

Marta Spodzieja, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

ZMIANY HIPERPIGMENTACYJNE JAKO NIEPOŻĄDANY EFEKT DZIAŁANIA WYBRANYCH LEKÓW

adres korespondencyjny:

Marta Spodzieja, ul. Gustawa Herlinga Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: marta.spodzieja@gmail.com

Streszczenie: W pracy przedstawiono mechanizm powstawania pigmentu skóry – melaniny oraz przemiany tego barwnika, które pod wpływem czynników wewnętrznych i zewnętrznych, mogą predysponować do powstania zmian hiperpigmentacyjnych w obrębie skóry. Zmiany barwnikowe będące efektem niepożądanym działania leków stanowią 10–20% wszystkich zmian hiperpigmentacyjnych. Defekt ten związany jest ze zwiększoną syntezą melaniny, zwiększoną produkcją lipofuscyny, odkładaniem się w skórze związków farmakologicznych, a także bardzo często stanowią efekt ustępowania stanu zapalnego. Czynnikiem o istotnym znaczeniu w mechanizmie powstawania tego typu zmian jest współdziałanie promieniowania UV. Istnieje bardzo duża grupa leków oraz substancji pochodzenia roślinnego, które uwrażliwiają skórę na działanie promieniowania. Zaliczyć można tu głównie antybiotyki, leki przeciwartymiczne, hormonalne, cytostatyki oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie dziurawiec, seler, arcydzięgiel czy rutę zwyczajną.

słowa kluczowe: hiperpigmentacje, promieniowanie UV, leki

Wykaz skrótów: DCT – tautomeraza DOPAchromu; DHI – 5,6-dihydroksyindol; DHI-CA – kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksyłowy; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; HTZ – hormonalna terapia zastępcza; IPD – dawka wywołująca pigmentację natychmiastową; L-DOPA – lewodopa; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RFT – reaktywne formy tlenu; RPE – nabłonek barwnikowy siatkówki; UV – promieniowanie ultrafioletowe

Wprowadzenie

Melaniny, to grupa wielkocząsteczkowych pigmentów, powstających na skutek wieloetapowego procesu utleniania substratu, jakim jest aminokwas tyrozyna. Istnieją dwa typy melaniny: eumelaniny – nierozpuszczalne czarno-brązowe pigmenty, których głównymi podjednostkami są: 5,6-dihydroksyindol oraz kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksyłowy oraz feomelaniny – żółto-czerwone barwniki rozpuszczalne w alkaliach, w biosyntezie których udział bierze aminokwas cysteina; składają się głównie z podjednostek benzotiazynowych [1]. Feomelanina nasila syntezę wolnych rodników, prowadząc tym samym do powstania zmian pigmentacyjnych, stąd występuje działanie fotouczulające.

Melaniny spełniają wiele funkcji, a wśród nich m.in. stanowią o takich cechach fenotypowych, jak kolor skóry czy oczu. Intensywność zabarwienia skóry nie jest warunkowana ilością melaniny w skórze, lecz stosunkiem między eumelaniną oraz feomelaniną, a także stopniem zagęszczenia drobin pigmentu. Ilość melanocytów nie zmienia się w trakcie życia i nie ma bezpośredniego przełożenia na kolor skóry. Uwzględniając pigmentację skóry można wyróżnić trzy główne rasy: celtycką, kaukaską oraz negroidalną. Osoby o bardzo jasnej karnacji (rasa celtycka) posiadają niewielką ilość melanosomów i syntetyzują głównie feomelaninę. W przypadku rasy kaukaskiej eumelanina syntetyzowana jest w niewielkich ilościach, choć ilość melanosomów jest znaczna. Przedstawiciele rasy czarnej (negroidalnej) mają liczne melanosomy wypełnione tylko eumelaniną [2].

Melanina posiada również działanie fotoprotekcyjne – chroni skórę przed szkodliwym działaniem promieniowania UV, rozpraszając i absorbując je, jednocześnie przekształcając w energię cieplną. Mimo, że współczynnik ochrony jest bardzo niski, posiada szerokie spektrum działania, stanowi ochronę zarówno przed UVA, jak i UVB. Melanina eliminuje także wolne rodniki, a przede wszystkim reaktywne formy tlenu (RFT). Obserwuje się tutaj działanie dwukierunkowe – eumelanina odpowiedzialna jest za większość funkcji ochronnych, natomiast feomelanina oraz produkty pośrednie biosyntezy melanin mogą brać udział w tworzeniu RFT pod wpływem promieniowania UV, prowadząc do uszkodzenia komórek. Konsekwencją napromieniowania feomelaniny może być wytwarzanie rodników hydroksyłowych i anionu nadtlenu, czego skutkiem są oksydacyjne uszkodzenia kwasów nukleinowych, białek oraz lipidów. Eumelanina odpowiada za usuwanie wolnych rodników, m.in. w wyniku

redukcji anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru, czym przypomina właściwości dysmutazy ponadtlenkowej [3]. Wymienione funkcje mają istotne znaczenie w zapobieganiu powstawania mutacji prowadzących do rozwoju zmian nowotworowych, głównie raka podstawnokomórkowego, kolczystokomórkowego, a także czerniaka.

Melanogeneza

Proces syntezy barwnika skóry, melaniny, określane jest mianem melanogenezy. W biosyntezie melaniny biorą udział dwa rodzaje komórek: melanocyty i komórki neuronabłonkowe. Melanocyty to wyspecjalizowane komórki dendrytyczne pochodzące z grzebienia nerwowego. Komórki nabłonka upigmentowanego siatkówki (RPE) powstają natomiast z komórek neuronabłonkowych. Ilość melanocytów w skórze nie jest zależna od rasy, natomiast gęstość rozmieszczenia w poszczególnych częściach skóry jest różna i wynosi od 2000/mm² w obrębie głowy i przedramienia do 1000/mm² w pozostałych okolicach. Synteza i gromadzenie się melaniny zachodzi w melanosomach [1]. W procesie syntezy melaniny początkowo tworzą się premelanosomy, które zawierają białka strukturalne melanosomów. Białka te w formie pęcherzyków odłączają się od siateczki śródplazmatycznej gładkiej do cytoplazmy. Jednocześnie w siateczce śródplazmatycznej szorstkiej syntezowana jest na rybosomach tyrozynaza. Zaraz po syntezie tyrozynaza jest glikozylowana i transportowana do aparatu Golgiego, gdzie jest zagęszczana i wtórnie glikozylowana. Następnie enzym ten jest transportowany w pęcherzykach, które odłączają się od aparatu Golgiego do premelanosomów, a następnie po przyłączeniu pęcherzyków z tyrozynazą stają się melanosomami i rozpoczyna się w nich synteza melaniny. W miarę postępu biosyntezy, melanosomy przechodzą kolejne stadia dojrzewania tworząc ostatecznie ziarna pigmentu [4]. Wytworzona melanina magazynowana jest w ziarnistościach zawartych w wypustkach melanocytów, czyli melanosomach. Następnie melanosomy transportowane są na drodze cytokrynii, do komórek naskórka, gdzie pod wpływem różnych czynników, głównie promieniowania UV, dochodzi do ich pęknięcia i zawarta w nich melanina zostaje uwolniona do wnętrza keratynocyty. Barwnik ten jest też w pewnej ilości wychwytywany przez melanofory skóry, pozostała część natomiast usuwana jest na zewnątrz wraz ze złuszczającymi się komórkami naskórka, które w wyniku zachodzącej w naskórku odnowy komórkowej wędrują stopniowo na powierzchnię skóry [5].

Biosynteza melanin jest wieloetapowym procesem. Obligatoryjnym, wspólnym dla eumelaniny i feomelaniny etapem syntezy, jest katalizowana przez tyrozynazę reakcja hydroksylacji L-tyrozyny do L-DOPA, czyli L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny. Następnie L-DOPA ulega utlenieniu, również w obecności tyrozynazy, do L-DOPACHINONU. Na tym etapie dochodzi do rozdzielenia

szlaków syntezy eumelaniny i feomelaniny. DOPAchionon ulega wewnątrzkomórkowej cyklizacji i utlenieniu do DOPAchromu. Ten z kolei w obecności tautomeru DOPAchromu (DCT) przegrupowuje się w kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy (DHICA). W przypadku braku DCT, DOPAchrom ulega procesowi spontanicznej dekarboksylacji do 5,6-dihydroksyindolu (DHI). Powstałe indole zostają utlenione do chinonów, a później poddane cyklizacji tworząc tym samym pochodne indolowe. Pochodne indolowe ulegają polimeryzacji tworząc eumelaninę. W obecności wysokiego stężenia cysteiny i/lub glutationu w melanocytach, dochodzi do przyłączenia do DOPAchiononu tych związków. Powstaje wtedy cysteinyloDOPA i/lub glutationyloDOPA. Ich utlenienie powoduje powstanie bentotiazyny, ta z kolei przekształca się w eumelaninę.

Czynniki aktywujące melanogenezę

Znanych jest szereg czynników, które pobudzają proces melanogenezy. Zaliczyć tu należy: stosowanie leków o działaniu światłouczulającym, stosowanie ekstraktów roślinnych zawierających składniki światłouczulające, działanie metali takich, jak miedź, żelazo, srebro czy złoto, promieniowanie UV, niedobór witaminy A, przyczyny ogólnoustrojowe, takie jak ciąża, menopauza czy uszkodzenie wątroby, a także zaburzenia hormonalne.

Najczęściej synteza melaniny aktywowana jest poprzez promieniowanie UV. Jest to promieniowanie niewidzialne i niewywierające działania cieplnego, o długości od 100 do 400 nm. W zależności od długości fali, promieniowanie UV dzieli się na: promieniowanie UVA (400–315nm), w tym UVA 1 o zakresie długości fali od 400 do 340 nm oraz UVA 2, o zakresie długości fali od 340 do 315 nm, promieniowanie UVB (315–280 nm) oraz promieniowanie UVC (280–100 nm).

Promieniowanie UVA stanowi około 90% promieniowania UV, które dociera do Ziemi. Promieniowanie to przenika przez szkło okienne. W naturalnych warunkach ekspozycji skóry na ten rodzaj promieniowania, nie wykazuje ono szkodliwego działania na keratynocyty. Jest natomiast odpowiedzialne za natychmiastową hiperpigmentację skóry (IPD), poprzez utlenianie melaniny zawartej już w skórze. Promieniowanie UVA dociera do warstwy brodawkowej i siateczkowej skóry właściwej oddziałuje na fibroblasty, naczynia krwionośne oraz włókna kolagenu. Tym samym jest przyczyną kumulujących się efektów starzenia się skóry.

Promieniowanie UVB nazywane jest również promieniowaniem rumieniotwórczym, gdyż właśnie ono jest najbardziej odpowiedzialne za poparzenia słoneczne. Niekorzystne efekty działania tego promieniowania widoczne są w krótkim czasie od narażenia na jego działanie. Stanowi ono około 5% całego promieniowania UV, które dociera do Ziemi. Jest filtrowane przez szkło szyb i chmury. Siła jego oddziaływania jest uzależniona od wielu czynników, między

innymi: wysokość Słońca na horyzoncie, wysokość danej lokalizacja nad poziomem morza czy zachmurzenie. W 90% jest pochłaniane przez naskórek, głównie warstwę rogowaczącą. Jest odpowiedzialne za indukowanie procesów zapalnych, poparzenie skóry, nadmierne rogowacenia naskórka. Ponadto powoduje zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej organizmu, co może predysponować do wystąpienia zmian nowotworowych skóry oraz innych organów (może być jedną z przyczyn występowania np. zaćmy).

Promieniowanie UVC jest to promieniowanie o najkrótszej długości fali, które nie dociera do powierzchni Ziemi, gdyż jest pochłaniane przez warstwę ozonową. Ten rodzaj fali jest silnie absorbowany przez DNA i działa toksycznie na komórki. Promieniowanie UVC wykorzystywane jest do wyjaławiania pomieszczeń, za pomocą lamp emitujących wąskie pasmo tego promieniowania.

Wpływ promieniowania UVA i UVB na melanogenezę

Promieniowanie UVB pobudza syntezę melanin poprzez zwiększenie ilości melanocytów, wzrost ich dendrytyczności, co poprawia ich kontakt z keratynocytami. Powoduje także zwiększenie ilości melaniny w naskórku, a także podwyższa aktywność tyrozynazy. Promieniowanie UVA nie ma wpływu na syntezę melaniny, powoduje jedynie jej uwalnianie z melanosomów i przejście do keratynocytów naskórka [6].

Hiperpigmentacje

Zmiany hiperpigmentacyjne skóry związane są z zaburzoną syntezą melaniny i/lub nieprawidłowym jej rozmieszczeniem w skórze. Najczęściej przybierają postać plam o wyraźnie ciemniejszym zabarwieniu niż skóra zdrowa i lokalizują się na obszarach narażonych na stałe działanie promieniowania UV.

Można dokonać podziału przebarwień ze względu na kilka kryteriów. Pierwsze z nich dotyczy czasu powstania zmiany. Zalicza się tu przebarwienia wrodzone (spowodowane genetycznymi mutacjami w genach kodujących białka biorące udział z procesie melanogenezy) oraz nabyte, których powstanie zostało wywołane przez czynnik zewnętrzny. Podział przebarwień może zostać dokonany ze względu na głębokość położenia: przebarwienia naskórkowe (melanina kumuluje się tylko w naskórku), przebarwienia skórne (kumulacja barwnika w skórze właściwej) oraz mieszane, czyli skórno-naskórkowe. Określenie poziomu na jakim znajduje się zmiana jest pomocne w celu doboru metody leczenia. W celu określenia głębokości przebarwienia, stosuje się badanie w lampie Wooda. W przypadku zmian naskórkowych w świetle lampy widoczny jest zwiększony kontrast pomiędzy hiperpigmentacją a niezmienną skórą otaczającą. Zmiany położone głębiej nie stają się bardziej wyraźne w tym oświetleniu [7].

Istnieje wiele czynników, które mogą powodować nadmierną melanogenezę, a co za tym idzie, powstanie zmian hiperpigmentacyjnych. Wśród nich istotnymi czynnikami są leki oraz ekstrakty roślinne, zawarte w suplementach diety, które w połączeniu z działaniem promieniowania UV mogą predysponować do rozwoju zmian skórnych, czyli powstania tak zwanych osutek polekowych.

Osutki polekowe

Osutki polekowe to zmiany skórne wywołane lekami stosowanymi zewnątrz lub do wewnątrz, wykazujące rozmaite cechy morfologiczne, w zależności od czynnika wywołującego i mechanizmu powstawania. Zmiany te mogą powstawać na skutek działania mechanizmów immunologicznych oraz nieimmunologicznych, a głównie enzymatycznych defektów biorących udział w hydrolizie, utlenianiu lub acetylacji leków. Osutki polekowe najczęściej nie mają objawów charakterystycznych dla danego leku, stąd ogromna różnorodność cech morfologicznych powstających zmian. Zmiany te mogą występować pod postacią rumienia, pokrzywki, obrzęków, zmian liszajowatych czy zmian związanych z nadwrażliwością na światło [8].

Do zmian związanych z nadwrażliwością na światło zalicza się wyprysk fototoksyczny oraz fotoalergiczny. Odczyny fotoalergiczne i fototoksyczne należą do grupy fotodermatoz egzogennych, co znaczy, że do powstania tego typu zmiany poza działaniem promieniowania, niezbędna jest obecność czynnika, który będzie uwrażliwiał skórę na działanie promieniowania. Cechą charakterystyczną tych zmian, jest nasilenie się ich objawów pod wpływem światła. Znamienna dla fotodermatoz jest więc lokalizacja – najczęściej zajęte są obszary takie, jak: twarz, szyja, kark czy dekolci.

Egzogenne fotodermatozy powstają głównie pod wpływem działania promieniowania UVA po uprzednim zastosowaniu, miejscowo lub wewnętrznie, substancji fotoalergicznej lub fototoksycznej, na skutek czego dochodzi do powstania odpowiednio wyprysku fotoalergicznego lub fototoksycznego. Charakteryzują się podobnymi objawami klinicznymi i histopatologicznymi, dlatego często sprawiają trudności diagnostyczne [9]. Zmiany te spowodowane są najczęściej nadmierną produkcją melaniny, odkładaniem się w skórze związków farmakologicznych lub stanowią efekt zejścia stanu zapalnego [10]. Wśród pacjentów z objawami nadwrażliwości na słońce odczyny fototoksyczne występują w około 7% przypadków, a odczyny fotoalergiczne w 8% przypadków [11].

Odczyn fototoksyczny

Odczyny fototoksyczne mogą dotyczyć każdej osoby poddanej jednoczesnemu działaniu czynnika drażniącego i UV. Czynnikiem wywołującym odczyn fo-

totoksyczne mogą być leki, substancje roślinne czy środki chemiczne, działające zewnętrznie lub podane doustnie (produkty smołowcowe, leki – fenotiazyny, sulfonamidy, barwniki – antrachinon, eozyrna, błękit metylenowy, róż bengalski, furokumaryny roślin). Odczyny te powstają na skutek uwalniania wolnych rodników przez substancje chemiczne, które mają kontakt z powierzchnią skóry. W ich wyniku dochodzi do powstawania wysokoenergetycznych form tlenu, które uszkadzając struktury komórkowe wywołują rozwój ostrej reakcji zapalnej w skórze [12]. Objawy kliniczne wyprysku fototoksycznego przypominają oparzenie słoneczne – mają charakter rumieni i pęcherzyków lub pęcherzy, ustępujących najczęściej z pozostawieniem przebarwienia. Ściśle dotyczą miejsc ekspozycyjnych na promieniowanie i substancję fototoksyczną. Najczęściej pojawiają się po jednorazowej ekspozycji, a siła działania zależy od rodzaju substancji fototoksycznej i czasu działania promieniowania. Ustępują po zaprzestaniu działania czynników wywołujących. Cechą, która pozwala różnicować odczyn fototoksyczny od oparzenia słonecznego, jest obecność ognisk hiperpigmentacji pozapalnej. Część substancji, o wybiórczo fototoksycznym działaniu może po ustąpieniu ostrej reakcji powodować reakcję opóźnioną w postaci długotrwałych przebarwień [13]. W niektórych przypadkach długotrwanie utrzymują się przebarwienia, bez poprzedzającego widocznego obrzęku i rumienia, np. po amidaronie, chloropromazynie, despiraminie czy solach srebra.

Często spotykaną reakcją fototoksyczną jest *berloque dermatitis*, który wiąże się ze stosowaniem produktów zawierających w składzie olejek bergamotowy. Zmiany mają charakterystyczny linijny układ i dotyczą miejsc poddanych działaniu fotouczulacza i UV. Najczęściej jest to skóra okolic szyi i górnej części klatki piersiowej. Zmiany ustępują z pozostawieniem przebarwienia.

Coraz więcej reakcji fototoksycznych jest wywoływanych czynnikami roślinnymi (*phytophotodermatitis*), takimi jak: pietruszka, seler, piołun, dziurawiec, łośnian, rumianek, arcydzięgiel oraz lubczyk. Poniżej przedstawione zostały wybrane rośliny zawierające substancje uwrażliwiające skórę na działanie promieni UV. Są one składnikami wielu popularnych preparatów aptecznych dostępnych bez recepty. Zaliczyć do nich należy:

- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) – składnik preparatów o działaniu uspokajającym i przeciwdepresyjnym. Właściwości fotouwrażliwiające zawdzięcza obecności hiperycyny, która uwrażliwia skórę na działanie promieni słonecznych, powodując tym samym trwałe, wyraźnie odgraniczone zmiany barwnikowe;
- bodziszek cuchnący (*Geranium robertianum*) – surowiec zawiera garbniki, flawonoidy (kamferol i kwercetynę), związki goryczowe, kwasy organiczne (elagowy, kawowy i ferulowy) oraz olejek eteryczny. Dostępny jest w postaci 100% rozdrobnionych, wysuszonych ziół do kąpieli. Stosowany jest w terapii bielactwa, ponieważ powoduje repigmentację skóry;

- ruta zwyczajna (*Ruta graveolens*) – surowcem jest tu liść, który zawiera furanokumaryny (rutamaryna, rutaretyna, psoralen, bergapten), olejki eteryczne (limonen, pinen), flawonoidy (rutyna), alkaloidy (rutamina, gra-waolina, arboryna). Ruta zwyczajna jest składnikiem doustnego preparatu homeopatycznego oraz żelu do stosowania miejscowo na skórę. Preparaty zawierające rutę wykazują działanie przyspieszające gojenie ran i ich oczyszczenie, a także uspokajające i normujące pracę przewodu pokarmowego. Wyciągi alkoholowe z ruty wywołują nadwrażliwość na promienie słoneczne, powodując powstanie trwałych hiperpigmentacji. Poza działaniem fotosensybilizującym, świeże ziele ruty działa na skórę silnie drażniąco. Powoduje zaczerwienienie skóry z silnym świądem. Ogniska zapalne ustępują pozostawiając trwałe przebarwienia;
- seler zwyczajny (*Apium graveolens*) – zawiera olejek eteryczny bogaty w limonen (60%). Liście i korzenie są bogate w aminokwasy, witaminę C, karotenoidy, cholinę, mannitol, witaminy z grupy B, cukry, flawonoidy i furanokumaryny (bergapten), apiinę i apigeninę (flawonoidy). Bergapten ma działanie uczulające na światło. Pobudza syntezę melaniny w skórze pod wpływem promieni UV, powodując silną pigmentację skóry. Można go znaleźć w dostępnych w sprzedaży gotowych dietach odchudzających;
- arcydzięgiel (*Angelica archangelica*) – dostępny w postaci złożonego preparatu w tabletkach, który wpływa korzystnie na działanie układu nerwowego i wspomaga proces trawienia. Zawiera olejek eteryczny, związki kumarynowe (ksantotoksol, ksantotoksyna, imperatoryna, angelicyna, umbeliferon, ostol i inne), garbniki, kwasy organiczne, flawonoidy i sole mineralne. Spożywanie preparatów z arcydzięglem u osób poddanych ekspozycji na promieniowanie słoneczne, może powodować powstanie poparzeń, ustępujących z pozostawieniem trwałej hiperpigmentacji, wyraźnie odgraniczonej od zdrowej skóry [14,15].

Odczyn fotoalergiczny

Odczyny fotoalergiczne powstają w wyniku ekspozycji skóry na substancje uczulającą, tzw. fotohapten i promieniowanie UV. Promieniowanie UV bierze udział w zapoczątkowaniu reakcji fotochemicznej, w wyniku której dochodzi do przekształcenia prohaptenu w hapten. Ten z kolei wywołuje reakcję alergiczną typu późnego. Pojawiający się stan zapalny skóry przebiega analogicznie do odczynu reakcji kontaktowej typu IV według Gella i Coombsa. Substancje fotoalergiczne wywołują reakcje tylko u części osób poddanych ich działaniu, a nasilenie reakcji tylko w niewielkim stopniu zależy od dawki. W wyniku działań substancji fotoalergizujących i promieniowania słonecznego dochodzi do powstania zmian określanych jako fotoalergiczny wyprysk kontaktowy. Po około 24–48 godzinach od ekspozycji na fotohapten i promieniowanie UV, głównie na częściach ciała

odsłoniętych, ale w przypadku nasilonych reakcji także w okolicach nieekspozowanych na słońce, dochodzi do powstania wypryskowych wykwitów grudkowych z towarzyszącym świądem [16]. U części pacjentów dochodzi czasem do wytworzenia się odpornej na leczenie przetrwałej nadwrażliwości na światło. Zmiany hiperpigmentacyjne mogą powstawać jako pierwotna zmiana lub ujawniać się dopiero po ustąpieniu stanu zapalnego czy rumienia. Zmiany te najczęściej są trwałe.

Pierwszą grupą leków o działaniu fotouczulającym są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Najwięcej zmian odnotowuje się u pacjentów stosujących ketoprofen [17]. Fotouczulają także inne pochodne kwasu arylopropionowego, stosowane głównie w terapii miejscowej. Obserwowano alergiczne i fotoalergiczne reakcje krzyżowe pomiędzy ketoprofenem, a innymi preparatami z grupy kwasu arylopropionowego (kwasem tiaprofenowym) [18]. W grupie NLPZ do substancji o działaniu światłouczulającym należy również zaliczyć dostępne bez recepty preparaty z ibuprofenem, diklofenakiem czy naproksenem. Wymienione substancje występują zarówno w preparatach do stosowania zewnętrznego, jak i wewnętrznego.

Kolejną grupą są leki przeciwgrzybiczne i antybiotyki. Stosowana w leczeniu trądziku młodzieńczego minocyklina powoduje powstanie brązowo-czarnych plam hiperpigmentacyjnych, głównie u pacjentów z fototypem I i II [19].

Również długotrwałe leczenie przeciwmalaryczne predysponuje do powstania brunatnego zabarwienia skóry, głównie w obrębie goleni, twarzy i błony śluzowej dna jamy ustnej [11]. Przeciwartymiczny amiodaron powoduje powstanie przemijających zmian barwnikowych. Charakterystyczne jest tutaj powstanie zmian typu *erythema*, po ustąpieniu których pozostaje przebarwienie [20].

Częste zmiany fotoalergiczne występują u pacjentów stosujących leki psychotropowe, uspokajające i przeciwdrgawkowe. Chlorpromazyna stosowana doustnie indukuje przetrwałą nadwrażliwość na światło. Należy chronić skórę przed bezpośrednim kontaktem z roztworem chlorpromazyny ze względu na dużą możliwość wystąpienia przebarwień na skórze. Większość autorów podaje, że do wywołania zmian skórnych niezbędne jest długotrwałe stosowanie chlorpromazyny w dawkach równych lub wyższych od 500mg/dobę. Istnieją jednak doniesienia o pojawieniu się zmian już po 3 miesiącach stosowania leku [21]. Amitryptylina, przedstawiciel trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, powoduje silną hiperpigmentację skóry [22]. Pozostałe leki z tej grupy po ekspozycji skóry na promieniowanie słoneczne powodują czerwone przebarwienia w obrębie szyi, dekoltu oraz dłoni. Leki przeciwpadaczkowe, np. fenytoina, powodują powstanie beżowo-brązowych plam, głównie na czole, ale również na szyi i ramionach [23].

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych zydowudyną, obserwowano przemijające zmiany zabarwienia paznokci oraz zmiany hiperpigmentacyjne na obszarach poddanych działaniu promieniowania UV [24].

Cytostatyki stosowane w chemioterapii nowotworów, a wśród nich busulfan powodujący u 1/1000 osób leczonych brązowe plamy na tułowiu, rękach i twarzy. U osób o ciemniej karnacji zmienia zabarwienie skóry. 5-fluorouracyl może powodować miejscowe przebarwienie [25]. Ifosfamid, stosowany w chemioterapii złośliwych nowotworów, często powoduje powstanie przebarwień, zlokalizowanych najczęściej na dłoniach i stopach [26].

Ostuda

Schorzeniem, które pojawia się na skórze pod wpływem działania UV jest ostuda. Ostuda (*chloasma*), czyli zmiana skórna występująca pod postacią ciemnobrunatnych plam o nieregularnym zarysie, wyraźnie odgraniczonych od otaczającej skóry, bez towarzyszącego odczynu zapalnego. Zmiany występują symetrycznie o obrębie twarzy. Przyczyną powstania tego typu zmian jest nagromadzenie pigmentu w warstwie podstawnej, zwiększenie liczby melanocytów i melanosomów oraz wzrost aktywności tyrozynazy [27]. Wyróżnić można charakterystyczne dla ostudy lokalizacje: dotykająca centrum twarzy – najczęstsza (63% przypadków), pojawiająca się na czole, policzkach, górnej wardze i brodzie; licowa (21% przypadków) pojawia się symetrycznie na policzkach i nosie; żuchwowa, rzadsza (8% przypadków), dotyka żuchwy; a także dotykająca wargi i brodę – występuje nad wargą górną i na brodzie, stanowi 8% przypadków [28].

Ostuda znacznie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Szczegółowy mechanizm powstawania zmiany nie jest poznany [29]. Istnieje jednak kilka przyczyn, które mogą sprowokować powstanie tej zmiany. Z pewnością jest to ciąża, stosowanie antykoncepcji hormonalnej czy hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Zmiany nasilają się pod wpływem promieniowania UV, więc należy twierdzić, że czynnik ten również jest znamieny [30].

Podsumowanie

Biosynteza melaniny (melanogeneza), jest złożonym procesem biochemicznym, którego wyjściowym substratem jest L-tyrozyna. Substrat ten poddany modyfikacjom biochemicznym przekształcany jest w produkty: eumelaninę i feomalanię – pigmenty skóry. Pigmenty te na skutek wielu czynników zewnętrznych i wewnętrznych, mogą nadmiernie kumulować się w skórze, prowadząc tym samym do powstania hiperpigmentacji. Często przyczyną powstania zmian barwnikowych jest działanie promieniowania UV na skórę uwrażliwioną działaniem leku, środka chemicznego czy wyciągów roślinnych o działaniu fotosensybilizującym. W zależności od rodzaju mechanizmu, immunologicznego lub nieimmunologicznego, można wyróżnić odczyn fotoalergiczny i fototoksyczny.

Istnieje dość duża grupa substancji, które mogą powodować powstawanie przebarwień w obrębie skóry. Co więcej, należy mieć na uwadze fakt, że właściwie każda substancja w kontakcie z promieniowaniem UV może wywołać zmiany skórne pod postacią hiperpigmentacji. Często jednak zmiany te ujawniają się dopiero po dłuższym czasie stosowania lub po ustąpieniu innych objawów, takich jak na przykład rumień, pęcherze czy stan zapalny. Obraz kliniczny wyprysku fototoksycznego i fotoalergicznego jest bardzo różnorodny i daje bardzo zróżnicowane objawy, co może stanowić problem w ustaleniu faktycznej przyczyny powstania zmian skórnych. Wspólnym mianownikiem na pewno jest promieniowanie UV, ale odnalezienie drugiego czynnika może być problematyczne.

Medycyna estetyczna i kosmetologia wychodzą naprzeciw istniejącym problemom i oferują szeroką gamę zabiegów gabinetowych oraz kosmetyków do domowej pielęgnacji, o działaniu rozjaśniającym lub całkowicie likwidującym zmiany hiperpigmentacyjne.

Promieniowanie słoneczne wywołuje szereg korzystnych efektów ogólnoustrojowych. Jednak przy stosowaniu jakichkolwiek leków, również tych dostępnych bez recepty, należy zapoznać się z dołączoną do nich ulotką lub w razie wątpliwości skonsultować z lekarzem, ze względu na możliwość wystąpienia patologicznych reakcji skórnych wywołanych promieniowaniem słonecznym.

Bibliografia

1. Rok J, Otręba M, Buszman E et al. *Melanina – z melanocyту do keratynocyту, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze*. Ann Acad Med. Siles. 2012; 66: 60–66.
2. Martini MC. *Kosmetologia i farmakologia skóry*. PZWL, Warszawa 2009; 156–160.
3. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M. *Cellular mechanisms regulating human melanogenesis*. Cell Mol Life Sci 2009; 66: 1493–1506.
4. Żądło A. *Własności melaniny i ich zmiany pod wpływem fotodegradacji*; 14.09.2005.
5. Noszczyk M. *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*. PZWL, Warszawa 2011.
6. Kasprzak W, Mańkowska A. *Fizjoterapia w kosmetologii i medycynie estetycznej*. PZWL, Warszawa 2010.
7. Noszczyk M. *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*. PZWL, Warszawa 2011.
8. Jabłońska S, Majewski S. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. PZWL, Warszawa 2010.
9. Kujawska-Dębiec K, Broniarczyk-Dyła G. *Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieni słonecznych*. Post Dermatol Alergol 2008; 25: 61–65.
10. Czarnecka-Operacz M, Silny P. *Ostutki polekowe*. Alergia Astma Immunologia 2000; 5: 165–174.
11. Fotiades J, Soter NA, Lim HW: *Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a 7.3-year period*. J Am Acad Dermatol. 1995, 33 (4): 597–602.

12. Serafin M, Rosińska-Borkowska D. *Wpływ promieniowania słonecznego na skórę dzieci i sposoby ochrony przed jego szkodliwym działaniem*. Nowa Pediatria 2002; 1: 26–30.
13. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. *Choroby skóry wywołane nadwrażliwością na światło*. Medycyna Pracy. 2001; 52: 383–387.
14. Kowalczyk B. *Rośliny stosowane w fotochemioterapii*. Panacea Nr 2 (23), kwiecień–czerwiec 2008; 18–19.
15. Henneberg M., Szkrzydłowska E. *Zatrucia roślinami wyższymi i grzybami*. PZWL, Warszawa 1984.
16. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. *Choroby skóry wywołane nadwrażliwością na światło*. Medycyna Pracy. 2001; 52: 383–387.
17. Lis-Święty A, Bergler-Czop B, Trzmiel D. *Skórne reakcje po zastosowaniu keto-profenu związane z ekspozycją słoneczną – opis dwóch przypadków*. Przegl Dermatol. 2010; 97: 33–37.
18. Ophaswongse S, Maibach H.: *Topical non-steroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity*. Contact Dermatitis 1993; 29: 57–63.
19. Geria AN, Tajirian AL, Kihiczak G, Schwartz RA. *Minocycline-Induced Skin Pigmentation*. Acta Dermatovenerol Croat 2009; 17 (2): 123–126.
20. Clinical Vignette *Amiodarone Induced Skin Discoloration*. Farid Farid, M.D.
21. Loganathan S. *Chlorpromazine-induced skin pigmentation with short-term use in a patient with bipolar disorder*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007; 9 (4): 316–317.
22. Sandra A, Srinivas CR, Deshpande SC. *Photopatch test reaction to amitriptyline*. Contact Dermatitis 1998; 39: 208–209.
23. Cayce A, McMichael AJ., Feldman SR. *Hyperpigmentation: An Overview of the Common Afflictions*. Dermatology Nursing. 2004; 16: 413–416.
24. Bendick C, Rasokat H, Steigleder K. *Azidothymidine-Induced Hyperpigmentation of Skin and Nails*. Arch Dermatol. 1989; 125 (9): 1285–1286.
25. Lacouture ME. *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*. Wiley & Sons 2014.
26. Lacouture ME, *Dermatologic Principles and Practice in Oncology*. Wiley & Sons 2014.
27. Victor FC, Gelber J, Rao B. *Melasma: a review*. J Cutan Med Surg. 2004; 8 (2): 97–102.
28. Noszczyk M. *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*. PZWL, Warszawa 2011.
29. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K et al. *Chloasma--the mask of pregnancy*. Coll Antropol. 2008; 32: 139–141.
30. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. *Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females*. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2011; 21 (4): 241–247.

Hyperpigmentation as a side effect of the selected pharmaceuticals activity

Abstract: The work shows the mechanism of creating pigmentation i.e. melanin as well as its transformation which due to external or internal factors could predispose to skin hyperpigmentation. The changes in the skin color that are the side effect of drugs are 10–20% of all hyperpigmentations. It is a result of hypersynthesis of melanin, increased formation of lipofuscin, cumulating pharmacological compounds and often it can outgoing inflammatory condition. UV radiation has been found an important concomitant factor in causing this type of skin change. There is a large group of pharmaceutical drugs and botanical extracts that could sensitize skin to UV radiation. This includes mainly antibiotics, antiarrhythmic drugs, hormonal drugs, cytostatic as well as supplements containing St John's wort, celery, *Angelica archangelica* or rue.

Key words: hyperpigmentation, UV radiation, drugs