

A GYÓGYSZERÉSZEK SZEREPE AZ ALLERGIÁS MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN



A 2017-es Patikanap kapcsán meghirdetett gyógyszerértári/gyógyszerészi aktivitások középpontjába „a gyógyszerészek szerepe az allergiás megbetegedések megelőzésében és kezelésében” téma került. A Kamara és az MGYT együttműködésében született döntésnek megfelelően egy évig (a 2018-as patikanapig terjedő időben) havonkénti ütemezésben készülnek el azok a tájékoztatók, amelyek szakmai hátteret biztosítanak ahhoz, hogy a gyógyszerészek megfelelő felkészültséggel vegyenek részt a programban. Ezeknek a tájékoztatóknak az „anyalapja” a Gyógyszerészet. A Gyógyszerészi Hírlap feladata elsősorban az operatív információk közzététele, és negyedévente közvetlenül is meg kívánjuk keresni a gyógyszerértárat. A betegeknek szóló tájékoztatókat a Patika Magazinban tesszük közzé.

Az „allergia-sorozatban” a Gyógyszerészetben eddig

– **Bácskay Ildikó:** „A lakossági gyógyszerellátásban gyógyszerészi gondozás keretében végzett felnőtt és gyermekek allergiás rhinitis öngyógyításának irányításáról” című irányelv bemutatása c. közleménye jelent meg [Gyógyszerészet, 61, 354-359 (2017)]

A sorozat következő témája a fényérzékenység.

Fényérzékenység



Soós Gyöngyvér, Matuz Mária

A címben jelzett témakör számtalan fórumon, sokszor került már szóba, de mivel időről időre újabb tények válnak bizonyítottá, illetőleg újabb problémaforrások – így pl. gyógyszerek – jelennek meg a napi gyakorlatban, az égövünkön jellemzően kritikus időszakban – nyáron –, amikor a fényterhelés a legnagyobb mértékű, érdemes újra és újra beszélni erről a kérdésről.

Jól ismert tény, hogy a napfény energiája a földi élet alapvető forrása, abszolút hiánya teljes pusztuláshoz vezetne (ilyen víziót vázol fel *Oriana Fallaci* „Ha meghal a nap” című fantasztikus regénye). Az alapvető biológiai szükségszerűsége túl, humán vonatkozásban legismertebb pozitív hatás a bőrben történő D-vitamin szintézis, amely a kalcium- és foszfátanyagcsere fiziológiás fenntartásán túl számos egyéb élettani folyamathoz kapcsolódva a normál homeosztázis elengedhetetlen eleme.

Az egészséges emberi szervezet pontosan adaptálódik a földrajzi környezetéhez, a bőr epidermisben jelenlévő melanocyták a fényexpozíciónak megfelelő mértékben termelik a „fényt elnyelő” pigmentet, a melanint. A bőr színét a melanin típusa és mennyisége határozza meg. A phaeomelanin vöröses pigment, míg az eumelanin barna színű. Előbbi az északon élőkre jellemző, míg az egyéb népcsoportoknál az eumelanin a meghatározó bőrpigment; a különböző típusok aránya egyénenként változó.

A bőrszín öröklött tulajdonság, amely szoros párhuzamot mutat a haj és a szem színével. Ezért a fényérzékenységi bőrtípus besorolásnál ezeket is figyelembe véve, hat bőrtípust szokás elkülöníteni:

- I.: Világos bőr, szeplők, vörös haj, kék szem (északi típus) – *mindig leég, sohasem barnul.*
- II.: Világos bőr, szeplők, szőke haj, zöld szem – *nehezen barnul, könnyen leég.*
- III.: Világos bőr, világos haj (sötét szőke, világos barna), zöld szem – *nehezen ég le, könnyen barnul.*
- IV.: Barna bőr, barna haj, barna szem (*mediterrán típus*) – *mindig barnul, sohasem ég le.*
- V.: Ázsiai típus (mongol, kínai, japán).
- VI.: Afrikai típus (néger).

A melanin tehát védi a szervezetet a fényenergia által indukált káros hatásoktól. Amennyiben azonban az emberi bőr-napfény egyensúlyi folyamatában zavar áll



Soós Gyöngyvér az SZTE GYTK Klinikai Gyógyszerészeti Intézetének egyetemi tanára és a SE Bőrclinika klinikai farmakológiai tanácsadója. 1969-ben a budapesti gyógyszerésztudományi karon szerzett vörösdiplomát, 1981-ben „Sub auspiciis” kintitétéssel doktorált, 1997-ben Ph.D. fokozatot szerzett. Szakvizsgái: gyógyszerhatástan, klinikai gyógyszerészet, gyógyszerészi gondozás. Szakmai pályáját klinikai gyógyszerészként a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Király Kálmán professzor vezette Bőrgyógyászati klinikáján kezdte és folytatta. 1995-ben GYTK oktató lett. Szegeden 1999 óta dolgozik az abban az évben alapított Klinikai Gyógyszerészeti Intézetben. Kórházi-klinikai gyógyszerészetet, gyógyszerészi gondozást és bőrgyógyászati terápiát oktat a graduális és a posztgraduális képzésben magyar és angol nyelven. Kutatási területe a bőrgyógyászati klinikai-farmakológia és farmakoepidemiológia.

be – akár a bőrfelszín elérő fényenergia mennyisége nő, akár a bőr védelmi rendszere nem fiziológiásan funkcionál –, akkor a bőrön gyulladáshoz vezető tünetek, napégés jelenik meg.

Azonnali fénykárosodás és késői következmények

A bőrgyulladás (*dermatitis solaris*) viszketés és következményes hámlás kellemetlen, de egyszeri előfordulása súlyosabb következményekkel nem jár. A többszörösen ismétlődő, vagy súlyosabb, hólyagos dermatitis azonban megteremti a rosszindulatú bőrelváltozások kialakulásának lehetőségét. A szervezetet érő fényterhelés az élet során összegződik, a folyamatos fokozott fényterhelés a bőr fiziológiás öregedési folyamatát meggyorsítja, természetes védelmi funkcióit mérsékli. Ebben a tekintetben az UV-A-nak van kiemelt jelentősége.

Az anyajegyek rosszindulatú, melanomává való módosulásában is jelentős szerepe van a fénynek, elsősorban az UV-B sugárterhelésnek.

A szem a bőrhöz hasonlóan az UV sugárzásra nagyon érzékeny, melanoma malignum a szemben is előfordul, de a lencsehomály, a cataracta is gyakran jelentkezhet a krónikus fényártalom egyik jellegzetes tüneteként.

Fotodermatosisok

Az egyszerű napégésen túl a fény hatására kialakuló, súlyosbodó, fellángoló dermatológiai kórképeket összefoglalóan fotodermatózisoknak (FD) nevezik. Ezeket a betegségeket kialakulásuk mechanizmusa alapján öt csoportba sorolja a hivatalos tankönyv:

1. Idiopathiás FD: poliform fényexanthema, dermatitis vernalis aurium, hydroa vaccini-forma, krónikus actinicus dermatitis, urticaria solaris.
2. Cutan porphyriák.
3. Genodermatosisok.
4. Fotoaggravált kórképek: LE, dermatomyositis, rosacea, herpes simplex, pellagra.
5. Fototoxikus és fotoallergiás dermatitisek.

Míg az első négy osztályba tartozó betegségek krónikusan fennálló, dermatológiai gondozást igénylő állapotok, addig az ötödik csoportba tartozók jellegzetesen szerzett, elkerülhető, gyógyítható betegségek. Valamennyi esetben a fényérzékenységet fokozó anyagok, gyógyszerek a betegség kimenetelére negatív befolyást gyakorolnak, így az azokkal való expozíció kerülendő.

Fototoxicitás / fotoallergia

Közös jellemző, hogy a kiváltó anyag / gyógyszer és a fénysugárzás egyidejűleg van jelen a bőrben. A kérdéses anyag oda vagy a bőrrel felszívódva, vagy vérkeringés útján kerül, az aktiváló fény pedig a 300 nm-t

meghaladó hullámhosszú sugártartomány, amely megfelelő mélységig képes behatolni a bőrbe.

A **fototoxikus reakció** klinikai megjelenése a súlyos napégéshez hasonló. Kifejezett dermatitis ödémával, de hólyagos is lehet. A reakció a fényexpozíciót követően gyorsan, fél-/egy óra múlva már jelentkezhet (de nem kizárt az expozíciót követő napon történő kialakulás sem). A fény – UV-B és a nagyobb hullámhosszú sugarak – ugyanis az epidermisben jelenlévő anyagot (ami szisztémás alkalmazás után jutott a bőrbe) nagyon gyorsan oxidálva, membránt károsító metabolitot, és/vagy oxigéngyököket szabadít fel. Ennek feltétele az, hogy a kérdéses anyag megfelelő koncentrációban legyen jelen a bőrben és az exponáló fényenergia is elérje a fotoaktiváláshoz szükséges mennyiséget. Tehát ez a reakciótípus egyértelműen dóziszfüggő és csak a fény által elért felszínen alakul ki. Viszonylag gyakori probléma.

A **fotoallergia** ezzel szemben szerzett immunológiai válaszkésztségen alapul. Olyan személyeknél jelentkezik, akiknél előzetesen már kialakult a túlérzékenység a fotoaktivált hatóanyaggal szemben, ami jellemzően alacsony molekulatömegű és a bőrre közvetlenül alkalmazták. A kérdéses anyaggal történő ismételt találkozásakor az indukálódó molekula endogén fehérjéhez, majd a bőr antigén prezentáló (Langerhans és dendritikus) sejtjeihez kapcsolódik és elindul a késői típusú, T-sejt közvetített immunválasz. A klinikai tünetek viszketéssel kezdődnek, majd kontakt ekzémára emlékeztetnek. A tünetek, a fényexpozíciót követően hosszabb (legalább 12-24 óra) látencia után várhatók. Ebben az esetben, a fototoxikus reakcióhoz képest, a kiváltó anyag kisebb mennyisége is elegendő a probléma kialakulásához. A tünetek azonban nem korlátozódnak a csak fénynek kitett területekre, hanem a ruhával fedett testrészekre is megjelenhetnek, nagyon súlyos esetben szinte a teljes testfelszín érintetik (erythroderma fejlődhet ki). A fotoallergiás probléma gyakorisága szerencsére jelentősen elmarad a toxikus mögött.

A kétféle dermatosis jellemzőit az **I. táblázat** foglalja össze.

Fontos megjegyezni, hogy a kétféle típusú reakciót klinikailag nem lehet mindig egyértelműen elkülöníteni, a valódi allergia igazolása (epicutan bőrtesztel) nehézkes, gyakran kivitelezhetetlen. A tapasztalat azt mutatja, hogy szisztémásan alkalmazott anyagok (gyógyszerek) esetében inkább fototoxikus, míg lokális érintkezést követően nagyobb eséllyel fotoallergiás reakció alakul ki.

Fényérzékenységet kiváltó anyagok / gyógyszerek

A statisztikák szerint a fényhatással összefüggésbe hozható nem kívánt gyógyszerhatások az összes adverz reakció kb. 8%-át teszik ki. Fontos szem előtt tartani, hogy a fényérzékenyítés lehetőségét az anyagok / gyógyszerek

I. táblázat

A fototoxikus és a fotoallergiás reakció főbb jellemzői

	Fototoxikus reakció	Fotoallergiás reakció
Előfordulás	Gyakori	Ritka
Tünetek	Erythema + oedema hólyag	Viszketés + ekzema Erythroderma
Napfény expozíció után eltelt idő	0,5-4 óra	12-24 óra
Tünetek az expozíciónak ki nem bőrön	nem	igen
Első expozíciót követő jelentkezés	igen	nem
Dózisfüggés	igen	nem
Immunmechanizmus	nem	IV. típusú

kémiai szerkezete, optikai reaktivitása határozza meg. Nem ritkán azonos hatásmechanizmusú, de részben eltérő kémiai szerkezetű hatóanyagok fényérzékenyítő tulajdonsága jelentősen különbözik (pl. vemurafenib – dabrafenib 30% vs. 2% gyakoriságú adverz hatás). Más esetekben viszont keresztérzékenységgel szembesülünk (pl. szulfonamid csoport jelenléte). Bár a gyógyszerek fotokémiai stabilitásának vizsgálata 1998. óta kötelező (ICH irányelv szerint), az *in vitro* igazolt stabilitás nem zárja ki reaktív metabolitok *in vivo* képződését és következményes nem kívánt gyógyszerreakció kialakulását (a korábban forgalomba kerülteknél ilyen vizsgálatokat még nem végeztek).

A fentiek értelmében nem meglepő, hogy a már igazoltan fényérzékenységet okozó gyógyszerek köre igen változatos, szinte minden terápiás területen előfordult már ilyen jellegű probléma. Növényi gyógyszerek esetében ugyancsak számítani lehet ilyen típusú mellékhatásokra, de az élő növényekkel való érintkezés révén – munka vagy akár szabadidős foglalkozás alkalmával – is kialakulhat dermatitis.

Az eddigi tapasztalatok szerint *fototoxikus reakciót kiváltó hatóanyagok*:

1. Antibakteriális szerek
 - tetraciklin típusú antibiotikumok (minociklin, doxiciklin),
 - fluorokinolonok (ciprofloxacín, levofloxacín),
 - szulfonamidok (szulfametoxazol, szulfapiridin).
2. Antifungális szerek
 - triazol származékok (vorikonazol),
 - grizeofulvin.
3. Antimaláriás szerek (kinin, chlorokvin, hydroxiklorokvin).
4. Keringésre ható szerek
 - antiaritmiás hatóanyagok (amidaron, kinidin),
 - kalcium csatorna blokkolók (diltiazem, nifedipin),
 - diuretikumok (furoszemid, hidroklorotiazid).
5. Pszichiátriai szerek
 - fenotiazin típusú neuroleptikum (klórpromazin),
 - triciklusos antidepresszánsok (imipramin).
6. Retinoidok (izotretinoin, acitretin).
7. Daganatellenes szerek (5-fluorouracil, vinblasztin, dakarbazin, vemurafenib).

8. Szulfanilurea típusú antidiabetikumok.
9. Növényi anyagok (hipericin, furokumarin).
10. Kátrányok.

Fotoallergiás reakciót kiváltó – lokális – hatóanyagok

1. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (ketotifen, fenilbutazon).
2. Fertőtlenítők (hexaklorofen, klórhexidin, szalicil-anilid).
3. Fényvédők
 - benzofenon,
 - PABA,
 - cinnamát,
 - oxibenzon származékok.
4. 5-fluorouracil.
5. Növényi kivonatok (furokumarin, terpén tartalommal).

A gyógyszerek és a fény kölcsönhatása azonban nemcsak problémaforrás, hanem terápiásan hasznosítható jelenség is lehet. A kátrány fényérzékenyítő hatását már a XX. század elején felismerték és alkalmazták a psoriasis terápiájában. Az ún. Göckermann kezelés során a psoriaticus bőrterületek 10%-os kátrányos ecsetelését (*Liquor carbonis detergens*) követően kvarclámpával sugarazzák be. A 70-es években bevezetett ún. PUVA kezelés, vagy foto-kemoterápia a 8-metoxipszoralen fototoxikus tulajdonságát kihasználva az orálisan alkalmazott gyógyszer bevétele után 2 órával – a hatóanyag eloszlásához szükséges idő elteltével – a bőrt a legmélyebb penetrációjú, kis energiájú UV-A fényvel sugarazzák be. Ezt a terápiás eljárást a psoriasis mellett vitiligo kezelésére is alkalmazzák.

A fénykezelés legújabb változata, az ún. fotodinámiai kezelési módszer (*Photo Dynamic Treatment, PDT*), amely a bőr rákmegelőző (precarcinosis) elváltozásaiban és *in situ* carcinoma eseteknél használható. Ebben az eljárásban a fényérzékenyítő anyag lehet a DALA (Delta-amino-Laevulin-Acid) 20%, vagy MAL (Methyl-Amino-Laevulin acid) 16% gél alapanyagban, amelyet okkluzív kötésben helyeznek a megfelelő bőrterületre, majd 3 óra elteltével, a kötést eltávolítva, 630 nm-es IR fényvel sugarazzák be. Az aminosav a protoporfirin IX-es módosulatának fotogerjesztését támogatja és az abból felszabaduló oxigéngyökök fejtik ki a daganat ellenes hatást.

Fénykárosodás megelőzése

A bőr természetes védelmét fokozott fényterhelés esetén célszerű megerősíteni. A fényvédelem ősi tapasztalatokon nyugvó, leghatékonyabb módja az ún. *mechanikus* védelem, a betakarás, azaz a ruházattal való – kalappal, szemüveggel kiegészített – védekezés.

A *fizikai* védelmen a reflexión alapuló, míg a kémiai védelmen az abszorpción alapuló fényterhelés csökkentést értjük. Fizikai fényvédőként fehér fénoxidokat (titándioxid, cinkoxid) alkalmaznak, napjainkban ezek nano nagyságrendű porait szuszpendálják a megfelelő alapanyagban.

A kémiai fényvédőknek igen széles a választéka. Kritérium, hogy a potenciális hatóanyagok az abszorpciós maximuma 280-400 nm között legyen és az anyag ne legyen toxikus, ne okozzon bőrirritációt, túlérzékenységet. Ezek a vegyületek tehát elsősorban a direkt gyulladást kiváltó, karcinogén, de egyben a D-vitamin szintézisért is felelős UV-B sugárzást nyelik el.

Néhány ismert UV-B szűrő:

1. Paraaminobenzolsav származékok: glicerin-PABA, padimat O, roxadimat.
2. Benzofenon származékok: oxibenzon, dioxibenzon, sulisonebenzon.
3. Fahéjsav származékok (cinnamátok): octocrylen, octinoxat, cinoxat.
4. Szalicilátok: homosalat, octisalat, trolamin-szalicilát.

A ma forgalmazott kozmetikai fényvédő készítmények általában több aktív anyagot tartalmaznak, ún. teljes (spektrális) blokkolást és vízállóságot ígérnek. Fényszűrő hatásukat egy számmal, a fényvédő faktorral (FF) szokták kifejezni. Ennek meghatározása nemzetközileg standardizált módon történik; azt mérik, hogy a készítménnyel kezelt bőr fénnel szembeni toleranciája milyen mértékben növekszik meg a nem kezelt bőrhöz viszonyítva. Az EU szabálya szerint a maximálisan deklaráható FF érték 50.

Jóllehet a fényvédő készítményeket forgalmazásukat megelőzően gondosan vizsgálják *in vitro* és *in vivo* módszerekkel, a gyógyszerekhez hasonlóan a széleskörű gyakorlati alkalmazás során nem kívánt hatásokat is okozhatnak. Paradoxonnak tűnhet, de elméletileg pontosan értelmezhető fotoallergizáló hatásuk. A nanokészítmények hosszú távú biztonságossága ma még nem egyértelműen tisztázott. A már jelzett, elméletileg levezethető D-vitamin szintézis csökkentő hatást egy frissen közölt tanulmány adatokkal is alátámasztotta. A vizsgálat szerint a folyamatosan használt 15-ös faktorú fényvédő készítmény a D-vita-

min szintézist több mint 90%-kal képes csökkenteni.

A nitrogénoxid szintézisnek egyik helye ugyancsak a bőr, fő szerepe a bőrerek dilatációjának szabályozása. Hiánya, amely tartós, erős UV-B szűrés következménye lehet, bőr-fiziológiai zavart okozhat.

Összegzés

A fényérzékenység és az immunológiai alapú fényallergia közé nem lehet egyenlőségjelet tenni, szerencsére a fényexpozícióval összefüggésbe hozható allergiás problémák ritkák. Azonban a fototoxikus jelenségek jóval gyakrabban fordulnak elő, és a fény által aktiválható anyagok között a gyógyszerek kiemelkedő jelentőségűek. A fényterápiás eljárásokban ezt kuratív céllal kihasználja az orvoslás, de sokszor nem kívánt hatásként találkozunk vele. A már ismert fényérzékenyítő gyógyszereket (étrendkiegészítőket) alkalmazó betegeket e lehetséges problémára feltétlenül figyelmeztetni kell, és a fényvédelemre – hangsúlyosan a mechanikai izolációra – vonatkozó racionális tanácsokkal őket el kell látni.

IRODALOM

1. *Kárpáti, Kemény, Reményik*: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina 2013. – 2. *Braun-Falcos*: Dermatology. Springer 2009. – 3. *Kelly M. Shields*: Drug-Induced Photosensitivity PHARMACIST'S LETTER May 2004 ~ Volume 20. www.pharmacistsletter.com – 4. *Tønnesen, H.H.*: Photoreactivity of drugs. In: *Solar Radiation and Human Health*, The Norwegian Academy of Science and Letters, 2008.

Soós Gy., Matuz M.: *Light sensitivity*

Sunlight can cause damage to the skin. Damage includes not only a painful sunburn but also wrinkling and other changes associated with aging skin, precancerous skin growths, skin cancers, worsening of some skin diseases.

Many substances, swallowed or applied to the skin, are known to cause sun-induced reactions on the skin.

In phototoxicity, people have pain and develop redness, inflammation, and sometimes brown discoloration in areas of skin that have been exposed to sunlight for a brief period.

In photoallergy, a late type allergic reaction causes redness, scaling, itching, and sometimes blisters. Reactions can affect areas of skin that have not been exposed to the sun. They usually develop 24 to 72 hours after sun exposure.

To minimize the damaging effects of the sun, it is particularly important to avoid further sun exposure and tanning beds, wear protective clothing, and apply sunscreens.

Drug users have to be informed about the potential increased risk of drug induced light sensitivity.