

ZNACZENIE FOTOPROTEKCJI DLA BEZPIECZEŃSTWA FARMAKOTERAPII

PHOTOPROTECTION AND ITS IMPLICATIONS FOR DRUG SAFETY

Agata Kryczyk-Poprawa, Grzegorz Czarnecki, Katarzyna Jaśkiewicz

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum / Jagiellonian University Medical College, Kraków, Polska
Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej / Faculty of Pharmacy, Department of Inorganic and Pharmaceutical Analytics

STRESZCZENIE

Właściwa fotoprotekcja odgrywa główną rolę w kwestii bezpieczeństwa stosowania preparatów leczniczych, których substancje czynne mogą indukować reakcje nadwrażliwości na światło. Aspekt ten dotyczy nie tylko leków aplikowanych miejscowo na skórę, ale także działających ogólnoustrojowo. Reakcje fotonadwrażliwości indukowane lekami zależą od substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym, jej dawki, która przekłada się na stężenie w skórze, oraz od rodzaju promieniowania ultrafioletowego, jego natężenia i czasu ekspozycji. W strukturze chemicznej leków o działaniu fototoksycznym występują wiązania chemiczne nienasycone oraz ugrupowania aromatyczne, które są odpowiedzialne za absorpcję promieniowania, powstawanie produktów degradacji lub wolnych rodników i reakcje nadwrażliwości. Dlatego w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości podczas farmakoterapii wybranymi grupami leków niezbędne jest stosowanie odpowiedniej ochrony przeciwsłonecznej lub unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne. W pracy przedstawiono najnowsze wyniki badań dotyczących wpływu fotonadwrażliwości indukowanej lekami na wzrost prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów skóry. Omówiono leki wykazujące potencjał do indukowania reakcji fotonadwrażliwości z uwzględnieniem informacji dotyczących związku między ich długotrwałym stosowaniem a częstotliwością występowania nowotworów skóry. Na podstawie danych zawartych w charakterystykach produktów leczniczych przedstawiono przykładowe wskazania dotyczące odpowiedniej metody fotoprotekcji w celu zapewnienia bezpieczeństwa stosowania danego produktu leczniczego. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(5):475–484

Słowa kluczowe: promocja zdrowia, bezpieczeństwo leków, rak skóry, fotonadwrażliwość, fotoprotekcja, bezpieczna farmakoterapia

ABSTRACT

Appropriate photoprotection plays a key role in the safety of using medicinal preparations whose active substances may induce photosensitivity reactions. This aspect applies not only to drugs applied topically to the skin, but also systemically. Drug-induced photosensitivity reactions to light depend on the active substance contained in the medicinal product and its dose, which translates into the concentration in the skin, the type of ultraviolet radiation, its intensity and exposure time. The chemical structure of phototoxic drugs contains unsaturated chemical bonds and aromatic groups, which are responsible for the absorption of radiation, the formation of degradation products and/or free radicals and hypersensitivity reactions. Therefore, in order to prevent hypersensitivity reactions, it is necessary to use appropriate sun protection and/or avoid exposure to solar radiation during pharmacotherapy with selected groups of drugs. The paper presents the latest research results on the impact of drug-induced photohypersensitivity on the increased likelihood of skin cancer. Drugs with the potential to induce photohypersensitivity reactions are discussed, including information on the relationship between their long-term use and the incidence of skin cancer. Based on the data contained in the Product Characteristics, exemplary indications regarding the appropriate photoprotection method to ensure the safe use of the medicinal product are presented. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(5):475–484

Key words: health promotion, drug safety, skin cancer, photosensitivity, photoprotection, safe pharmacotherapy

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Agata Kryczyk-Poprawa, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: agata.kryczyk@uj.edu.pl

Nadesłano: 29 kwietnia 2024, zatwierdzono: 14 sierpnia 2024

WSTĘP

Promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet* – UV) stanowi część promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez Słońce. W zależności od długości fali wyróżnia się UVA, UVB i UVC. Promieniowanie UV jest czynnikiem mutagennym, a długotrwała nadmierna ekspozycja na światło słoneczne została powiązana z fotostarzeniem i rozwojem raka skóry. Promienie UVA i UVB docierają do Ziemi w ilościach wystarczających do wywołania zmian w skórze. Z długością fali związana jest jej zdolność przenikania w głąb powierzchni, dlatego promieniowanie UVA dociera najgłębiej spośród wszystkich typów promieniowania, bo aż do warstwy skóry właściwej, a nawet tkanki podskórnej. Promieniowanie UVB dociera natomiast do naskórka i warstwy podskórnej, a najczęściej obserwowanym efektem związanym z nadmierną ekspozycją na nie jest oparzenie słoneczne. Niekorzystny wpływ promieniowania UVA i UVB na komórki Langerhansa prowadzi do immunosupresji, która jest głównym czynnikiem rozwoju nowotworów. Skutków nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UVA nie widać natychmiast, ale są długofalowe i kumulują się w skórze, powodując m.in. uszkodzenie naczyń włosowatych, sieciowanie włókien kolagenowych, degradację włókien elastynowych i uszkodzenia kwasu dezoksyrybonukleinowego [1,2].

Promieniowanie UVA jest główną przyczyną nadmiernej pigmentacji skóry i przebarwień, a także reakcji fotonadwrażliwości indukowanej lekami. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) działająca pod agendą Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) zakwalifikowała promieniowanie słoneczne jako główny czynnik ryzyka raka skóry u ludzi [3]. Wśród nowotworów skóry wyróżnia się czerniaka oraz niebarwnikowe odmiany raka skóry, do których zalicza się raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma* – SCC) i raka podstawnokomórkowego (*basal cell carcinoma* – BCC) [3].

Na codzienne indywidualne narażenie na promieniowanie UV wpływa wiele czynników, m.in. szerokość geograficzna, pora dnia (kąt padania promieni słonecznych), pora roku, wysokość nad poziomem morza, czynniki pogodowe, w tym chmury, zawartość ozonu w powietrzu, indeks aerozoli oraz pochłanianie i odbicie promieniowania [4]. W badaniach nad indywidualnym narażeniem na promieniowanie UV uwzględnia się ekspozycję zarówno celową (np. opalanie), jak i niecelową (np. związaną z wykonywaną

pracą zawodową). Ocenie podlega również narażenie na promieniowanie UV w cieniu.

Promieniowanie UV podlega zjawiskom odbicia i załamania oraz rozpraszania na nierównych powierzchniach lub cząstkach aerozoli, co również wpływa na jego intensywność. Albedo, czyli miara odbicia promieni słonecznych w kontekście lokalnym, dotyczącym najbliższego otoczenia, jest ważnym parametrem pozwalającym na oszacowanie indywidualnego narażenia na promieniowanie UV. Przykładowe średnie wartości albedo: świeży śnieg – 85,55%, słone jezioro – 69%, woda przy brzegu jeziora – 3,65%, suchy piasek – 14,33%, trawa – 1,07%, powierzchnia ziemi – 4,3%, beton – 12,44%, asfalt – 5,9%, naturalne drewno – 3,9% i drewno pomalowane na czarno – 24,6% [5]. McKenzie i wsp. [6] wykazali, że wynoszące ok. 80% albedo śniegu zwiększa ekspozycję na promieniowanie UV o 40%. W naszej szerokości geograficznej główna ekspozycja na promieniowanie UVB występuje w miesiącach wiosenno-letnich, a jego największe natężenie przypada na godziny południowe, natomiast narażenie na promieniowanie UVA jest stosunkowo niezależne od pór dnia i roku [4].

Zachodzące zmiany w stylu życia związane z popularyzowaniem aktywności fizycznej na świeżym powietrzu wydłużają czas ekspozycji ludzi na promieniowanie słoneczne. Ponadto w Europie wzrasta populacja osób starszych, które często cierpią na choroby przewlekłe i wśród których polipragmazja jest powszechnym oraz narastającym problemem. Wielolekowość zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatów, w tym nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. Z tego względu stosowanie leków cechujących się potencjałem indukowania reakcji fotonadwrażliwości wymaga wiedzy i ostrożności ze strony personelu medycznego oraz przekazania właściwej informacji pacjentom.

Szczególnie istotna jest świadomość tego, że długoterminowe stosowanie wybranych leków wywołujących reakcje nadwrażliwości na promieniowanie UV jest łączone ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory skóry. W niniejszej pracy omówiono konkretne grupy leków i poszczególne substancje czynne o udokumentowanej fototoksyczności: leki przeciwpsychotyczne, przeciwartymiczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwgrzybicze, antybiotyki, diuretyki tiazydowe i leki przeciwnowotworowe. Ponadto przedstawiono najnowsze doniesienia dotyczące fotonadwrażliwości indukowanej lekami jako potencjalnego czynnika przyczyniającego się do wzro-

stu zachorowalności na nowotwory skóry. Informacje te są niezwykle cenne dla farmaceutów i lekarzy, którzy udzielają porad pacjentom na temat krótko- i długoterminowego ryzyka wynikającego z narażenia na promieniowanie UV. Przeprowadzono także przegląd informacji zamieszczanych w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) i ulotkach dla pacjentów dotyczących zalecanych praktyk fotoprotekcyjnych [7,8].

W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że codzienne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych ma ograniczony wpływ na rozwój SCC i BCC [9]. Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy występowaniem czerniaka i raka SCC wywodzącego się z keratynocytów a powtarzającymi się oparzeniami słonecznymi w dzieciństwie, obecnością nietypowych znamion i jasną karnacją. Stosowanie filtrów przeciwsłonecznych chroni przed czerniakiem pod warunkiem ich prawidłowej aplikacji [10].

Zasady fotoprotekcji

Ogólne zasady fotoprotekcji nie ograniczają się tylko do stosowania odpowiedniego preparatu ochronnego na skórę. Najważniejszą zasadą jest ograniczenie czasu spędzanego na słońcu, zwłaszcza między godziną 10:00 a 14:00, kiedy promienie słoneczne są najintensywniejsze. Zaleca się noszenie odzieży chroniącej skórę, takiej jak koszulka z długim rękawem i długie spodnie, oraz zakładanie nakrycia głowy i okularów przeciwsłonecznych. Kremy ze wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej (*sun protection factor* – SPF) 15 lub wyższym powinny być stosowane regularnie i zgodnie z zaleceniami. Preparaty o szerokim spektrum SPF skutecznie chronią skórę przed promieniowaniem UVA1, UVA2 i UVB. Niezwykle istotne jest zachęcanie pacjentów do czytania etykiet w celu wyboru właściwego preparatu i jego prawidłowego stosowania [11].

Bezpieczeństwo stosowania substancji promieniochronnych

Substancje promieniochronne wchodzące w skład preparatów ochrony przeciwsłonecznej to związki pochodzenia organicznego i nieorganicznego. Filtry chemiczne absorbują promieniowanie UV, podczas gdy te fizyczne działają poprzez jego odbicie. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej preparaty ochrony przeciwsłonecznej są rejestrowane jako leki dostępne bez recepty (*over-the-counter*), dlatego ich regulacją zajmuje się Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Składniki aktywne wchodzące w skład preparatów ochrony przeciwsłonecznej zostały

podzielone na 3 główne kategorie. Pierwsza z nich to składniki ogólnie uznawane za bezpieczne i skuteczne (*generally recognise as safe and effective* – GRASE) w deklarowanym wskazaniu terapeutycznym – zaliczono do nich jedynie filtry nieorganiczne TiO₂ i ZnO, druga – to substancje wykazujące skuteczność, jednak nieklasyfikowane jako GRASE, a trzecia – to substancje, dla których zebrane dane są niewystarczające.

W ostatnich latach pojawiły się liczne publikacje dotyczące bezpieczeństwa używania filtrów UV dla zdrowia człowieka i środowiska [12–14]. Ryzyko wynikające ze stosowania organicznych filtrów UV jest przede wszystkim związane z ich przenikaniem przez skórę. Nieorganiczne filtry przeciwsłoneczne z TiO₂ i ZnO są bezpieczne i skuteczne oraz zapewniają ochronę SPF deklarowaną przez producenta, jednak pozostawiają na skórze białą warstwę. Organiczne filtry przeciwsłoneczne należy dobierać świadomie. Są one częściej wybierane przez pacjentów, ponieważ nie pozostawiają białego filmu na skórze, a ze względu na rzadszą konsystencję lepiej się rozprowadzają i wchłaniają. Niektóre z nich, jak oktokrylen, są bezpieczne i skuteczne, inne, jak oksybenzon (benzofenon-3 – BP-3), mają działania niepożądane. Oksybenzon jest powszechnie stosowanym składnikiem preparatów ochrony przeciwsłonecznej. Odznacza się szerokim spektrum działania, chroniąc przed promieniowaniem zarówno UVB, jak i UVA2. Uważa się jednak, że spośród wszystkich dostępnych składników ochrony przeciwsłonecznej to właśnie benzofenony najczęściej odpowiadają za występowanie reakcji alergicznych [15].

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 32 osób nakładających preparat zawierający BP-3, 4-metoksycynamonian 2-etyloheksylu lub 3-(4-metylobenzylideno)kamforę na całe ciało w dawce zalecanej 2 mg/cm² codziennie przez 4 doby wykazano, że związki te odznaczają się znaczną przenikalnością przez nieuszkodzoną skórę. Stężenia analizowanych substancji można było wykryć w osoczu już po 1–2 godz. od aplikacji. W badaniu tym analizie poddano także próbki moczu, w których również wykazano badane związki [16]. Zgodnie z wytycznymi FDA substancje promieniochronne, które po zastosowaniu na skórę ulegają wchłanianiu ogólnoustrojowemu w stężeniach >0,5 ng/ml, wymagają oceny w dodatkowych badaniach.

W 2019 r. przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano wpływ stosowania preparatu przeciwsłonecznego w warunkach maksymalnego użycia na stężenie aktywnych składników filtru przeciwsłonecznego w osoczu. Badanie obejmowało

4 substancje: awobenzon, oksybenzon, oktokrylen i ecamsule. Preparat przeciwsłoneczny nakładano w ilości 2 mg/cm² na 75% powierzchni ciała 4 razy na dobę przez 4 dni. Wykazano przekroczone wartości zalecanych maksymalnych stężeń ujętych w wytycznych zaproponowanych przez FDA [17].

W 2020 r. przebadano natomiast następujące substancje: awobenzon, oksybenzon, oktokrylen, homosalat, 4-metoksycynamonian 2-etyloheksylu i salicylan 2-etyloheksylu. Preparaty ochrony przeciwsłonecznej nakładano w dawce 2 mg/cm² na 75% powierzchni ciała. W pierwszym dniu badanym aplikowano preparat 1-krotnie, a w następnych dniach 4-krotnie. Uzyskane stężenia znacznie przewyższały normy zaproponowane w wytycznych FDA, dlatego badania będą kontynuowane [18].

Ważne, by informacje te nie były powodem zaprzestania stosowania preparatów chroniących przed promieniowaniem UV. Wiedza personelu medycznego na ten temat, szczególnie w dobie powszechnego dostępu do internetu, jest niezbędna do udzielania odpowiedzi opartych na dowodach naukowych i do merytorycznej rozmowy z pacjentem pozwalającej na zaproponowanie odpowiedniej ochrony przed promieniowaniem słonecznym. Dotyczy to szczególnie ludzi młodych, spędzających dużo czasu na zewnątrz, oraz pacjentów geriatrycznych, u których często występuje wielochorobowość i w związku z tym stosowana jest terapia wielolekowa.

METODY PRZEGLĄDU

Przełgądem objęto publikacje naukowe z lat 2017–2024 dostępne w bazach MEDLINE, PubMed i Scopus. W pracy przedstawiono najnowsze wyniki badań dotyczących wpływu fotonadwrażliwości indukowanej lekami na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworów skóry. Omówione leki wykazujące potencjał do indukowania reakcji fotonadwrażliwości podzielono na grupy. Do analizy wybrano prace uwzględniające informacje dotyczące ryzyka związanego z długotrwałym stosowaniem leków indukujących fotonadwrażliwość w kontekście częstości występowania nowotworów skóry.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Fotonadwrażliwość indukowana lekami

Fotonadwrażliwość indukowana lekami jest wywołwana przez ekspozycję na promieniowanie UV po po-

daniu miejscowym lub ogólnoustrojowym produktu leczniczego. Reakcje te można sklasyfikować jako fototoksyczne lub fotoalergiczne. Reakcje fotonadwrażliwości indukowane lekami zależą od długości fali elektromagnetycznej, źródła promieniowania, jego natężenia, grubości warstwy rogowej naskórka oraz dawki leku, która przekłada się na stężenie substancji czynnej w skórze. Maksimum absorpcji leków fototoksycznych zwykle znajduje się w spektrum UVA, np. amiodaron – UVA, chlorpromazyna – UVA, lomefloksacyna – UVA, naproksen – UVA, doksycyklina – UVA i światło widzialne, hydrochlorotiazyd – UVA i UVB oraz wemurafenib – UVA. Reakcje fototoksyczne najczęściej rozwijają się na skutek ekspozycji na promieniowanie UVA, które dociera aż do skóry właściwej, co zwiększa możliwość oddziaływania na substancję czynną leku, podczas gdy promieniowanie UVB, które jest głównie odpowiedzialne za występowanie oparzeń słonecznych, dociera tylko do naskórka i odgrywa większą rolę w procesie kancerogenezy [19,20].

Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze

Antybiotyki

Tetracykliny są jedną z najczęściej wymienianych grup leków wywołujących reakcje nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne. Wśród nich wyróżnia się tetracyklinę, doksycyklinę, limecyklinę i minocyklinę. Związki te cechują się szerokim spektrum absorpcji w zakresie promieniowania UVA, co może prowadzić do powstawania zarówno łagodnych poparzeń słonecznych, jak i przewlekłych zmian rumieniowych [21]. Ze szczególnie dużym ryzykiem reakcji nadwrażliwości na światło wiąże się stosowanie doksycykliny i tetracykliny. Fototoksyczność doksycykliny jest zależna od dawki i zwykle występuje przy dawkach 100 mg na dobę lub wyższych. Minocyklina, choć nie jest postrzegana jako substancja, która istotnie uwrażliwia na promieniowanie słoneczne, może przyczyniać się do powstawania fotoonycholizy [22]. Podobne ryzyko wystąpienia fotoonycholizy jest związane ze stosowaniem limecykliny [23]. Wykazano wpływ stosowania leków z tej grupy na wzrost ryzyka rozwoju raka skóry. U osób z jakąkolwiek historią stosowania tetracyklin o 11% zwiększało się ryzyko wystąpienia BCC [24].

W badaniu przeprowadzonym w populacji z New Hampshire wykazano związek między wczesnym początkiem BCC i podawaniem doksycykliny, a jej długotrwałe stosowanie znacznie zwiększało ryzyko rozwoju tego raka [25]. Ze względu na to, że tetracykliny są powszechnie stosowane w leczeniu trądziku w okre-

sie dojrzwiania, kiedy występuje zwiększona ekspozycja na UV, co łączy się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju BCC, edukacja pacjentów na temat długoterminowego ryzyka jest niezwykle ważna.

Chinolony

Kolejną grupą leków uwrażliwiających na działanie światła są chemioterapeutyki – fluorochinolony, które wywołują fototoksyczność i fotoalergię. Należy podkreślić, że nasilenie reakcji niepożądanych w tej grupie jest różne dla poszczególnych substancji leczniczych. Największą aktywność fototoksyczną wykazują: lomefloksacyna, ofloksacyna i klinafloksacyna. Sparfloksacyna została natomiast wycofana z rynku z powodu działań niepożądanych, w tym ciężkich reakcji fototoksycznych. Szacuje się, że wysypki fototoksyczne w klasie fluorochinolonów występują u 1–3% leczonych nimi pacjentów. Z kolei lewofloksacyna, ciprofloksacyna i moksyflokscyna charakteryzują się niewielkim potencjałem uwrażliwiającym na promieniowanie słoneczne. Ponadto moksyflokscyna odznacza się znaczną stabilnością ze względu na obecność grupy metoksylowej [26]. Odnotowano także kilka przypadków fotoalergii związanej ze stosowaniem enoksacyny [23]. Stosowanie fluorochinolonów może zwiększyć ryzyko czerniaka skóry u niektórych pacjentów. Siiskonen i wsp. [27] opisali, że stosowanie fluorochinolonów >10 dni było związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju tego raka.

Leki stosowane w leczeniu malarii

Fotouczulenie to także częste działanie niepożądane leków przeciwmalarycznych. Substancje lecznicze, takie jak chinina i chinidyna, przyczyniały się do powstawania wykwitów, którym towarzyszył obrzęk, oraz wyprysków, natomiast chlorochina i hydrochlorochina powodowały osutki poplekowe oraz przyczyniały się do rozwoju tocznia rumieniowatego układowego [21]. Reakcje fototoksyczne zaobserwowano także w przypadku stosowania preparatu zawierającego atowakwon i proguanil [26].

Leki o działaniu przeciwgrzybiczym

Leki przeciwgrzybicze, szczególnie z grupy azoli, powodują reakcje fotonadwrażliwości ze względu na znaczną dystrybucję do skóry. Lekiem przeciwgrzybiczym o wysokim potencjale fototoksyczności jest worykonazol. Odpowiadają za to jego metabolity, chociaż nadal nie wskazano które konkretnie. Wysoka podatność keratynocytów na działanie fototoksyczne jest potencjalnie spowodowana bezpośrednim metabolizmem worykonazolu

przez cytochrom P450 2C19 w keratynocytach [28]. Reakcje skórne ustępują krótko po zaprzestaniu stosowania tego leku, jednak uszkodzenia DNA wywołane przez worykonazol i jego metabolity zwiększają ryzyko fotostarzenia oraz częstość występowania nieczerniakowych nowotworów skóry i czerniaka skóry zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [29]. Reakcje fototoksyczne zgłaszano także w przypadku stosowania itrakonazolu i ketokonazolu [30].

Leki antyretrowirusowe

Rozwój nadwrażliwości na światło opisano u pacjentów z ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). Pojawiła się hipoteza, że leki przeciwwirusowe mogą przyczyniać się do zmian skórnych wywoływanych promieniowaniem UV. Opisano kilka przypadków reakcji nadwrażliwości na promieniowanie UV związanych ze stosowaniem efawirenu, typranawiru i tenofowiru [21]. Zgłaszano także przypadki wyprysku liszajowatego podczas używania izoniazydu i pirazynamidu oraz przebarwień na skórze w przypadku przyjmowania sulfasalazyny [23].

Chemioterapeutyki

Do substancji leczniczych powodujących nadwrażliwość na światło można zaliczyć fluorouracyl, tegafur, kapecytabinę i dakarbazynę. Powszechnie kojarzone z fotouczuleniem są także taksany. Podczas stosowania paklitakselu zaobserwowano powstawanie zarówno rumienia wielopostaciowego, jak i onycholizy. Wśród leków wykorzystywanych w terapii przeciwnowotworowej celowanej na szczególną uwagę zasługuje wemurafenib, który powodował reakcję związaną z nadwrażliwością na światło u ok. 50% pacjentów [21]. Fototoksyczność wemurafenibu jest związana z promieniowaniem UVA [31]. Pacjenci przyjmujący ten lek są obarczeni znacznie zwiększonym ryzykiem SCC [32].

Flutamid jest powszechnie wykorzystywany w terapii raka prostaty. Podczas jego stosowania również zgłaszano przypadki uwrażliwienia na światło. Kolejnym lekiem często wymienianym jako uczulający jest metotreksat, jednak jego potencjał fotouczulający pozostaje znikomy. U pacjentów leczonych nim, u których w przeszłości występowało poparzenie słoneczne, może jednak dojść do kolejnych poparzeń [22].

Wśród inhibitorów kinazy tyrozynowej można wyróżnić wandetanib. Jego stosowanie było powiązane z fotodystrybucją rumienia, dodatkowo u kilku pacjentów w miejscach wystawionych na ekspozycję UV zaobserwowano zaburzenia pigmentacji skóry. Z kolei

u osób chorujących na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem odnotowano przypadki poparzenia słonecznego, fotoindukowanego zapalenia skóry i pseudoporfirii [33].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wśród substancji leczniczych zaliczanych do tej grupy leków charakteryzujących się wysokim potencjałem wywołania nadwrażliwości na światło wymieniane są naproksen, ketoprofen oraz kwas tiaprofenowy. Nadwrażliwość na światło indukowana przez te substancje związana jest z generowaniem wolnych rodników [21]. Wysoka fototoksyczność charakteryzuje naproksen, który wywołuje pseudoporfirię. Istnieją także przypuszczenia co do zwiększonego ryzyka reakcji fotoalergiczych po zastosowaniu celekoksybu. Z kolei reakcje nadwrażliwości związanej ze stosowaniem ibuprofenu są rzadkie [22]. Podwyższona aktywność enzymu COX-2 występuje w rogowaceniu słonecznym (*actinic keratosis* – AK) i SCC. Niesteroidowe leki przeciwzapalne cechują się właściwościami hamującymi rozwój nowotworów, co potwierdziła niedawno opublikowana metaanaliza, w której wykazano znacznie niższe ryzyko AK i SCC u osób stosujących NLPZ. Ponadto 3% żel z diklofenakiem (selektywny inhibitor COX-2) został zatwierdzony przez FDA do stosowania miejscowego w leczeniu przedrakowych zmian skórnych [34]. Mimo dowodów na korzystne działanie NLPZ w badaniu przeprowadzonym w populacji duńskiej stwierdzono silny związek między występowaniem czerniaka skóry a stosowaniem pochodnych kwasu propionowego, dlatego fotoprotekcja jest kluczowa u pacjentów przyjmujących NLPZ [32].

Leki przeciwnadciśnieniowe

Grupy leków najczęściej indukujące zmiany skórne u ludzi to te wykazujące działanie moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensynowej i sartany. Wśród moczopędnych zaliczanych do tiazydów w kontekście fototoksyczności najczęściej wymienia się hydrochlorotiazyd, który jest stosowany przez miliony pacjentów w monoterapii lub terapii skojarzonej. Częstość fototoksyczności wywołanej przez tiazidy jest szacowana na 1–100 na 100 000 pacjentów. Ze względu na powszechność stosowania tego leku jest on często zgłaszany jako przyczyna fototoksyczności. Ponadto hydrochlorotiazyd zwiększa podatność na poparzenia słoneczne i zmiany wypryskowe lub liszajowate. Co ważne, zmiany te w niektórych przypadkach utrzymywały się nawet do kilku lat po odstawieniu leku.

Za fototoksyczność tiazydów najprawdopodobniej odpowiada atom chloru przy pierścieniu aromatycznym, a mechanizm jej powstawania jest związany z obecnością wolnych rodników tworzących się przez fotodegradację tych leków [32,35]. W 2020 r. FDA zatwierdziła zmiany w ChPL zawierających hydrochlorotiazyd, aby poinformować pracowników ochrony zdrowia i pacjentów o zwiększonym ryzyku nieczerniakowych raków skóry (SCC i BCC) związanych z leczeniem hydrochlorotiazylem, zwłaszcza długotrwałym, oraz zalecić pacjentom ograniczanie ekspozycji na działanie światła słonecznego i stosowanie ochrony skóry przed promieniowaniem słonecznym [36].

Wśród leków należących do inhibitorów konwertazy angiotensynowej powodujących nadwrażliwość na światło wyróżnia się ramipryl, chinapryl i enalapryl. Również leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, takie jak amlodypina i nifedypina, mogą wywoływać fotodermatozy. Ponadto podczas stosowania diltiazemu zaobserwowano powstawanie przebarwień skóry. Reakcje nadwrażliwości stwierdzano także podczas używania losartanu czy walsartanu. Powiązane z fotouczuleniem zostały także leki zaliczane do β -adrenolityków, takie jak atenolol i bisoprolol [21].

Leki przeciwartymiczne

Jednym z lepiej przebadanych leków fotouczulających jest amiodaron. Nadwrażliwość związana z jego stosowaniem objawia się uczuciem pieczenia i mrowienia oraz występowaniem zmian w postaci rumienia. Reakcje nadwrażliwości występują u <10% pacjentów przyjmujących ten lek [37]. Objawy fototoksyczności zwykle pojawiają się u chorych, którzy przyjmowali lek przez ≥ 4 mies. w łącznej dawce ≥ 40 g. Ponieważ okres eliminacji amiodaronu to 2–4 mies., pacjenci mogą doświadczać nadwrażliwości na światło nawet do 100 dni po zaprzestaniu jego stosowania [38]. Podczas długotrwałego narażenia na tę substancję leczniczą dochodzi do powstania na skórze zmian barwnikowych w kolorze niebieskoszarym [22].

Leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne

Silnymi właściwościami fotouczulającymi odznaczają się leki będące pochodnymi fenotiazyny. Najczęściej za pojawienie się reakcji fototoksycznych czy fotoalergiczych odpowiada w tej grupie leków chlorpromazyna. Fototoksyczność dotyczy 2–3% pacjentów po narażeniu na działanie promieniowania UVA. Z reakcjami nadwrażliwości na światło zostały także powiązane flufenazyna i perfe nazyna [23]. Nie ma doniesień o zwiększonym ryzyku

Tabela 1. Spis substancji czynnych leków o potencjalnym działaniu fotouczulającym wraz z informacjami zawartymi w wybranych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) dotyczącymi bezpiecznego stosowania tych leków w kontekście fotoprotekcji [40–43]
Table 1. List of active pharmaceutical ingredients with a potential photosensitizing effect along with information contained in selected Product Characteristics regarding the safe use of these drugs in the field of photoprotection [40–43]

Substancja aktywna Active pharmaceutical ingredient	Preparat Drug	Informacja z ChPL Information contained in the Product Characteristics
Adapaleny	Acnelec (krem, żel / cream, gel), Differin (krem, żel / cream, gel)	Podczas stosowania produktu leczniczego, na skutek zmniejszenia warstwy rogowej naskórka, skóra staje się bardziej wrażliwa na działanie promieniowania ultrafioletowego (<i>ultraviolet</i> – UV) i stosowanych miejscowo produktów leczniczych lub kosmetyków. Z uwagi na to podczas leczenia adapalenem należy unikać nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV oraz światło słoneczne (stosując np. nakrycie głowy i filtry ochronne) i nie należy stosować kosmetyków zalecanych do pielęgnacji skóry trądzikowej lub o działaniu ściągającym. / / When using the medicinal product, due to the reduction of the stratum corneum, the skin becomes more sensitive to ultraviolet (UV) radiation and topically applied medicinal products or cosmetics. Therefore, during treatment with adapaleny, you should avoid excessive exposure to UV radiation and sunlight (e.g., by using a hat and protective filters) and you should not use cosmetics recommended for the care of acne-prone skin or those with astringent properties.
Klindamycyna + tretynoina / / Clindamycin + tretinoin	Acnatac (żel / gel)	Ze względu na zwiększoną wrażliwość na działanie promieni UV w trakcie leczenia produktem Acnatac żel może wystąpić nadwrażliwość na światło, dlatego należy możliwie najbardziej ograniczyć narażenie na światło słoneczne i stosować odpowiednie produkty zawierające filtr przeciwsłoneczny, których współczynnik ochrony przeciwsłonecznej wynosi ≥ 30 , wraz z właściwą odzieżą ochronną (np. kapeluszem). Podczas leczenia należy powstrzymać się od korzystania z lamp i łóżek opalających, a pacjenci z oparzeniami słonecznymi nie powinni stosować tego produktu do czasu wygojenia się oparzeń. Pacjenci, którzy ze względu na wykonywany zawód mogą być zmuszeni do znaczącej ekspozycji na światło słoneczne oraz ci z natury wrażliwi na słońce, powinni zachować szczególną ostrożność. Jeśli dojdzie do oparzeń słonecznych, należy przerwać leczenie produktem Acnatac do czasu ustąpienia silnego rumienia i złuszczenia skóry. / / Due to increased sensitivity to UV rays, photosensitivity may occur during treatment with Acnatac gel; therefore, you should limit your exposure to sunlight as much as possible and use appropriate sunscreen products with a sun protection factor of ≥ 30 , together with appropriate protective clothing (e.g., a hat). The use of sunlamps and tanning beds should be refrained from during treatment, and patients with sunburn should not use this product until the burns have healed. Patients whose occupation may require significant exposure to sunlight and patients who are naturally sensitive to the sun should exercise particular caution. If sunburn occurs, treatment with Acnatac should be discontinued until severe erythema and peeling of the skin subside.
Ketoprofen	Ketoprofen LGO (żel / gel), Opokan-Keto (żel / gel)	Istnieje możliwość wystąpienia poważnych skórnych reakcji alergicznych po ekspozycji leczonego obszaru skóry na światło słoneczne oraz po jednoczesnym stosowaniu z oktokrylenem (czynnikiem ochronnym przed światłem słonecznym obecnym w wielu kosmetykach). Podczas stosowania produktu i 2 tygodnie po zakończeniu jego stosowania leczonego obszaru skóry należy chronić przed dostępem światła słonecznego poprzez noszenie odzieży, nawet w przypadku pochmurnej pogody (również solarium), aby uniknąć ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na światło. / / There is a possibility of serious skin allergic reactions after exposure of the treated skin area to sunlight and after simultaneous use with octocrylene (a protective agent against sunlight present in many cosmetics). During use of the product and for 2 weeks after its use, the treated skin area should be protected from sunlight by wearing clothing, even in cloudy weather (including solarium), to avoid the risk of photosensitivity.
Amiodaron / Amiodarone	Cordarone (tabletki / tablets)	Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia i stosować środki chroniące przed światłem słonecznym w czasie terapii. Amiodaron powoduje nadwrażliwość na światło, która może utrzymywać się po kilku miesiącach od zaprzestania leczenia. / / Patients should be advised to avoid exposure to sunlight during treatment and to use sun protection measures during treatment. Amiodarone causes photosensitivity which may persist for several months after discontinuation of treatment.

zachorowania na raka skóry w związku z fototoksycznością chlorpromazyny. Lek ten może hamować kancerogenezę, działając jak antyutleniacz [39]. Nadwrażliwość na światło obserwowano także podczas stosowania klozapiny, imipraminy, klomipraminy oraz leków zaliczanych do selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (paroksetyny, fluwoksaminy), natomiast citalopram powodował zaburzenia pigmentacji skóry [22].

Informacje zawarte w ChPL

Kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania poszczególnych substancji leczniczych znajdują odzwierciedlenie w ChPL, w których umieszczone są informacje skierowane do personelu medycznego i pacjentów dotyczące odpowiedniej metody fotoprotekcji podczas używania danego produktu leczniczego. W tabeli 1 zamieszczono przykładowe informacje uwzględniające leki stosowane zarówno w dermatologii, jak i we wskazaniach ogólnych.

W kontekście istniejących zagrożeń informacje zawarte w ulotkach niektórych preparatów leczniczych wydają się mało precyzyjne, szczególnie dla pacjentów starszych. Z uwagi na udowodniony wpływ długotrwałego stosowania leków indukujących fotonadwrażliwość na częstość występowania nowotworów skóry potrzebne jest ujednoczenie sposobu przekazywania informacji dotyczących fotoprotekcji podczas używania leków i ich sprecyzowanie. Zasadne wydaje się informowanie pacjentów przez pracowników ochrony zdrowia o konieczności fotoprotekcji w celu zapewnienia bezpiecznej farmakoterapii.

WNIOSKI

W publikacjach naukowych podkreśla się związek między długotrwałym stosowaniem leków fotouczulających a ryzykiem występowania raka skóry. W celu zminimalizowania szkodliwości związanej z ekspozycją na promieniowanie UV, szczególnie podczas farmakoterapii, należy unikać przebywania na słońcu lub stosować odpowiedni produkt, który zapewni skuteczną ochronę przeciwsłoneczną skóry. Biorąc pod uwagę dużą różnorodność dostępnych filtrów przeciwsłonecznych, należy zadbać o ich dopasowanie do indywidualnych potrzeb pacjenta. Przestrzeganie reguł stosowania filtrów przeciwsłonecznych jest tak samo ważne, jak wybór odpowiedniego produktu. W związku z tym personel medyczny (szczególnie w dobie powszechnego dostępu do internetu) jest zobowiązany do udzielania odpowiedzi opartych na dowodach naukowych i do merytorycznej rozmowy z pacjentem pozwa-

lającej na zaproponowanie odpowiedniej ochrony przed promieniowaniem słonecznym. Pracownicy ochrony zdrowia powinni aktywnie edukować pacjentów na temat fotoprotekcji. Informacje te mogłyby być przekazywane podczas rozmów indywidualnych oraz w formie broszur, plakatów czy materiałów edukacyjnych dostępnych online. Edukacja pacjentów jest istotnym aspektem w zapewnieniu bezpiecznej farmakoterapii, szczególnie u osób stosujących terapię wielolekową.

Wkład autorów

Koncepcja badań: Agata Kryczyk-Poprawa

Metodyka badań: Agata Kryczyk-Poprawa

Zbieranie materiału: Agata Kryczyk-Poprawa, Grzegorz Czarnecki, Katarzyna Jaśkiewicz

Interpretacja wyników: Agata Kryczyk-Poprawa

Piśmiennictwo: Agata Kryczyk-Poprawa, Grzegorz Czarnecki, Katarzyna Jaśkiewicz

PIŚMIENNICTWO

1. Taylor SC, Alexis AF, Armstrong AW, Chiesa Fuxench ZC, Lim HW. Misconceptions of photoprotection in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3S):S9–S17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.020>.
2. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(11):688–701. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0185-9>.
3. World Health Organization [Internet]. Geneva: The Organization; 2021 [cited 2024 Mar 1]. The effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on malignant skin melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350569/9789240040830-eng.pdf>.
4. Narbutt J, Wolska H, Kaszuba A, Langner A, Lesiak A, Maj J, et al. Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: Ultraviolet radiation and sunscreens. *Przegl Dermatol.* 2018;105:19–29. <https://doi.org/10.5114/dr.2018.74163>.
5. Turner J, Parisi AV. Ultraviolet Radiation Albedo and Reflectance in Review: The Influence to Ultraviolet Exposure in Occupational Settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1507. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071507>.
6. McKenzie RL, Paulin KJ, Madronich S. Effects of Snow Cover on UV Irradiance and Surface Albedo: A Case Study. *J Geophys Res.* 1998;103:28785–28792. <https://doi.org/10.1029/98JD02704>.

7. George EA, Baranwal N, Kang JH, Qureshi AA, Drucker AM, Cho E. Photosensitizing Medications and Skin Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(10):2344. <https://doi.org/10.3390/cancers13102344>.
8. Stiefel C, Schwack W. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(1):2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>.
9. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1460–1469. <https://doi.org/10.1111/jdv.17242>.
10. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Sunscreen Safety and Efficacy for the Prevention of Cutaneous Neoplasm. *Cureus*. 2024;16(3):e56369. <https://doi.org/10.7759/cureus.56369>.
11. Gracia-Cazaña T, Aguilera J, Navarro-Bielsa A, González S, Lim HW, Gilaberte Y. New trends on personalized sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2024;40(3):e12967. <https://doi.org/10.1111/phpp.12967>.
12. Sabzevari N, Qiblawi S, Norton SA, Fivenson D. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 1: Changing regulations and choices for optimal sun protection. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(1):28–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.05.017>.
13. Federal Register, Food and Drug Administration [Internet]. The Organization; 2019 [cited 2024 Mar 1]. Sunscreen Drug Products of Over-the-Counter Human Use. The Daily Journal of the United States Government. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/02/26/2019-03019/sunscreen-drug-products-for-over-the-counter-human-use>.
14. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søeborg T, Frederiksen H, Schlumpf M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl*. 2012;35(3):424–436. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x>.
15. Wnuk W, Michalska K, Krupa A, Pawlak K. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? *Postępy Dermatol Alergol*. 2022;39(1):26–33. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.113617>.
16. Janjua NR, Kongshoj B, Andersson AM, Wulf HC. Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02492.x>.
17. Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Florian J, et al. Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(21):2082–2091. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5586>.
18. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, et al. Effect of Sunscreen Application on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):256–267. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20747>.
19. Magnaterra E, Lambertini M, Scarfì F, Gola M, Dika E, De Giorgi V. Unveiling hydrochlorothiazide: Skin cancer risk and hidden interactions. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(5):e249–e250. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.06.061>.
20. Weidman-Evans E, Rhodes A, Ferrington L. What is the relationship between photosensitizing drugs and skin cancer? *JAAPA*. 2023;36(6):8–10. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000931448.63999.de>.
21. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1104. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111104>.
22. Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity Culprit Drugs, Management and Prevention. *Drug Saf*. 2011;34(10):821–837. <https://doi.org/10.2165/11592780-000000000-00000>.
23. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol*. 2016;34:571–581. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.006>.
24. Li WQ, Drucker AM, Cho E, Laden F, VoPham T, Li S, et al. Tetracycline use and risk of incident skin cancer: a prospective study. *Br J Cancer*. 2018;118(2):294–298. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.378>.
25. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1950–1955. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.33>.
26. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug Induced Photosensitivity – An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Safety*. 2019;42:827–847. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00806-5>.
27. Siiskonen SJ, Koomen ER, Visser LE, Herings RM, Guchelaar HJ, Stricker BH, et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1476-x>.
28. Swanson HI. Cytochrome P450 expression in human keratinocytes: an aryl hydrocarbon receptor perspective.

- Chem Biol Interact. 2004;149(2–3):69–79. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2004.08.006>.
29. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.033>.
30. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):19–29. <https://doi.org/10.1111/ddg.14314>.
31. Morlière P, Boscá F, Silva AM, Teixeira A, Galmiche A, Mazière JC, et al. A molecular insight into the phototoxic reactions observed with vemurafenib, a first-line drug against metastatic melanoma. *Photochem Photobiol Sci*. 2015;14(11):2119–2127. <https://doi.org/10.1039/c5pp00231a>.
32. Davis AE, Kennelley GE, Amaye-Obu T, Jowdy PF, Ghadersohi S, Nasir-Moin M, et al. The phenomenon of phototoxicity and long-term risks of commonly prescribed and structurally diverse drugs. *J Photochem Photobiol*. 2024;19:100221. <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2023.100221>.
33. Bostan E, Gulseren D, Gokoz O. Phototoxic drug eruption induced by vandetanib used for the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. *An Bras Dermatol*. 2022;97(5):695–696. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.010>.
34. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Populin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):94–100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04561.x>.
35. Hashizume H, Nakatani E, Sasaki H, Miyachi Y. Hydrochlorothiazide increases risk of nonmelanoma skin cancer in an elderly Japanese cohort with hypertension: The Shizuoka study. *JAAD Int*. 2023;12:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2023.04.007>.
36. The U.S. Food and Drug Administration [Internet]. The Organization; 2024 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-label-changes-hydrochlorothiazide-describe-small-risk-non-melanoma-skin-cancer>.
37. Kim HL, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Kim MA, Zo JH. The incidence and predictors of overall adverse effects caused by low dose amiodarone in real-world clinical practice. *Korean J Intern Med*. 2014;29(5):588–596. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.5.588>.
38. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior DA. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*. 2014;20:2369–2372. <https://doi.org/10.12659/MSM.890881>.
39. Peak MJ, Pfaff M, Peraino C. Chlorpromazine reduces UV-induced squamous cell carcinogenesis in hairless mice and enhances UV-induced DNA damage in cultured cells. *Br J Cancer*. 1989;60(2):220–222. <https://doi.org/10.1038/bjc.1989.255>.
40. Charakterystyka produktu leczniczego – Acnelec, 1 mg/g, żel. Rejestr produktów leczniczych. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_AcnelecCreamSPC.pdf.
41. Charakterystyka produktu leczniczego – Acnatac, (10 mg + 0,25 mg)/g, żel. Rejestr produktów leczniczych. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-27_acnatac_chpl_20130712.pdf.
42. Charakterystyka produktu leczniczego – Ketoprofen LGO, 25 mg/g, żel. Rejestr produktów leczniczych. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-08_20110208_Ketoprofen_LGO_ChPL_final.pdf.
43. Charakterystyka produktu leczniczego – Cordarone, 200 mg, tabletki. Rejestr produktów leczniczych. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/CordaronetablChPL2013-07-01.pdf.