

KONTAKTNÍ PŘECITLIVĚLOST NA LÉČIVA PRO ZEVNÍ APLIKACI

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Obsahové součásti zevně aplikovaných léčiv mohou vyvolat kontaktní přecitlivělost. Jako alergeny se mohou uplatnit látky účinné i pomocné. Z látek účinných mohou vyvolat kontaktní senzibilizaci sulfonamidy, lokální anestetika, antibiotika, antimykotika, nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy, z látek pomocných látky konzervační, antioxidační, emulgační a další. V současné době je nejvíce aktuální senzibilizace na neomycin, ketoprofen a kortikosteroidy.

Klíčová slova: léky pro zevní aplikaci, kontaktní přecitlivělost, látky účinné, látky pomocné.

CONTACT HYPERSENSITIVITY TO MEDICATIONS AFTER EXTERNAL USE

Components of externally used medications may cause contact hypersensitivity. Both active and supportive components may become allergens. Sulphonamides, local anesthetics, antibiotics, antimycotic medications, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and corticosteroids as active substances, and preserving, antioxidant, and emulsifying agents as supportive substances may all trigger contact sensitization. Currently sensitization to neomycin, ketoprofen and corticosteroids is the most important.

Key words: medications for external use, contact hypersensitivity, active substances, supportive substances.

Dermatol. praxi 2008; 2(1): 10–15

Kontaktní senzibilizace na zevně aplikovaná léčiva patří k jejich nežádoucím účinkům. Může být vyvolána **látkami účinnými** nebo **pomocnými**, tj. **konzervanty, antioxidanty, emulgátory, event. parfémy, éterickými oleji nebo rostlinnými extrakty**, které mohou být v některých léčivech pro zevní aplikaci rovněž přítomny. Mnohé pomocné látky jsou využívány rovněž v průmyslu kosmetologickém.

Precizní diagnostika vlastní příčiny kontaktní senzibilizace pocházející z léčiv pro zevní aplikaci spočívá v provedení epikutánních testů s jednotlivými komponentami přípravků. Zvláště v případech, kdy příčinou kontaktní přecitlivělosti je některá z látek pomocných, může být epikutánní test s hotovým přípravkem negativní, neboť koncentrace pomocných látek obsažených ve farmaceutických přípravcích nedosahují zpravidla koncentrací alergologických.

Kontaktní ekzém vyvolaný zevně aplikovanými léčivy je většinou iatrogenní, tj. související s terapií, méně často se jedná o ekzém profesionální u ošetřujícího personálu (zvláště zdravotních sester) nebo vznikající u pracovníků farmaceutického průmyslu.

Spektrum léků vyvolávajících kontaktní přecitlivělost je ovlivněno terapeutickými zvyklostmi v různých zemích a mění se v průběhu času v souvislosti se zaváděním nových terapeutických postupů. Dnes již není např. aktuální senzibilizace na lokálně aplikované sulfonamidy, ale na nesteroidní antiflogistika nebo zevně aplikované kortikosteroidy. Mění se i aktuálnost v jednotlivých lékových skupinách. Zatímco ve skupině antiflogistik byla v 80. letech aktuální senzibilizace na kebumon, dnes převládá ketoprofen.

Faktory ovlivňující vývin kontaktní přecitlivělosti na léčiva pro zevní aplikaci

Pro vývin kontaktní přecitlivělosti je významný **senzibilizační potenciál** jednotlivých komponent zevně aplikovaných léků, **doba aplikace**, event. **opakovaná aplikace**, jejich **koncentrace, charakter vehikula a způsob aplikace**. Absorpce se zvyšuje pod obvazem nebo okluzí, a tím se zvyšuje také pravděpodobnost vzniku kontaktní přecitlivělosti. Významným faktorem ovlivňujícím vývoj kontaktní senzibilizace je porušená kožní bariéra, proto se s kontaktní přecitlivělostí setkáváme nejčastěji u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou bérčovými ulceracemi a jako komplikací terapie ekzémových onemocnění.

Pro vývin kontaktní přecitlivělosti je významná také **lokalizace dermatózy**. Častěji se vyvíjí při ošetřování dermatóz v oblasti očních víček, zevního zvukovodu, perianálně, perigenitálně a při lokalizaci na ruku a nohou.

V otázce frekvence kontaktní senzibilizace u **pacientů atopiků** se názory různí. Vzhledem k „defektu“ celulární imunity lze u nich očekávat vývin kontaktní přecitlivělosti méně často než u „neatopiků“, což bylo potvrzeno řadou autorů. Pro to svědčí i naše výsledky.

Jiní autoři nezjistili ve frekvenci senzibilizace na obsahové součásti lokálně aplikovaných léků mezi atopiky a „neatopiky“ rozdíly. U pacientů **psoriatických** bývá frekvence senzibilizace na lokálně aplikované léky většinou nižší.

Klinicky se jeví **kontaktní senzibilizace** na zevně aplikované léky jako kontaktní ekzém, resp. zhoršení či nezlepšení původního onemocnění.

Pacient pociťuje výraznější svědění. Při resorpci je možnost diseminace hematogenním rozsevem s možností vzniku erythrodermie. Při senzibilizaci na kortikosteroidní substance nebo na pomocné látky kortikosteroidních extern je klinický obraz maskován protizánětlivým působením kortikosteroidů (2, 32).

Látky účinné

Sulfonamidy

Před několika desítkami let byla problematika kontaktní přecitlivělosti na lokálně aplikované sulfonamidy velmi aktuální. V současné době se s kontaktní senzibilizací na sulfonamidy setkáváme zřídka. Z přípravků na sulfonamidové bázi je využíván Yalugen krém (obsahující sulfadiazinumargentum), dříve hojně používaný Sulfathiazol mast se již nevyrábí.

Lokální anestetika

V dřívějších letech jsme se setkávali častěji se senzibilizací na anestetika **esterového typu**, jejichž představitelem je **benzokain** (je součástí evropské standardní sady – dále ESS). Je obsažen v některých přípravcích, ve kterých bychom jeho přítomnost nečekali (např. Herbadent masážní roztok, některé tablety používané při bolestech v krku). Z této skupiny anestetik je využíván také **amylokain** (Avenoc ung.) a **ametokain** (synonymum tetrakain).

V současné době jsou používána častěji lokální anestetika **amidového typu**, která vedou ke vzniku kontaktní přecitlivělosti méně často. Náleží k nim **cinchokain** (syn. perkain) (přípravky Aviril H ung, Aviril H supp, Faktu rektální ung a supp). Hojně je využíván **lidokain** (Emla krém a náplast, Doxiproct

rektální ung a supp, Procto-glyvenol supp). **Pri-lolkain** je obsažen rovněž v přípravku Emla krém a náplast. **Trimekain** (syn. mesokain) – je součástí přípravků Mesokain gel a Septonex plus spr. Z ostatních lokálních anestetik je využíván ještě **myrtekain** v krému Algesal.

Antibiotika

Ke vzniku kontaktního ekzému vedou nejčastěji antibiotika **aminoglykosidová** a z nich nejčastěji **neomycin**, který je používán velmi frekventně dermatology, oftalmology, praktickými lékaři i samotnými pacienty (přípravky Framykoin ung, Ophthalm-Framykoin ung, Pamycon plv pro přípravu roztoku – ve všech přípravcích v kombinaci s bacitracinem). Navíc je toto antibiotikum používáno v externech také v kombinaci s kortikosteroidy (např. Pimafucort crm), což může pro jejich protizánětlivý účinek do jisté míry maskovat vývin kontaktní senzibilizace na neomycin. Neomycin je také součástí Linoly H compositum krému, v kombinaci s polymyxinem B Maxitrolu oční masti a roztoku a Otoporinu ušních kapek. Zdá se, že neomycin má z aminoglykosidů nejvyšší senzibilizační potenciál (obrázek 1). Je součástí ESS jako neomycinsulfát.

Gentamicin, další aminoglykosidové antibiotikum s možností zevní aplikace, má senzibilizační potenciál oproti neomycinu nižší a je také používán kratší dobu a méně frekventně. Je účinnou látkou např. očních kapek s označením Gentamicin nebo Garasone a je součástí i dalších oftalmologických preparátů. V kombinaci s betametazonvalerátem je součástí přípravků Belogentu krému a masti.

Senzibilizační potenciál dalších aminoglykosidových antibiotik, jako je **kanamycin**, **bacitracin**, **netilmicin**, **tobramycin**, se zdá nižší, také jsou používány méně frekventně.

Mezi jednotlivými aminoglykosidy je možnost skupinové přecitlivělosti.

Z **makrolidů** je používán pro lokální aplikaci **erythromycin** nejčastěji k léčbě akné. Má senzibilizační potenciál nízký (preparáty např. Eryfluid sol, Aknemycin liq a ung, Zineryt lot).

Z **amfenikolů** je využíván v současné době již méně často **chloramfenikol** (spíše v oftalmologii), proto se s kontaktním ekzémem vyvolaným senzibilizací na toto antibiotikum setkáváme v současné době méně často než v letech minulých (v 80. letech minulého století byl součástí rutinní sady pro epikutánní testy).

Z **linkosamidů** je používán **klindamycin** zejména v léčbě akné (Dalacin T sol.) a v přípravcích gynekologických. Senzibilizační potenciál má nízký. Je možnost skupinové přecitlivělosti s linkomycinem.

Mupirocin (Bactroban ung) náleží ke slabým senzibilizátorům.

Penicilinové deriváty nejsou používány pro lokální aplikaci, ale mohou být příčinou profesionálního kontaktního ekzému u pracovníků ve zdravotnictví (zdravotní sestry), případně ve farmaceutickém průmyslu.

Chinolony jsou využívány k lokální aplikaci v přípravcích oftalmologických a otolaringologických (ciprofloxacin, lomefloxacin a ofloxacin). Senzibilizační potenciál je nevýznamný.

Ke kontaktní přecitlivělosti mohou vést preparáty obsahující **chinoliny**. Bývají používány často v kombinaci s kortikosteroidy. Jejich zástupce **clioquinol** je součástí ESS. Je obsažen v přípravku Prednisolonu E a Lorindenu C. **Cloroxin** je součástí přípravků Endiaron pst, Triamcinolon comp spray, Triamcinolon E ung. Mezi jednotlivými chinolinovými deriváty je možnost skupinové přecitlivělosti. V současné době je na našem trhu pouze Endiaron pst a Triamcinolon E ung.

Z **nitroimidazolů** je v lokální aplikaci využíván **metronidazol** (Rosalox krém, Rozex gel, krém).

Využívá se také v gynekologických indikacích. Jeho senzibilizační potenciál je nízký.

Z **antivirotik** je využíván v lokální aplikaci **aciklovir** (např. Herpesin krém, Virolex krém, Zovirax krém a oční mast a další), **penciklovir** (Vectavir krém) k léčbě herpetických infekcí. K dalším náleží **podofylotoxin** (Wartec krém), dále **imiquimod** (Aldara krém), **trifluridin** (Triherpine oční kapky a mast), **tromantadin** (Virus-Merz gel). Jejich senzibilizační potenciál je nízký, kromě tromantadinu, po kterém je popsáno nejvíce případů kontaktní přecitlivělosti u pacientů, kteří přípravek používali opakovaně k léčbě herpes simplex.

Antimykotika

Ke kontaktní přecitlivělosti mohou vést také lokálně používaná antimykotika, zvláště jsou-li používána dlouhodobě či opakovaně. Snadněji se může vyvinout kontaktní přecitlivělost u pacientů s klinickými formami dysidrotickými, často spojenými s madidací a erozemi. Ze starších přípravků s antimykotickým účinkem jsou z dermatoalergologického hlediska významné **aminoalkány** (2-aminotridekanadipát a -undecylenát – preparáty Myco-decidin sol, Devilan plv), **kyselina undecylenová** (Mykoseptin ung) a zvláště dnes již nepoužívané preparáty Nitrofungin (2-chloro-4-nitrophenol) a Salifungin obsahující 5-brom-4'-chlorsalicylanilidum, který vyvolával i reakce fotoalergické.

Z moderních antimykotik se mohou uplatnit, i když reference jsou vzácné, antimykotika **allylaminová**, ke kterým náleží **terbinafin** (Lamisil krém, gel, sol, Onychon krém a další), event. **naftifin** (Exoderil krém, sol).

Významnou skupinou jsou antimykotika **imidazolová**, tj. **bifonazol** (Bifonazol krém, sol, Mycospor

krém, sol, ung), **ekonazol** (Pevaryl krém, pasta, sol, vaginální tablety), **fentikonazol** (v gynekologických indikacích), **flutrimazol** (Micetal krém, gel, spray), **ketokonazol** (Nizoral krém, šampon), **klotrimazol** (např. Aknecolor krém, pasta, Canesten krém, Imazol krém, pasta a další také pro gynekologické indikace), **oxikonazol** (Myfungar krém) a **mikonazol** (Mycosolon ung – t. č. již není na trhu). Kontaktní přecitlivělost vyvolávají vzácně. Mezi imidazolovými atnimykotiky je možnost skupinové přecitlivělosti.

Kontaktní přecitlivělost mohou vyvolat také vzácně antimykotika **polyenová**, ke kterým náleží **natamycin** (Pimafucin krém a globule vaginální, v kombinaci s neomycinem a hydrokortisonem Pimafucort krém, lot, ung.) a dále **nystatin** (Fungicidin ung., v kombinaci s nifuratelem přípravek Macmiror používán v gynekologických indikacích, v kombinaci s neomycinem a polymyxinem B přípravek Polygnax rovněž v gynekologické indikaci).

Nízký senzibilizační potenciál má **ciklopirox** (Batrafen krém, liq a přípravky pro gynekologické indikace), stejně jako **amorolfín** (Loceryl lak) (7, 44).

Nesteroidní antiflogistika (dále NSAID – non-steroidal antiinflammatory drugs)

K nežádoucím účinkům NSAID pro lokální terapii náleží možnost vzniku kontaktní senzibilizace s obrazem kontaktního ekzému, vzácněji jiné dermatologické komplikace vyplývající například z jejich fototoxického působení. Dermatologické komplikace mohou vyvolat kromě látky účinné též látky pomocné (např. konzervancia), event. další (např. éterické oleje), které jsou v externu obsahujícím NSAID přítomny dle příslušné receptury.

Z dermatoalergologického hlediska patří k nejvýznamnějším NSAID pro lokální použití **pyrazolony**, ke kterým náleží **kebuzon** (preparáty Ketazon 10 % ung), u nás je používán v místní léčbě od roku 1973. Byl prvním lokálním antiflogistikem hojně předepisovaným v ambulancích jak praktických lékařů, tak specialistů. Proto i nežádoucích účinků ve smyslu kontaktní přecitlivělosti bylo poměrně dost. Jednalo se o senzibilizaci na látku účinnou, tj. kebuzon, či látky pomocné (nejčastěji parabeny) eventuálně na obojí. S kontaktní senzibilizací jsme se setkávali zvláště u pacientů s chronickou venózní insuficiencí v souvislosti s terapií povrchných flebitid. Problematika byla nejvíce aktuální v 80. letech minulého století, v současné době je kebuzon používán méně často (43).

Z dalších NSAID je možnost kontaktní senzibilizace na **bufexamac** (Droxaryl crm) ze skupiny **hydroxamových kyselin a antranilátů**, o kterém je v literatuře opakovaně referováno.

Ze skupiny **oxikamů** stojí za zmínku **piroxicam** (Feldene 0,5 % gel, Hotemin crm, Reumador

gel). Jak vyplývá z literárních údajů, může vyvolávat reakce fototoxické a fotoalergické i fotoalergické hematogenní kontaktní ekzémy. Zajímavé je zjištění, že pacienti bývají senzibilizováni často na thiomersal, jedná se o skupinovou přecitlivělost mezi piroxicamem a thiosalicilovou kyselinou, komponentou thiomersalu (13, 22, 31).

Z derivátů kyseliny propionové může senzibilizovat **ibuprofen** (např. Dolgit crm, Brufen crm) a zvláště **ketoprofen**, chemicky 3-benzoyl-fenylpropionová kyselina (přípravky Fastum gel, Profenid gel, Ketonal crm a další) (obrázek 2).

První zprávy o nepříznivých účincích extern obsahujících ketoprofen pocházejí z dermatologické literatury jihoevropské – z Itálie a ze Španělska (vliv UV záření) již ze začátku 80. let minulého století.

Jsou popisovány reakce **fotoalergické**, kontaktně alergické, fototoxické i iritační. Při resorpci účinné látky je možnost vzniku hematogenních reakcí s obzorem často rozsáhlých exantémů.

Při vývinu kontaktní senzibilizace či fotosenzibilizace na ketoprofen je možnost vzniku **skupinové přecitlivělosti** na další deriváty arylpropionové kyseliny, a to ibuprofen, fenoprofen, alminoprofen,

flurbiprofen a tiaprofenovou kyselinu. Další možností je, jak vyplývá ze strukturního vzorce ketoprofenu, vznik skupinové přecitlivělosti na sloučeniny obsahující molekulu benzofenonu – tj. na benzofenon a jeho substituenty oxybenzon a sulisobenzon, které se používají jako UV filtry s maximem absorpce v rozsahu 250–360 nm, a dále na fenofibrát používaný v léčbě hyperlipoproteinémií. Nejčastěji bývá pozorována skupinová přecitlivělost na tiaprofenovou kyselinu, fenofibrát a benzofenon (vzorce 1) (1, 3, 5, 6, 12, 23, 26, 27, 28, 29, 33, 40, 41).

Kortikosteroidy

V posledních letech jsou v popředí zájmu dermatologů alergické reakce na kortikosteroidní sloučeniny, které jsou frekventně používány zvláště v terapii onemocnění ekzémových.

Z dermatoalergologického hlediska se dělí do 4 tříd – třída A: typ Hydrocortison, třída B: typ Triamcinolon acetonid, třída C: typ Betametason, třída D: typ Hydrocortison butyrát.

Mezi sloučeninami zařazenými do jedné třídy bývá zjišťována **skupinová přecitlivělost** 6–7x častěji než mezi sloučeninami různých tříd (vzorce 2).

Všeobecně je jako marker pro zjišťování kontaktní přecitlivělosti epikutánním testem pro třídu A doporučován **tixokortolpivalát** ve vazelině. Pro třídu B je doporučen **budesonid** ve vazelině, stejně jako pro třídu D společně s **hydrokortizon-17-buty-**

rátem v etanolu. **Nejméně alergických reakcí se vyskytuje ve třídě C.**

Obecně lze říci, že **výraznější senzibilizační potenciál mají kortikosteroidy esterifikované než halogenizované** (4, 10, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

Látky pomocné

Zevní léčebné a také kosmetické přípravky obsahují kromě základu, ve kterém je inkorporována účinná látka, též látky pomocné, které mají za úkol vytvářet požadované fyzikálně chemické parametry léku (např. typ emulzního systému – emulgátory) nebo zevní lék konzervovat (konzervační přísady). Tyto jmenované a další pomocné látky jsou v zevních léčcích téměř konstantně přítomné.

S nežádoucími účinky pomocných látek ve smyslu iritace a kontaktní senzibilizace se setkáváme zejména u pacientů s poškozenými bariérovými funkcemi kůže, tedy zejména u ekzematiků, u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou ulceracemi či stasis dermatitidou, rozaceiformními dermatózami obličejů či na senilně atrofické kůži. Je proto nezbytné výběru vhodných pomocných látek v zevních léčcích i v přípravcích kosmetických věnovat patřičnou pozornost (8, 11).

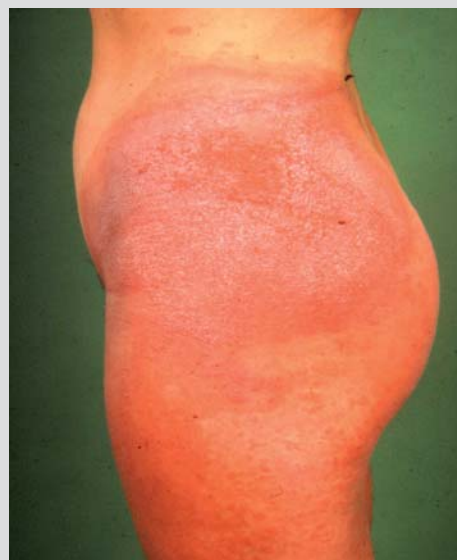
Látky konzervační

Konzervace zevních léků i široce užívané kosmetiky je velmi obtížný problém zahrnující as-

Obrázek 1. Eczema contactum – neomycin (O-Framykoin)

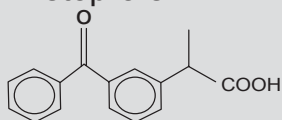


Obrázek 2. Eczema photocontactum – Ketoprofen

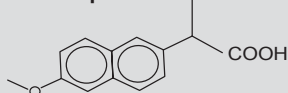


Vzorce 1. Ketoprofen – možnosti skupinové přecitlivělosti

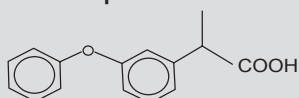
Ketoprofen



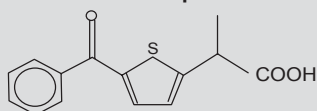
Naproxen



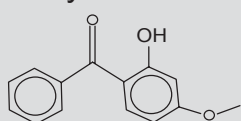
Fenoprofen



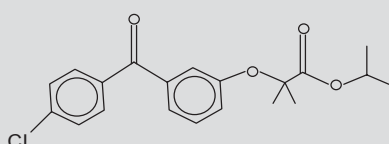
Acidum thiaprofenicum



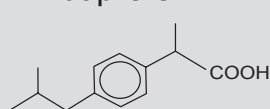
Oxybenzon



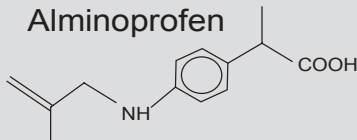
Fenofibrát



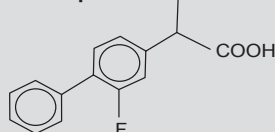
Ibuprofen



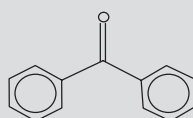
Alminoprofen



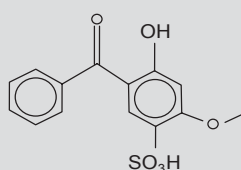
Flurbiprofen



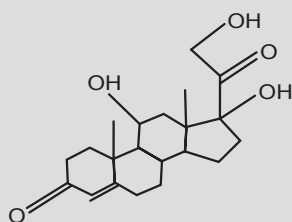
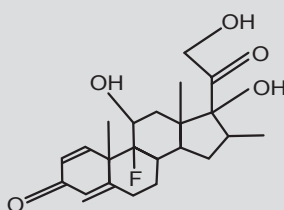
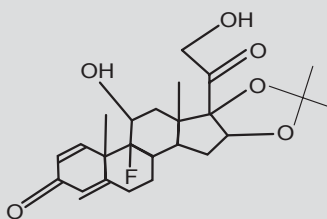
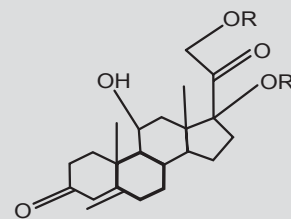
Benzofenon



Sulisobenzon



Vzorce 2. Rozdělení kortikosteroidů z dermatoalergologického hlediska do tříd

Třída A typ Hydrocortison: D kruh nesubstituovaný, C₂₀, C₂₁ nesubstituovaný nebo C₁₇, C₂₁ krátký řetězec (acetáty nebo estery), event. C₂₁, thioesterTřída C: typ Betametason: C₁₆ metyl substituceTřída B: typ Triamcinolon acetonid: C₁₆, C₁₇ cis-ketal struktura nebo diol strukturaTřída D: typ Hydrocortison butyrat: C₁₇, a/nebo C₂₁ dlouhé esterové řetězce, eventuálně C₁₆ metyl substituce

pekty fyzikálně chemické, biologicko-toxikologické a dermatologické. Vysoce mikrobiologicky účinná konzervancia mohou být toxická pro kožní tkáňové buňky. Nevhodně konzervovaná externa s nekontrolovaným růstem mikroorganismů mohou vyvolat poškození kůže vzhledem k přítomnosti farmakologicky aktivních toxinů a bakteriálních metabolitů. Přítomnost toxinů může způsobit iritaci kůže, kontaminovaná externa mohou obsahovat bílkoviny, které mohou vyvolat alergickou dermatitidu.

Přípustné množství nepatogenních mikroorganismů v kosmetických přípravcích nesmí přesahovat 100 na 1 g nebo na 1 ml. Nesmějí být přítomny *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas* a *Staphylococcus aureus*.

Dermatologická externa, která se používají na poškozené kožní plochy, musí být sterilní.

Nesnadno se kontaminují masti a mastné emulze, snadno se kontaminují vodné roztoky, gely, emulze olej/voda.

Pro určení poměru rizika a přínosu určité konzervační látky je nezbytné vyšetření toxikologicko-alergologických vlastností, sledování možných senzibilizačních schopností v průběhu let ve vztahu k počtu uživatelů zdravých i nemocných – resp. s poškozenými bariérovými funkcemi kůže. Za optimální se považují látky, které jsou účinné na mikroby a plně již v nízkých koncentracích, působí minimálně toxicky na kožní buňky a mají současně minimální senzibilizační potenciál. Tyto předpoklady nespĺňuje beze zbytku zatím žádná konzervační látka.

V přípravcích farmaceutických i kosmetických bývají přítomny různé kombinace. Většinou se používají minimálně dva konzervační přípravky.

Koncentrace alergologická je vesměs vyšší než koncentrace používaná v přípravcích farmaceutických a kosmetických, proto epikutánní test s hoto- vým přípravkem může být negativní.

Některé pomocné látky jsou používány jak v přípravcích farmaceutických, tak kosmetických, mnohé jsou však přítomny i v přípravcích technických využívaných v průmyslové oblasti. Z tohoto důvodu může být obtížné v některých případech stanovení zdroje senzibilizace, resp. posouzení vztahu k výkonu povolání.

Parabeny jsou deriváty p-hydroxybenzoové kyseliny. Používá se metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, izobutyl- a izopropylester. Užívají se jak ke konzervaci dermatologických extern, tak přípravků kosmetických. V dermatologických externech se používá metylparaben a propylparaben v poměru 2:1 v množství 0,09–0,1 %.

V literatuře je udávána senzibilizace na parabeny od 0,8–3 %, v ČR v roce 2006 1,4 % (n 4171) – 13 pracovišť ČR). **Senzibilizační potenciál parabenů je z pohledu dlouhodobého používání nevysoký.**

Ke konzervantům uvolňujícím formaldehyd náleží **bronopol** chemicky 2-brom-2-nitro-propan-diol, **imidazolidinylurea** (Germal 115), **diazolidinylurea** (Germal II), **DMDM-hydantoin** chemicky dimethyloldimethyl-hydantoin a **Quaternium-15** chemicky N-(3-chloroallyl) hexaminiumchlorid. Pacient může být senzibilizován na látku samu, na formaldehyd nebo na oba současně.

Ke konzervaci přípravků farmaceutických se využívá velmi vzácně imidazolidinylurea a diazolidinylurea, ostatní v přípravcích kosmetických. Bronopol obsahují některá léčiva veterinární.

Mezi organické sloučeniny rtuti s konzervačním účinkem náleží **thiomersal** (syn. Mertiolát). Používá se především ke konzervaci imunobiologických preparátů, některých očních kapek, roztoků pro uchování kontaktních očních čoček a některých přípravků kosmetických určených k aplikaci do oblasti očních víček. Jeho senzibilizační potenciál je dosti vysoký. Jak vysvitá z literárních údajů, frekvence senzibilizace je udávána 1,3–18,2% i vyšší. Bývá zjišťován poměrně vysoký počet senzibilizovaných bez klinické relevance. Vlastním alergenem může být buď etylmerkurichlorid, nebo thiosalicilová kyselina, ze kterých je thiomersal syntetizován. V některých případech může být alergenem celá molekula thiomersalu. U pacientů senzibilizovaných na thiosalicilovou kyselinu může vzniknout fotosenzitivní reakce na nesteroidní antiflogistikum piroxikam.

Další organická sloučenina rtuti **fenylhydrargyrumacetát** se používá ke konzervaci farmaceutických i kosmetických přípravků zředěná. Je možná skupinová přecitlivělost s thiomersalem. V některých případech může alergická reakce na fenylhydrargyrumacetát, stejně jako na thiomersal, signalizovat obecně přecitlivělost na rtuť, neboť mezi organickými i anorganickými sloučeninami rtuti je možnost skupinové přecitlivělosti.

Benzalkoniumchlorid náleží mezi kvarterní amoniové báze. Využívá se dosti široce jako konzervans ve farmaceutickém průmyslu např. ke konzervaci očních kapek a mastí a také v roztocích pro uchovávání kontaktních očních čoček a využívá se i ke konzervaci kosmetických přípravků. Senzibilizuje zřídka.

Fenoxyetanol se používá ke konzervaci farmaceutických i kosmetických přípravků. Je také součástí směsné konzervační látky **Euxylu K400**, která je směsí **dibromodicyanobutanu s fenoxyetanol** (1 : 4). Tato směs se používá jako konzervans v kosmetickém průmyslu. Vyšší senzibili-

zační potenciál má dibromodicyanobutan, který je známější pod názvem **metryldibromoglutaronitril**. V posledních letech je pozorován v evropských zemích vzestup senzibilizace na toto konzervans až na 3,5%.

Kyselina sorbová se používá ke konzervaci ve farmaceutickém průmyslu často v kombinaci s parabeny, dále v potravinářském průmyslu i v technické oblasti. Frekvence senzibilizace se pohybuje od 0,3–1,4%.

Triclosan je využíván jako konzervační látka jak ve farmaceutickém průmyslu, tak průmyslu kosmetickém a také v technické oblasti ke konzervaci např. některých řezných olejů a emulzí. Senzibilizace je udávána kolem 0,5%.

Dichlorofen se může nacházet v některých farmaceutických a kosmetických přípravcích, využívá se také v průmyslové oblasti (řezné oleje, chladicí emulze, agrochemikálie). Zprávy o kontaktní přecitlivělosti jsou ojedinělé.

Chloroquinaldol může být přítomen v některých přípravcích farmaceutických, je možností skupinové přecitlivělosti s **clioquinolem** (14, 30, 42).

Látky antioxidační

Antioxidanty jsou využívány v přípravcích léčebných i kosmetických k zamezení „žluknutí“, tj. rozkladu nenasycených mastných kyselin, a tím i k prevenci nežádoucích účinků extern na kůži ve smyslu zejména iritace. Z antioxidantů je ve farmaceutickém průmyslu, jakož i kosmetickém, významný **propylgallat** – propylester kyseliny 3, 4, 5-trihydroxybenzoové, který se používá rovněž v průmyslu potravinářském (E310). Má rovněž účinky konzervační. V dermatologických externech se propylgallat používá v množství 0,02%. V literatuře jsou zprávy o kontaktních ekzémech vyvolaných senzibilizací na propylgallat sporadické. Obdobné vlastnosti i působení na kůži má **dodecylgallat**. Mezi galáty je možností skupinové přecitlivělosti. Jejich senzibilizační potenciál stoupá s délkou řetězce, nejvyšší má dodecylgallat.

Butylhydroxyanisol (BHA) se rovněž používá v průmyslu farmaceutickém a kosmetickém, dále ke stabilizaci výrobků v potravinářství (E320) a také v technické oblasti.

Butylhydroxytoluen (BHT) (E321) má použití obdobné. Oba mají také účinky konzervační. Prevalence senzibilizace na BHA a BHT je nízká (0,2–0,7%). Mezi BHA a BHT je častá skupinová přecitlivělost. K dalším látkám s antioxidačním účin-

kem náleží α -tokoferol, kyselina askorbová, askorbinpalmitát, kyselina citronová a její soli, kyselina vinná a její soli a další. Kontaktní senzibilizace vzniká výjimečně (9).

Další látky

Z emulgátorů jsou z dermatoalergologického hlediska nejvýznamnější **alcoholes adipis lanae**. Mohou být součástí jak dermatologických extern, tak přípravků kosmetických. Používají se také v oblasti technické. S kontaktní přecitlivělostí se setkáváme nejčastěji u pacientů s chronickou venózní insuficiencí provázenou bérčovými ulceracemi a stasis dermatitidou. Frekvence senzibilizace na alcoholes adipis lanae postupně narůstá. Dle literárních údajů se pohybuje mezi 1–4,3% a bývá i vyšší dle charakteru testovaného souboru. V ČR v roce 2006 byla zjištěna ve 2%.

Alcoholes adipis lanae 30% jsou součástí ESS, v některých případech mohou vyvolávat reakce mírně iritační, což může být příčinou falešně interpretovaných reakcí v epikutánních testech.

Propylenglykol se jako rozpouštědlo používá hojně jak v průmyslu farmaceutickém a kosmetickém, tak i v technické oblasti. Má rovněž vlastnosti konzervační, změkčující a hygroscopické. Jeho obsah, zvláště ve výrobcích kosmetických, vede spíše k iritaci než k senzibilizaci, přesto se s jeho senzibilizačními schopnostmi občas setkáváme. V literatuře je udávána frekvence senzibilizace od 0,1–4,1%. Podobně se používá a z dermatologického hlediska má i obdobné účinky na kůži **trolamin** (spíše iritační než senzibilizační). Může být zjištěna skupinová přecitlivělost s dietanolaminem a monoetanolaminem (8, 11, 15, 16, 17).

Závěr

Na možnost kontaktní senzibilizace ze zevně používaných léčiv je nutno pomýšlet v případech nezlepšení či naopak zhoršení původní dermatózy. Epikutánní testy je vhodné provádět nejen s hotovým přípravkem, ale i s jeho jednotlivými obsahovými komponentami. Tato vyšetření je možno provádět ve specializovaných dermatoalergologických ambulancích.

doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: eliska.dastychova@fnusa.cz

Literatura

1. Angelini G, Vena GA. Contact allergy to ketoprofen. Contact Dermatitis 1983; 9(3): 234.
2. Brandão FM, Goossens A, Tosti A. Topical Drugs. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP. Textbook of Contact Dermatitis. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2001; 2: 659–723.

3. Camarasa JG. Contact dermatitis to ketoprofen. Contact Dermatitis 1985; 12(2): 120–122.
4. Coppman S, Degreëf H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. Br. J. Dermatol 1988; 121: 27–34.

5. Coz CHJL, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier BJ, Heid E, Grosshans EM. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: crossreactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 245–252.
6. Cusano F, Rafenelli A, Bacchilega R, Errico G. Short Communications. Photocontact dermatitis from ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 108–126.
7. Dastychová E, Záhorský J. Výskyt kontaktní přecitlivělosti na adiční soli 2-aminotridekanu. *Čs. Derm.* 1987; 62(6): 365–368.
8. Dastychová E, Záhorský J. Nežádoucí účinky pomocných látek v dermatologických externech a kosmetických přípravcích. *Čs. Derm.* 1993; 68(1): 26–29.
9. Dastychová E, Záhorský J. Galan propylnatý jako příčina kontaktní přecitlivělosti. *Čs. Derm.* 1994; 69(2): 61–63.
10. Dastychová E, Semrádová V. Kontaktní přecitlivělost na kortikosteroidy. *Čs. Derm.* 1998; 73(5): 147–149.
11. Dastychová E. Kontaktní senzibilizace na některé obsahové látky dermatologických extern a kosmetických přípravků. *Čs. Derm.* 1999; 74(3): 118–121.
12. Dastychová E. Nežádoucí účinky extern obsahujících ketoprofen. *Čs. Derm.* 2000; 75(2): 51–55.
13. Dastychová E. Dermatologické komplikace lokální terapie nesteroidními antiflogistiky. *Alergie* 2000; 1: 26–27.
14. Dastychová E, Pěnčíková K, Mořkovská M, Nečas M. Kontaktní přecitlivělost na kyselinu sorbovou a galan propylnatý. *Čs. Derm.* 2002; 4: 68–74.
15. Dastychová E, Nečas M, Pěnčíková K. Kontaktní přecitlivělost na vybrané pomocné látky v dermatologických externech a kosmetických přípravcích u chronických ekzematiků. *Čes.-slov. Derm.* 2004; 79(3): 95–102.
16. Dastychová E, Nečas M, Pěnčíková K. Kontaktní přecitlivělost na vybrané pomocné látky dermatologických extern a kosmetických přípravků podle lokalizace ekzému. *Čes.-slov. Derm.* 2005; 80(5): 270–275.
17. Dastychová E, Černý P, Nečas M. Monitorování výskytu kontaktní senzibilizace na vybrané pomocné látky dermatologických extern a kosmetických přípravků u ekzematiků – výsledky a závěry vyplývající z řešení grantového projektu. *Čes.-slov. Derm.* 2005; 80(5): 278–284.
18. Dastychová E. Kontaktní přecitlivělost na pomocné látky léků pro zevní aplikaci a přípravků kosmetických (vztahy k průmyslové oblasti). In: Urbanček S, Dastychová E, Buchvald D, Vocilková A. Kontaktní alergény v pracovním a životním prostředí. Polygrafia Gutenberg, s. r. o., Banská Bystrica 2006: 101–117.
19. Dastychová E. Kontaktní ekzém vyvolaný léky pro zevní aplikaci. In: Urbanček S, Dastychová E, Buchvald D, Vocilková A. Kontaktní alergény v pracovním a životním prostředí. Polygrafia Gutenberg, s. r. o., Banská Bystrica 2006: 141–155.
20. Doms-Gossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 182–191.
21. Doms-Gossens A, Meinardi, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the result of a two-centre study. *Br. J. Dermatol* 1994; 130: 42–47.
22. Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antiflogistika. *Z Rheumatol* 1995; 54: 405–412.
23. Lanzarini M, Bardezzì F, Morelli R, Reggiani M. Contact allergy to ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 51.
24. Lauerma AI, Reitamo S. Allergic reactions to topical and systemic corticosteroids. *Eur J. Dermatol.* 1994; 5: 354–358.
25. Lehmann P, Werner A, Bäuerle G, Breit R, Frosch P, Fuchs T, Günter G, Neumann NJ, Schaller J, Schulze-Dirks A, Vieluf D, Wilhelm P. Corticosteroid Contact Dermatitis: Result of a multicenter study from the German Contact Allergy Group. *Dermatosen* 1997; 45: 116–120.
26. Mastrolonardo M, Loconsole F, Rantuccio F. Conjugal allergic contact dermatitis from ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 110.
27. Mozzanica N, Pigatto PD. Contact and photocontact allergy to ketoprofen: clinical and experimental study. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 336–340.
28. Mozzanica N, Pucci M, Pigatto P. Contact allergy from ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1987; 17(5): 325–326.
29. Nabeya RT, Kojima T, Fujita M. Photocontact dermatitis from ketoprofen with an unusual clinical feature. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 52–53.
30. Novák M. Benzalkoniichlorid – méně diagnostikovaný (ne) profesionální kontaktní alergen. *Pracov. Léč.* 2001; 53(1): 19–23.
31. Pavelka K. Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika) pro lokální terapii a derivancia. *Compendium*, 3. vydání, Léčiva 1999: 536–540.
32. Rietschel R. L., Fowler JF. Fisher's Contact Dermatitis. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 193–202, 193–210.
33. Romaquera C, Grimalt F, Vilaplana J, Palou J. Subclinical contact dermatitis from ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 310–311.
34. Semrádová V, Dastychová E. Contact allergy to corticosteroids (preliminary results of a pilot study). *Scripta medica (Brno)* 1998; 71(1): 3–8.
35. Semrádová V. Nežádoucí účinky kortikosteroidních extern se zaměřením na kontaktní alergické reakce. *Alergie* 4, 1999: 186–190.
36. Semrádová V, Dastychová E. Beitrag zur Epikutantestung mit Kortikosteroids-substanzen. *Akt. Derm.* 1999; 25: 1–4.
37. Semrádová V, Dastychová E, Navrátilová Z. Kontaktní alergie na kortikosteroidy. *Čs. Derm.* 1999; 74(3): 113–117.
38. Semrádová V, Dastychová E, Navrátilová Z. Frekvence senzibilizace na kortikosteroidní sloučeniny používané k zevní terapii dermatóz. *Čes.-Slov. Derm.* 2000; 75(5): 212–218.
39. Semrádová V, Dastychová E. Polyvalent contact allergy to corticosteroids: A report of two cases. *JEADV* 2001; 15: 350–353.
40. Tosti A, Gaddoni G, Valeri F, Bardazzi F. Contact allergy to ketoprofen: report of 7 cases. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 112–113.
41. Valsecchi R, Falgheri G, Gainelli T. Contact dermatitis from ketoprofen. *Contact Dermatitis* 1983; 9(2): 163–164.
42. Záhorský J, Janeš K, Dastychová E. Die Diagnostik von Kontaktüberempfindlichkeit auf Konservierungsmittel. Parfümerie und Kosmetik 1991; 72(3): 171–181.
43. Záhorský J, Semrádová V, Černíková M, Dastychová E, Dungal P. Sledování nežádoucích účinků extern obsahujících kebumon (ketofenylbutazon). *Čs. Derm.* 1993; 68 (1): 22–25.
44. Záhorský J. Vývoj antitykotické terapie v dermatologii z historického pohledu. *Folia Phoenix* 1997; 11: 12–14.