

Fototoxické reakce xenobiotik

PharmDr. Kateřina Skopalová, Ph.D.*

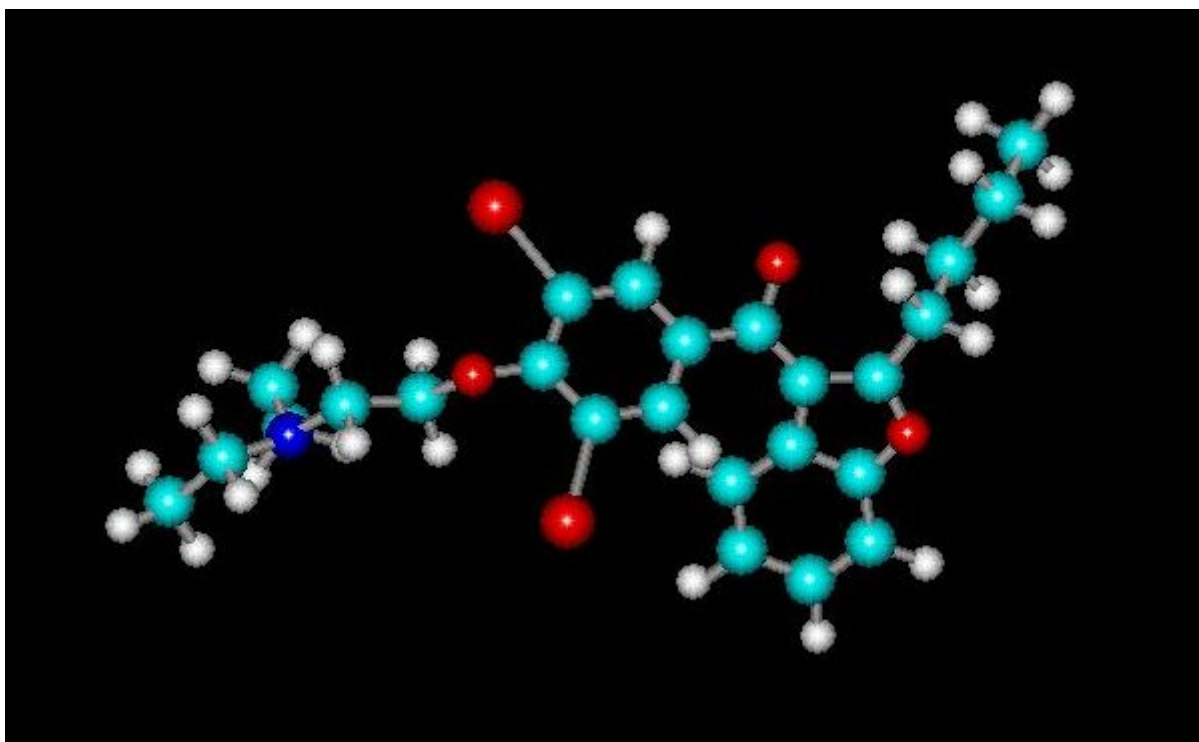
Lékárna U Madony

Vodní 56

Kroměříž

767 01

25. října 2008



*mail: umadony@seznam.cz

Obsah

Úvod	2
Pohled do historie	3
Fotochemické vlastnosti pokožky [1]	3
Melanin	4
Fotosenzibilátory	4
Mechanismus vzniku fotosenzitivních reakcí	4
Klinické projevy fototoxických reakcí	5
Přehled léčiv	6
Antibiotika/Antimykotika/Chemoterapeutika	6
Antihistaminika	7
Antirevmatika/Antimalarika	7
Diuretika	8
Fytofarmaka	9
Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID)	9
Perorální antidiabetika	9
Psychofarmaka	9
Kosmetické přípravky	9
Fototoxicita zprostředkovaná dalšími xenobiotiky	11
Hodnocení fototoxické aktivity	12
In vivo	12
In vitro	12
Obrazová příloha	14

Úvod

Fotosenzitivní reakce jsou nežádoucí vedlejší kožní reakce vznikající po aplikaci topické nebo systémové podání léčiva (resp. noxy) a následné expozici viditelným nebo ultrafialovým zářením (UVR). Rozlišujeme dva základní typy reakcí: reakce fototoxické nebo fotoalergické. Přičemž výrazně převažuje incidence fototoxických reakcí nad fotoalergickými.

Pravděpodobnost vzniku je těžko předpověditelná, vyskytují se u osob všeho věku. Častější jsou však u dospělé populace, což je vysvětlováno tím, že tato skupina osob užívá větší množství léčiv a topických kosmetických preparátů. Riziko fotosenzitivity je také nepřímě úměrné fototypu osoby. Pacient reagující na jednu expozici, nemusí příště na stejnou látku reagovat vůbec. Na druhou stranu, se velmi často vyskytuje zkřížená alergická reakce na podobné chemické struktury.

Fotosenzitivní reakci ovlivňují zejména druh a množství léčiva; rozsah, dávka a propustnost aktivujícího záření, tloušťka stratum corneum, stupeň melaminové pigmentace a imunologický stav jedince. (Fotosenzitivní reakce se často vyskytují u imunodeficitních onemocnění, zejména HIV-positivních osob.)

Fototoxická je druh fotosenzitivní reakce, který není závislý na imunologické odpovědi. Tyto reakce jsou závislé na velikosti expoziční energie záření po překročení určité prahové dávky léčiva, která je však pro každou osobu specifická. Fototoxická zpravidla nevykazuje zkřížené reakce mezi chemicky podobnými strukturami.

Fotoalergie naproti tomu je založena na imunologickém podkladě, vyskytuje se pouze u osob citlivých a je nezávislá na podané dávce. Současně s tím je velká pravděpodobnost zkřížené alergie mezi strukturálně blízkými látkami.

Pohled do historie

Jako u všech moderních léčiv musíme hledat základy problematiky již ve fytoterapii. První kožní projevy způsobené fototoxickým působením exogeních látek byli popsány 2000 let př. n. l. ve starověkém Egyptě. Kdy čerstvá šťáva z běžně rozšířené plevelné rostliny *Ammi majus* (*Apiaceae*) pakmín větší, způsobovala po expozici slunečním zářením hyperpigmentace pokožky. Dodnes různá lidová léčitelství používají rostlinné drogy s fotosenzitivním účinkem k terapii některých kožních nemocí, jako např. výše zmíněný *Ammi majus* (*Apiaceae*), *Psoralea corylifolia* (*Leguminosae*) nebo *Angelica archangelicum* (*Apiaceae*).

V „moderní“ odborné literatuře se začínají první zmínky o fototoxicitě rostlinných drog objevovat počátkem 20. století, v 1897 kontaktní fototoxická dermatitida způsobená *Pastinaca sativa* (*Apiaceae*) a *Angelica archangelicum* (*Apiaceae*), v roce 1916 pak „eau de cologne“ s obsahem *Oleum bergamotae*. Souvislost s ultrafialovou složkou záření (UVR) byla objevena v 30. letech minulého století, viz. práce Oppenheim (1932), Kuske (1938) nebo Jensen a Hansen (1939).

Fotochemické vlastnosti pokožky [1]

Dopadající světelné záření o konkrétní vlnové délce je absorbováno biomolekulami (chromoforem) a přijmutá elektromagnetická energie se přeměňuje na energii chemickou. V praxi nás zajímají zejména molekuly DNA, RNA, bílkovin, porfyrinů a některých dalších. Přechod molekuly chromoforu (resp. elektronu) do excitovaného stavu je možný jen při přijmutí určitého elektromagnetického kvanta, které je charakterizováno právě výše zmíněnou vlnovou délkou záření. Takto excitovaná molekula se snaží vrátit do původního energeticky výhodnějšího stavu a to se děje tak, že dojde k její chemické změně za vzniku tzv. fotoproduktu. Nově vzniklý fotoprodukt, však již nemusí mít původní biologické vlastnosti (inaktivace enzymu, porušení struktury DNA).

Pravděpodobnost absorpce je závislá nejen na intenzitě záření, ale i na jeho vlnové délce. Vlnovou délku s největší absorpční schopností nazýváme absorpční maximum, které je závislé na chemické struktuře sloučeniny. S vlnovou délkou souvisí i hloubka penetrace světelného záření. UVB-záření prostupuje do epidermis, UVA pak do stratum corneum a viditelné záření až do podkoží.

Melanin

Základním obranným prvkem pokožky před slunečním zářením je melanin, ten absorbuje záření v širokém pásmu (350-1200 nm). Po ozáření preformovaného melaninu dochází dvěma biochemickými pochody ke tvorbě melaninu. První pochod trvá řádově minuty a aktivuje další melanogenezi, druhý pak 2-3 dny. Vzniklý melanin je pak transportován z místa svého vzniku – melanocyty do epidermálních keratinocytů.

Fotoprotektivní působení melaninu spočívá jednak ve fyzikálním krytí buněk stratum basale a cév horního koria, jednak v rozptylu paprsků ultrafialového záření. Melanin dále parciální absorpcí UV-radiace brání vzniku cytotoxických chemických substancí. Při reakci s dalšími molekulami zachycuje volné radikály, vyvolávající jinak dekompozici buněčných organel nebo membrán. Vlivem melaninové pigmentace nastává i zvýšení erytémové prahu pro UVB i UVA radiaci.

Fotosenzibilátory

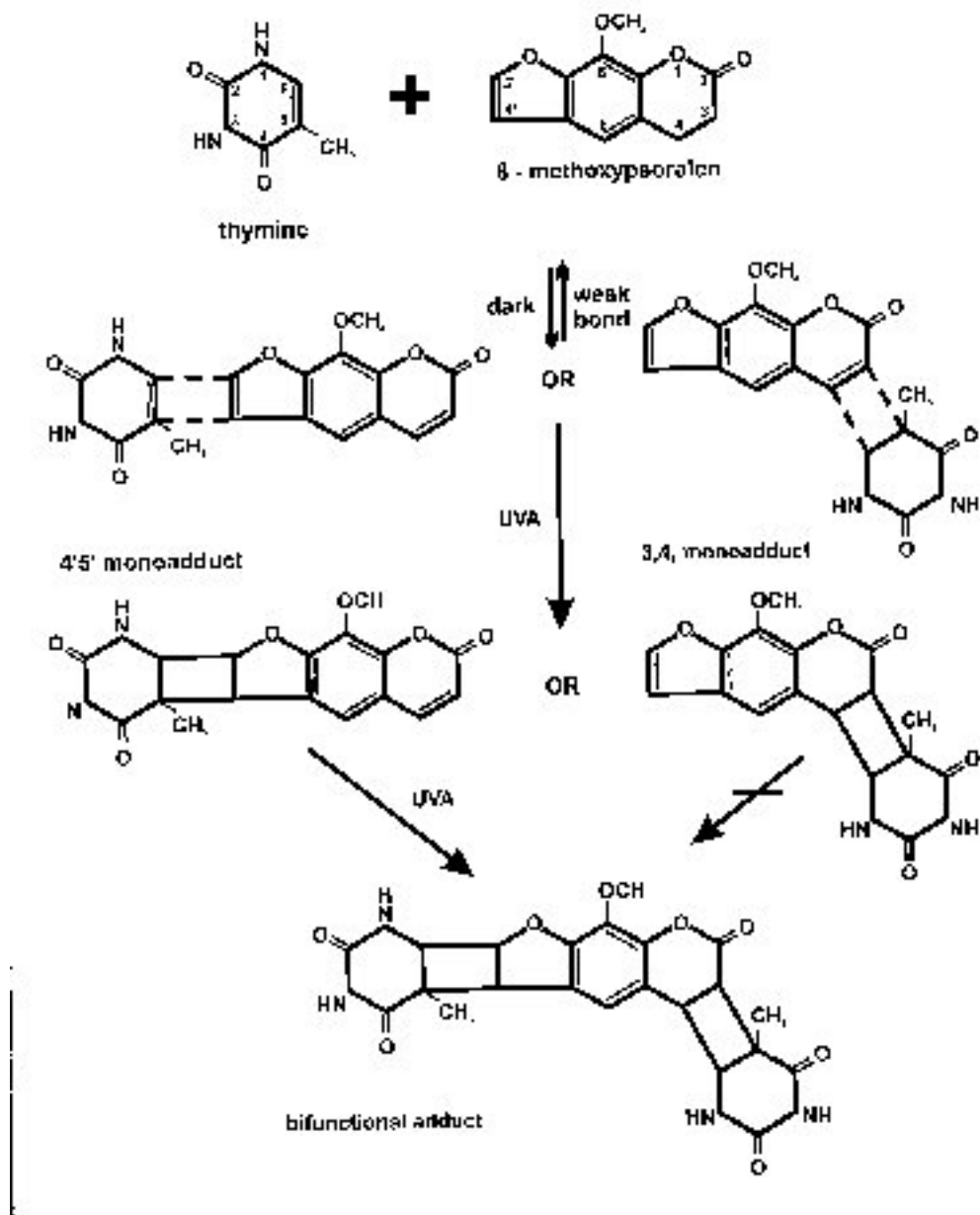
Fotoreaktivní látky nebo taky fotosenzibilátory jsou chemické sloučeniny, které mohou vést k fotoreakci. Jsou rozšířeny ve všech odvětvích lidských činností od léčiv, přes kosmetiku až k průmyslovým a zemědělským chemikáliím. I „zdravá“ populace tak přichází díky běžně používaným prostředkům (parfémy, deodoranty, mýdla, atd.) denodenně do styku s potenciálně fototoxickými látkami. Z chemického hlediska to jsou cyklické aromatické sloučeniny rezonančního typu, z velké části obsahující izoprenové jádro se střídavými dvojnými vazbami. Jejich relativní molekulové hmotnosti se obvykle pohybují mezi 290 a 500.

Mezi fotoreaktivní léčiva nepatří jen notoricky známý Deoxymykoin a Biseptol, ale i celá řada méně „nápadných“ sloučenin jako jsou ve velké míře preskribována thiazidová diuretika. Nejčastěji se s nimi setkáváme mezi ATB/chemoterapeutiky (tetracykliny, fluorochinolony, sulfonamidy), nesteroidními antiflogistiky, diuretiky, perorálními antidiabetiky, hypolipidemiky, staršími tricyklickými antidepresivy a antipsychotiky atd.

Mechanismus vzniku fotosenzitivních reakcí

Fotosenzibilátory mění vlastnosti některých přirozených chromoforů v pokožce. Jsou známy dva základní mechanismy. Na kyslíku závislý vznik vysokoenergetického singletového intermedieru s krátkou životností. Ten se obratem přeměňuje na radikál a to buď odtržením protonu z -OH skupiny. Nebo přenosem elektronu z tripletového stavu kyslíku fotosenzibilátoru na jinou sloučeninu opět za vzniku radikálu. Na kyslíku nezávislé reakce můžeme pozorovat zejména při vzniku kovalentních vazeb mezi fotosenzibilátorem a DNA po expozici UVA (viz schéma na str. 5).

Obrázek 1: Reakce thyminu s psoralenem s/bez přítomnosti UVA

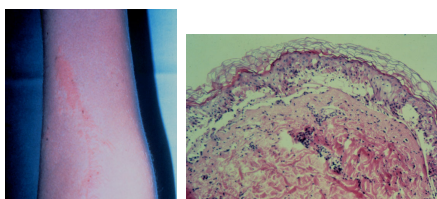


Klinické projevy fototoxických reakcí

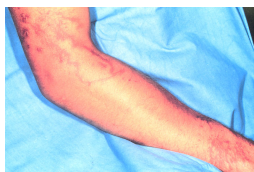
Fototoxicita se projevuje časnou nebo pozdní zánětlivou reakcí, nastávající jako důsledek buněčného poškození. Ačkoliv se zpravidla neuvažuje o imunologickém podkladě tohoto jevu, některé novější výzkumy ukazují, že se do nich můžou zapojovat i některé mediátory jako eikosanoidy, proteázy, histamin [2] nebo i komplement [3]

Klinicky se neobjevuje vždy jen jako zánětlivý erytém; v určitých případech vyvolává i edém a přítomny mohou být až změny vezikulózní či bulózní (obrázek na str.11). Pro mnohé tyto sloučeniny je typická pigmentační reakce, při chronickém průběhu s lichenizací. Změny jsou přitom pravidelně lokalizovány predilekčně na odkrytých částech kožního povrchu [4]. Projevy kontaktní dermatitidy se projevují již za 15 minut po expozici s maximem za 30-120 minut [5]. Edém a další projevy se rozvíjí zhruba do 24 hodin s maximem zánětlivé reakce za 72 hodin. Za 1-2 týdny může následovat hyperpigmentace (obrázek na str.6) postiženého místa trvajících měsíce i roky. Zajímavé je, že postižené místo zůstává reaktivnější vůči expozici UVR po celá léta.

Obrázek 2: Erytromatozní puchýře a jejich histologický nález



Obrázek 3: Pozdní hyperpigmentace



Histologicky zjišťujeme vesměs různý stupeň edému, vazodilataci a přítomnost lymfocytární infiltrace v dermis spolu s inter- a intracelulárním edémem ve stratum spinosum a s degenerativními změnami stratum basale epidermis [6]

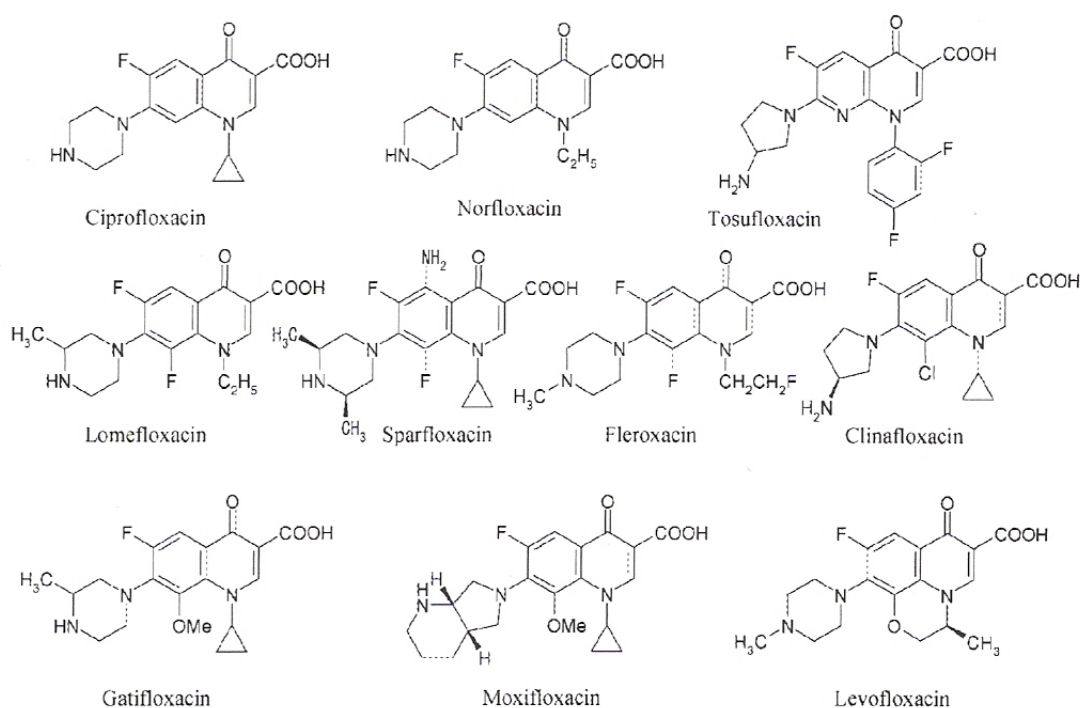
Přehled léčiv

Není mým úmyslem podat v této kapitole kompletní výčet všech fototoxických léčiv a jejich mechanismů, o to se pokusím v tabulce na str. 10. Smutným rekordmanem v incidenci těchto reakcí jsou inhibitory epidermálního růstového faktoru (erlotinib), která dosahuje 45-100% [7]

Antibiotika/Antimykotika/Chemoterapeutika

Mezi těmito léčivy se s fototoxicitou setkáváme mezi tetracykliny, fluorochinolony a sulfonamidy. Fotosenzitivita fluorochinolonů při jejich obvyklém dávkování stoupá zhruba

v pořadí levofloxacin, sitafloxacin, enoxacin a sparfloxacin [8]. Je zajímavé, že reakce opticky čistého levofloxacinu je slabší než u racemické směsi [9]. Je nutné si uvědomit, že procesy, které probíhají v pokožce a klinicky se projevují fotodermatozou, jsou orgánově nezávislé. K jejich aktivaci je nutná jen přítomnost noxy a ozáření UV paprsky, které nepronikají příliš hluboko do tkání a vznikající excitované produkty a radikály mají velmi krátkou životnost (řádově v desetinách nanosekund). Z toho plyne, že se mohou toxicky projevit i na nejrůznějších strukturách oka jako je tomu u lokálně podávaných flourochinolonů při očních infekcích [10]. Hayashi [11] studoval závislost struktury a toxického účinku u chinolonových ATB.



Ze studie vyplývá, že nezáleží jen na substituci halogenem v poloze 8, ale významný vliv má i substituent v poloze 1 (tabulka na str. 8).


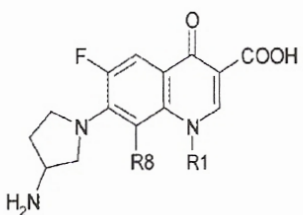




Antihistaminika

V pokusech s terfenadinem, antihistaminikem 2. generace, bylo zjištěno, že tato látka sice nevyvolává klasické fototoxické reakce s klinickými kožními projevy, ale může působit fotomutageně [12].

Antirevmatika/Antimalarika

Methotrexát je po fotoexcitaci hydrolyzován na 2,4-diamino-6-(hydroxymethyl)pteridine, který způsobuje elektronovým přenosem stěpení DNA na specifickém místě [13].

Phototoxicity of a Series of 7-(3-Aminopyrrolidinyl) Quinolones in Mice Receiving the Drugs Intravenously^{a)}

Basic structure	Compound No.	R1	R8	No. of animals	No. of animals with the indicated score ^{b)} at:									
					0 h				48 h					
					0	1	2	3	0	1	2	3		
		Vehicle		6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1		Cl	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	
	2	CH ₃ CH ₂ -	F	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	
	3		H	6	0	0	6	0	0	0	0	0	6	
	4		Cl	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	
	5		F	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	
	6		H	6	0	0	6	0	0	0	0	0	6	
	7		F	5	4	1	0	0	5	0	0	0	0	
	8		H	6	5	1	0	0	6	0	0	0	0	
	9		F	6	0	1	5	0	0	0	0	5	1	
	10		H	6	1	4	1	0	2	3	1	0	0	
	11		Cl	6	0	2	4	0	0	0	0	1	5	
	12		F	6	0	0	6	0	0	0	0	0	6	
	13		H	4	0	1	3	0	2	2	0	0	0	
	14		Cl	6	5	1	0	0	6	0	0	0	0	
	15		F	6	5	1	0	0	6	0	0	0	0	
	16		H	4	3	1	0	0	4	0	0	0	0	

a) Each compound was administered at a dose of 40 mg/kg. b) The ear redness of each mouse was scored as 0 for no erythema, 1 for mild erythema, 2 for moderate erythema, and 3 for severe erythema with edema.

Řada používaných antimalarik (amodiachin, chlorochin [14], hydroxychlorochin, meflochin, primachin a quinakrin) se v in vitro pokusech rozkládají za vniknutí reaktivních fotoproduktů. Je proto nutné, vzhledem k rozšíření malárie v oblastech s intenzivním slunečním zářením, dodržovat pravidla minimalizace ohrožení (systémové užívání scavengerů, ochrana sunscreeny a oblečením) [15].

Diuretika

Z diuretik vykazují fotosenzitivitu jak thiazidové deriváty, tak i deriváty kys. etakrynové (bendroflumetazid, butizid, furosemid, hydrochlorothiazid a trichlormethiazid) [16]. Jak bylo již zmíněno u antibiotik, neomezují se škodlivé fototoxické reakce jen na pokožku, ale i na oční struktury. Costagliola et al. [17] popisují kazuistiku, kdy došlo k závažné retinopatii u 40-leté ženy užívající hydrochlorothiazid po návštěvě solária.

Fytofarmaka

Kromě obecně známé fototoxicity *Hypericum perforatum*, hypericinu [18][19], byly tyto reakce zaznamenány i u *Aloe vera* resp. její obsahové látky aloemodinu [20]. Fototoxicity hypericinu lze snížit současným podáním quercetinu [21].

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID)

S výjimkou salicylátů vykazují kontaktní fotosenzitivitu všechny ostatní strukturní skupiny [22] Mnoho prací dokumentuje fototoxicitu i fotoalergie po systémovém podání piroxicamu, kyseliny tiaprofenové, ketoprofenu, carboprofenu a benoxaprofenu [23]. Piroxicam, resp. jeho fotoprodukty, se rovněž uplatňují při vzniku haptenu a tím na fotoalergické reakci. Vykazují tak zkříženou senzitivitu s thiomersalem a thiosalicyláty.

Nejlépe prozkoumaným léčivem v souvislosti s fotosenzitivitou je zřejmě ketoprofen, ten vytváří po ozáření UVA methemoglobinové radikály v plazmě [24]. Ze srovnání tří zástupců arylpropionových NSAID (ketoprofen, suprofen a kyselina tiaprofenová) se strukturním fragmentem benzofenonem vyplynulo, že pro toxicitu způsobuje uvolňovaný benzoylový radikál. Nejsilněji působil ketoprofen a benzofenon mezi kterými byla rovněž popsána zkřížená toxicita [25].

Perorální antidiabetika

U sulfonamidových antidiabetik (tolbutamid, glibenclazid a glipizid) lze toxicitu v in vitro pokusech ovlivnit podáním kys. askorbové nebo tokopherolu [16]

Psychofarmaka

U léčiv ze skupiny psychofarmak se setkáváme s vysokou incidencí fotosenzitivních reakcí v rádech až desítek procent. Nejaktivnějšími jsou v tomto směru fenothiaziny [26], přičemž imipramin je častým standartem pro hodnocení fototoxické aktivity. Perfenazin, flufenazin a thioridazine [27] způsobují svým fototoxickým působením hemolýzu a lipoperoxidaci biomembrán [28]. Studovány byli i noví parciální agonisté 5HT₄-receptorů imidazopyridinové struktury [29]

Kosmetické přípravky

K nejstarším referencovaným studiím o fototoxických dermatitidách patří případy způsobené *Oleum bergamotae*, který obsahuje 0,3-0,4% 5-methoxypsoralenu (bergapten). Vzhledem k lokalizaci na krk a zápěstí způsobené používáním parfémů se označuje tato fotodermatitida jako berloque (přívěsek) dermatitis. Široce rozšířené alpha-hydroxy kyseliny v topických preparátech zvyšují kožní senzitivitu vůči slunečnímu záření. Již krátkodobá aplikace kyseliny glykolové vede k výraznému zvýšení fotosenzitivity, které přetrvává až týden po přerušení aplikace [30]. Dalšími příklady mohou být azuleny nebo *Oleum lavandulae*.

Tabulka 1: Přehled používaných léčiv s potenciální fototoxickou aktivitou

aceklofenak	haloperidol	minoxidil
amiodaron	herba hyperici	mitomycin
amitriptylin	hydrochlorothiazid	nabumeton
astemizol	hydroxychlorochin	naproxen
benzokain	chinidin	nifedipin
benzoylperoxid	chinin	nitrazepam
bisakodyl	chloramfenikol	norfloxacin
bisulepin	chlordiazoepoxid	ofloxacin
ciprofloxacin	chlorochin	oxytetracyklin
cyklofosfamid	chlorpromazin	pefloxacin
cyproheptadin	chlorpropamid	pravastatin
dapson	chlorprothixen	prochlorperazin
dehet (pix)	chlortalidon	prokain
demethylchlortetracyklin	imipramin	prokarbazin
diazepam	isotretinoin	pyrazinamid
diazoxid	izoniazid	pyrvinium
dibukain	karbamazepin	quinapril
diethylstilbestrol	klaritromycin	reserpin
dikarbazin	klomipramin	sparfloxacin
diklofenak	ko-trimoxazol	sulfafurazol (sulfisoxazol)
diltiazem	kombinace estrogenů s gestageny	sulfasalazin
doxycyklin	kyselina nalidixová	sulfathiazol
etofenamát	kyselina oxolinová	terfenadin
fenobarbital	kyselina pipemidová	tetracyklin
fenofibrát	levomepromazin	tolbutamid
fenytoin	lomefloxacin	tretinoin
fleroxacin	mefenytoin	trifluperazin
flufenazin	meprobamat	trimethoprim (samotný)
fluorouracil	merkaptopurin	trovafloxacin
ftalylsulfathiazol	methotrexat	vinblastin
furosemid	methoxsalen	vorikonazol
gliquidon	methyl dopa	
griseofulvin	minocyklin	

Obrázek 4: Reakce na kosmetický přípravek s obsahem bergaptenu



Ačkoliv je akné běžně řazeno mezi onemocnění, kde sluneční záření napomáhá terapii, existuje forma tzv. Mallorca akné, která se začíná projevovat zejména u žen po příjezdu na dovolenou k moři v slunných oblastech. Vznik této formy akné je vysvětlován právě fototoxickými aditivami v kosmetických přípravcích. Zodpovědný za to může být např. 2-phenylbenzimidazol [31] nebo amyldimethylaminobenzoát [32], látka často používaná v opalovacích krémech. Přesto lze použít vhodných sunscreenů k prevenci fotosenzitivních reakcí [33].

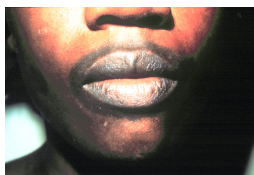
Fototoxicita zprostředkovaná dalšími xenobiotiky

Některé potraviny rostlinného původu mohou způsobovat fototoxický efekt. Jsou za něj zodpovědné zejména furokumariny, obsažené například v pomerančích (obr. na str. 11) a způsobující periorální kontaktní fotodermatitidu [34] nebo limetkách [35]. Podobně mohou působit i fíky (*Ficus carica*), kazuistika [36] popisuje opožděnou reakci kulminující po 4-6 týdnech.

Kontaktní fotodermatitidy způsobují i četné rostliny zejména z rodů Moraceae, Leguminosae, Rosaceae a Compositae. Na prvním místě, co se týče nebezpečnosti, je nutno uvést bolševník větší (*Heracleum giganteum*), invazivní druh zavlečený do naší přírody původně jako okrasná zahradní bylina. Mírnější, avšak přesto výrazné, účinky mají i celer (*Apium graveolens*), petržel (*Petroselinum sativum*) a karotka (*Daucus carota*).

Předčasné stárnutí pokožky kuřáků je zřejmě rovněž ovlivňováno fototoxickými ději, protože s experimentů vyllynulo, že kondezát z tabákového kouře způsobuje po UV záření pozitivní hemolytický test [37].

Obrázek 5: Fotodermatitida způsobena pomerančem



Hodnocení fototoxické aktivity

In vivo

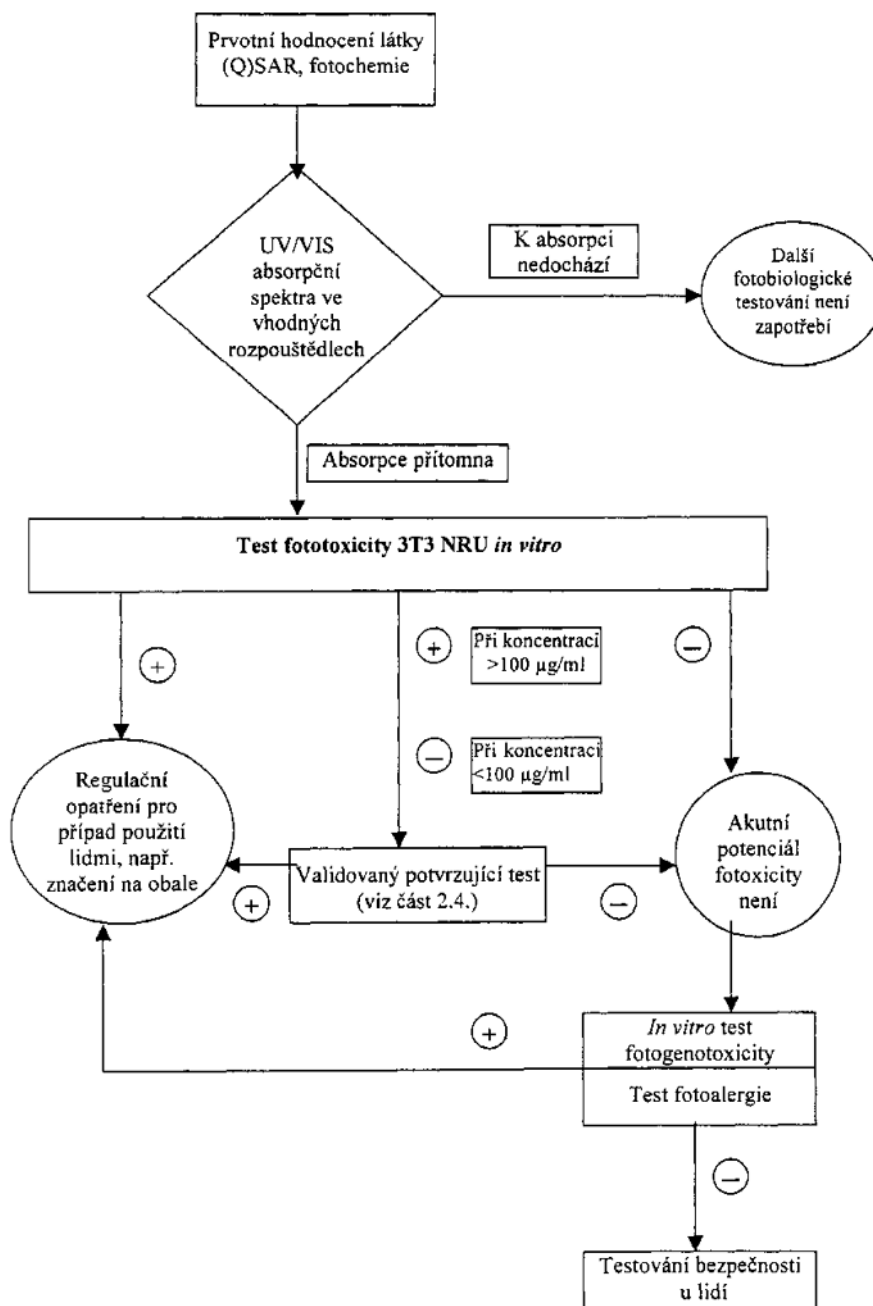
K hodnocení fototoxické aktivity in vivo slouží fotoepikutánní (photopatch) testy. K jejich standartizaci došlo teprve v 80. letech. Nejprve ve Skandinávii [38] a posléze v Německu (platné v Německu, Rakousku a Švýcarsku). Praktické provedení fotoepikutánního testu spočívá v aplikaci podezíraného antigenu ve vhodné formě a koncentraci, nejčastěji ve vazelínovém základu, na zdravou kůži zad testované osoby pomocí vlhké komůrky chráněné před osvětlením (nejlépe krytím testovaného místa aluminiovou fólií).

Suspektní alergen se přikládá na dvě místa vedle sebe, přičemž druhý test slouží jako kontrola. Doba přiložení činí 24 hodin. Po sejmutí jedné z náplastových komůrek se testovací místo pod ní ozáří radiačním zdrojem emitujícím široké UVA-spektrum (320-400 nm), dávkou odpovídající $10 J/cm^2$. Komůrka se pak opět uzavře a oba testy se odečtou po dalších 24 hodinách (neozářený test tedy zůstává neodkryt po 48 hodin). Odečet se provede okamžitě, dále pak po 24, 48 a 72 hodinách po ozáření

In vitro

Uznávaným testem pro hodnocení fototoxicity in vitro je tzv. 3T3 NRU test. Test se provádí na myších fibroblastech, které jsou 60 hodin inkubovány se zkoušenou látkou. Po té se část buněk ozáří standartizovaným UVA-zářením po dobu 50 min. Buňky se pak kultivují 18-22 hodin, po této době je přidána neutrální červeně (specifické barvivo, které jsou živé buňky schopny přijmout do lysozomů). Po vymytí neutrální červeně se spektrofotometricky hodnotí množství absorbovaného barviva (=přeživší buňky) při pokusech s a bez ozáření UVA.

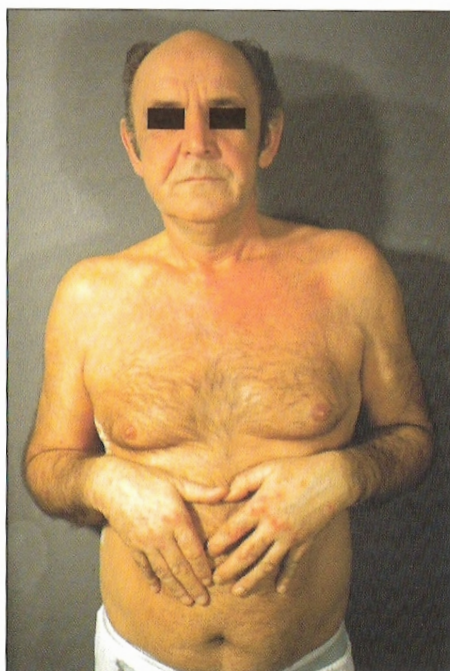
Úloha testu fototoxicity 3T3 NRU v sekvenčním přístupu k testování fototoxicity látek



Obrazová příloha



PCT – změny na rukou



Pseudoporfyrie po amiodaronu



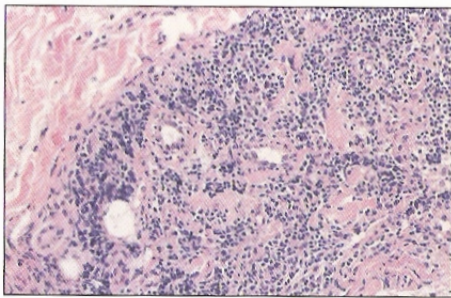
Pozitivní fotoepikutánní test na chlorpromazin



Dermatomyositis



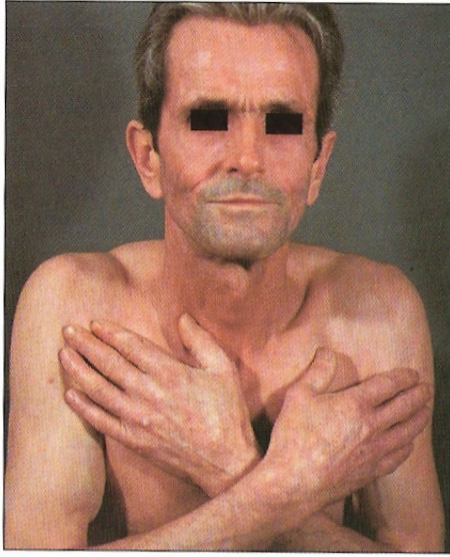
Fototoxická dermatitida po dehtu



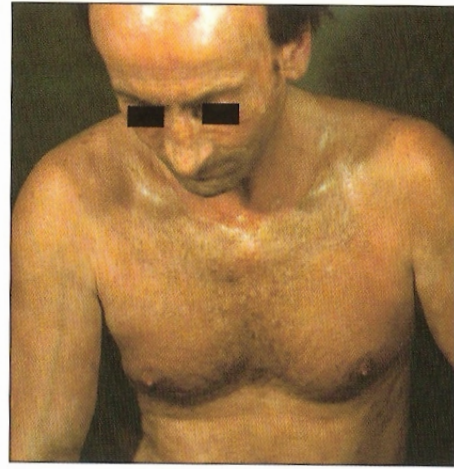
Lymfocytární infiltrace Jessnera-Kanofové (histol. obraz)



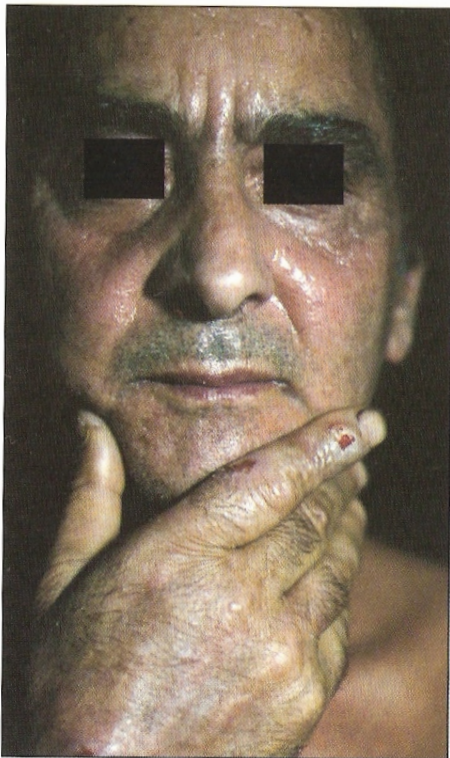
Fotoalergická dermatitida po sulfonamidu



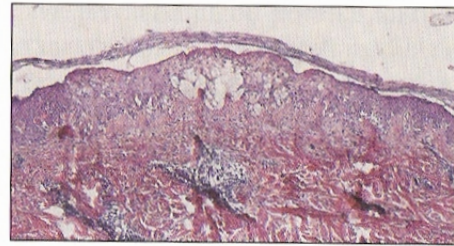
Pozdní kožní porfyrie



PCT – sklerodermiformní forma



PCT – melanodermická forma



PCT – histologický obraz



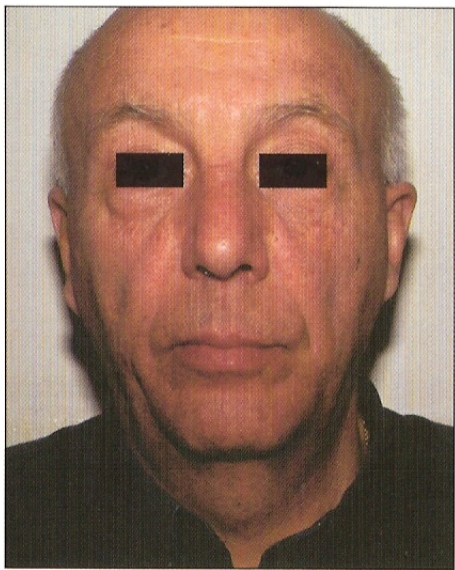
Erythropoetická protoporfyrie



Urticaria solaris



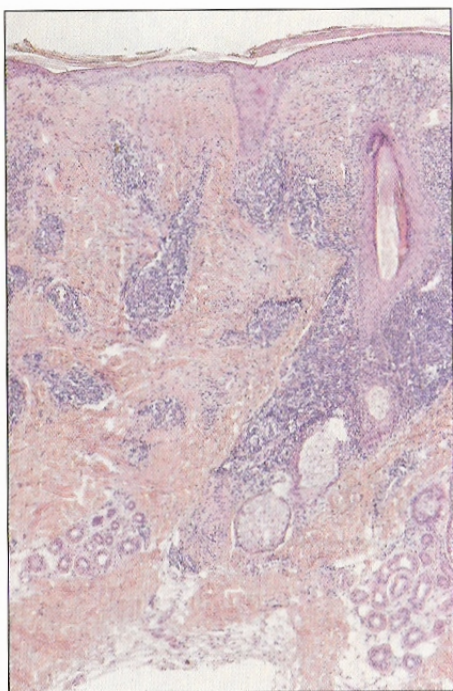
Chronická aktinická dermatitída



Aktinický retikuloid



Erythematodes



Histologický obraz fotogenního stárnutí kůže



Chronická polymorfni fotodermatóza



Photodermatitis vernalis



Urticaria solaris

Reference

- [1] Malina, L. Fotodermatózy. Maxdorf (Praha) 2005
- [2] Gonzales, E., Gonzales, S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **35**, s. 871-875 (1985)
- [3] Lim, HW., Nowotny, H., Gigli, I.: Role of complement and polymorphonuclear cell in demethylchlortetracycline-induced phototoxicity in guinea pigs. *J. Clin. Invest.*, **71**, s. 1326-1335 (1983)
- [4] Johnson, BE., Ferguson, J. Drug and chemical photosensitivity. *Semin. Dermatol.*, **9**, s. 39-46 (1990)
- [5] Kavli, G., Volden, G. Phytophotodermatitis. *Photodermatol.*, **1**, s. 65-75 (1984)
- [6] Epstein, S. Chlorpromazine photosensitivity. *Arch. Dermatol.*, **98**, s. 354-363 (1968)
- [7] Luu, M., Lai, SE., Patel, J., Guitart, J., Lacouture, ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, **23**, s. 42-45 (2007)
- [8] Dawe, RS., Ibbotson, SH., Sanderson, JB., Thomson, EM., Ferguson, J. A randomized controlled trial (volunteer study) of sitafloxacin, enoxacin, levofloxacin and sparfloxacin phototoxicity. *British Journal of Dermatology.*, **149**, s. 1232-1241 (2003)
- [9] Viola, G., Facciolo, L., Canton, M., Vedaldi, D., Dallacqua, F., Aloisi, GG., Amelia, M., Barbafina, A., Elisei, F., Latterini, L. Photophysical and phototoxic properties of the antibacterial levofloxacin and moxifloxacin. *Chemistry & Biodiversity.*, **1**, s. 782-801 (2004)
- [10] Thompson, AM. Ocular toxicity of fluoroquinolones. *Clinical and Experimental Ophthalmology.*, **35**, s. 566-577 (2007)
- [11] Hayashi, N. New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones. *Yakugaku Zasshi.*, **125**, s. 255-261 (2005)
- [12] Tarozzi, A., Andrisano, V., Fiori, J., Cavrini, V., Forti, GC., Hrelia, P. Photomutagenic properties of Terfenadine as revealed by a stepwise photostability, phototoxicity and photomutagenicity testing approach. *Photochemistry and Photobiology.*, **77**, s. 356-361 (2003)
- [13] Hirakawa, K., Aoshima, M., Hiraku, Y., Kawanishi, S. Photohydrolysis of methotrexate produces pteridine, which induces specific DNA damage through photoinduced electron transfer. *Photochemistry and Photobiology.*, **76**, s. 467-472 (2002)

- [14] Selvaag, E. Vitiligo caused by chloroquine phototoxicity. *J. R. Army. Med. Corps.*, **144**, s. 163-165 (1998)
- [15] Motten, AG., Martinez, LJ., Holt, N., Sik, RH., Reszka, K., Chignell, CF., Tonnesen, HH., Roberts, JE. Photophysical studies on antimalarial drugs. *Photochem. Photobiol.*, **69**, s. 282-287 (1999)
- [16] Selvaag, E., Peterson, AB., Gniadecki, R., Thorn, T., Wulf, HC. Phototoxicity to diuretics and antidiabetics in the cultured keratinocyte cell line HaCaT: evaluation by clonogenic assay and single cell gel. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.*, **18**, s. 90-95 (2002)
- [17] Costagliola, C., Menzione, M., Chiosi, F., Romano, MR., Corte, MD., Rinaldi, M. Retinal phototoxicity induced by hydrochlorothiazide after exposure to a UV tanning device. *Photochemistry and Photobiology.*, **84**, s. 1294-1297 (2008)
- [18] He, Y., Chignell, CF., Miller, DS., Andley, UP., Roberts, JE. Phototoxicity in human lens epithelial cells promoted by St. Johns wort. *Photochemistry and Photobiology.*, **80**, s. 583-586 (2004)
- [19] Theodossiou, T., Spiro, MD., Jacobson, J., Hothersall, JS. MacRobert, AJ. Evidence for intracellular aggregation of hypericin and the impact on its phototoxicity in PAM 212 murine keratinocytes. *Photochemistry and Photobiology.*, **80**, s. 438-443 (2004)
- [20] Vath, P., Wamer, WG., Falvey, DE. Photochemistry and phototoxicity of aloe emodin. *Photochemistry and Photobiology.*, **75**, s. 346-352 (2002)
- [21] Wilhelm, KP., Biel, S., Siegers, CP. Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine.*, **8**, s. 306-309 (2001)
- [22] Bigby, M., Stern, R. Cutaneous reaction to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **12**, s. 866-876 (1985)
- [23] Ophaswongse, S., Maibach H. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis.*, **29**, s. 57-64 (1993)
- [24] Yu-Ying He, Ramirez, DC., Detweiler, CD., Mason RP., Chignell, CF. UVA-ketoprofen induced hemoglobin radicals detected by immunospin trapping. *Photochemistry and Photobiology.*, **77**, s. 585-591 (2003)
- [25] Sugiura, M., Hayakawa, R., Xie, Z., Sugiura, K., Hiramoto, K., Shamoto, M. Experimental study on phototoxicity and the photosensitization potential of ketoprofen, suprofen, tiaprofenic acid and benzophenone and the photo-cross reactivity in guinea pigs. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.*, **18**, s. 82-89 (2002)

- [26] Phoenix, DA., Sayed, Z., Hussain, S., Harris, F., Wainwright, M. The phototoxicity of phenothiazinium derivates against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunology and Medicinal Microbiology.*, **39**, s. 17-22 (2003)
- [27] Takiwaki, H., Tsuchiya, K., Fujita, M., Miyaoka, Y. Thioridazine induces immediate and delayed erythema in photopatch test. *Photochem. Photobiol.*, **82**, s. 523-526 (2006)
- [28] Elisei, F., Latterini, L., Aloisi, GG., Mazzucato, U., Viola, G., Miolo, G., Vedaldi, D., Dallacqua, F. Excited-state properties and phototoxicity studies of three phenothiazine derivates. *Photochemistry and Photobiology.*, **75**, s. 11-21 (2002)
- [29] Onoue, S., Igarashi, N., Yamauchi, Y., Kojima, T., Murase, N., Zhou, Y., Yamada, S., Tsuda, Y. In vitro phototoxic potential and photochemical properties of imidazopyridine derivate: A novel 5-HT₄ partial agonist. *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, **97**, s. 4307-4318 (2008)
- [30] Kaidbey, K., Sutherland, B., Bennett, P., Wamer WG., Barton, C., Dennis, D., Kornhauser, A. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.*, **19**, s. 21-27 (2003)
- [31] Mosley, CN., Wang, L., Gilley, S., Wang, S., Yu, H. Light-induced cytotoxicity and genotoxicity of a sunscreen agent, 2-phenylbenzimidazole in *Salmonella typhimurium* TA 102 and HaCaT keratinocytes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, **4**, s. 126-131 (2007)
- [32] Schauder, S., Ippen, H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. *Contact Dermatitis.*, **37**, s. 221-232 (1997)
- [33] Reinhardt, P., Cybulski, M., Miller, SM., Ferrarotto, C., Wilkins, R., Deslauriers, Y. Broad-spectrum sunscreens prevent the secretion of proinflammatory cytokines in human keratinocytes exposed to ultraviolet A and phototoxic lomefloxacin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **84**, s. 221-226 (2006)
- [34] Lorente-Mendez, C., Peris-Palau, B., Hernández, AM., Satué, K., López-Castellano, A., Rodilla, V. P-84 Experimental study of orange phototoxicity in sheep. *Veterinary Dermatology.*, **15**, s. 68 (2004)
- [35] Wagner, AM., Wu, JJ., Hansen, RC., Nigg, HN., Beiere, RC. Bullous phytophotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes. *Am. J. Contact. Dermat.*, **13**, s. 10-14 (2002)
- [36] Derraik, JG., Rademaker, M. Phytophotodermatitis caused by contact with fig tree (*Ficus carica*). *N. Z. Med. J.*, **1261** (2007)
- [37] Placzek, M., Kerkmann, U., Bell, S., Koepke, P., Przybilla, B. Tobacco smoke is phototoxic. *British Journal of Dermatology.*, **150**, s. 991-993 (2004)

- [38] Jansen, CT., Wennersten, G., Tystedt, I. The Scandinavian standard photopatch test procedure. *Contact Dermatitis.*, **8**, s. 155-158 (1982)