

*Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinika
(igazgató: Dr. Hunyadi János (egyetemi tanár) közleménye*

Fényvédelem, fényvédők* Sun protection, sunscreens

HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A referátum összefoglalja a lokális és szisztémás fényvédő eljárásokat, a hatásosságuk megítélésére szolgáló metódusokat és a fényvédelemben érvényesülő újabb tendenciákat.

Kulcsszavak:
**photodermatosisek - fényvédelem -
fényvédők - protektív faktor**

SUMMARY

The review summarizes the local and sytemic protective sun produceres, the methods to evaluate the efficacy of sunscreens and the recent trends in sun protection.

Key words:
**light sensitivity skin disorders -
sun protection - sunscreens - protective factor**

Jólismert tény, hogy a légkör védő ózonköpenyének károsodása, a fokozott kemizáció és növekvő gyógyszerfogyasztás következtében világszerte megszorodtak a napfény okozta bőrkárosodások, beleértve a cutan malignomákat is.

Az **akut károsodások** leggyakrabban dermatitis solarisban, az igen változatos klinikumú photodermatosisek kifejlődésében, a napfény által aggráviált bőr- és belbetegségek exacerbációjában és immunszuppresszióban nyilvánulnak meg. A **krónikus**, kumulálódó napfényhatás elsősorban a bőr öregedésében, praecancerosus bőrijelenségek és bőrtumork kialakulásában manifesztálódik.

Szövettanilag dermatitis solarisban banalis bőrgyulladásán kívül az ún. sunburn sejt képzés jellemzi a képet. Ez utóbbi egyben tükrözi az UV irradiáció okozta DNS-károsodást, lánctörést, timin dimer képződést is. Photodermatosisekban az egyes kórfarmákra jellemző változatos hisztológiai jelek mutatkoznak, míg az immunszuppressziót többek között a Langerhans sejtek számának átmeneti csökkenése jelzi.

A krónikus bőrkárosodás mind a hámot, mind az irhát érinti, ami hiperkeratózisban, az ún. elacin degenerációban, megnövekedett mennyiségű glükózaminoglikán tartalommal válik szövettanilag láthatóvá.

Az utóbbi évtized kutatásai tisztázták, hogy szinte valamennyi biológiai hatásért a hosszúhullámú UVA is felelős, nemcsak a középhullámú, UVB tartomány.

A **photodermatosisekban** különösen széles a patogén UV spektrum, esetenként az UVC-t, sőt a látható fényt is magába foglalja. Ezért mind orvosi, mind kozmetológiai szempontból adekvát, UVB-re és UVA-ra egyaránt kiter-

jedő **fényvédelemre** van szükség. Ez a szisztémás és lokális eljárásokon, készítményeken kívül kiterjed a természetes, mechanikus fényvédelemre és a helyes napozási szokások kialakítására is.

A **szisztémás fényvédelemben** a sort a **klorokinszarmazékok** nyitották meg 1954-ben. Kedvező effektusuk a DNS-hez és a melaninhoz való kötődési készségükből, membrán-stabilizáló, antihisztamin és a PG-szintézis gátló hatásból és az immunreakciók szuppressziójából tevődik össze. Profilaktikus értékük nem meggyőző, viszont számos mellékhatásuk van, amint ezt mi is tapasztaltuk. Alkalmazásuk manapság elsősorban a porphyria cutanea tarda kombinált kezelésére szorítkozik, amelyben a 70-es évek végétől Debrecenben is eredményesen adagoljuk.

Ugyancsak az 50-es évekre nyúlnak vissza az **UV-erítőma mediátorainak antagonizálásán** alapuló próbálkozások. Az elsősorban fotoallergiás kórképekben megkísérelt hisztamináz, antihisztaminok adagolása sikertelennek bizonyult. Saját tapasztalataink szerint sincs preventív értékük. Nem nyújtottak kielégítő megoldást a szisztémás prosztaglandin-gátlók sem. A 70-es években tartósan próbáltuk adagolni őket fotoallergiás kórképekben. A recidivát nem tudták megelőzni, viszont számos kellemetlen mellékhatásuk jelentkezett. Több a remény, ha lokálisan alkalmazzuk őket.

A 360–600 nm közt abszorbeáló **karotinoidokat** 1970-ben *Matthews-Roth* használta elsősorban szisztémás fényvédelemre. Preventív hatásukat szabadgyök kötő és direkt fényszűrő képességükkel magyarázzák. Közülük a klinikai gyakorlatban a béta-karotin vált be. Erythropoeticus protoporphyrin (EPP) kívül több-kevesebb sikerrel polymorph fényexanthemában (PFE) is adagolják, sőt bizonyos fokú profilaktikus hatását tumorokban is feltételezik. Saját eredményeink PFE-ben szerényebbek az irodalmi

* Az előadás elhangzott a DOTE Bőrklínika 70 éves jubileumi rendezvényén. 1997. szeptember 18–20.

adatoknál a sikeresen kezelt esetek száma és az elérhető maximális fénytolerancia tekintetében egyaránt. EPP-ben viszont kezelt betegek fele számolt be kielégítő fényvédelemről. A béta-karotin kombinálása kanthaxantinnal (Phenoro) nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, amint ezt mi is tapasztaltuk beteganyagunkban.

A karotinoidok nyitották meg azoknak az ún. **antioxidánsoknak** a sorát, amelyek most az újabb kutatások egyik fő vonulatát adják. Mintegy 10 éve intenzíven tanulmányozzák – elsősorban experimentális körülmények között – számos szabadgyök kötő vegyület, mint az E és C vitamin, hisztadin, karnozin, glutation és egyéb tiolok, flavonoidok és szelénium szisztémás és lokális hatékonyságát a napfény okozta bőrkárosodások prevenciójában. Gyakorlati értékük egzakt felmérése a klinikumban egyelőre még várat magára.

Az ún. **fotokondicionálást** UVB-vel holland szerzők (*van Weelden*), PUVa-val osztrákok (*Gschnait*), a 70-es években eredetileg PFE-ben vezették be. A későbbiekben alkalmasnak találták számos más photodermatosis (solaris urticaria, chronicus actinicus dermatitis: CAD, cutan porphyriák stb.) prevenciójára is. Az eljárás profilaktikus hatása az ismételt irradációkra kialakuló pigmentáción és hiperkeratózison kívül az immunreakciókra kifejtett szuppresszió révén valósul meg. A preventív foto (kemo) terápiát 1982 óta a debreceni Bőrklínikán is rendszeresen és sikerrel alkalmazzuk, 3 éve narrow-band UVB-terápia formájában is. A 80-as években végzett enzimhisztokémiai vizsgálatainkkal mi is újabb bizonyítékot szolgáltatunk ahhoz a feltevéshez, hogy az eljárás kiváló effektusa az UV-fény immunszuppresszív hatásának is tulajdonítható.

A teljesség kedvéért meg kell említenem, hogy elsősorban a dermatitis solaris, de következményei miatt a késői bőrkárosodások megelőzésének is egy újabb lehetősége a **személyi UV-dózismérők** használata. 1990-ben Debrecenben is kifejlesztettünk egy új, egyszerűhasználatos, könnyen kezelhető, UVB-re érzékeny kémiai dozimétert, az ún. SUNTEST-et. Spektrális érzékenysége nagyjából egybe esik az UV-eritéma akciós spektrumával. Rendszeres használatától nemcsak a korai napfény okozta bőrkárosodások, hanem hosszútávon valószínűleg a bőrtumorok megelőzése is várható lesz.

Rátérve a **lokális fényvédő** készítményekre: biológiai hatásuk elsősorban a MED és a keratinociták mitotikus aktivitásának növeléséből, a sunburn-sejt és a timin dimer képzés visszaszorításából és a Langerhans sejtek depléciójából tevődik össze. A jelenleg forgalomban lévő fényvédők aktív komponenseik **hatásmechanizmusa** alapján nagyvonalakban 3 csoportba sorolhatók:

abszorpció révén ható kémiai filterek
reflexió és szétszórás útján ható fizikai filterek
szabadgyök kötő antioxidánsok.

A **kémiai fényvédők** az epidermisben az UVB-t, az UVA-t vagy mindkettőt abszorbeálva fejtik ki hatásukat:

UVB filterek
PABA, cinnamátok, szalicilátok,
kámfor, benzofenonok

UVA filterek
benzofenonok, antranilátok,
Parsol 1789, Eusolex 8020,
Mexoryl SX

UVB + UVA filterek
benzofenonok, Mexoryl SX

Túlnyomó többségük csak a középhullámú spektrumban hatásos, hasonlóan a dermatológiában legkorábban ismert készítményhez, amely benzilszalicilátot és benzilcinnamátot tartalmazott és 1928-ban került a forgalomba. Mivel azonban a legtöbb fénykárosodásért a hosszuhullámú UVA is felelőssé tehető, évtizedek óta tendenciózusan kutatnak az UVA-ban, illetve a teljes UV-spektrumban szűrő vegyületek után, mint amilyenek a már 30 éve használt benzofenonok vagy a közelmúltban feltűnt fotostabil Mexyrol SX.

A reflektálás és szétszórás révén ható fizikai **fényszűrők**, mint pl. a titán-dioxid vagy a cink-oxid, szintén több évtizede ismertek, de bőrszínező hatásuk miatt korábban kozmetikailag nem voltak elfogadhatók. Csak az utóbbi években fordult feléjük igazán a figyelem, amikor kiderült, hogy elsősorban mikronizált formában, a szemcse-nagyságtól függően, kiváló UVA abszorbensek. További előnyük, hogy nem kell számolni szenzibilizáló mellékhatással, mint a kémiai filterek esetében.

A 3. csoportot a már említett **antioxidánsok** adják, amelyeket nemcsak szisztémásan, hanem lokálisan is alkalmaznak fényvédelemre szabadgyök kötő képességük következtében. Többnyire mind az UVB, mind az UVA okozta károsodások kivédésére alkalmasnak látszanak, de egyelőre még nincsenek széleskörű ismereteink klinikai értékükről.

A **debreceni Bőrklínikán** mintegy 30 éve folynak rendszeresen experimentális és klinikai vizsgálatok lokális fényvédőkkel. Ezek egy része a forgalomba kerülő új hazai készítmények hatékonyságának tesztelésére és fotoszenzitív beteganyagon történő kipróbálására irányulnak. Mindehhez ma már rendelkezésünkre állnak a legkorszerűbb UV-fényforrások és metodikák.

Ezen túlmenően már a 60-as évek elején megindult a kutatás széles spektrumú **új kémiai filterek** után is. Így került sor a KLTE vegyészeti által ajánlott resacetofenon vizsgálatára. A dihidroxi-acetofenont és antranilsavat tartalmazó készítmény fényelnyelése az UVB spektrumon túl, 350 nm-ig, kiterjedt az UVA területére is. Protektív faktora és klinikai értéke photodermatosisos beteganyagon megközelítette az akkoriban legjobb német gyártmányú Contralumét. Bár Szodoray professzor úr minden tőle telhetőt megtett az érdekében, végülis pénzügyi és piaci problémák miatt gyártása és forgalomba hozatala soha nem valósult meg.

Bármely típusú fényvédőnek a következő alapvető követelményeknek kell megfelelnie: lehetőleg minél nagyobb és szélesebb legyen a szűrőhatása, ne legyen toxikus vagy carcinogén és ne allergizáljon, legyen szubsztantív, azaz vízálló és konzisztens, tehát legyen nagy az ad-

herenciája a bőrhöz, és maradjon abszorbeálva vagy konjugálva a bőr fehérjéihez, legyen kozmetikailag elfogadható, azaz megfelelően konzisztens és ne színeze el a bőrt, és végül ne gátolja meg teljesen a leburnulást és a D vitamin szintézist.

Az első követelmény: a klinikai hatásosság megítélése és összehasonlítása számos problémát vet fel. Az értékeléshez ugyanis nagyon eltérő módszereket használnak. Különböző lehet pl. az UV-fényre kialakuló és obszervált makroszkópos vagy mikroszkópos bőrreakció vagy target sejt, mint amilyen az eritéma (MED), a legáltalánosabb bőrreakció, vagy újabban a keratinociták mitotikus aktivitása, vagy timin-dimerek, illetve sunburn sejtek képződése, vagy a Langerhans sejtek számbeli változása. Eltérő a mérésekhez használt mesterséges fényforrás spektrális emissiója és outputja, vagy a fényvédő készítmény teszteléskor bőrre felvitt mennyisége is.

Röviden átfutva a legfontosabb módszereken: az UVB szűrő képesség megítélésének még ma is a legelterjedtebb módja a **protektív faktor** meghatározása. Ez a fényvédővel és a fényvédő nélkül mért MED hányadosa. Értéke Európában és Amerikában nem azonos a már említett módszertani különbségek miatt (DIN, illetve FDA). Hátránya, hogy a laboratóriumi körülmények között mért faktor felülértékelt a természetes napfényen ténylegesen elérhető védelemhez képest az eltérő spektrum miatt.

Jóval nehezebb probléma az **UVA-ban védő vegyületek** hatékonyságának a megítélése. A MED meghatározása ugyanis extrém magas dózisoskat, ezért extrém hosszú expozíciós időket követel meg. Ezek csökkentésére a tesztelést a széles spektrumú és igen nagyfokú fotoszenzitivitással járó CAD-os beteganyagon szokták megkísérelni. Az egyéb in vivo módszerek azon alapulnak, hogy a vegyület mennyire gátolja az UVA okozta pigmentációt vagy a PUVA fototoxicitást, más esetben a sunburn sejt képzést. Tendencia jelleggel ma már az in vitro metodikák (solutio-dilutio módszer, sandwich spektrofotometria) az elterjedtebbek. Valamennyivel kapcsolatban alapvető probléma, hogy az UVA más-más spektrális területén adnak értéket, más-más bőrreakciót regisztrálnak igen különböző leolvasási időpontokban és a mai napig se standardizáltak. Ezért Roelandts leuveni fotodermatológus javaslatára ma leginkább két kategóriába sorolják az UVA-ban védő vegyületeket. Az elsőben 1–5-ig, a másodikban 5–10-ig terjed az UVA-PF. Véleménye szerint csak a photodermatosi-sok prevenciójához szükséges precízebb meghatározás. A ma elérhető legmagasabb faktor egyébként UVA-ban a 12.

Milyen **mellékhatásokkal** kell számolnunk a lokális fényvédőkkel kapcsolatban? Szinte már az első készítmények megjelenésével egyidőben felfigyeltek arra, hogy az UV-filterek esetenként irritatív, máskor kontakt, ismét máskor egyenesen fototoxikus vagy fotoallergiás szenzibilizációt válthatnak ki. Ezért ma már az európai standard photopatch teszt anyagai között fényvédő vegyületek is találhatóak. (pl. a PABA és észterei).

Milyen szempontok alapján választhatjuk ki a legmegfelelőbb fényvédőt?

- a legfontosabb a cél, vagyis annak eldöntése, hogy kóros fényérzékenységgel járó bőr- vagy belbetegséget akarunk-e megelőzni, vagy az egészséges bőrt akarjuk védeni a napfényhatástól. Előbbi esetben legalább 20-as és széles spektrumú készítményre van szükség, míg az utóbbiban maximum 15-ös faktorú készítmény is elégséges, hiszen bőrünket az egész nap folyamán maximum 15 MED-nyi UV-sugárhatás éri a legmelegebb és legnaposabb időszakban is,
- pontosan ismernünk kell a photodermatosis klinikai diagnózisát, hogy lehetőleg az akciós spektrumnak megfelelő készítményt válasszuk ki,
- meghatározó az egyén bőrtípusa is, vagyis reakciókészsége az UV-fény okozta gyulladásra és pigmentációra,
- tudnunk kell az esetleges allergiáról az anamnézis alapján, hogy elkerüljük a lehetséges keresztreakciókat,
- figyelembe kell vennünk a tervezett napfény-expozíció tartamát és jellegét (pl. a szabadban végzett munka) és végül
- bizonyos környezeti faktorokat, mint pl. az évszak, a földrajzi, éghajlati és időjárási körülmények (szél, hó stb.).

Mik az újabb tendenciák ma a lokális fényvédelemben?

Az egyik az, hogy különböző hatásmechanizmusú fényvédő vegyületeket kombinálnak egy-egy készítményben a mind szélesebb spektrumú prevenció érdekében. Egy másik törekvés, hogy mikronizált formájú fizikai fényszűrőket és antioxidánsokat alkalmaznak a korábban szinte kizárólagosan használt kémiai filterekkel együtt vagy egyenesen helyettük, hogy elkerüljék az általuk okozott gyakori, már említett mellékhatásokat. Egy további tendencia, hogy nemcsak a tényleges lokális fényvédőkbe, hanem számos egyéb kozmetikai készítménybe (pl. nappali krémekbe stb.) is inkorporálnak fényvédő vegyülete(ke)t. Végül, de nem utolsósorban törekednek arra, hogy a rendszeres fényvédelem lehetőleg már fiatal korban elkezdődjön. Ez nemcsak a bőr korai öregedésének (photoageing) megelőzését célozza, hanem sokkal inkább a praecancerosus jelenségek és a bőrrákok prevencióját szolgálja. Retrospektív vizsgálatok igazolják ugyanis, hogy az életünk folyamán kumulálódott UV-dózis legnagyobb hányadát 20 éves korunk előtt gyűjtjük össze. Arra is vannak adatok, hogy a fényvédők rendszeres használata az első 18 évben szignifikánsan csökkenti a basalioma rizikóját. Feltételezik azt is, hogy a gyermekkorban elszenvedett súlyos solaris dermatitisek fontos prediszponáló tényezőt jelentenek a melanoma későbbi kifejlődésében.

Mindezeket figyelembe véve nagyon megszívlelendő **Naylor javaslata**: „Just as seat belts must be used on every trip to be effective, attention to sun protection must be a constant habit,„