodowanego urazem. Po pierwszej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, w miejscu aplikacji leku wystąpiły zmiany o charakterze rumieniowych grudek obrzękowych i pęcherzyków. W obu przedstawionych przypadkach przyczyną skórnych reakcji było zastosowanie leku w połączeniu z ekspozycją na działanie promieniowania ultrafioletowego. Chorzy stosujący ketoprofen powinni być informowani o potencjalnych właściwościach fototoksycznych i fotoalergicznym leku (niezależnie od drogi podania), oraz o konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej. (*Farm Współ 2018; 11: 263-266*)

Słowa kluczowe: ketoprofen, fotonadwrażliwość, reakcje skórne

Summary

Photosensitivity reactions are adverse effects caused by medicines from various groups, including non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ketoprofen is one of the drugs most commonly associated with these complications that occur after oral and topical administration. The article presents two cases confirming these properties of ketoprofen. The first case was a 25-year-old patient who used oral ketoprofen due to a toothache. Eczema-like skin lesions were observed in sun-exposed areas of the body on the second day of treatment. The second case was a 38-year-old patient who used ketoprofen in the gel on the skin of the knee because of the pain caused by injury. After the first exposure to sunlight, edema erythematous and vesicles appeared in the site of drug application. In both cases, the cause of skin reactions was the use of the drug in combination with exposure to ultraviolet radiation. Patients using ketoprofen should be informed about the potential phototoxic and photoallergic properties of the drug (regardless of the route of administration) and the need to use sunscreen. (*Farm Współ 2018; 11: 263-266*)

Keywords: ketoprofen, photosensitivity, skin reactions

Wstęp

Działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) sprawia, że są one jedną z najczęściej stosowanych grup leków na świecie. Sprzyja temu moż-

liwość korzystania z wielu postaci farmaceutycznych tych środków leczniczych oraz ich łatwa dostępność, gdyż wiele preparatów posiada status leku dostępnego bez recepty (ang. *over-the-counter*, OTC). Głównymi przeciwwskazaniami i ograniczeniami do terapii są

działania niepożądane obejmujące ryzyko wystąpienia powikłań gastroenterologicznych, uszkodzenia nerek, układu sercowo-naczyniowego i skórnych reakcji polekowych [1]. Skórne reakcje polekowe należą do najczęstszych i najlepiej udokumentowanych niepożądanych działań leków. Skóra dzięki dużej powierzchni, aktywności immunologicznej i metabolicznej, a przede wszystkim łatwej dostępności w badaniu fizykalnym, spełnia istotną rolę narządu sygnałowego. Powikłania skórne po farmakoterapii występują u 2-3% hospitalizowanych chorych, a jedna trzecia tych przypadków stanowi potencjalnie stan zagrażający życiu. NLPZ, leki przeciwbakteryjne oraz przeciwzapalne są powodem od 1% do 5% rejestrowanych skórnych działań niepożądanych [2].

Ekspozycja słoneczna podczas terapii większością NLPZ, w tym ketoprofenem, diklofenakiem, ibuprofenem, naproksenem, nabumetonem, może wywołać reakcje fotonadwrażliwości, które obejmują reakcje fotoalergiczne i fototoksyczne. Te pierwsze występują u osób predysponowanych, zwykle rozwijają się po 24-72 godzinach po ekspozycji na działanie promieniowania ultrafioletowego (ang. *ultraviolet radiation*, UVR). Reakcje immunologiczne manifestują się klinicznie wypryskiem, z towarzyszącym świądem i mogą rozprzestrzeniać się na obszary skóry, które wcześniej nie były wystawione na działanie słońca. Reakcje fototoksyczne występują znacznie częściej, mogą pojawić się już po pierwszej ekspozycji. Są one skutkiem uszkodzenia struktur komórkowych przez wolne rodniki uwalniane przez związki chemiczne zawarte w leku. Klinicznie są podobne do oparzeń słonecznych i ograniczają się do skóry wystawionej na działanie promieni słonecznych [3-6].

Ketoprofen to niesteroidowy lek o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Poprzez blokowanie enzymu cyklooksygenazy, katalizującego syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego hamuje syntezę prostaglandyn i leukotrienów. Ponadto, lek stabilizuje *in vitro* i *in vivo* błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz hamuje aktywność bradykinin. Mechanizm działania przeciwgorączkowego jest prawdopodobnie wynikiem hamowania przez ketoprofen syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Lek hamuje także agregację płytek krwi (słabiej i krócej niż kwas acetylosalicylowy). Wskazaniem do stosowania ketoprofenu jest leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych chorób reumatycznych

układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych [7,8]. Przedstawiamy dwa przypadki reakcji fotonadwrażliwości, które wystąpiły przy różnych drogach podania ketoprofenu.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Pacjentka lat 25, ogólnie zdrowa i niepobierająca na stałe żadnych leków, z powodu bólu zębów zastosowała doustnie ketoprofen w dawce dobowej 100 mg. W drugim dniu przyjmowania leku w okolicach eksponowanych na słońce: dłoniach, udach oraz dekolcie wystąpiły zmiany skórne o charakterze swędzących grudek rumieniowych i obrzękowych, rozpoznane jako reakcja wypryskowa. Przeprowadzony wywiad medyczny wykluczył stosowanie innych leków oraz wcześniejsze użycie ketoprofenu. Nigdy wcześniej u pacjentki nie występowały choroby skóry ani alergiczne. Zalecono odstawienie ketoprofenu, włączono miejscowe leczenie propionianem flutikazonu i doustnie bilastynę w dawce 10 mg na dobę. Po 14 dniach leczenia uzyskano poprawę stanu klinicznego. Pacjentkę poinformowano o konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej w czasie terapii lekami z grupy NLPZ.

Przypadek 2

Pacjent 38-letni doznał urazu kolana lewego i z powodu bólu tej okolicy zastosował miejscowo ketoprofen w żelu (2,5 %). Nie chorował przewlekłe i na stałe nie stosował żadnych leków. Pierwsza ekspozycja na słońce spowodowała wystąpienie licznych grudek obrzękowych i pęcherzyków, na podłożu rumieniowym z towarzyszącym świądem. Pacjentowi zalecono odstawienie leku, miejscowe stosowanie klobetasolu w kremie oraz lewocetytryzyny doustnie w dawce 5 mg na dobę. Zmiany skórne ustąpiły po 18 dniach terapii. Pacjenta poinformowano o konieczności unikania ekspozycji oraz konieczności stosowania ochrony przeciwsłonecznej w trakcie leczenia NLPZ.

Omówienie

Pierwsze doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia reakcji skórnych w czasie stosowania ketoprofenu i jednoczesnej ekspozycji na światło słoneczne opublikowano w 1985 roku. Alomar opisał trzech chorych leczonych z powodu wystąpienia zmian na skórze po zastosowaniu miejscowym preparatów zawierających ketoprofen [9].

Wiele dostępnych publikacji potwierdza wystę-

powanie reakcji fotonadwrażliwości podczas terapii ketoprofenem na całym świecie, w tym również w Polsce. Lis-Święty i wsp. zaprezentowali dwa przypadki skórnych reakcji fotonadwrażliwości po zastosowaniu leku. Pierwszy dotyczył 61-letniej chorej, u której w okolicach eksponowanych na słońce (twarz, dekol, kończyny górne) wystąpiły zmiany skórne po doustnym stosowaniu ketoprofenu w dawce 50 mg na dobę. Chora z powodu nadciśnienia tętniczego stosowała na stałe atenolol i enalapril, leki o potencjale wywoływania fotonadwrażliwości. Drugim opisanym przypadkiem była 20-letnia pacjentka, ze zmianami typu kontaktowego zapalenia skóry po miejscowej aplikacji ketoprofenu i ekspozycji słonecznej [10].

Czasami u pacjentów obserwuje się przedłużone reakcje lub nawrót zmian nawet po zakończeniu ekspozycji na lek. Przyczyną może być m.in. magazynowanie leku w naskórku lub ponowne użycie przedmiotów, które miały kontakt z powierzchnią skóry narażoną na ketoprofen [10,11]. Hindsen i wsp. opisali przypadek 50-letniego mężczyzny, który z powodu dolegliwości bólowych kolana stosował miejscowo ketoprofen. Po kilku tygodniach leczenia u pacjenta pojawił się wyprysk, początkowo na powierzchni skóry kolan, w kolejnych dniach na powierzchni obu kończyn dolnych oraz tułowia. W okresie leczenia sterydami pacjent nie korzystał z solarium, do którego wcześniej chodził regularnie. Wykonane testy fotoalergiczne potwierdziły fotouczulenie na ketoprofen. Po 4 tygodniach objawy skórnie ustąpiły, a po 11 miesiącach powróciły ponownie. Pacjent zaprzeczył stosowaniu ketoprofenu, jednak unieruchomił staw kolanowy tym samym bandażem, którego używał 11 miesięcy wcześniej i ponownie korzystał z solarium. Hindsen i wsp. opisali także 48-letnią kobietę, u której reakcja fotoalergiczna na ketoprofen wystąpiła na skórze stopy po zastosowaniu miejscowym leku na tę okolicę i ekspozycji na światło słoneczne. Wykonane testy fotoalergiczne potwierdziły reakcję fotoalergiczną na ketoprofen. Po zastosowanym leczeniu objawy ustąpiły, jednak po roku nastąpił nawrót zmian skórnych w tej samej lokalizacji. Czynnikiem sprawczym było noszenie obuwia, którego chora używała przed rokiem podczas wystąpienia poprzedniej reakcji fotoalergicznej [11].

Fotonadwrażliwość po zastosowaniu ketoprofenu może utrzymywać się długotrwale. Albes i wsp. opisali zmiany skórne u kobiety, które wystąpiły w okolicy prawej kostki po zastosowaniu miejscowym preparatu zawierającego ketoprofen. Mimo zaprzestania leczenia,

wyprysk postępował i obejmował kolejne obszary skóry: powierzchnię grzbietową lewej stopy oraz obie dłonie. Ponadto na skórze, w miejscach poddanych ekspozycji na UVR, pojawiały się zmiany rumieniowe z towarzyszącym świądem. Nadwrażliwość na światło słoneczne utrzymywała się ponad rok, ze szczególnym nasileniem w okresie letnim, pomimo stosowanie kremów ochronnych z filtrem UV oraz beta-karotenu [12].

Ketoprofen może być czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie różnych reakcji skórnych, jeśli w czasie terapii chorzy ekspozowani są na UVR. Fototoksyczność leku jest efektem działania wolnych rodników tlenowych, które uszkadzają cząsteczki DNA, powodują peroksydację lipidów, białek i apoptozę komórek. Ten rodzaj reakcji fotonadwrażliwości spowodował wyprysk w chorego stosującego terapię miejscową. U podstaw reakcji fotoalergicznych leży natomiast mechanizm immunologiczny, w którym pośredniczą limfocyty T. Uważa się, że zawartość benzofenonu w cząsteczce ketoprofenu odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie fotoalergicznego zapalenia skóry. Ponadto jest przyczyną krzyżowych reakcji alergicznych pomiędzy ketoprofenem, a lekami zawierającymi benzofenon np. fenofibratem [5,10,11,13].

Podsumowanie

Współczesna farmakoterapia wielu chorób wykorzystuje leki o potencjale wywoływania reakcje fotonadwrażliwości (np. NLPZ, leki sercowo-naczyniowe, leki przeciwbakteryjne). Dlatego istotne jest edukowanie pacjentów w zakresie problemów fototoksyczności i fotoalergii indukowanej środkami farmaceutycznymi, zarówno syntetycznymi jak i pochodzenia naturalnego, a także kosmetycznymi (pielęgnacyjnymi i zapachowymi). Pacjentom należy nakazać unikania bezpośredniej ekspozycji na słońce, zalecać noszenie odpowiedniego ubrania chroniącego skórę (np. koszule z długimi rękawami, spodnie z długimi nogawkami, kapelusze, czapki z daszkiem), a w czasie narażenia na działanie słońca smarowanie skóry odpowiednią ilością kosmetyków zawierających filtry ochronne, aktywne zarówno dla promieniowania UVA i UVB oraz wartościach co najmniej 30 SPF. W przypadku wystąpienia zmian skórnych wskazane byłoby wykonanie badań diagnostycznych z zastosowaniem testów fotoalergicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak /None

Adres do korespondencji:
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii UM
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katarorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects>
2. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med.* 2016;28:17-24.
3. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81.
4. Loh TY, Cohen PR. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Indian J Med Res.* 2016;144(6):803-6.
5. Zuba EB, Koronowska S, Osmola-Mańkowska A, Jenerowicz D. Drug-induced Photosensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(1):55-64.
6. Neumann-Podczaska A, Kropińska S, Trzmiel T, Pawlaczyk M. Stosowanie leków fototoksycznych i fotoalergiczných a fotoprotekcja u osób starszych. *Farm Wsp.* 2017;10(4):203-10.
7. www.urpl.gov.pl
8. <https://indeks.mp.pl/leki>
9. Alomar A. Ketoprofen photodermatitis. *Contact Dermatitis.* 1985;12(2):112-3.
10. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B i wsp. Skórne reakcje po zastosowaniu ketoprofenu związane z ekspozycją słoneczną – opisy dwóch przypadków. *Przegl Dermatol.* 2010;97(1):33-7.
11. Hindsen M, Isaksson M, Persson L i wsp. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal objects. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):215-9.
12. Albes B, Marguery MC, Schwarze HP i wsp. Prolong photosensitivity following contact photoallergy to ketoprofen. *Dermatology.* 2000;201(2):171-4.
13. Kuwatsuka S, Kuwatsuka Y, Takenaka M, Utani A. Case of photosensitivity caused by fenofibrate after photosensitization to ketoprofen. *J Dermatol.* 2016;43(2):224-5.