



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ”**

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

**Επιστημονική Υπεύθυνη και Διευθύντρια ΠΜΣ
Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**“Η ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ”**

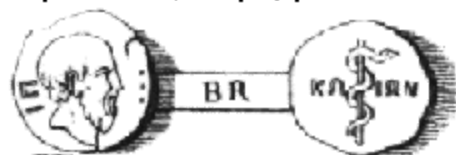
**“THE COMBINED EFFECT OF SOLAR RADIATION AND DRUGS IN THE
INDUCTION AND EXARCBATION OF CUTANEOUS DISEASES”**

ΠΑΠΑΕΥΘΥΜΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

A.M.: 2010684

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

"ωφελέειν, εἰ μὴ βλάπτειν"



'benefit and do not harm'

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ: Ευαγγελία Πρωτόπαπα, Καθ. ΤΕΙ Αθηνών
ΑΘΗΝΑ 2014**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**“ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ, ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ”**

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

Επιστημονική Υπεύθυνη και Διευθύντρια ΠΜΣ

Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**“Η ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ”**

**“THE COMBINED EFFECT OF SOLAR RADIATION AND DRUGS IN THE
INDUCTION AND EXACERBATION OF CUTANEOUS DISEASES”**

ΠΑΠΑΕΥΘΥΜΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

A.M.: 2010684

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ευαγγελία Πρωτόπαπα, Καθ. Σχολής Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας, ΤΕΙ Αθηνών

Παυλίνα Αθανασιάδου, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΣΩΦΥΛΛΟ.....σελ.	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....σελ.	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....σελ.	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....σελ.	4
SUMMARY.....σελ.	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ.	6
ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ.....σελ.	9
ΦΩΤΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....σελ.	11
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΦΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΛΛΕΡΓΙΑΣ.....σελ.	13
ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ.....σελ.	21
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....σελ.	24
ΦΑΡΜΑΚΑ/ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΩΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ.....σελ.	29
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ.....σελ.	58
ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ.....σελ.	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ.	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.	74

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με τη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας ολοκληρώνεται ένας κύκλος που δεν αφορά μονάχα τη φοίτηση στο ΠΜΣ, ένας κύκλος ζωής. Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους ανθρώπους εκείνους που με βοήθησαν στην περάτωση αυτής της εργασίας η οποία, χωρίς καμία υπερβολή, θα ήταν αδύνατη χωρίς τη συνεισφορά τους.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τις δερματολόγους και επιστημονικές συνεργάτριες της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής στο Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός, κ. Κλειώ Δεσινιώτη και Αθηνά Ματέκοβιτς, όπως και την υπεύθυνη της βιβλιοθήκης του Νοσοκομείου Α. Συγγρός, κ. Μαίρη Πολυχρονοπούλου, για την πραγματικά σπουδαία βοήθειά τους στη συλλογή της απαραίτητης βιβλιογραφίας. Το συγκινητικό είναι πως αυτές οι γυναίκες αφιέρωσαν το χρόνο τους χωρίς να με γνωρίζουν καν προσωπικά και χωρίς να έχουν κανένα απολύτως όφελος, αποδεικνύοντας το μεγαλείο των ανθρώπων που ασχολούνται με την έρευνα και την επιστήμη.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια του ΠΜΣ κ. Βάλια Κεφαλά, η οποία με τη διδασκαλία του μαθήματος “Ασφάλεια καλλυντικών από τη χρήση φθαλικών ενώσεων και από την έκθεση στην ηλιακή ενέργεια” μου γέννησε την επιθυμία να ασχοληθώ και να μελετήσω διεξοδικότερα το κεφάλαιο της Φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας και να το επιλέξω ως θέμα της διπλωματικής μου εργασίας και με ενθάρρυνε σε όλες τις φάσεις.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Ευαγγελία Πρωτόπαπα για όλη τη σημαντική καθοδήγηση και εμπύχωση που προσέφερε, όπως επίσης στην επιστημονική υπεύθυνη του ΠΜΣ, κ. Νικολοπούλου Πολυξένη για τις παρατηρήσεις και τις συμβουλές της, αλλά και την κ. Αθανασιάδου Παυλίνα, μέλος της εξεταστικής επιτροπής αυτής της εργασίας.

Ακόμα, ευχαριστώ το σύνολο των καθηγητών αυτού του ΠΜΣ για τις γνώσεις που αποκόμισα καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου, γνώσεις σφαιρικές, οι οποίες ακόμα και αν ήταν μακριά από το αντικείμενό μου σε κάποιες περιπτώσεις, με όπλισαν ώστε ως επιστήμονας υγείας να αποκτήσω μία θεώρηση “out of the box” για τη σχέση του περιβάλλοντος με την υγεία.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου και την αδερφή μου, οι οποίοι αν και μακριά, σε άλλες χώρες της Ευρώπης, με ενίσχυαν ψυχολογικά και μου έδιναν κουράγιο, όπως επίσης αυτούς τους φίλους που πίστεψαν ότι μπορώ να τα καταφέρω και με “ανέχτηκαν” όλο αυτό το δύσκολο διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί αιτιολογικό ή επιβαρυντικό παράγοντα σε πολυάριθμες δερματικές παθήσεις. Με τον όρο Φωτοευαισθησία περιγράφεται η ανώμαλη απάντηση στο φως που εκδηλώνεται εντός λεπτών, ωρών ή ημερών μετά την έκθεση και διαρκεί έως εβδομάδες ή μήνες. Οι αντιδράσεις φωτοευαισθησίας διακρίνονται σε ιδιοπαθείς, σε αυτές που σχετίζονται με ενδογενείς φωτοευαισθητοποιητές και αυτές που σχετίζονται με εξωγενείς φωτοευαισθητοποιητές (Φαρμακευτική φωτοευαισθησία). Η τελευταία κατηγορία αφορά μία παράδοξη αντίδραση του δέρματος, η οποία προκύπτει κατά την ταυτόχρονη έκθεση σε ορισμένα φάρμακα (από του στόματος, παρεντερικά ή σε τοπική εφαρμογή) και στην υπεριώδη ακτινοβολία ή στο ορατό φως. Ο όρος φάρμακο περιλαμβάνει και άλλες φυσικές ή χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, αισθητική, βιομηχανία, γεωργία. Η φαρμακευτική φωτοευαισθησία περιλαμβάνει τη φωτοτοξικότητα, τη φωτοαλλεργία και την πρόκληση ή επιδείνωση διαταραχών στις οποίες η φωτοευαισθησία αποτελεί βασική κλινική εκδήλωση (ερυθηματώδης λύκος, πορφυρία, πελλάγρα). Υποκατηγορίες της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας είναι η δυσχρωμία, η ψευδοπορφυρία, η φωτοονυχόλυση, οι λειχηνοειδείς αντιδράσεις και οι τελαγγειεκτασίες. Οι αντιδράσεις μπορούν να διαγνωστούν με βάση την παθογένεια, τα κλινικά χαρακτηριστικά και την ιστοπαθολογία. Το ιστορικό της έκθεσης και η φυσική εξέταση αποτελούν τα κλειδιά της διάγνωσης, ενώ συγκεκριμένες διαγνωστικές δοκιμασίες (φωτοβιολογικές και φωτοεπιδερμικές δοκιμασίες) είναι χρήσιμες για την επιβεβαίωσή της. Η βιβλιογραφία περιγράφει έναν μακρύ κατάλογο υπεύθυνων ουσιών, επιβεβαιωμένων από τις διάφορες διαγνωστικές δοκιμασίες. Με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, συνήθως τα συμπτώματα υποχωρούν, ενώ μπορεί να χρειαστεί συμπτωματική αγωγή. Η φωτοπροστασία και συγκεκριμένα η χρήση φωτοπροστατευτικών-αντηλιακών προϊόντων, αλλά και η σωστή ενημέρωση παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των αντιδράσεων και φωτίζουν τον ρόλο των επιστημόνων υγείας, όπως είναι οι φαρμακοποιοί.

SUMMARY

The sun radiation is an etiologic or aggravating factor in numerous skin diseases. Photosensitivity describes an abnormal response to light that occurs within minutes, hours or days after exposure and lasts until weeks or months. Photosensitivity reactions are divided into idiopathic, in these produced by endogenous photosensitizers and those associated with exogenous photosensitizers (Drug-induced photosensitivity). The last category refers to a paradoxical reaction of the skin, resulting in the simultaneous exposure to certain drugs (oral , parenteral or topical application) and UV or visible light. The term “drug” includes other physical or chemical substances used in therapy, aesthetic, industry, agriculture. The drug-induced photosensitivity includes phototoxicity, photoallergy and the induction or exacerbation of systemic disorders in which photosensitivity is a prominent clinical manifestation (lupus erythematosus, porphyria, pellagra). Subtypes of drug-induced photosensitivity are dischromia, pseudoporphyria, photoonycholysis, lichenoid reactions and telangiectasias . These reactions can be diagnosed based on pathogenesis , clinical features and histopathology. The history of exposure and the physical examination are the keys to diagnosis and specific diagnostic tests (phototests and photopatch tests) are useful in confirmation. The literature describes a long list of culpable substances, confirmed by various diagnostic tests. Symptoms usually subside with discontinuation of the culprit medication, but there is also symptomatic management. Photoprotection (sun avoidance, use of sunscreens) and proper information can play an important role in preventing these reactions and illuminate the role of health professionals such as pharmacists.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φωτοευαισθησία/ Photosensitivity: Ετυμολογία

<Ελλ. **photos**, φως + Ελλ. **sensitivus**, συναίσθημα>

Ο ήλιος αποτελεί αστείρευτη πηγή ενέργειας και ζωής. Είναι προϋπόθεση για την ύπαρξη ζωής πάνω στη γη και απαραίτητο στοιχείο για τη ζωή του ανθρώπου, μιας και η ηλιακή ακτινοβολία εξυπηρετεί πολλές βασικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Στις ωφέλιμες δράσεις της ηλιακής ακτινοβολίας συγκαταλέγονται η παροχή φωτός και θερμότητας, η διεξαγωγή της φωτοσύνθεσης για την παραγωγή της ενέργειας των φυτών, η οποία μέσω της τροφικής αλυσίδας περνάει στο ζωικό βασίλειο και τον άνθρωπο. Πιο συγκεκριμένα, στον ανθρώπινο οργανισμό διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στη σύνθεση της βιταμίνης D και στην καταστροφή των μικροοργανισμών. Επιπρόσθετα, μπορεί να δράσει θεραπευτικά σε διάφορες παθήσεις (ψωρίαση, ακμή, ροδόχρους νόσος, λεύκη), ενώ ταυτόχρονα μπορεί να βελτιώσει θεαματικά την ψυχολογία. Εν τούτοις η ηλιακή ακτινοβολία εκτός από τα ανεκτίμητα οφέλη της μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στην ανθρώπινη υγεία ως αποτέλεσμα της άσκοπης και αλόγιστης έκθεσης σε αυτή. Το δέρμα του ανθρώπου αντιδρά φυσιολογικά στο ηλιακό φως με ποικίλο τρόπο που εξαρτάται από την περιεκτικότητα του δέρματος σε μελανίνη, την γεωγραφική θέση, την ώρα της ημέρας και τον χρόνο της έκθεσης. Η αντίδραση του δέρματος μπορεί να ποικίλει από ένα απλό ερύθημα μέχρι φυσαλιδώδες εξάνθημα ή ακόμη και κακοήθη εξεργασία.

Το ηλιακό φως αποτελεί αιτιολογικό ή επιβαρυντικό παράγοντα σε πολυάριθμες δερματικές παθήσεις. Με τον όρο **φωτοδερματοπάθειες** καλούμε το σύνολο των παθολογικών αντιδράσεων του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία. Οι φωτοδερματοπάθειες μπορούν να διακριθούν με βάση το χρόνο έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία σε οξείες και χρόνιες.

Στις οξείες περιλαμβάνονται:

- Φωτοτοξικότητα

Ηλιακό έγκαυμα

Φαρμακευτική

Φυτοφωτοδερματίτιδα

- Φωτοαλλεργία

Φαρμακευτική

Ηλιακή κνίδωση

- Ιδιοπαθής

Πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός

Ακτινική κνήφη

Ευλογοειδής ιδρώα

Ηλιακή κνίδωση

Στις χρόνιες περιλαμβάνονται:

- Ηλιοδερματοπάθεια (“φωτογήρανση”)
- Χρόνια ακτινική δερματίτιδα
- Φωτοδερματοπάθειες από ανεπάρκεια μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA
- Ηλιακή φακί
- Ακτινική υπερκεράτωση
- Καρκίνος του δέρματος

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Κακόηθες μελάνωμα

- Μεταβολικές και διατροφικές

Όψιμη δερματική πορφυρία

Επαλλάσσουσα πορφυρία

Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία

Μελαγχρωματική ξηροδερμία

Πελάγρα

Εκτός από τα φωτοεπαγόμενα αυτά νοσήματα, τα οποία προκαλούνται από την επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας πάνω στο δέρμα και την έκλυση παθολογικών ανοσολογικών αντιδράσεων, υπάρχουν και τα λεγόμενα φωτοεπιδεινούμενα νοσήματα. Πρόκειται για νοσήματα με ανεξάρτητη παθογένεια στα οποία η επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας επιδεινώνει την κλινική τους εικόνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι κολλαγονώσεις, ο ερυθρηματώδης λύκος, η δερματομυοσίτιδα, τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα, ο ομαλός λειχήνας, η λεύκη, η πελάγρα, ο επιχείλιος έρπητας και η ροδόχρους νόσος (Στρατηγός, 2009).

Θα επιχειρηθεί στη συνέχεια η εισαγωγή του όρου **φωτοευαισθησία**. Με τον όρο αυτό περιγράφεται η ανώμαλη απάντηση στο φως, συνήθως το ηλιακό, που εκδηλώνεται εντός λεπτών, ωρών ή ημερών μετά την έκθεση και διαρκεί έως εβδομάδες ή μήνες (Κατσάμπας, 2002).

Αν και δεν υπάρχει αυστηρή ταξινόμηση για τις διαταραχές φωτοευαισθησίας, έχει προταθεί εντούτοις, μία οργάνωσή τους σε τρεις ευρείες κατηγορίες: τις **ιδιοπαθείς**, αυτές που σχετίζονται με **ενδογενείς** φωτοευαισθητοποιητές και αυτές που σχετίζονται με **εξωγενείς**

φωτοευαισθητοποιητές. Οι παθήσεις ιδιοπαθούς φωτοευαισθησίας περιλαμβάνουν το πολύμορφο εκ φωτός ερύθημα, την ηλιακή κνίδωση και τη χρόνια ακτινική δερματίτιδα. Η αιτία των παθήσεων αυτών παραμένει άγνωστη, αν και δεν αποκλείεται να υπεισέρχονται ανοσολογικοί μηχανισμοί. Οι παθήσεις φωτοευαισθησίας που προκαλούνται από ενδογενείς παράγοντες περιλαμβάνουν την πορφυρία και την πελάγρα. Η πορφυρία οφείλεται στη συσσώρευση φωτοευαίσθητων μεταβολιτών εξαιτίας επίκτητων ή κληρονομικών λαθών του μεταβολισμού. Όταν αυτοί οι μεταβολίτες φτάσουν σε μία υψηλή συγκέντρωση στο δέρμα και ενεργοποιηθούν από κατάλληλα μήκη κύματος φωτός, επάγουν τη φωτοευαισθησία. Η πελλάγρα προκαλείται από την έλλειψη νιασίνης ή της πρόδρομης ουσίας τρυπτοφάνης, η οποία έχει ως αποτελέσματα την έλλειψη συνενζύμων που βοηθούν στην επιδιόρθωση της επιδερμικής βλάβης που επάγει η UV ακτινοβολία. Τέλος, οι αντιδράσεις που σχετίζονται με εξωγενείς παράγοντες προκαλούνται από το συνδυασμό ενώ εξωτερικού παράγοντα (φάρμακο/χημική ουσία που δύναται να απορροφήσει ακτινοβολία) και του φωτός. Η ταυτόχρονη ύπαρξη των δύο είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση της εξωγενούς φωτοευαισθησίας. Αυτή με τη σειρά της μπορεί να περιλαμβάνει τη φωτοτοξικότητα, τη φωτοαλλεργία, καθώς και την παρόξυνση ή επαγωγή συστηματικών διαταραχών στις οποίες η φωτοευαισθησία αποτελεί κυρίαρχη κλινική εκδήλωση, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η πελάγρα και η βραδεία δερματική πορφυρία.

Με τον όρο **φαρμακευτική φωτοευαισθησία** περιγράφεται μια παράδοξη αντίδραση του δέρματος, η οποία προκύπτει κατά την ταυτόχρονη έκθεση σε ορισμένα φάρμακα (από του στόματος, παρεντερικά ή σε τοπική εφαρμογή) και στην υπεριώδη ακτινοβολία ή στο ορατό φως (Κατσάμπας, 2002).

Ο όρος **φάρμακο** δεν αναφέρεται μόνο στις χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς αλλά και σε καλλυντικά, συντηρητικά τροφίμων, γεωργικές και βιομηχανικές ενώσεις. Έτσι λοιπόν, οι υπεύθυνοι χημικοί παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, την αισθητική, τη βιομηχανία ή τη γεωργία (Santoianni and Procaccini, 2005).

ΣΤΟΧΟΣ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι ο αναγνώστης να αποκτήσει μία ολοκληρωμένη θεώρηση σχετικά με την παθογένεια και τα κλινικά χαρακτηριστικά των εκδηλώσεων της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας και των υπεύθυνων ουσιών και να είναι σε θέση να διαγνώσει, να θεραπεύσει ή να προτείνει ανακουφιστικά και προληπτικά μέτρα για την αντιμετώπιση ή αποφυγή των αντιδράσεων αυτών. Πιο συγκεκριμένα, αφορά τους επιστήμονες υγείας, όπως οι φαρμακοποιοί, οι οποίοι οφείλουν να γνωρίζουν ώστε να μπορούν να ενημερώνουν σωστά και να συμβουλεύουν τους ασθενείς όποτε κρίνεται απαραίτητο, πάντα σε συνεργασία με το θεράποντα ιατρό.

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Οι αντιδράσεις φωτοευαισθησίας από φάρμακα διαιρούνται με βάση την παθογένειά τους σε δύο ευρείς τύπους: φωτοαλλεργικές αντιδράσεις και φωτοτοξικές αντιδράσεις, αν και σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να προσδιορίσουμε αν η συγκεκριμένη αντίδραση οφείλεται σε φωτοτοξικό ή φωτοαλλεργικό μηχανισμό (Drucker and Rosen, 2011). Οι φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις φαρμάκων (PIDES, Photo-induced drug eruptions), ή όπως εναλλακτικά αναφέρονται, αντιδράσεις φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας, αποτελούν μία σημαντική τάξη δερματικών αντιδράσεων επαγόμενων από φάρμακα, καθώς αντιπροσωπεύουν πάνω από το 8% των αναφερόμενων δερματικών παρενεργειών φαρμάκων (Drucker and Rosen, 2011, Stein and Scheinfeld, 2007). Όπως αναφέρθηκε, οι PIDEs πραγματοποιούνται μετά από έκθεση σε κάποιο φάρμακο και είτε υπεριώδη είτε ορατή ακτινοβολία. Επομένως, η έκθεση σε ακτινοβολία αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου μία φαρμακευτική αντίδραση να χαρακτηριστεί φωτοευαίσθητη.

Η έκθεση στο φάρμακο μπορεί να γίνει είτε τοπικά είτε συστηματικά, αλλά προκειμένου να συμβεί η αντίδραση, το φάρμακο ή ένας από τους μεταβολίτες του πρέπει να είναι παρόν στο δέρμα τη στιγμή της έκθεσης στην ακτινοβολία. Επιπλέον, το φάρμακο και/ή μεταβολίτες του πρέπει να μπορούν να απορροφήσουν είτε ορατή είτε υπεριώδη ακτινοβολία. Η UVA ακτινοβολία, η οποία διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα από τη UVB ακτινοβολία, ενοχοποιείται συχνότερα για πρόκληση φωτοευαίσθητων φαρμακευτικών αντιδράσεων, αν και τόσο η UVB όσο και η ορατή ακτινοβολία εμπλέκονται επίσης (Drucker and Rosen, 2011).

Η διάκριση των δύο μπορεί να είναι δύσκολη είτε επειδή συχνά η κλινική εικόνα ομοιάζει, είτε επειδή το ίδιο φάρμακο δύναται να επάγει και τους δύο τύπους φωτοευαισθησίας (Gould et al, 1995), χωρίς αυτή η δυσκολία να επηρεάζει τον τρόπο αντιμετώπισης αφού είναι κοινός (Drucker and Rosen, 2011). Παρά τις τυχόν ομοιότητες, παρουσιάζουν σαφή διακριτικά χαρακτηριστικά. Σε αυτά περιλαμβάνονται διαφορές στην επίπτωση, στο ποσό του φαρμάκου που απαιτείται ώστε να προκληθεί η αντίδραση, το χρόνο που μεσολαβεί από την έκθεση έως την έναρξη των εκδηλώσεων, την κλινική εμφάνιση και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Οι φωτοτοξικές διαταραχές έχουν υψηλή επίπτωση και θεωρητικά μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε άτομο λαμβάνει αρκετή ποσότητα από το φάρμακο και ταυτόχρονα εκτείνεται σε επαρκή ποσά της κατάλληλης (υπεριώδους/ορατής) ακτινοβολίας. Επιπλέον, οι φωτοτοξικές αντιδράσεις είναι δοσοεξαρτώμενες, απαιτούν έκθεση σε σχετικά υψηλές δόσεις φαρμάκου και μπορούν να λάβουν χώρα λεπτά έως ώρες μετά την έκθεση σε ακτινοβολία, ακόμα και μετά την πρώτη έκθεση του ατόμου στο φάρμακο, χωρίς να χρειάζεται να προηγηθεί αρχική ευαισθητοποίηση. Η κλινική εικόνα των αντιδράσεων αυτών ομοιάζει με ηλιακό έγκαυμα, με ερύθημα και οίδημα, το οποίο παρουσιάζεται μόνο στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, και μπορεί να εμπεριέχει φυσαλιδοποίηση και απολέπιση σε κάποιες περιπτώσεις. Μετά την πάροδο της οξείας φάσης που χαρακτηρίζεται από πόνο και κάψιμο, μπορεί να ακολουθήσει εμφάνιση μελάγχρωσης του δέρματος στις προσβεβλημένες περιοχές. Η υπερμελάγχρωση μπορεί να είναι

αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού των μελανοκυττάρων, όπως συμβαίνει με τα ψωραλένια. Η φωτοτοξικά επαγόμενη υπερμελάγχρωση μπορεί επίσης να προκληθεί από την εναπόθεση φαρμάκων στο δέρμα, όπως με την αμιοδαρόνη, τη χλωροπρομαζίνη, τη δεσιπραμίνη και τον άργυρο. Άλλες ειδικές εκδηλώσεις που μπορούν να προκύψουν εξαιτίας της φωτοτοξικότητας είναι η ψευδοπορφυρία και η φωτοονυχόλυση (Stein and Scheinfeld, 2007). Το έγκαυμα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από επιδερμικό κυτταρικό εκφυλισμό, οίδημα και αγγειοδιαστολή με μία αραιή δερματική φλεγμονώδη διήθηση (Gould et al, 1995).

Σε αντίθεση με τις φωτοτοξικές αντιδράσεις φαρμάκων, η επίπτωση των φωτοαλλεργικών αντιδράσεων είναι μικρή. Επιπλέον, επειδή οι αντιδράσεις αυτές εκδηλώνονται μέσω ενός ανοσολογικού μηχανισμού, δεν αναπτύσσονται κατά την πρώτη έκθεση του ατόμου, αλλά απαιτείται αρχική ευαισθητοποίηση. Ακόμα και στα ήδη ευαισθητοποιημένα άτομα η έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων της φωτοαλλεργίας καθυστερεί 24 με 72 ώρες μετά τη λήψη φαρμάκου και την έκθεση στην ακτινοβολία. Μικρή δόση του δοθέντος φαρμάκου/ χημικού είναι αρκετή ώστε να επαχθεί η φωτοαλλεργική απάντηση. Η υπερμελάγχρωση είναι σπάνια εδώ σε αντίθεση με τις φωτοτοξικές αντιδράσεις χωρίς ωστόσο να αποκλείεται, όπως στην περίπτωση του musk ambrette. Οι περιοχές του σώματος που πλήττονται είναι κατά κύριο λόγο αυτές που εκτείνονται στην ακτινοβολία, αν και δεν αποκλείεται να εξαπλωθούν τα συμπτώματα και στις μη εκτεθειμένες περιοχές. Η κλινική εικόνα της φωτοευαισθησίας ομοιάζει με εκείνη της αλλεργικής δερματίτιδας από επαφή και χαρακτηρίζεται ιστολογικά από επιδερμική σπογγίωση και εξωκύτωση μονοπύρηνων κυττάρων με δερματική διήθηση μονοπύρηνων (Gould et al, 1995). Τέλος, μπορούν να προκληθούν από μοριακώς όμοια φάρμακα (διασταυρούμενη αντίδραση), κάτι που δε συμβαίνει στην περίπτωση της φωτοτοξικότητας (Stein and Scheinfeld, 2007).

Πίνακας. Χαρακτηριστικά φωτοαλλεργίας και φωτοτοξικότητας

	ΦΩΤΟΑΛΛΕΡΓΙΑ	ΦΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
Σχετική επίπτωση	Χαμηλή	Υψηλή
Εξάρτηση δόσης	Όχι	Ναι
Αναγκαιότητα αρχικής έκθεσης	Ναι	Όχι
Σχετική απαιτούμενη ποσότητα του φαρμάκου	Χαμηλή	Υψηλή
Περίοδος έναρξης	Από ώρες έως μέρες	Από λεπτά έως ώρες
Κλινική εικόνα	Αλλεργική δερματίτιδα	Ηλιακό έγκαυμα
Ιστοπαθολογία	Επιδερμική σπογγίωση, φλεγμονή	Επιδερμική νέκρωση
Διαφορά μελάγχρωσης	Όχι συνηθισμένη	Συνηθισμένη

ΦΩΤΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

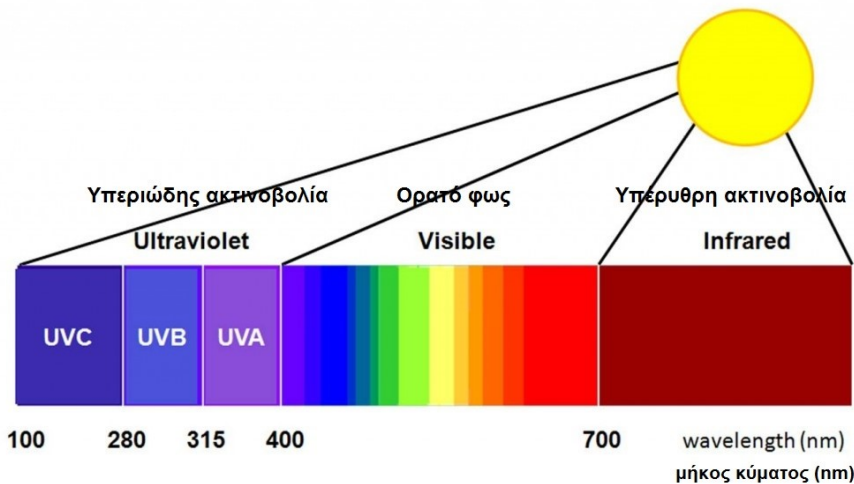
Ανάλυση ηλιακού φάσματος και διεισδυτικότητα

Το ηλιακό φως εκπέμπει ένα ευρύ φάσμα ενέργειας λόγω της ακτινοβολίας, το οποίο περιλαμβάνει από τα ραδιοκύματα μέχρι την υπέρυθρη, ορατή και υπεριώδη (UV) ακτινοβολία και τις ακτίνες X. Το φάσμα μήκους κύματος του ορατού φωτός είναι 400 – 800 nm. Το ορατό φως διεισδύει μέσω της επιδερμίδας και του χορίου στον υποδόριο ιστό όπου απορροφάται από την αιμογλοβίνη, τη χολερυθρίνη και το β-καροτένιο. Σε γενικές γραμμές θεωρείται ακίνδυνο. Το υπέρυθρο φάσμα είναι 800 – 1800 nm. Η υπεριώδης ακτινοβολία διαιρείται σε UVA, UVB και UVC ακτινοβολία. Η UVC ακτινοβολία (200-290nm) φιλτράρεται έξω από την ατμόσφαιρα πριν φτάσει στη γη και ως εκ τούτου ο ρόλος της στις φωτοχημικές αντιδράσεις είναι πολύ περιορισμένος. Η UVB ακτινοβολία (290-320nm) φιλτράρεται μερικώς μόνο από το όζον της ατμόσφαιρας της γης και έτσι έχει ουσιωδώς μεγαλύτερη βιολογική σημασία, ενώ η UVA ακτινοβολία (320-400nm) δεν φιλτράρεται από το όζον και φτάνει εξ'ολοκλήρου στην επιφάνεια της γης. Το δέρμα είναι αρκετά αποτελεσματικό στην προστασία από τη διείσδυση των υπεριωδών ακτινών, αλλά το βάθος της διείσδυσης εξαρτάται από το μήκος κύματος. Η UVB ακτινοβολία διεισδύει μόνο στα ανώτερα στρώματα του δέρματος και προκαλεί κυρίως ηλιακά εγκαύματα. Αντίθετα, η υπεριώδης ακτινοβολία A (UVA) φτάνει εύκολα στο χόριο, Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις προκαλούνται από τα μήκη κύματος της υπεριώδους ακτινοβολίας A (UVA) και της υπεριώδους ακτινοβολίας B (UVB) (290 – 400 nm). Κύρια πηγή της UVA ακτινοβολίας είναι ο ήλιος, αλλά εκλύεται επίσης από τεχνητές πηγές φωτός, όπως θαλάμους αυτομαυρίσματος και σε μικρότερο βαθμό, από λάμπες φθορισμού.

Απορρόφηση

Απαραίτητη προϋπόθεση, όπως αναφέρθηκε, για την εκδήλωση των αντιδράσεων είναι η απορρόφηση της ακτινοβολίας από τα μόρια των φωτοευαίσθητων ουσιών. Οι χημικές ουσίες που επάγουν τη φωτοευαισθησία έχουν μοριακή μάζα 300-500 g/mol. Τα μόρια που απορροφούν φως ονομάζονται χρωμοφόρα και μπορεί να είναι είτε ενδογενή (DNA, μελανίνη) είτε εξωγενή (φωτοευαίσθητα φάρμακα και χημικά). Το φάσμα απορρόφησης για ένα συγκεκριμένο χρωμοφόρο αναφέρεται στα μήκη κύματος τα οποία απορροφά. Αυτό είναι χαρακτηριστικό για κάθε μόριο και καθορίζεται από τη διάταξη των ατόμων του. Μετά την απορρόφηση, τα μόρια αυτά προκαλούν μια βιολογική απάντηση σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος, το φάσμα δράσης. Τα δύο αυτά φάσματα, το φάσμα απορρόφησης και το φάσμα δράσης, διαφέρουν μεταξύ τους. Το φάσμα δράσης ενός μορίου συνίσταται στην ικανότητα ενός δοθέντος μήκους κύματος να προκαλέσει μία βιολογική απάντηση. Σε πολλές περιπτώσεις τα δύο φάσματα ταυτίζονται, χωρίς αυτό να αποτελεί κανόνα. Τα μήκη κύματος του φωτός που μπορούν να ενεργοποιήσουν

τα περισσότερα φωτοαλλεργιογόνα κυμαίνονται στο φάσμα της UVA ακτινοβολίας. Αυτό συμβαίνει διότι, όπως είδαμε, η UVA ακτινοβολία διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα και μπορεί να αλληλεπιδράσει με φάρμακα και χημικές ουσίες που βρίσκονται στη συστηματική κυκλοφορία (κατώτερα στρώματα του ιστού του δέρματος). Παρ' όλ' αυτά, το φάσμα δράσης αρκετών φωτοαλλεργιογόνων (π.χ. αλλογονωμένοι υδρογονάνθρακες) εκτείνεται στο φάσμα της UVB, ενώ η διφαινυδραμίνη προκαλεί φωτοαλλεργία με την επίδραση της UVB ακτινοβολίας αλλά όχι με μήκη κύματος της UVA. Όταν οι πιθανοί φωτοτοξικοί παράγοντες αξιολογούνται μετά από άμεση ακτινοβολή τους *in vitro*, πολλοί από αυτούς απορροφούν ενέργεια τόσο στο UVA όσο και στο UVB φάσμα, παρότι στην κλινική πράξη είναι πολύ λιγότερο κοινό να δράσουν φωτοτοξικά ουσίες σε μήκη κύματος της UVB ακτινοβολίας. Μία πιθανή αιτία είναι η εξής: κάποια φάρμακα μπορεί να διαθέτουν μεταβολίτες που είναι φωτοενεργοί σε διαφορετικό φάσμα δράσης από τη μητρική ουσία. Σε άλλες περιπτώσεις, το φαινόμενο αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορές ως προς το βάθος της διείσδυσης της UVA ή UVB ακτινοβολίας. Τέλος, υπάρχουν φωτοτοξικοί παράγοντες που απορροφούν ακτινοβολία από το ορατό φάσμα, όπως συμβαίνει με τις πορφυρίνες (Gould et al, 1995).



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΦΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΦΩΤΟΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

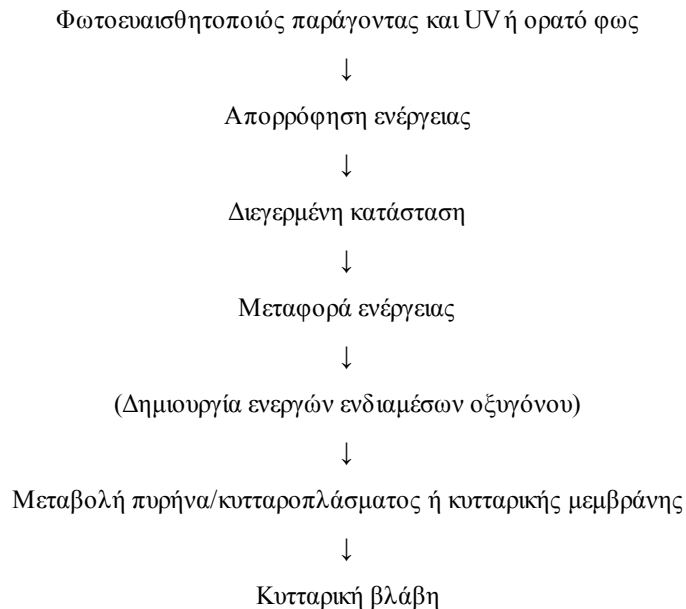
ΦΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Παθογένεια

Τα φάρμακα/χημικές ουσίες επάγουν τη φωτοτοξικότητα μέσω ενός μηχανισμού τριών ταυτοποιημένων βημάτων. Αρχικά, το φάρμακο ή ο ενεργός μεταβολίτης πρέπει να φτάσει σε βιώσιμα κύτταρα την επιδερμίδα, στη συνέχεια φως κατάλληλου μήκους κύματος πρέπει να διεισδύσει στο δέρμα και τέλος, φωτόνια πρέπει να απορροφηθούν από τη φωτοευαίσθητοποιημένη χημική ουσία. Αν και θεωρητικά θα έπρεπε όλοι οι ασθενείς που εκτίθενται σε επαρκείς ποσότητες ενός φωτοτοξικού φαρμάκου να εκδηλώνουν τα συμπτώματα της φωτοτοξικότητας ύστερα από κατάλληλη έκθεση σε φως, στην πράξη κάτι τέτοιο δεν ισχύει, καθώς η ανάπτυξη φωτοτοξικότητας επηρεάζεται από ιδιοσυγκρασιακούς (ιδιαιτερότητες απορρόφησης από το πεπτικό και κατανομή, μεταβολισμός, χρώμα δέρματος, πυκνότητα κεράτινης στιβάδας, κλπ) και περιβαλλοντικούς παράγοντες (υγρασία, θερμοκρασία, αέρας).

Κατά την αλληλεπίδραση του φωτός με τη φωτοευαίσθητοποιημένη ουσία στο δέρμα, ηλεκτρόνια της ουσίας διεγείρονται, δημιουργώντας ασταθείς διεγερμένες καταστάσεις. Η χημική δομή μιας ουσίας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο το αν αυτή θα προκαλέσει την επαγωγή φωτοευαισθησίας. Φαίνεται ότι οι χημικές δομές που ευνοούνται είναι αυτές που περιέχουν εναλλασσόμενους μονούς και διπλούς δεσμούς ή αλογονωμένους αρωματικούς δακτυλίους. Η ενέργεια που μεταφέρεται από αυτές τις χημικές ενώσεις, οδηγεί αυτά τα ασταθή μόρια πίσω στη θεμελιώδη κατάσταση. Αυτή η ενέργεια λοιπόν είναι υπεύθυνη για την καταστροφή των κυτταρικών μακρομορίων και οργανιλλίων, αλλά και για την γέννηση μεσολαβητών φλεγμονής.

Μηχανισμός φωτοτοξικών αντιδράσεων



Διάκριση φωτοτοξικών αντιδράσεων

Οι φωτοτοξικές αντιδράσεις διακρίνονται σε φωτοδυναμικές, οι οποίες εξαρτώνται από την παρουσία οξυγόνου και μη-φωτοδυναμικές, οι οποίες δεν εξαρτώνται από την παρουσία οξυγόνου. Οι φωτοδυναμικές χημικές ουσίες προκαλούν βλάβη στην τρίτη διεγερμένη κατάσταση, αντιδρώντας με το οξυγόνο και σχηματίζοντας ελεύθερες ρίζες (αντιδράσεις τύπου 1), είτε παράγοντας μονήρες οξυγόνο το οποίο οξειδώνει τα κυτταρικά συστατικά (αντιδράσεις τύπου 2). Παραδείγματα τέτοιων ενώσεων αποτελούν το ανθρακένιο και η αιματοπορφυρίνη. Οι μη-φωτοδυναμικές χημικές ουσίες προκαλούν βλάβη χωρίς την απαίτηση οξυγόνου (8-MOP, χλωροπρομαζίνη) (Gould et al, 1995).

Κυτταρικοί στόχοι των φωτοτοξινών

Οι κυτταρικοί στόχοι των φωτοτοξινών εξαρτώνται από τη βιοκατανομή τους. Οι φωτοτοξικοί παράγοντες που εφαρμόζονται τοπικά είναι περισσότερο πιθανό να πλήξουν τα κερατινοκύτταρα, καθώς συγκεντρώνονται σε αυτά σε μεγαλύτερο βαθμό. Οι χημικές ουσίες, από την άλλη, που χορηγούνται per os ή παρεντερικά πλήττουν κυρίως τα μαστοκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα του χορίου. Όσον αφορά τους υποκυττάριους στόχους, εκεί σημαντικό ρόλο παίζουν τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα η διαλυτότητα των λιπιδίων. Οι υδρόφιλες ουσίες καταστρέφουν την κυτταρική μεμβράνη, ενώ οι υδρόφοβες, διαχέονται στο κύτταρο και καταστρέφουν τα συστατικά του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα. Σε αυτή την περίπτωση, η βλάβη είναι αποτέλεσμα της δημιουργίας ομοιοπολικών δεσμών ανάμεσα στη διεγερμένη κατάσταση των φωτοτοξινών και των στόχων τους (8-MOP) ή κάποιου σταθερού φωτοπροϊόντος που είναι τοξικό για κάποιους στόχους (χλωροπρομαζίνη).

Μελέτες που αφορούν τη φωτοευαισθητοποίηση της πορφυρίνης, μιας ουσίας που χρησιμοποιείται ως παράγοντας φωτοευαισθητοποίησης στη φωτοδυναμική θεραπεία συμπαγών όγκων, μας δίνουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς με τους οποίους οι φωτοευαίσθητες χημικές ουσίες οδηγούν στην παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής. Βάση της φωτοδυναμικής θεραπείας αποτελεί η ικανότητα συγκεκριμένων φωτοευαίσθητων ουσιών να εγκαθίστανται στους όγκους. Η ακτινοβολία του όγκου με μήκη κύματος της ορατής ακτινοβολίας που απορροφάται από τις φωτοευαίσθητες ουσίες που χρησιμοποιούνται οδηγεί στην εξάλειψη ή μείωση του όγκου. Η μέθοδος αυτή, η οποία εφαρμόζεται ήδη σε διάφορες χώρες (Καναδάς, Ιαπωνία, Ολλανδία) για την αντιμετώπιση του καρκίνου και βρίσκεται σε επίπεδο κλινικών δοκιμών στις ΗΠΑ, είναι καλά ανεκτή και φείδεται σημαντικών παρενεργειών, αν και έχει παρατηρηθεί παρατεταμένη φωτοευαισθησία από τη χρήση μιας συνθετικής πορφυρίνης (Photofrin-II), ως φωτοευαισθητοποιητή. Ένας τύπος μεσολαβητών φλεγμονής που παράγονται από το συνδυασμό πορφυρινών-φωτός είναι τα ενεργά ενδιάμεσα οξυγόνου, με το ανιόν υδροξυλίου ($-OH^-$) να αποτελεί το κύριο παράγωγο οξυγόνου που προκαλεί τη δερματική απάντηση φωτοευαισθησίας. Έχει παρατηρηθεί αναστολή της παραγωγής των ενεργών ενδιάμεσων οξυγόνου και κατ'επέκταση της εκδήλωσης της φωτοευαισθησίας στα ζώα, με

χρήση φαρμακολογικών παραγόντων-αναστολέων όπως η αλλοπουρινόλη και η βεραπαμίλη που δρουν μέσω της οδού της οξειδάσης της ζανθίνης.

Εκτός από τη δημιουργία των ενεργών ριζών οξυγόνου, ο συνδυασμός πορφυρινών και φωτός είναι επίσης υπεύθυνος για την απελευθέρωση αγγειοδραστικών αμινών (ισταμίνη, σεροτονίνη) από τα μαστοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, οι οποίες συμβάλλουν επίσης στην παθογένεια της οξείας φωτοευαισθητοποιού απάντησης. Τέλος, οι προφυρίνες μπορούν να διεγείρουν την απελευθέρωση εικοσανοειδών παραγώγων (προσταγλανδίνες, λευκοτριένια) που αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης. Η δράση τους συνίσταται στην ενίσχυση της δραστηριότητας της ισταμίνης, της σεροτονίνης και της βραδυκινίνης, μέσω της αγγειοσυστολής και αγγειοδιαστολής που προκαλούν. Επιπλέον, η βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη που προκαλεί η συνδυασμένη δράση πορφυρινών-φωτός οδηγεί στην εισροή ασβεστίου μέσα στο κύτταρο, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση A2, ένα υπεύθυνο ένζυμο για την παραγωγή των εικοσανοειδών (Gould et al, 1995).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιορίζονται αποκλειστικά στις περιοχές του σώματος που είναι εκτεθειμένες στο φως: πρόσωπο, εμπρόσθιο V του λαιμού, η αυχενική περιοχή, τα χέρια, οι εκτατικές επιφάνειες των αντιβραχίων και τα πρόσθια τμημάτων των ποδιών. Η οριοθέτηση ανάμεσα στις περιοχές που εκτίθενται στο φως και επομένως εμφανίζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά της φωτοτοξικότητας και σε αυτές που δεν εκτίθενται είναι σαφής και απότομη. Εξαιρέση αποτελούν, συχνά, τα άνω βλέφαρα, η περιοχή πίσω από τα αυτιά, το τριχωτό της κεφαλής, οι πτυχές των άκρων, οι παλάμες και τα πέλματα. Η αντίδραση μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά την έκθεση στην ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος και ομοιάζει με ηλιακό έκθεση στο φως. Οι αντιδράσεις σε μερικά φωτοτοξικά φάρμακα, όπως τα ψωραλένια και το έγκανμα και χαρακτηρίζεται από καυστική, επώδυνη αίσθηση, ερύθημα και οίδημα. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει σχηματισμός φυσαλίδων και απολέπιση. Καθυστερημένες αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν μερικές φορές, 8-24 ώρες μετά την έκθεση στο φως. Οι αντιδράσεις σε κάποιες ουσίες, όπως το έλαιο περγαμόντου, χαρακτηρίζονται από έντονη υπέρχρωση (Santoianni and Procaccini, 2005). Αυτή μπορεί να επιμείνει για αρκετούς μήνες μετά την οξεία αντίδραση. Σε κάποιες περιπτώσεις, η υπερμελάγχρωση μπορεί να είναι το κύριο εύρημα της φωτοτοξικής αντίδρασης, αφού το ερύθημα μπορεί να είναι αρκετά ήπιο ώστε να παρατηρηθεί (Gould et al, 1995). Η έντονη αυτή υπέρχρωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε της επαγωγής του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των μελανοκυττάρων (π.χ. ψωραλένια), είτε της εναπόθεσης του φαρμάκου ή των φωτοπροϊόντων του στο δέρμα (π.χ. αμιοδαρόνη, χλωροπρομαζίνη, δεσιπραμίνη, άργυρος) (Gould et al, 1995).

Ειδικές μορφές φαρμακευτικής φωτοτοξικότητας

Εκτός από την κλινική εικόνα ηλιακού εγκαύματος και την υπερμελάγχρωση, η φωτοτοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί και με άλλες πιο ειδικές μορφές, όπως η φωτοονυχόλυση και η ψευδοπορφυρία.

Φωτοονυχόλυση: Πρόκειται για δυστροφία της επιφάνειας του όνυχα υπό τη συνδυαστική δράση ενός φωτοευαίσθητου φαρμάκου και φωτός. Χαρακτηρίζεται από το διαχωρισμό της άπω επιφάνειας του νυχιού από τη βάση του. Έχει παρατηρηθεί με τις τετρακυκλίνες, τα ψωραλένια, τη χλωραμφενικόλη, τη μερκαπτοπουρίνη, τις φθοροκινολόνες, η βενοξαπροφαίνη, τα αντισυλληπτικά, το χλωραζεπικό κάλιο και την κινίνη (Gould et al, 1995). Ωστόσο, κύρια αιτία της φωτοονυχόλυσης, όπως διαφαίνεται από διάφορες μελέτες, είναι η δοξυκυκλίνη (Stein and Scheinfeld, 2007). Οι Baran et al. πρότειναν τρεις κλινικές υποκατηγορίες της φωτοονυχόλυσης. Η τύπου I φωτοονυχόλυση έδειξε μία κοίλη διάκριση του όνυχα από τη βάση του, όμοια με μισοφέγγαρο, η τύπου II είχε μία κυρτή διάκριση και οδοντωτή διάνοιξη και η τύπου III παρουσίαζε αλλαγές στο κέντρο, χωρίς σύνδεση με το εξωτερικό πλαίσιο (Stein and Scheinfeld, 2007).

Η φωτοονυχόλυση εμφανίζεται συνήθως πάνω από δύο εβδομάδες μετά την έκθεση στο εμπλεκόμενο φάρμακο, συχνά μετά από την τυπική εκδήλωση της δερματικής φωτοτοξικότητας. Η απάντηση στο πώς συνδέεται το νύχι με την εκδήλωση της φωτοτοξικότητας, δίδεται κυρίως από το γεγονός ότι το νύχι λειτουργεί ως κυρτός φακός, συγκεντρώνοντας την ακτινοβολία. Επιπρόσθετα, στο νύχι υπάρχει μικρή ποσότητα μελανίνης και κατ' επέκταση μικρή προστασία από το φως. Μία τρίτη εξήγηση αποτελεί η έλλειψη σμηγματογόνων αδένων στο νύχι και επομένως η έλλειψη λιπιδίων που θα μπορούσαν να περιορίσουν τη μεταβίβαση της ακτινοβολίας. Τέλος, είναι πιθανό η UVA ακτινοβολία να διεισδύει ευκολότερα από τα νύχια σε σύγκριση με το δέρμα. Εκτός από τη φωτοονυχόλυση έχει περιγραφεί φωτοευαίσθητη υπέρχρωση νυχιού σε συνδυασμό με υδροκινόνη και λευκαντικές κρέμες (Gould et al, 1995).

Ψευδοπορφυρία: Αποτελεί εκδήλωση της φαρμακευτικής φωτοτοξικότητας η οποία ομοιάζει κλινικά και ιστοπαθολογικά με την όψιμη δερματική πορφυρία (PCT, porphyria cutanea tarda). Διαφέρει από τις κληρονομικές μορφές πορφυρίας στο ότι αυτή δε σχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα πορφυρίνης ή ανωμαλίες στο μεταβολισμό της πορφυρίνης. Στα φάρμακα που εμπλέκονται στην εκδήλωσή της περιλαμβάνονται η ναπροξένη, το ναλιδικό οξύ, οι τετρακυκλίνες, οι σουλφονυλουρίες, η φουροσεμίδη, η δαψόνη, η πυριδοξίνη, η βενοξαπροφαίνη, το τιαπροφαϊνικό οξύ και η αμιοδαρόνη. Στη βιβλιογραφία υπάρχει αναφορά για επαγωγή της σε δύο παιδιά από λήψη ερυθροποιητίνης και μία περίπτωση σε ενήλικα από ετρετινάτη (Gould et al, 1995). Η νόσος χαρακτηρίζεται από φωτοεπαγόμενες πομφόλυγες, αυξημένη δερματική ευθραυστότητα, δημιουργία μωλώπων εύκολα και φυσαλιδοποίηση που ακολουθούνται από μικρές επίπεδες υποχρωματισμένες ουλές σε περιοχές λύσης της συνέχειας του δέρματος. Η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται με διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αν και η πλήρης αποκατάσταση του δέρματος μπορεί να καθυστερήσει από εβδομάδες έως μήνες.

ΦΩΤΟΑΛΛΕΡΓΙΑ

Παθογένεια

Οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις αποτελούν ειδικό τύπο υπερευαισθησίας με τη μεσολάβηση κυττάρων στην οποία απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημιουργία ενός φωτοαντιγόνου είναι η ύπαρξη ακτινοβολίας. Η ακτινοβολία αυτή μετατρέπει το φάρμακο που βρίσκεται στο χόριο σε ένα φωτοενεργό παράγοντα, ικανό να ξεκινήσει μία ανοσολογική απάντηση (αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV) (Stein and Scheinfeld, 2007).

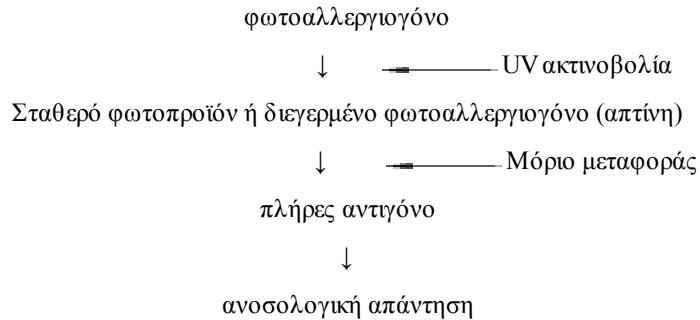
Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών.

* Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, το φάρμακο αντιδρώντας συνήθως με τη UVA ακτινοβολία, σχηματίζει σταθερά φωτοπροϊόντα. Ένα από αυτά λειτουργεί ως απτίνη, η οποία συνδέεται με μία πρωτεΐνη προκειμένου να σχηματίσει το πλήρες αντιγόνο και να προκαλέσει την ανοσολογική απάντηση. Παράδειγμα φαρμάκου που επάγει φωτοαλλεργική αντίδραση μέσω αυτού του μηχανισμού αποτελεί το σουλφανιλαμίδιο.

* Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό, το φάρμακο μετά την απορρόφηση του φωτός μεταβαίνει σε μία διεγερμένη κατάσταση, χωρίς το σχηματισμό ενδιάμεσου σταθερού φωτοπροϊόντος. Όταν το μόριο επιστρέψει στη θεμελιώδη κατάσταση, απελευθερώνεται ενέργεια, διευκολύνοντας τη σύζευξη με μία πρωτεΐνη. Το πλήρες αντιγόνο είναι πλέον έτοιμο να ξεκινήσει την ανοσολογική αντίδραση. Παραδείγματα αυτού του μηχανισμού είναι η χλωροπρομαζίνη, το π-αμινοβενζοϊκό οξύ και τα αλογονωμένα σαλικυλανίδια, τα οποία μπορούν να συζευχθούν με πρωτεΐνη όπως η αλβουμίνη (Gould et al, 1995).

Μετά το σχηματισμό του πλήρους αντιγόνου είτε με τον ένα είτε με τον άλλο μηχανισμό, η παθογένεια ταυτίζεται με την αλλεργική δερματίτιδα από επαφή (ΑΔΑΕ). Η ΑΔΑΕ εκδηλώνεται μέσω ενός επιβραδυνόμενου ή κυτταρικού τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας (ανοσολογική αντίδραση τύπου Coombs IV) (Αϊβαλιώτης, 2013). Πιο συγκεκριμένα τα μόρια του εκάστοτε αντιγόνου-αλλεργιογόνου που βρίσκονται στην επιδερμίδα, προσκολλώνται σε “δενδριτικά” κύτταρα Langerhans. Τα μόρια του αντιγόνου, λοιπόν, μεταφέρονται από τα κύτταρα Langerhans μέσω μικρών λεμφαγγείων, προκειμένου να “παρουσιαστούν” σε επιχώριους λεμφοδένες, Εκεί, κάποια “μη ευαισθητοποιημένα” Th- λεμφοκύτταρα “γνωρίζονται” για πρώτη φορά με το αντιγόνο και αποκτούν μνήμη (δημιουργία “ευαισθητοποιημένων Th-λεμφοκυττάρων”). Σε επόμενη επαφή των κυττάρων αυτών με το ίδιο αντιγόνο, τα κύτταρα το αναγνωρίζουν και επιστρατεύονται εναντίον του (ανοσολογική αντίδραση τύπου IV κατά Coombs).

Μηχανισμός φωτοαλλεργικών αντιδράσεων



Κλινικά χαρακτηριστικά

Η φωτοαλλεργία μπορεί να συμβεί σε ασθενείς κάθε ηλικίας, αν και το ποσοστό των ανδρών που την εκδηλώνουν είναι μεγαλύτερο από αυτό των γυναικών, ενδεχομένως επειδή εκτίθενται σε μεγαλύτερο βαθμό στους παράγοντες που την προκαλούν (Gould et al, 1995). Η κλινική εικόνα της φαρμακευτικής φωτοαλλεργίας ομοιάζει με έκζεμα. Χαρακτηρίζεται από δέρμα ερυθματώδες, ξηρό και με απολέπιση, χωρίς να αποκλείεται η εκροή ορού ή/και ο σχηματισμός φυσαλίδων (Αϊβαλιώτης, 2013). Οι αντιδράσεις αυτές εντοπίζονται συνήθως στις εκτεθειμένες στο φως περιοχές του σώματος, αλλά αν δεν αρχίσει έγκαιρα η θεραπεία ή δεν απομακρυνθεί το φωτοαλλεργιογόνο, οι βλάβες μπορούν να γενικευθούν και στις περιοχές που δεν έχουν εκτεθεί στο φως. Σε συνεχιζόμενη έκθεση είναι πιθανό να εκδηλωθεί μία υποξεία ή χρόνια φάση, όπου κυριαρχούν το ερύθημα, η δημιουργία ουλών και η λειχηνοποίηση. Είναι πιθανό να αναπτυχθεί χρόνια φωτοδερματοπάθεια, παρά την απομάκρυνση του βλαπτικού παράγοντα ή/και του φωτός, με τα συμπτώματα να επιμένουν (PLR, persistent light reaction) (Gould et al, 1995). Αυτή η κατάσταση στην οποία μπορεί να καταλήξει η φωτοαλλεργική αντίδραση ονομάζεται χρόνια ακτινική δερματίτιδα και δε θεωρείται πλέον φαρμακευτική αντίδραση. Συμβαίνει κυρίως σε άντρες μεγαλύτερης ηλικίας και συνίσταται ως μία επίμονη δερματίτιδα εκζεματικού τύπου στις πρώην ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του δέρματος, παρά την απουσία γνωστής φωτοευαισθητοποιού ουσίας. Η φαρμακευτική φωτοαλλεργία αφορά κυρίως τοπικώς εφαρμοζόμενες ουσίες, με τις περιπτώσεις πρόκλησής της από συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα να είναι σπανιότερες (Kerr and Ferguson, 2010).

Ειδικές μορφές φαρμακευτικής φωτοαλλεργίας

Αντίδραση τύπου ομαλού λειχήνα: Η αντίδραση αυτή αποτελεί ειδική μορφή της φαρμακευτικής φωτοαλλεργίας, η οποία έχει κυρίως λειχηνοειδή και όχι εκζεματικό χαρακτήρα.

Χαρακτηρίζεται από ερυθρο-ιώδεις, επίπεδες και συνήθως πολύ κνησμώδεις βλατίδες, με σαφή όρια, που συνοδεύονται από διαβρώσεις και έλκη (δίκτυο του Wickham). Φωτοευαίσθητες φαρμακευτικές ουσίες που δυνητικά προκαλούν αυτόν τον τύπο ομαλού λειχήνα είναι οι εξής: τα θειαζιδικά διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), η δεμεκλοκυκλίνη, η εναλαπρίλη, η κινίνη, η κινιδίνη, η χλωροκίνη, η υδροξυχλωροκίνη (Stein and Scheinfeld, 2007), οι φαινοθειαζίνες (θειοριδαζίνη) αλλά και κάποια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ιβουπροφαίνη). Η αντίδραση αυτή παρουσιάζεται συχνότερα στις γεωγραφικές εκείνες περιοχές που δέχονται μεγαλύτερα ποσά ηλιακής ακτινοβολίας (Gould et al, 1995). Επίσης, η κατάσταση αυτή είναι πανομοιότυπη από ιστολογικής άποψης με τον ιδιοπαθούς αιτιολογίας ομαλό λειχήνα με λεμφοκυτταρική διήθηση και εκφυλισμό της βασικής στιβάδας. Η φωτοαλλεργική αντίδραση τύπου ομαλού λειχήνα θα πρέπει να διαχωρίζεται από τον φωτοεπιδεινούμενο ομαλό λειχήνα (lichen planus actinicus). Ο τελευταίος εμφανίζεται συχνότερα στην Εγγύς Ανατολή, προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, μετριάζεται το χειμώνα, είναι περισσότερο συχνός σε παιδιά και νέους ενήλικες και σπανίως συνδέεται με κνησμό. Το κύριο διαγνωστικό στοιχείο που ξεχωρίζει τον φαρμακευτικά επαγόμενο ομαλό λειχήνα από τον ιδιοπαθή και φωτοεπιδεινούμενο είναι η απουσία της συμμετοχής του βλεννογόνου του στόματος στις προσβεβλημένες περιοχές. Το εξάνθημα σε γενικές γραμμές υποχωρεί με τη διακοπή του εμπλεκόμενου φαρμάκου.

Επίμονη αντίδραση στο φως: Αν και οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις είναι σε γενικές γραμμές παροδικές και υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου που τις προκαλούν, εξαίρεση αποτελεί το φαινόμενο της επίμονης αντίδρασης στο φως (PLR, persistent light reaction). Πρόκειται για μία χρόνια φωτοδερματοπάθεια που ξεκινά ως φωτοαλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Ωστόσο, παρά την απομάκρυνση του φαρμάκου η φωτοευαίσθητη δερματίτιδα επιμένει, με έξαρση της νόσου μετά από έκθεση στο φως. Ο όρος “επίμονη αντίδραση στο φως” επινοήθηκε αρχικά από τον Wilkinson το 1962 και αναφερόταν σε ασθενείς που παρουσίαζαν μη φυσιολογική ευαισθησία σε μήκη κύματος της UV ακτινοβολίας που επέμενε για πολλούς μήνες έως και χρόνια, παρά τη διακοπή χρήσης σαπουνιών που περιείχαν αλογονωμένα σαλκυκλανίδια (Kerr and Ferguson, 2010). Άλλα χαρακτηριστικά στοιχεία είναι η αλλαγή των ζωνών μήκους κύματος που παράγουν τις κλινικές εκδηλώσεις και συμπεριλαμβάνουν τη UVB ακτινοβολία και σε ορισμένες περιπτώσεις και το ορατό φως (μήκη κύματος που δεν απορροφώνται από το αρχικό φωτοευαίσθητο φάρμακο), όπως επίσης η εξάπλωση της νόσου σε όλα τα εκτεθειμένα μέρη του σώματος και αν είναι σοβαρή, ακόμα και στις μη εκτεθειμένες περιοχές του σώματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αρχική έκθεση στη φωτοευαίσθητη ουσία έγινε μέσω εξωτερικής επαφής και με per os ή παρεντερική λήψη. Ασθενείς με ήπια PLR μπορεί να μην έχουν επίγνωση της ευαισθησίας τους στο φως και η κατάστασή τους ομοιάζει με αυτή της χρόνιας ατοπικής δερματίτιδας ή της ληγεινοειδούς αντίδρασης επαγόμενης από φάρμακο. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκονται στην πρόκληση της PLR, συμπεριλαμβανομένων της

χλωροπρομαζίνης, κινδοξίνης, κινίνης, εποξειδικών ρητίνων και της δεμεκλοκυκλίνης. Ωστόσο, οι κυριότεροι είναι τα αλογωνομένα σαλκυκλανίδια και το musk ambrette. Μερικοί ασθενείς με PLR εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά με τη χρόνια ακτινική δερματίτιδα (εκζεματοποιημένο εξάνθημα σε φωτοεκτεθειμένα σημεία, ερυθροδερμία, διηθημένες βλάβες (Στρατήγος, 2009).

Ο μηχανισμός της PLR είναι άγνωστος, ωστόσο τα λιγοστά στοιχεία καταδεικνύουν τις πρωτεΐνες σύζευξης ως πιθανή αιτία της αντίδρασης αυτής. Έχουν προταθεί δύο θεωρίες για την παθογένεση της PLR. Η πρώτη εικάζει ότι η παραμονή μικρών ποσοτήτων του φωτοαλλεργιογόνου στο δέρμα μπορεί να οδηγήει στην εκδήλωση της νόσου. Επαναλαμβανόμενη έκθεση στο φως θα μπορούσε να προκαλέσει παρόξυνση της νόσου. Η ερμηνεία αυτή αποτυγχάνει να εξηγήσει τη διεύρυνση του φάσματος δράσης, ώστε να περιλαμβάνει μήκη κύματος της UVB και ορατής ακτινοβολίας αλλά και την εξάπλωση της νόσου σε περιοχές του δέρματος που δεν εκτέθηκαν ποτέ στο φωτοαλλεργιογόνο. Η δεύτερη πιθανή θεωρία, κάνει λόγο για το συνδυασμό του φωτοαλλεργιογόνου εξ επαφής με το φως, ο οποίος μπορεί να τροποποιήσει μία πρωτεΐνη μεταφοράς (π.χ. αλβουμίνη) ή κάποιο άλλο συστατικό του δέρματος με τέτοιο τρόπο ώστε να το καταστήσει ανοσογόνο. Αν η υπόθεση αυτή αληθεύει τότε η ανοσολογική απάντηση κατευθύνεται εναντίον των συστατικών του δέρματος, τα οποία μεταβάλλουν τη βιοχημική τους φύση μετά την έκθεση στο φως (Gould et al, 1995).



Εκδήλωση φαρμακευτικής φωτοτοξικότητας



Εκδήλωση φαρμακευτικής φωτοαλλεργίας

ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Τελαγγειεκτασίες ως αποτέλεσμα της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας

Οι τελαγγειεκτασίες ή ευρυαγγείες είναι διασταλμένα δερματικά αιμοφόρα αγγεία και αποτελούν ένα από τα συχνότερα αισθητικά προβλήματα. Διάφοροι προδιαθεσιακοί παράγοντες είναι η κληρονομικότητα και οι ορμονικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παρατεταμένη ορθοστασία, η έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα και η παχυσαρκία μπορούν να επιβαρύνουν την κατάσταση. Εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα σε περιοχές χρόνιας ακτινικής βλάβης κυρίως σε άτομα με τριχοφυία, καθώς και σε ιδιοπαθείς φωτοευαίσθητες διαταραχές όπως η ροδόχρους νόσος, ο ερυθματώδης λύκος και η δερματομυοσίτιδα. Ακόμα, συγκεκριμένα φωτοευαίσθητα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αυτά τα επιφανειακά αγγεία στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, όπως η αμλοδιπίνη και η νιφεδιπίνη. Τα φάρμακα αυτά συνδέθηκαν τόσο άμεσα με 82 περιπτώσεις βορειοευρωπαίων που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού και παρουσίασαν φωτοευαίσθητες βλάβες στο πρόσωπο και τελαγγειεκτασίες, ώστε να θεωρηθούν οι αναστολές διαύλων ασβεστίου ως αιτία φωτοξικότητας και τελαγγειεκτασιών. Τέλος, έχει αναφερθεί μία περίπτωση εμφάνισης τελαγγειεκτασιών με τη λήψη κεφοταξίμης (Stein and Scheinfeld, 2007).

Πρόκληση ή επιδείνωση νόσων

Συγκεκριμένες χημικές ουσίες και φάρμακα δύνανται να οδηγήσουν στην πρόκληση ή επιδείνωση διαταραχών στις οποίες η φωτοευαισθησία αποτελεί εξέχουσα συνιστώσα. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο φωτοεπαγόμενος ερυθματώδης λύκος, η πορφυρία και η πελλάγρα.

1. Ερυθματώδης λύκος

Ο ερυθματώδης λύκος μπορεί να εκδηλωθεί με τρεις διαφορετικές μορφές: συστηματικός, υποξύς και δισκοειδής. Από τους τρεις αυτούς τύπους, ο υποξής δερματικός τύπος (SCLE subacute cutaneous lupus erythematosus) είναι αυτός που σχετίζεται συχνότερα με δερματική φωτοευαισθησία. Εμφανίζεται συνήθως στους ώμους, στις εκτατικές επιφάνειες των χεριών, τον άνω θώρακα, στο άνω μέρος της πλάτης και το λαιμό, ως συμμετρικές, διαδομένες, επιφανειακές, μη ουλώδεις βλάβες που σχετίζονται με ήπια συστηματική νόσο. Οι βλάβες αυτές ξεκινούν αρχικά ως μικρές, ερυθματώδεις, φολιδωτές βλατίδες ή πλάκες και εξελίσσονται σε ψωριασόμορφες ή δακτυλοειδείς πλάκες. Μετά την υποχώρησή τους, οι βλάβες καταλείπουν υπομελάγχρωση και τελαγγειεκτασίες. Ο τραυματισμός των βασικών κερατινοκυττάρων μπορεί να επιφέρει αποχωρισμό επιδερμίδας-χορίου. Αρκετά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση συνδρόμων σχετικών του ερυθματώδους λύκου, ωστόσο σπανίως αυτό

επιτυγχάνεται μέσω κάποιου μηχανισμού φωτοευαισθησίας. Σαφείς αναφορές υπάρχουν μόνο για το υδροχλωροθειαζίδιο και τη γκριζεοφουλβίνη. Προσφάτως, παρατηρήθηκε επαγωγή βλαβών (τύπου SCLE) σε ασθενή με σύνδρομο Sjogren που λάμβανε πιροξικάμη. Στις περισσότερες περιπτώσεις με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, υπάρχει υποχώρηση των συμπτωμάτων (Gould et al, 1995).

2. Πορφυρία

Η νόσος συνδέεται με αυξημένη παραγωγή πορφυρίνης, συνήθως εξαιτίας κάποιας κληρονομικής ανεπάρκειας σε ένα από τα ένζυμα της βιοσυνθετικής οδού της αίμης. Μετά τη φωτοδιέγερση αυτές οι υψηλής ενέργειας πορφυρίνες προκαλούν αλλαγές στα κυτταρικά συστατικά μέσω μεταφοράς ενέργειας, με αποτέλεσμα τις δερματικές εκδηλώσεις. Διάφορες μορφές πορφυριών που σχετίζονται με τη διαδικασία που περιγράφηκε είναι η ερυθροποιητική πορφυρία και η κληρονομική κοπροπορφυρία, ενώ μονάχα η όψιμη δερματική πορφυρία (PCT) προκαλείται συχνότερα από κάποιον εξωγενή παράγοντα. Σε αντίθεση με τη ψευδοπορφυρία, εδώ έχουμε μία πραγματική παρέκκλιση στη σύνθεση της πορφυρίνης με επακόλουθη αύξησή της στα ούρα, τα κόπρανα και το πλάσμα του αίματος. Η όψιμη δερματική πορφυρία είναι μία ετερογενής διαταραχή που μπορεί να είναι είτε κληρονομική είτε επίκτητη. Από τους τρεις τύπους με τους οποίους εκδηλώνεται, ο τύπου I, αφορά τα $\frac{3}{4}$ των περιπτώσεων και συσχετίζεται με λοίμωξη από τον HCV και τον HIV. Όπως είδαμε, η όψιμη δερματική πορφυρία λαμβάνει χώρα μετά τη διατάραξη του βιοσυνθετικού μονοπατιού από κάποιον εξωγενή παράγοντα. Οι πλέον συνηθισμένοι είναι το αλκοόλ και τα οιστρογόνα (σε ποσοστό άνω του 80%) αλλά και οι πολυχλωριωμένοι υδρογονάνθρακες ή άλλοι παράγοντες που οδηγούν σε χρόνια ηπατική βλάβη. Στις κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται εξαιρετική ευθραυστότητα με σχηματισμό φυσαλιδωτών διαβρώσεων που οδηγούν σε αλλαγή του χρώματος και ατροφία, ενώ μπορούν να συνυπάρχουν περικογχική υπέρχρωση, υπερτρίχωση, φωτοονυχόλυση (Gould et al, 1995). Παρ' ότι η κληρονομική κοπροπορφυρία συνδέεται με φωτοευαισθησία μόνο στο 20% των ασθενών, μία πρόσφατη έρευνα περιγράφει οξεία κοπροπορφυρία σχετιζόμενη με φωτοευαισθησία που προκλήθηκε από το ανδρογόνο/αναβολικό μεθανδροστενολόνη. Η διαταραχή υποχώρησε μετά τη διακοπή του φαρμάκου (Gould et al, 1995).

3. Πελάγρα (Pelle agra - Τραχύ δέρμα)

Η πελάγρα προκαλείται από την ανεπάρκεια της νιασίνης (βιταμίνη B3) και της πρόδρομης τρυπτοφάνης και παρατηρείται συνήθως σε άτομα με μειωμένη πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης. Η έλλειψη νιασίνης και τρυπτοφάνης έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη των συνενζύμων νουκλεοτιδική διφωσφοπυριδίνη και νουκλεοτιδική τρισφωροπυριδίνη, τα οποία είναι απαραίτητα για τη μεταφορά ενέργειας και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Η έλλειψη αυτή προκαλεί, επομένως, την αναστολή της επιδιόρθωσης της κυτταρικής βλάβης, επηρεάζοντας κυρίως τους ιστούς με υψηλή λειτουργικότητα όπως το δέρμα και ο γαστρεντερικός σωλήνας αλλά και ιστούς με

υψηλές απαιτήσεις σε ενέργεια, όπως ο εγκέφαλος. Η νόσος σχετίζεται δευτερευόντως με την έλλειψη των συνενζύμων I και II, ο ρόλος των οποίων είναι η επιδιόρθωση των δερματικών βλαβών από τη UV- ακτινοβολία. Η κλινική εικόνα της πελάγρας περιλαμβάνει, λοιπόν, θεαματικές δερματικές αλλοιώσεις που συνοδεύονται συχνά από γαστρεντερικές και νευρολογικές διαταραχές (διαρροϊκό σύνδρομο, άνοια, Κατσάμπας). Η δερματίτιδα εκδηλώνεται συνήθως με ερυθρότητα, υπερμελάγχρωση, σχηματισμό ουλών, με επακόλουθη απολέπιση στις εκτεθειμένες περιοχές. Φάρμακα που εμπλέκονται σε αυτό το μηχανισμό είναι η ισονιαζίδη, η 6-μερκαπτοπουρίνη και η 5-φθοριοουρακίλη, αφού και τα τρία μπορούν να αναστείλουν τη σύνθεση των συνενζύμων που αναφέρθηκαν, με διαφορετικό μηχανισμό το καθένα. Πρόσφατες μελέτες συνδέουν την εμφάνιση πελάγρας με τη θεραπεία φαινοτοΐνης, αιθοσουξιμίδης και βαλπροϊκού οξέος, σε συνδυασμό με δίαιτα φτωχή σε κρέας. Έχει καταγραφεί μία ακόμα περίπτωση δερματικής πελάγρας σε ασθενή με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος (Gould et al, 1995).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε γενικές γραμμές η διερεύνηση των φωτοδερματοπαθειών είναι δύσκολη. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι συχνά το εξάνθημα δεν υφίσταται κατά την κλινική εξέταση, μπορεί να συνυπάρχουν άνω της μίας φωτοδερματοπάθειας και επιπρόσθετα απαιτείται χρόνος, εξοπλισμός, προσωπικό, για τη μακρά διαδικασία λήψης ιστορικού και τη διεξαγωγή των ιστολογικών και βιοχημικών εξετάσεων αποκλεισμού. Πρώτος στόχος του ασθενούς που παραπέμπεται για έλεγχο φωτοευαισθησίας είναι ο προσδιορισμός εάν πράγματι τα συμπτώματα επάγονται ή επιδεινώνονται από τον ήλιο. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την αερογενή δερματίτιδα και την αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής. Μετά την επιβεβαιωμένη διάγνωση φωτοευαισθησίας, το επόμενο βήμα είναι ο καθορισμός του τύπου της φωτοδερματοπάθειας και η αιτία της, προκειμένου να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία και να ενημερωθεί ο ασθενής για την πρόγνωση της νόσου (Αντωνίου και Κοσμαδάκη, 2006). Ο χειρισμός ασθενούς με φωτοευαισθησία περιλαμβάνει λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση με τη χρήση κατάλληλων φωτοτέστ (τεστ με μονοχρωμάτορα ή τεστ πρόκλησης βλαβών με ηλιακό μιμητή), photopatch tests, ιστολογική εξέταση βιοψίας δέρματος και άμεσο ανοσοφθορισμό, τίτλο αντισωμάτων ANA και ENA, ώστε να αποκλειστούν ανοσολογικές παθήσεις (όπως ο ΣΕΛ), μεταβολικές νόσοι (πορφυρίες) και καταστάσεις ανώμαλης διόρθωσης του DNA.

Φυσική εξέταση του δέρματος

Όσον αφορά τη φυσική εξέταση, αυτή εστιάζει κυρίως τις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, όπως το πρόσωπο, το V του λαιμού, τους ώμους και τα χέρια. Οι φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις γενικά δεν παρατηρούνται στις μη ηλιοεκτεθειμένες περιοχές και ιδίως στην περιγενετική περιοχή και το στήθος (για τις γυναίκες). Επίσης, δεν πλήττονται περιοχές όπως το πηγούνι, κάτω από τα χείλη, πίσω από τα αυτιά, καθώς αυτές προστατεύονται από την ηλιακή ακτινοβολία (Drucker and Rosen, 2011). Τα φωτοεπαγόμενα φαρμακευτικά εξανθήματα μπορούν να πάρουν πολλές διαφορετικές μορφές. Η μορφολογία των βλαβών δεν είναι παθογνωμονική, βοηθά εντούτοις στη διαφορική διάγνωση. Η φωτοαλλεργία, ως γνωστόν, ομοιάζει με την αλλεργική δερματίτιδα από επαφή και εκδηλώνεται ως κνησμώδες, εκζεματικό εξάνθημα, η φωτοτοξικότητα παρουσιάζεται ως βαρύ ηλιακό έγκαυμα, με συρρέον ερύθημα και ενίοτε ανάπτυξη πομφόλυγων. Άλλες εκδηλώσεις φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας περιλαμβάνουν λειχηνοειδή εξανθήματα, ονυχόλυση, υπερμελάγχρωση, τελαγγειεκτασίες (ευρυαγγείες), ψευδοπορφυρία αλλά και επιδείνωση πελάγρας και ερυθματώδους λύκου.

Ιστορικό

Στη συνέχεια, απαιτείται η λήψη λεπτομερέστατου ιστορικού, με εξαντλητική περιγραφή των

εξανθημάτων και της σχέσης τους με την έκθεση, προκειμένου να αξιολογηθεί με σαφή τρόπο ο αιτιολογικός ρόλος της ηλιακής ακτινοβολίας. Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός, ότι η διάγνωση, καθώς και το φάσμα δράσης, μπορεί ενίοτε να διαμορφωθεί μόνο από το καταγεγραμμένο ιστορικό. Το ιστορικό, λοιπόν, είναι χρήσιμο για την εκτίμηση της λανθάνουσας περιόδου μεταξύ της έκθεσης στο φως και της δερματικής αντίδρασης, της συστηματικής χρήσης ή τοπικής εφαρμογής ενός πιθανού φωτοευαισθητοποιητικού φαρμάκου και της ύπαρξης μελών της οικογένειας με νόσο φωτοευαιθησίας (Santoianni and Procaccini, 2005). Το τελευταίο είναι απαραίτητο, καθώς υπάρχουν κληρονομικές φωτοδερματοπάθειες οι οποίες μεταδίδονται με επικρατή ή υπολειπόμενο αυτοσωμικό τύπο ως αποτέλεσμα ενζυμικών μεταλλάξεων (Antonίου and Kosmadaki, 2006). Συνοψίζοντας, η λήψη ιστορικού περιλαμβάνει μεταξύ άλλων: τον τύπο δέρματος, την ηλικία έναρξης, το επάγγελμα, τα χόμπυ (π.χ. κηπουρική), τη χρονική περίοδο εμφάνισης αλλά και υποχώρησης του εξανθήματος, την πιθανή ανάπτυξη ανοχής, την πιθανή σύνδεση με έκθεση στον ήλιο και την ποσότητα έκθεσης, το χρονικό διάστημα έναρξης των συμπτωμάτων μετά την έκθεση, ιστορικό λήψης φαρμάκων και χρήσης τοπικών σκευασμάτων και αντηλιακών, το οικογενειακό ιστορικό.

Φωτοβιολογικός έλεγχος, φωτοεπιδερμικές δοκιμασίες και δοκιμασίες πρόκλησης βλαβών

Διάφορα *in vitro* test (Spielman et al, Traynor et al) μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των πιθανών φωτοευαίσθητων αντιδράσεων των φαρμάκων ή να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης τους σε συγκεκριμένο ασθενή, ωστόσο οι μέθοδοι αυτές αφορούν κυρίως φωτοτοξικές αντιδράσεις. Στην κλινική πρακτική, χρήσιμες δοκιμασίες για πιο αξιόπιστη διάγνωση αποτελούν ο φωτοβιολογικός έλεγχος (phototest) και οι φωτοεπιδερμικές δοκιμασίες (photopatch test). Ο φωτοβιολογικός έλεγχος διεξάγεται όταν υπάρχει υποψία φωτοτοξικότητας και πραγματοποιείται με ακτινοβολία του μη εκτεθειμένου δέρματος σε σταδιακά αυξανόμενα ποσά της UVB (από 5-100mJ/cm² ανάλογα με τον τύπο του δέρματος) και UVA (1-15J/cm²) ακτινοβολίας που προέρχεται από τεχνητές πηγές, αλλά και ορατού φωτός (Στρατήγος). Σκοπός είναι να προσδιοριστεί η ελάχιστη ερυθματώδης δόση για έναν ασθενή σε κάθε μήκος κύματος τόσο μετά από τη λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, όσο και χωρίς τη λήψη φαρμάκου. Ως **ελάχιστη ερυθματώδης δόση** (EEΔ, MED-minimal erythema dose) ορίζεται η ελάχιστη δόση ακτινοβολίας που είναι απαραίτητη για την πρόκληση πολύμορφου ερυθήματος στις εκτεθειμένες περιοχές του δέρματος. Στην περίπτωση που η EEΔ είναι χαμηλότερη ενώ ο ασθενής ελάμβανε το φάρμακο, ενισχύεται το σενάριο πιθανής φωτοτοξικής ικανότητας του εν λόγω φαρμάκου. Είναι σαφές, ότι τα φωτοτέστ έχουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του βαθμού ευαισθησίας αλλά και στον προσδιορισμό του υπεύθυνου φάσματος. Ιδανικά, πραγματοποιείται επανέλεγχος δύο εβδομάδες μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου, διάστημα κατά το οποίο η EEΔ έχει ομαλοποιηθεί (τεστ πρόκλησης βλαβών, rechallenge test ή photoprovoation)

Οι φωτοεπιδερμικές δοκιμασίες (photopatch test), πραγματοποιούνται όταν από τη λήψη

ιστορικού, τη φυσική εξέταση και τη MED πιθανολογείται η ύπαρξη φωτοαλλεργικής δερματίτιδας, κατά κύριο λόγο από επαφή. Πραγματοποιούνται εις διπλούν, καθώς τα φωτοαλλεργιογόνα μπορεί να προκαλέσουν επίσης υπερευαισθησία εξ επαφής. Όπως και στα patch test (επιδερμίδικες δοκιμασίες) για την υπερευαισθησία εξ επαφής, τα φωτοαλλεργιογόνα εφαρμόζονται στην πλάτη του ασθενούς και καλύπτονται αμέσως. Μετά από 24 ώρες η μία σειρά από τις εις διπλούν θέσεις δοκιμασίας, εκτίθεται στην UVA σε δόση χαμηλότερη από την ΕΕΔ (Drucker and Rosen, 2011), ενώ η άλλη σειρά παραμένει καλυμμένη. Χρησιμοποιώντας χαμηλή δόση UVA, συχνά 5-10J/cm², οι φωτοτοξικές αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, ενώ οι φωτοαλλεργικές μπορούν να εκδηλωθούν (Drucker and Rosen, 2011). Επειδή, οι πηγές της UVA ακτινοβολίας μπορεί να μολυνθούν από μικρά ποσά UVB ακτινοβολίας, τοποθετείται γυάλινη πλάκα (ή άλλος τύπος φίλτρου που εμποδίζει εκλεκτικά τη δίοδο της UVB μέσω αυτού) μεταξύ της πηγής και του δέρματος που ακτινοβολείται (Gould et al, 1995). Οι θέσεις δοκιμασίας ελέγχονται για την παρουσία αντίδρασης (ερύθημα, οίδημα, φυσαλιδοποίηση) ύστερα από 24 ώρες (Gould et al 1995, Drucker and Rosen, 2011) ή 48 και στη συνέχεια 72 ή 96 ώρες μετά τη δοκιμασία (Stein and Scheinfeld, 2007, Φωτοευαισθησία και Φωτοδερματοπάθειες). Σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων είναι χρήσιμη η προσπάθεια καθορισμού της συνάφειά τους αναφορικά με το πρόβλημα του ασθενούς. Σε αυτό μπορεί να βοηθήσει το σύστημα COADEX (C = current = τρέχον, O = old/past = παλιό/νέο, A = active sensitization = ενεργή ευαισθητοποίηση, D = unknown = άγνωστο, E = history of exposure = ιστορικό έκθεσης, X = cross-reaction = διασταυρούμενη αντίδραση) (Kerr and Ferguson, 2010).

Αν και είναι γενικώς αποδεκτό, ότι η ύπαρξη αντίδρασης μονάχα στις ακτινοβολημένες περιοχές συνιστά φωτοαλλεργία, δεν υπάρχει ομοφωνία σε περίπτωση θετικής αντίδρασης τόσο στις ακτινοβολημένες περιοχές του δέρματος όσο και στις μη ακτινοβολημένες (Gould et al, 1995). Αν υπάρχουν αντίστοιχες αντιδράσεις στις ακτινοβολημένες και μη περιοχές αυτό υποδηλώνει την πρόκληση αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής από το φάρμακο. Αν η αντίδραση υπάρχει και στις δύο περιοχές τόσο πριν όσο και μετά την ακτινοβολή, αλλά είναι εντονότερη στην ακτινοβολημένη περιοχή, τότε πιθανόν το υπό έλεγχο φάρμακο να δρα και ως αλλεργικό και ως φωτοαλλεργιογόνο (πρόταση της Ομάδας Βορείου Αμερικής για τη δερματίτιδα από επαφή (North American Contact Dermatitis Group). Ωστόσο, το Σκανδιναδικό πολυκέντρο (Scandinavian multicenter), διαφωνεί, θεωρώντας ότι θετικό patch test σε μη ακτινοβολημένη περιοχή του δέρματος αποκλείει τη διάγνωση φωτοαλλεργίας (Gould et al, 1995). Παρατηρείται μία δυσκολία ερμηνείας της θετικής αντίδρασης μόνο στην ακτινοβολημένη περιοχή, όταν συστηματικώς χορηγούμενο φάρμακο που εφαρμόζεται τοπικά επάγει φωτοαλλεργική αντίδραση, ωστόσο, η δοκιμασία έχει νόημα, αν το ζητούμενο είναι η απόδειξη της πρόκλησης φωτοευαισθησίας από την υπό έλεγχο ουσία και όχι απαραίτητα ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή επιτυγχάνεται (Drucker and Rosen, 2011). Αν και χρήσιμες σε πολλές περιπτώσεις, οι φωτοεπιδερμίδικες δοκιμασίες διεξάγονται σε γενικές γραμμές μόνο για περιορισμένο αριθμό φαρμάκων. Στην κλινική πρακτική οι δοκιμασίες αυτές περιορίζονται κυρίως στη διάγνωση φωτοαλλεργίας από τοπικά

εφαρμοζόμενα φάρμακα και συστατικά των αντηλιακών. Συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα photopatch test είναι η κινίνη και η χλωροπρομαζίνη, ενώ μπορούν να διεξαχθούν και για άλλες ουσίες. Ωστόσο, αυτές δεν έχουν επικυρωθεί και ενδέχεται να φέρουν αρνητικό αποτέλεσμα ακόμα και σε περιπτώσεις όπου η σχέση ανάμεσα στο φάρμακο και το φωτοεπαγόμενο εξάνθημα και ευδιάκριτη (Drucker and Rosen, 2011). Πρόσφατα, για το λόγο αυτό έχει προταθεί η δοκιμασία αμυχής (photoscratch test), η οποία πραγματοποιείται με τη βοήθεια βελόνας που φέρει την υπό έλεγχο ουσία, χωρίς να αυξάνει ωστόσο την ευαισθησία της φωτοεπιδερμидικής δοκιμασίας (Santoianmi and Procaccini, 2005).

Ιστολογική εξέταση

Όταν η διάκριση ανάμεσα στην φωτοαλλεργία και τη φωτοτοξικότητα είναι δύσκολη, η βιοψία μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη. Οι βιοψίες δέρματος μπορούν να ληφθούν από βλάβες που ανιχνεύονται κατά την αρχική φυσική εξέταση ή από βλάβες που προκύπτουν από τις δοκιμασίες πρόκλησης βλαβών (Antonioni and Kosmadaki, 2006). Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της φωτοαλλεργίας ομοιάζουν συνήθως με αυτά που παρατηρούνται στην αλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Κύριες εκδηλώσεις αποτελούν η επιδερμική σπογγίωση, η φυσσαλιδοποίηση, μία αξιοσημείωτη περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση και εξωκύττωση. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της φωτοτοξικότητας παραπέμπουν σε βαρύ ηλιακό έγκαυμα με επιδερμική νεκροβίωση, ενδοεπιδερμικό και υποεπιδερμικό σχηματισμό φυσαλίδων, απουσία εκζεματικών αλλοιώσεων, ανάπτυξη οιδήματος στο θηλοειδές χόριο με διευρυμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και μία μικρότερη διήθηση πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και ηωσινόφιλων (Gould et al, 1995). Αν πιθανολογείται ΣΕΛ μπορεί να απαιτηθούν βιοψίες από βλάβες τόσο από εκτεθειμένες όσο και από τις καλυμμένες περιοχές του δέρματος, καθώς και από υγιές δέρμα (μη εκτεθειμένες περιοχές) για ιστολογική εξέταση και άμεσο ανοσοφθορισμό.

Βιοχημικές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις “πρώτης γραμμής” (γενική αίματος με αιμοπετάλια, βιοχημικές ηπατικές εξετάσεις, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας) είναι γενικά απαραίτητες για όλους τους ασθενείς με φωτοευαισθησία, αλλά είναι κυρίως χρήσιμες για τη διαφοροδιάγνωση των πορφυριών και του ερυθρηματώδους λύκου. Έτσι, για τη διάγνωση των πορφυριών πραγματοποιείται έλεγχος πορφυρινών σε δείγματα αίματος, ούρων και κοπράνων ή προτιμότερα στο πλάσμα με φασματοφθοριομετρία. Ακολουθεί και ποσοτικός έλεγχος πορφυρινών, αν κριθεί απαραίτητο. Για τη διάγνωση του ΣΕΛ, απαιτείται γενική αίματος, μέτρηση τίτλων αντιπυρηνικών αντισωμάτων συμπεριλαμβανομένων των anti-Ro, anti-La, anti-Sm και anti-RNP (Αντωνίου και Κοσμαδάκη, 2006).

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει την αερομεταφερόμενη δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, το πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός και την ηλιακή κνίδωση. Οι νόσοι αυτές μπορούν να αποκλειστούν εύκολα βάσει ιστορικού, αποδεικνύοντας την αξία της λήψης ενός πλήρους ιστορικού. Πιο συγκεκριμένα, η αερομεταφερόμενη δερματίτιδα δε σχετίζεται με έκθεση στον ήλιο αλλά με επαγγελματική έκθεση, στην ατοπική δερματίτιδα βάσει ιστορικού μπορεί να αξιολογηθεί η ύπαρξη δερματικής προσβολής κατά την παιδική ηλικία και σε περιοχές που δεν εκτίθενται στον ήλιο, αποκλείοντας τη φαρμακευτική φωτοευαισθησία. Στην περίπτωση του πολύμορφου εξανθήματος εκ φωτός η διάγνωση βασίζεται στις ισόμορφες βλάβες που αναπτύσσονται μετά τη φωτοβιολογική δοκιμασία/, ενώ η φωτοεπιδερμική δοκιμασία είναι αρνητική. Τέλος, ασθενείς με ηλιακή κνίδωση εμφανίζουν κνιδωτικές βλάβες οι οποίες εξαφανίζονται μερικές ώρες μετά τη διακοπή της έκθεσης στο φως, διευκολύνοντας τον αποκλεισμό της (Santoianni and Procaccini, 2005).



Φωτεπιδερμικές δοκιμασίες (Photopatch tests)

ΦΑΡΜΑΚΑ/ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΩΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

Τα φάρμακα που παρατίθενται στη συνέχεια έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία για την πρόκληση φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας και έχουν ταξινομηθεί με βάση τη θεραπευτική κατηγορία στην οποία ανήκουν. Η απόδειξη της υπαιτιότητας στην πρόκληση φωτοευαίσθητων αντιδράσεων δίνεται από τις θετικές φωτοβιολογικές και φωτοεπιδερμидικές δοκιμασίες, καθώς και από τις δοκιμασίες επαναπρόκλησης.

ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Ψωραλένια	8-μεθοξυψωραλένιο (8-MOP), 5-μεθοξυψωραλένιο (5-MOP) τριμεθυλοψωραλένιο (TMP)	Φωτοτοξικότητα (Φυτοφωτοδερματίτιδα)	
Πορφυρίνες		Φωτοτοξικότητα	
Άλλα	Λιθανθρακόπισσα	Φωτοτοξικότητα	Tarmed Shampoo

ΨΩΡΑΛΕΝΙΑ

Τα ψωραλένια είναι φυσικές φωτοευαίσθητες ουσίες, οι οποίες συντίθενται από τα φυτά των οικογενειών Umbelliferae, Leguminosae και Rutaceae και περιέχουν τις λεγόμενες φουρανοκουμαρίνες. Συναντώνται σε διάφορα φρούτα και λαχανικά όπως το καρότο, ο άνηθος, το φινόκιο, το σέλινο, το σύκο, το λάιμ, ο μαϊντανός Πιθανώς, αποτελούν τις πρώτες γνωστές φωτοτοξίνες, ενώ χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λεύκης από το 1400 π.Χ. στην Ινδία (Gould et al, 1995). Μπορούν να προκαλέσουν έναν ειδικό τύπο φωτοευαισθησίας που καλείται φυτοφωτοδερματίτιδα, μετά από επαφή με τα φυτά που τα περιέχουν και έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Οι εγγενείς ιδιότητες των ψωραλενίων (όπως και των προφυρινών και της λιθανθρακόπισσας-coal tar), έχουν αξιοποιηθεί στην ανάπτυξη θεραπειών για την ψωρίαση, τη λεύκη, τη μυκητίαση, την ατοπική δερματίτιδα και άλλες νόσους. Τα από του στόματος

χορηγούμενα ψωραλένια έχουν έγκριση από τον FDA (Food and drug administration) για τη θεραπεία της ψωρίασης, της λεύκης και για το δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων, ως μέρος της αγωγής εξωσωματικής φωτοφόρησης. Τα τοπικά χορηγούμενα ψωραλένια έχουν έγκριση μόνο για τη θεραπεία της λεύκης. Τα ψωραλένια τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική σε συνδυασμό με τη UVA ακτινοβολία (PUVA) περιλαμβάνουν το 8-μεθοξυψωραλένιο (8-MOP), το 5-μεθοξυψωραλένιο (5-MOP) και το τριμεθυλοψωραλένιο (TMP). Οι ουσίες αυτές είναι διαθέσιμες σε σκευάσματα που προορίζονται τόσο για συστηματική όσο και τοπική χορήγηση.

Θεραπεία PUVA

Η βάση της θεραπείας PUVA είναι η εκλεκτική επαγωγή της απόπτωσης των παθογενών T-λεμφοκυττάρων (Stein and Scheinfeld, 2007). Οι παρενέργειες της θεραπείας με PUVA μπορούν να διακριθούν σε οξείες και μακροπρόθεσμες. Οι πρώτες περιλαμβάνουν ερύθημα, σχηματισμό κυστιδίων, κνίδωση και ναυτία. Στις μακροπρόθεσμες παρενέργειες της θεραπείας PUVA κυρίαρχη θέση έχει ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος (όχι μελάνωμα) και ο σχηματισμός καταρράκτη. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν ξήρωση, αλλαγές στο χρώμα, ακτινική βλάβη, γήρανση του δέρματος και επιδείνωση άλλων υποκείμενων παθήσεων του δέρματος. Εναλλακτικά, για την αντιμετώπιση της γενικευμένης λεύκης, μπορεί να διεξαχθεί εκτός από την παραδοσιακή φωτοθεραπεία με PUVA, φωτοθεραπεία χορηγούμενη με NB-UVB (tzermias.gr).

Δερματίτιδα Berloque/ Φυτοφωτοδερματίτιδα

Μία άλλη φωτοεπαγόμενη νόσος που προκαλούν τα ψωραλένια είναι η δερματίτιδα Berloque ή φυτοφωτοδερματίτιδα. Πρόκειται για μία φλεγμονή του δέρματος, που προκαλείται από την επαφή με ορισμένα φυτά σε συνδυασμό με την έκθεση στο ηλιακό φως, συχνά στα πλαίσια επαγγελματικών δραστηριοτήτων και όχι μόνο (συμπεριλαμβάνονται τα χόμπυ, όπως η κηπουρική) (Κατσάμπας, 2002). Αυτή η φωτοτοξική αντίδραση η οποία παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις ύστερα από την εφαρμογή αρωμάτων που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις ψωραλενίων (Gould et al, 1995), παρουσιάζεται συχνότερα στο λαιμό, καθώς και στις περιοχές πίσω από τα αυτιά στις γυναίκες, όπως είναι λογικό, με τη μορφή υπερχρώσεων (Μουλοπούλου-Καρακίτσιου et al, 1994). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πρόκληση της δερματίτιδας αυτής από το ελαιώδες εκχύλισμα του περγαμόντου. Το περγαμόντο περιέχει περγαπτένιο (5-μεθοξυψωραλένιο) σε συγκέντρωση 0,3-4%, καθώς και περγαμοντίνη(γερανυλόλιο-ψωραλένιο), σε μικρότερο βαθμό, συστατικά που το καθιστούν εξαιρετικά φωτοευαίσθητο ουσία. Στο περγαπτένιο έχουν αποδοθεί επίσης και φωτοτοξικές αντιδράσεις. Άλλα έλαια που μπορούν να προκαλέσουν κάτι αντίστοιχο είναι τα παρακάτω: έλαιο υπερίκου (βαλσαμέλαιο), γερανιού, νεραγκούλας, κιτρολέμονου, νερατζιού, λεμονιού, γκρεπ-φρουτ, μανταρινιού, σύκου, κύμινου, μαϊντανού, σέλινου, μάραθου και λουίζας (Βοτανα και υγεία). Πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν, επιπλέον, πρόκληση φωτοτοξικών αντιδράσεων

μετά από την κατάποση σεληνόριζας και έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία, συχνά προερχόμενη από θαλάμους αυτομαυρίσματος, μετά από παρασκευή κοκτέηλ μαργαρίτας και από την επαφή με κάψουλες πόσιμης μεθοξαλένης. Σε αντίθεση με τις περισσότερες φωτοτοξίνες, η επαγόμενη από ψωραλένια φωτοευαίσθητη αντίδραση δεν εξαρτάται από την παρουσία οξυγόνου (μη φωτοδυναμική αντίδραση) και είναι καθυστερημένη με κορύφωση 36 έως 72 ώρες μετά την έκθεση στη UVA ακτινοβολία. Ο κύριος κυτταρικός στόχος είναι το DNA, άλλη μία διαφορά από τους περισσότερους φωτοευαίσθητους παράγοντες, χωρίς να είναι εξακριβωμένοι οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η διαδικασία αυτή. Η αυξημένη εναπόθεση μελανίνης στα κερατινοκύτταρα και τα μακροφάγα του δέρματος προκαλεί μία μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, η οποία έπεται της οξείας αντίδρασης και μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες ή και μήνες. Εναλλακτικά, μπορεί να εκδηλωθούν φυσαλίδες συνοδευόμενες από συστηματική τοξικότητα (πυρετός, ναυτία, έμετος) (Gould et al, 1995).

Άλλα φυτά υπεύθυνα για πρόκληση φωτοευαισθησίας

Εκτός από τις οικογένειες Umbelliferae, Leguminosae και Rutaceae, στις οποίες περιλαμβάνονται φυτά που συνθέτουν τα φωτοευαίσθητα ψωραλένια και άλλη μία βοτανολογική οικογένεια σχετίζεται με πρόκληση φωτοαλλεργίας. Ο λόγος, για την οικογένεια Compositae και τα φυτά άρνικα, χρυσάνθεμο, αγκινάρα, ντάλια, πικραλίδα, αντίδια, μαρούλι, καλέντουλα, ηλιάνθος, αγριόχορτο. Επιπρόσθετα, η αλλεργική δερματίτιδα από επαφή σε κάποιες ελαιορητίνες (βάλσαμα) που προέρχονται από φυτά της οικογένειας αυτής έχει σχετιστεί με χρόνια ακτινική δερματίτιδα, ενώ ακόμα και τα μεταφερόμενα μέσω του αέρα συστατικά της οικογένειας Compositae μπορούν να προκαλέσουν δερματίτιδα που μιμείται τη φωτοευαισθησία. Τέλος, η πιλοκαρπίνη, ένα αλκαλοειδές που προέρχεται από το φυτό *Pilocarpus pennatifolius* (οικ. Rutaceae) γνωστή για τις αντιγλαυκωματικές της ιδιότητες, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί φωτοαλλεργία (Gould et al, 1995). Τα φυτικά αυτά στοιχεία είναι συχνά συστατικά φυτικών παραφαρμακευτικών σκευασμάτων.

ΠΟΡΦΥΡΙΝΕΣ

Η ικανότητα πρόκλησης φωτοευαισθησίας (ερύθημα, οίδημα, κνησμός) στο ανθρώπινο δέρμα από τις πορφυρίνες παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1913 από τον Friedrich Meyer-Betz, ο οποίος αυτοενέθηκε με ένα διάλυμα αιματοπορφυρίνης και στη συνέχεια εκτέθηκε στο φως του ήλιου. Το παράγωγο αιματοπορφυρίνης το οποίο απομονώνεται από το αίμα, παραμένει συνδεδεμένο εκλεκτικά σε κακοήθεις όγκους. Αυτή η ιδιότητα σε συνδυασμό με τη φωτοτοξική βλάβη που προκαλείται από τις πορφυρίνες (κυτταροτοξικότητα, φλεγμονώδης απάντηση, αγγειακές επιδράσεις) κατέστησαν τις πορφυρίνες αποτελεσματικές στην καταστροφή των όγκων. Η φωτοδυναμική θεραπεία, η οποία έγκειται στον συνδυασμό των συστηματικών πορφυρινών και της ακτινοβολίας, χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, του ενδοβρογχικού καρκινώματος και του αποφρακτικού οισοφαγικού καρκινώματος

και επιπλέον δερματικών κακοηθειών, όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και η νόσος του Bowen's. Η χρήση της φωτοδυναμικής θεραπείας, εντούτοις, περιορίζεται από τις παρενέργειες που προκύπτουν. Νέες μελέτες προτείνουν άλλες φωτοευαίσθητες ουσίες, όπως οι φθαλοκυανίνες, chlorin e6 και φωτόλυση με στοχευμένα αντισώματα προς αποφυγή των παρενεργειών. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί αποτελεσματική θεραπεία διαφόρων δερματικών κακοηθειών, όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, των λέμφωμα T-κυττάρων και το καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου, με τη χρήση ενός τοπικού παράγοντα, του δ-αμινολεβουλινικού οξέος. Όταν αυτή η μη φωτοευαίσθητη, υψηλής πολικότητας ουσία εφαρμόζεται στο δέρμα, απωθείται από την υγρή επιδερμίδα, αλλά περνά ταχέως διαμέσου της ανώμαλα διαπερατής κεράτινης στιβάδας, η οποία ενυπάρχει στα επιφανειακά καρκινώματα. Στη συνέχεια, παραμένει συνδεδεμένη στον καρκινικό και προκαρκινικό ιστό, όπου μετατρέπεται σε πρωτοπορφυρίνη IX, που αποτελεί πιθανή φωτοευαίσθητη ουσία (Gould et al, 1995).

ΛΙΘΑΝΘΡΑΚΟΠΙΣΣΑ

Η ουσία αυτή είναι παραπροϊόν απόσταξης της πίσσας, η οποία χρησιμοποιείται ως κερατολυτική (σε αντιπυριτιδικά σαμπουάν, π.χ. Tarmed), χρωστική (σε καλλυντικά) και αντιβακτηριακή (σε αντισηπτικά σαπούνια) (Μουλοπούλου-Καρακίτσιου et al, 1994). Πρόκειται για πολύπλοκο μίγμα πολυαρωματικών υδρογονανθράκων (κατά 48%), οι οποίοι σχηματίζονται από την ατελή καύση ορυκτών καυσίμων. Αρκετοί από τους πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες, όπως το ανθρακένιο, το πυρένιο, το φθοριοανθένιο, το βενζο(α)πυρένιο, η ακριδίνη και το φαινανθένιο είναι φωτοευαίσθητες ουσίες και προκαλούν φωτοτοξικότητα μέσω ενός οξυγονο-εξαρτώμενου μηχανισμού (φωτοδυναμικός μηχανισμός). Αποτελέσματα της έκθεσης στους παράγοντες αυτούς είναι το έντονο κάψιμο και τσούξιμο εντός ολίγων λεπτών από την έκθεση στη UVA ακτινοβολία ("tar smarts"). Με περαιτέρω έκθεση στη UV-ακτινοβολία λαμβάνει χώρα μία διαδικασία δύο σταδίων. Αυτή ξεκινά με έναν άμεσο πομφό και ερύθημα που υποχωρεί εντός μίας ώρας και ακολουθείται από μία ερυθματική απάντηση που κορυφώνεται από τις 24 έως 48 ώρες. Η φωτοτοξικότητα της λιθανθρακόπισσας αφορά σε μεγάλο βαθμό τους εργάτες που σχετίζονται με την κατασκευή οροφών και την επανακατασκευή του οδοστρώματος (Gould et al, 1995). Σε ό,τι αφορά την εφαρμογή της σε σαμπουάν, φαίνεται πώς πλέον προτιμώνται νεότερα προϊόντα (κετοκοναζόλη, δισουλφίδιο σεληνίου, πυρίθειο ψευδαργύρου) (Μουλοπούλου-Καρακίτσιου et al, 1994).

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΙΔΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Τετρακυκλίνες	Τετρακυκλίνη	Φωτοτοξικότητα	Imex cr (αποσύρθηκε), Tracyclin cr
	Δοξυκυκλίνη	Φωτοτοξικότητα	Vibramycin, Microvibrate, Oracea
	Μινοκυκλίνη Δεμεκλοκυκλίνη	Φωτοουχόλυση Φωτοτοξικότητα	Minocin, Periocline
Ναλιδικό οξύ και παράγωγα (Φθοροκινολόνες)	Ναλιδικό οξύ	Φωτοτοξικότητα	
	Σiproφλοξασίνη	Φωτοτοξικότητα	Ciproxin, Ufexil, Ciprofloxacin Ladinin
	Σπαρφλοξασίνη	Φωτοτοξικότητα	
	Οφλοξασίνη	Φωτοτοξικότητα	Exocin col
	Λεβοφλοξασίνη	Φωτοτοξικότητα	Tavanic Floxator
	Μοξιφλοξασίνη	Φωτοτοξικότητα	Avelox, Octegra
Αντιφυματικά	Ισονιαζίδη	Φωτοτοξικότητα	Dianycotyl Rifater
	Πυραζιναμίδη	Φωτοτοξικότητα	Pyrazinamide/Genepfarm, Rifater
β-Λακτάμες	Κεφοταξίμη	Φωτοτοξικότητα	Claforan Gloryfen Letynor Phacocef Spirosine
	Κεφταζιμίδη	Φωτοτοξικότητα	Septax
Σουλφοναμίδες	Τριμεθοπρίμη+ Σουλφαμεθοξαζόλη	Φωτοτοξικότητα	Bactrimel Septrin Lidaprim
Αντιμυκητιασικά	Βορικοναζόλη	Φωτοτοξικότητα, χελίτιδα, ψευδοπορφυρία Φωτογήρανση, ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος και μελανώματος	VFend

	Ιτρακοναζόλη	Φωτοτοξικότητα	Sporanox, Sporizole, etrel, fungospor, Neo-candimyk
	Κετοκοναζόλη	Φωτοτοξικότητα	fungoral, neo-egmol, Libroman, Iigem, Ketoconazole
	Γριζοφουλβίνη	Πιθανή φωτοτοξικότητα	
Άλλα	Δαψόνη	Φωτοτοξικότητα, φωτοαλλεργία	

Ανθελονοσιακά	Κινιδίνη, Κινίνη	Φωτοτοξικότητα, Φωτοαλλεργία, φωτοονυχόλυση	Quinerva
	Αμοδιακίνη, Χλωροκίνη, Υδροξυχλωροκίνη, Μεφλοκίνη, Πριμακρίνη και Κινακρίνη	Φωτοτοξικότητα	Aralen Plaquenil
Αντιρετροϊκά	Εφαβιρένζη	Φωτοτοξικότητα	Stocrin, Atripla
Τοπικά αντιμικροβιακά	Αλογονομένα σαλκυκλανίδια Σουλφοναμίδικά παράγωγα ΣΗΜΕΡΑ clioquinol, olaquinox (αντιβιοτικό που προστίθεται στη χοιροτροφή), dimethylol-dimethyl hydantoin (συστατικό υγρών σαπουνιών και γαλακτωμάτων)	Φωτοαλλεργία	Fentichlor

Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες είναι αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος εναντίον Gram⁺ και Gram⁻ μικροοργανισμών. Δρουν αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβίων. Πρόκειται για χρήσιμα φάρμακα, παρόλο που η χρήση τους σήμερα, λόγω ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, είναι σχετικώς περιορισμένη. Σε ορισμένες λοιμώξεις αποτελούν φάρμακα εκλογής. Όλες οι τετρακυκλίνες έχουν κατά κανόνα κοινό αντιμικροβιακό φάσμα (www.galinog.gr)

Από όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών, οι τετρακυκλίνες αποτελούν την πιο γνωστή

αιτία των φωτοεπαγόμενων φαρμακευτικών αντιδράσεων, ίσως λόγω της γενικευμένης χρήσης τους. Η πιθανότητα πρόκλησης φωτοευαισθησίας των διαφόρων τετρακυκλινών ποικίλει ανάλογα με τη δομή του φαρμάκου (Gould et al, 1995). Η δεμεκλοκυκλίνη και η δοξυκυκλίνη, αντιβιοτικά που χορηγούνται ευρέως σήμερα, έχει αναφερθεί ότι προκαλούν φωτοτοξικές δερματοπάθειες συχνότερα σε σχέση με τις υπόλοιπες τετρακυκλίνες, ενώ η μινοκυκλίνη και η μεθακυκλίνη σε μικρότερο βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, η μινοκυκλίνη σε γενικές γραμμές δεν θεωρείται αιτία φωτοευαισθησίας, ωστόσο έχει ανερευθεί φωτοουχόλυση (Stein and Scheinfeld, 2007). Η φωτοευαισθησία των τετρακυκλινών εκδηλώνεται ως φωτοουχόλυση (κυρίως στα νύχια των χεριών, Παπαδάκης, 2002), ψευδοπορφυρία και ηλιακή κνίδωση. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί μελάγχρωση των νυχιών και του δέρματος, η οποία εμφανίζεται ως κυανομέλαινες κηλίδες σε ουλές ακμής, ως κηλίδες σαφώς αφοριζόμενες σε περιοχές μακριά από φλεγμονώδη εστία ή ως μέλασμα σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές του δέρματος. Μελάγχρωση μπορεί να παρουσιαστεί και στο στοματικό βλεννογόνο, στο οστόν της γνάθου, στο θυρεοειδή αδένα, στα μεγάλα αγγεία, στις καρδιακές βαλβίδες και στο σκληρό χιτώνα των οφθαλμών (Παπαδάκης, 2002). Παρά την κυρίαρχη θέση ανάμεσα στις γνωστές φωτοευαίσθητες φαρμακευτικές ουσίες, η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Drucker and Rosen (2011), δεν εντόπισε καμία αναφορά σε φωτοτεστ, photopatch τεστ ή επαναληπτικά τεστ στις καταγεγραμμένες περιπτώσεις της φωτοευαισθησίας των τετρακυκλινών. Ο φωτοτοξικός μηχανισμός των τετρακυκλινών και ιδιαίτερα της δεμεκλοκυκλίνης έχει μελετηθεί εκτενώς, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πιστεύεται ότι πρόκειται για μία φωτοδυναμική διαδικασία με τα φωτοδιερμμένα μόρια τετρακυκλίνης να οδηγούν στη δημιουργία μονήρους οξυγόνου, το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με τα υποκυτταρικά οργάνωλια και μόρια. Κάποιοι από αυτούς τους υποκυτταρίους στόχους που έχουν ταυτοποιηθεί είναι τα ριβοσώματα, οι κυτταρικές μεμβράνες, το DNA και τα μιτοχόνδρια. Η φωτοτοξική αντίδραση της δοξυκυκλίνης είναι δοσοεξαρτώμενη, όπως αναμένεται. Μελέτες που διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο (Leeds), κατέληξαν πως η φωτοτοξικότητα υφίσταται σε δόσεις των 100, 150 και 200 mg δοξυκυκλίνης σε ποσοστά 3, 20 και 42% αντίστοιχα. Σε έρευνα των Frost, Weinstein και Gomez, 11 από τους 15 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη σε δόση 200mg/ημέρα, παρουσίασαν φωτοτοξικές αντιδράσεις. Άλλη έρευνα, αυτή των Bjellerup και Ljunggren, κατέδειξε υψηλό συσχετισμό της δοξυκυκλίνης χορηγούμενης σε δόση 100mg/ημέρα για 3 ημέρες και ακολούθως ακτινοβολήση με UVA, με ερυθθηματικές εκδηλώσεις, σε βαθμό που οι συγγραφείς έφτασαν στο σημείο να αποθαρρύνουν τη χρήση δοξυκυκλίνης το καλοκαίρι η κατά τη διάρκεια διακοπών σε περιοχές με πολύ ήλιο.

Ναλιδικό οξύ και παράγωγα (Φθοριοκινολόνες)

Οι κινολόνες είναι μια χημικώς συγγενική ομάδα ουσιών από αντιβιοτικά, που δρουν με την μέθοδο της αναστολής του ενζύμου της γυράσης (λεγόμενοι αναστολείς γυράσης). Η πρώτη κινολόνη ήταν το ναλιδικό οξύ, το οποίο πλέον δε χρησιμοποιείται. Το αντιβιοτικό **ναλιδικό οξύ**

και τα παράγωγά του, οι **φθοριοκινολόνες**, είναι γνωστές φωτοευαίσθητες ουσίες, οι οποίες πιστεύεται ότι επάγουν τόσο φωτοτοξικές όσο και φωτοαλλεργικές αντιδράσεις. Οι φθοριοκινολόνες εισήχθησαν στην παγκόσμια αγορά στη δεκαετία του 80 και περιλαμβάνουν τη σιπροφλοξασίνη, την οφλοξασίνη, τη νορφλοξασίνη, τη πεφλοξασίνη τη λομεφλοξασίνη, την τεμαφλοξασίνη, τη φλεροξασίνη, την ενοξασίνη, τη τοσουφλοξασίνη και τη σπαρφλοξασίνη. Μία ιεράρχηση στη φωτοτοξικότητα των φαρμάκων αυτών προτάθηκε από τους Scheife, Cramer και Decker: φλεροξασίνη >> λομεφλοξασίνη, πεφλοξασίνη >> σιπροφλοξασίνη >> ενοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη. Εμπειρικές μελέτες επιβεβαιώνουν την υψηλή φωτοτοξικότητα της πεφλοξασίνης και της φλεροξασίνης, καθώς έρευνες μεγάλης κλίμακας για τα φάρμακα αυτά δεν είναι διαθέσιμες. Αντίθετα, οι ενοξασίνη, νορφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη και σιπροφλοξασίνη είναι λιγότερο φωτοτοξικές φθοριοκινολόνες, θετικό γεγονός αν αναλογιστούμε την ευρεία χρήση της λεβοφλοξασίνης και της σιπροφλοξασίνης. Όσον αφορά τη σιπροφλοξασίνη, *in vivo test*, έδειξαν ότι μειώνει την ελάχιστη ερυθηματογόνο δόση (MED) των ασθενών, ακόμα και αν δεν υπάρχει κλινική εκδήλωση φωτοευαισθησίας, ενώ έχει παρατηρηθεί η εμφάνισή της σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Drucker and Rosen, 2011). Ομοίως, οι νεότερες κινολόνες γαπιφλοξασίνη, γεμιφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη, η συχνότητα χορήγησης των οποίων αυξάνεται συνεχώς, εμφανίζουν χαμηλή επίπτωση φωτοτοξικότητας. Αυτό δεν ισχύει για τη λομεφλοξασίνη και σπαρφλοξασίνη, η επίπτωση των οποίων είναι υψηλή, αν και εκτιμάται ότι έχουν 10 φορές μικρότερη φωτοευαισθησία από το ναλιδικό οξύ. Η τελευταία (σπαρφλοξασίνη) αποσύρθηκε από την κυκλοφορία, καθώς παρουσίαζε και άλλου είδους τοξικότητα και συγκεκριμένα, παράταση του διαστήματος QT.

Άλλες αντιβιοτικές ουσίες που έχει αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν φωτοτοξικότητα είναι τα εξής: η ισονιαζίδη και η πυραζιναμίδη, ουσίες που χορηγούνται στη θεραπεία της φυματίωσης, οι τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες κεφοταξίμη και κεφταζιμίδη, οι σουλφοναμίδες (η τριμεθοπρίμη συχνά χορηγούμενη σε συνδυασμό με τη σουλφαμεθοξαζόλη), η δαψόνη (επιβεβαίωση πρόκλησης φωτοτοξικότητας και φωτοαλλεργίας, μέσα από photopatch και rechallenge test).

Ισονιαζίδη: Η ισονιαζίδη (isoniazid) είναι βακτηριοκτόνος παράγοντας έναντι των εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης (www.galinos.gr).

Πυραζιναμίδη: Η πυραζιναμίδη (pyrazinamide) είναι ένα δραστικό αντιφυματικό φάρμακο και φαίνεται να διαχέεται μέσα στο *M. tuberculosis* με ένα παθητικό τρόπο, όπου μετατρέπεται σε πυραζινοϊκό οξύ από την πυραζιναμιδάση. Λόγω του αναποτελεσματικού συστήματος εκροής, συσσωρεύεται σε τεράστια ποσά στο βακτηριακό κυτταρόπλασμα. Η συσσώρευση του πυραζινοϊκού οξέος μειώνει το ενδοκυττάριο pH σε ένα ανεπαρκές επίπεδο που είναι πιθανό να αδρανοποιήσει ένζυμα ζωτικής σημασίας, όπως τη συνθετάση των λιπαρών οξέων (www.galinos.gr).

Κεφοταξίμη: Η κεφοταξίμη (cefotaxime) είναι μία κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς και η αντιμικροβιακή δράση της συνίσταται στην αναστολή σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων

(www.galinos.gr)

Κεφταζιμίδη: Η κεφταζιμίδη (ceftazidime) είναι ένα β-λακταμικό ημισυνθετικό, ευρέος φάσματος αντιβιοτικό (κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς) για παρεντερική χορήγηση. Η κεφταζιμίδη έχει βακτηριοκτόνο δράση, αναστέλλοντας τα ένζυμα τα απαραίτητα για την σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (www.galinos.gr).

Τριμεθοπρίμη: Η τριμεθοπρίμη (trimethoprim) είναι ένα αντιβιοτικό που αναστέλλει τη σύνθεση του φυλλικού οξέος στα μικροβιακά κύτταρα, παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του τετραϋδροφυλλικού οξέος, αναστέλλοντας την αναγωγή του διϋδροφυλλικού οξέος. Με αυτό τον τρόπο, παραβλάπεται η σύνθεση του ριβονουκλεϊκού οξέος των μικροοργανισμών (www.galinos.gr).

Σουλφαμεθοξαζόλη: Η σουλφαμεθοξαζόλη (sulfamethoxazole) αναστέλλει τη σύνθεση του διϋδροφυλλικού οξέος του βακτηρίου, διότι ανταγωνίζεται το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ, προκαλώντας βακτηριόσταση (www.galinos.gr)

Δαψόνη: Η δαψόνη (dapson) αναστέλλει τη σύνθεση του διϋδροφολικού οξέος μέσω του ανταγωνισμού με την παρα-αμινο-βενζοάτη για την ενεργή θέση της συνθετάσης της διϋδροπτεροάτης. Η αντιφλεγμονώδης δράση του φαρμάκου δεν έχει σχέση με την αντιβακτηριδιακή δράση της και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή (www.galinos.gr). Αποτελεί φάρμακο εκλογής για την ερπητοειδή δερματίτιδα.

Αντιμυκητιασικά φάρμακα

Η βορικοναζόλη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί φωτοευαισθησία, συνήθως με την κλασική εκδήλωση φωτοτοξικότητας, αλλά περιστασιακά με χειλίτιδα και ψευδοπορφυρία. Έχει καταγραφεί λανθασμένη αρχική διάγνωση σε ασθενείς, που αφορά τη χρόνια νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Drucker and Rosen, 2011). Η πλειοψηφία των αναφορών στη βιβλιογραφία, συνίσταται σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροπρόθεσμη προφυλακτική θεραπεία με βορικοναζόλη για ποικίλες καταστάσεις ανοσοκαταστολής και πιο συγκεκριμένα σε χρόνια κοκκιωματώδη νόσο και μεταμοσχεύσεις οργάνων. Σε πολλές από τις περιπτώσεις αυτές, η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανίστηκε μήνες μετά τη έναρξη της θεραπείας με βορικοναζόλη. Επιπλέον, ενώ η οξεία φωτοευαίσθητη δερματίτιδα υποχωρεί συνήθως μετά τη διακοπή του φαρμάκου, υπάρχουν διάφορες αναφορές για μεταγενέστερη φωτογήρανση, καθώς επίσης για ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος και μελανώματος, σε περιοχές που προηγουμένως είχαν επηρεαστεί από την αντίδραση φωτοευαισθησίας. Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο φωτοευαίσθητο παράγοντα είναι επίσης υπαρκτός με τα ψωραλένια που λαμβάνονται από το στόμα και κυρίως με το 8-methoxy-psoralen, σε συνδυασμό με έκθεση στη UVA ακτινοβολία (PUVA), όπως θα δούμε και στη συνέχεια.

Η ιτρακοναζόλη και η κετοκοναζόλη έχει αναφερθεί ότι προκαλούν κυρίως φωτοτοξικότητα, σε αντίθεση με τη φλουκοναζόλη που δε θεωρείται φωτοευαίσθητη (Drucker and Rosen, 2011). Όσον αφορά τη γκριζεοφουλβίνη, οι Gould et al (1995) τη συμπεριλαμβάνουν στις ουσίες που προκαλούν φωτοτοξικότητα, ενώ στη μελέτη των Drucker and Rosen (2011) αναφέρεται ότι δε θεωρείται πιθανή φωτοευαίσθητοποίησης ουσία παρά την αναφορά της στη βιβλιογραφία.

Βορικοναζόλη: Η βορικοναζόλη (voriconazole) παρουσιάζει in vitro ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιασικής δράσης. Ο τρόπος δράσης είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-στερολο-απομεθυλίωσης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στο μύκητα (www.galinos.gr).

Ιτρακοναζόλη: Η ιτρακοναζόλη (itraconazole) είναι ένα τριαζολικό παράγωγο που αναστέλλει τη σύνθεση της εργοστερόλης στα κύτταρα των μυκήτων. Η εργοστερόλη είναι ένα θεμελιώδες συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων. Η παρεμπόδιση της σύνθεσης της εργοστερόλης τελικά καταλήγει σε αντιμυκητιασική δράση (www.galinos.gr).

Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη (ketoconazole) είναι μία ιμιδαζόλη που αλληλεπιδρά με την C-14α-απομεθυλάση και αναστέλλει την απομεθυλίωση της λανοστερόλης προς εργοστερόλη (την κυριότερη στερόλη των μεμβρανών των μυκήτων), με αποτέλεσμα διαταραχή της διαπερατότητας των μεμβρανών των μυκήτων (www.galinos.gr). Χορηγείται είτε τοπικά είτε συστηματικά, όπως επίσης σε μορφή σαμπουάν.

Γρισεοφουλβίνη: Η γρισεοφουλβίνη (griseofulvin) είναι ένα μυκητιοστατικό, αναστέλλοντας την ανάπτυξη των δερματοφυτών. Θεωρείται ότι αναστέλλει την μίτωση και και την σύνθεση νουκλεϊκών οξέων (www.galinos.gr).

Ανθελονοσιακά φάρμακα

Η κινίνη είναι μια αντιπυρετική και μυοχαλαρωτική ουσία και είναι κύριο αλκαλοειδές του αποξηραμένου φλοιού του τροπικού δέντρου **κιγγόνη** (cinchona). Οι φαρμακευτικές ιδιότητες αυτού του φλοιού ήταν γνωστές εδώ και εκατοντάδες χρόνια στους Ινδιάνους Κέτσουα ('Ινκα) του Περού και της Βολιβίας, που το χρησιμοποιούσαν ως γενικό αντιπυρετικό φάρμακο και κυρίως για τη θεραπεία της ελονοσίας. Η δεξιόστροφη εναντιομερής μορφή της κινίνης, η **κινιδίνη** (quinidine) δρα ως φάρμακο κατά της καρδιακής αρρυθμίας, διατηρώντας όμως και την ανθελονοσιακή δραστηριότητά της. Τόσο η κινίνη όσο και η κινιδίνη είναι χρήσιμα φάρμακα στη θεραπεία των νυχτερινών κραμπών (Stein and Scheinfeld, 2007). Έχει αναφερθεί ότι προκαλούν φωτοτοξικές και φωτοαλλεργικές αντιδράσεις, ενώ όσον αφορά τις τελευταίες αν και δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά, θεωρείται ότι δύναται να εκδηλωθεί διασταυρούμενη αντίδραση. Η κινίνη μπορεί να εκδηλωθεί με διαφορετικές μορφολογικές καταστάσεις: εκζεματική, οίδηματώδης, λειχηνοειδής, ενώ έχει καταγραφεί και περίπτωση φωτοονυχόλυσης (Drucker and Rosen, 2011). Η φωτοευαίσθησία από την κινίνη μπορεί να καταστεί μόνιμη, όπως διαφαίνεται από τα

πειράματα αλλά και την κλινική πράξη (Drucker and Rosen, 2011). Όσον αφορά τη φωτοτοξική δράση της κινίνης, αυτή έγκειται στο UVA φάσμα και εκδηλώνεται μέσω ενός φωτοδυναμικού μηχανισμού (παραγωγή μονήρους οξυγόνου που αντιδρά με έναν ενδοκυττάριο στόχο, (Gould et al, 1995). Οφθαλμική και δερματική εκδήλωση φωτοτοξικότητας μπορεί να παρουσιαστεί επίσης με τα ανθελονοσιακά φάρμακα αμοδιακίνη, χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, μεφλοκίνη, πριμακρίνη και κινακρίνη (Stein and Scheinfeld, 2007). Η ειρωνεία είναι πως από τα φάρμακα αυτά, η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του πολύμορφου εκ φωτός ερυθήματος και του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, δύο φωτοευαίσθητων παθήσεων (Drucker and Rosen, 2011).

Αντιρετροϊκά φάρμακα: Η εφιβιρένζη (efavirenz) είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης τρανσκριπτάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη τρανσκριπτάση (RT) του HIV-2 ούτε τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες (α, β, γ ή δ) (www.galinos.gr). Η φωτοευαισθησία που επάγεται από την εφιβιρένζη είναι σπάνια και έχει αναφερθεί τρεις φορές (Drucker and Rosen, 2011).

Παρ'ότι η λοίμωξη από HIV και το AIDS μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν φωτοευαισθησία, διάφορα photopatch test καταδεικνύουν την εφιβιρένζη ως πιθανό υπεύθυνο παράγοντα σε ορισμένες περιπτώσεις (Drucker and Rosen, 2011).

Τοπικά αντιμικροβιακά

Κατά τις δεκαετίες 1960 και 1970 τα πλέον συνήθη φωτοαλλεργιογόνα ήταν τοπικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες, οι οποίοι αποτελούσαν συστατικά σαπουνιών και καλλυντικών. Πρόκειται για αλογονωμένα σαλκυκλανίδια (π.χ. fentichlor) και σουλφοναμιδικά παράγωγα. Η χρήση τους πλέον έχει περιοριστεί και τη θέση τους στην πρόκληση φωτοαλλεργίας έχουν καταλάβει οι εξής παράγοντες: clioquinol, olaquinox (αντιβιοτικό που προστίθεται στη χοιροτροφή), dimethylol-dimethyl hydantoin (συστατικό υγρών σαπουνιών και γαλακτωμάτων) (Gould et al, 1995).

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Οξικάμες	Αμπροξικάμη	Φωτοαλλεργία	
	Δροξικάμη	Φωτοαλλεργία	

	Μελοξικάμη	Φωτοαλλεργία	Brosiral, Farmelox, Loxitan, Movatec, Philipon-S, Meomel
	Προξικάμη	Φωτοαλλεργία Φωτοτοξικότητα	Feldene
	Τενοξικάμη	Φωτοαλλεργία	Indo-bros, Tilcitin, Zakofin, Istotosal
Παράγωγα προπιονικού οξέως	Βενζοφαινόνη	(Γενικά, επάγουν φωτοτοξικότητα)	
	Δεξκετοπροφένη		Viaxal, Nosatel
	Κετοπροφένη	Φωτοαλλεργία, Φωτοτοξικότητα	Barbovil, Oruvail, Solu-ket sol
	Πικετοπροφένη		
	Σουπροφένη		
	Τιαπροφενικό οξύ	Φωτοαλλεργία/ Φωτοτοξικότητα	
	Ιβουπροφένη	Πιθανώς φωτοτοξικότητα	Algofren, Brufen, Nurofen

Άλλα	Ναπροξένη	Ψευδοπορφυρία	Naprosyn
	Δικλοφενάκη	διαταραχή τύπου δακτυλιοειδούς κοκκιώματος	Voltaren
	Ινδομεθακίνη		Fortathrine, reumacid

	Σελεκοξίμη	Φωτοαλλεργία, Ψευδοπορφυρία	Celebrex
--	------------	--------------------------------	----------

Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα φαρμάκων που δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση της προσταγλανδίνης. Από τα ΜΣΑΦ, τα παράγωγα του προπιονικού οξέος είναι αυτά που σχετίζονται συχνότερα με φωτοτοξικές αντιδράσεις, με κύριο φάσμα απορρόφησης την UVA

ακτινοβολία, αν και έχει περιγραφεί και απορρόφηση στο ορατό φως (Stein and Scheinfeld, 2007). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κετοπροφένη (επίσης κοινή αιτία της φωτοαλλεργίας), το τιαπροφενικό οξύ, η ναπροξένη, η ναβουμετόνη και η βενοξαπροφένη. Η τελευταία αποσύρθηκε από την αγορά το 1982 εξαιτίας της θανατηφόρου παρενέργειάς της, της χολοστατικής ηπατίτιδας. Η ιβουπροφένη δεν απορροφά σε μήκη κύματος >310 nm και σε γενικές γραμμές δε θεωρείται φωτοτοξική, αν και υπάρχει η αναφορά περίπτωσης που αποδίδει φωτοτοξική αντίδραση στην ιβουπροφένη. Το photopatch test κατέστη αρνητικό, γεγονός που ενισχύει την άποψη περί μη φωτοαλλεργικής ικανότητας. Άλλες κατηγορίες των ΜΣΑΦ με μέλη που έχουν καταγραφεί ότι προκαλούν φωτοευαισθησία περιλαμβάνουν τα σαλικυλικά οξέα (πχ ασπιρίνη), τα ανθρανιλικά οξέα (μεκλοφαιναμικό οξύ) και οι πυραζολιδινο-διώνες (φαινυλοβουταζόνη και οξυφαινοβουταζόνη). Βιβλιογραφικές πηγές αναφέρουν φωτοαλλεργικές αντιδράσεις και πρόκληση ψευδοπορφυρίας από τη χρήση σελεκοξίμπης, ωστόσο το photopatch test που πραγματοποιήθηκε σε έναν ασθενή ήταν αρνητικό. Γενικά, ανάμεσα στα πιο κοινώς χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ, η ναπροξένη παρουσιάζει το μεγαλύτερο ενδεχόμενο να προκαλέσει φωτοευαισθησία, η οποία συνήθως εκδηλώνεται ως ψευδοπορφυρία (Drucker and Rosen, 2011). Τέλος, οι Drucker and Rosen παρουσιάζουν την προξικάμη ως την πιο συχνή αιτία φωτοευαισθησίας όσον αφορά τα ΜΣΑΦ, μαζί με τη βενοξαπροφένη, η οποία όπως αναφέρθηκε έχει αποσυρθεί από την αγορά. Σύμφωνα με τους Gould et al, ωστόσο, η φωτοαλλεργία που προκαλεί η προξικάμη είναι αμφιλεγόμενη. Η δικλοφενάκη αναφέρεται ότι προκαλεί μία φωτοευαίσθητη διαταραχή τύπου δακτυλιοειδούς κοκκιώματος (Gould et al, 1995).

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Διουρητικά	θειαζίδες (Υδροχλωροθειαζίδη, Τριχλωρομεθειαζίδη, Χλωροθειαζίδη, Υδροφλουμεθειαζίδη, Πολυθειαζίδη, Μεθυλοθειαζίδη, Βενδροφλουμεθειαζίδη	Φωτοτοξικότητα, Λειηνοειδή αντίδραση, Χρόνια εκζεματική φωτοευαισθησία	Diuren και πολύ μεγάλος αριθμός σκευασμάτων που το περιέχουν σε συνδυασμό με κάποια άλλη αντιυπερτασική ουσία
	Ινδαπαμίδη	Φωτοονυχόλυση	Fludex
	Φουροσεμίδη	Φωτοτοξικότητα	Lasix

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά	Τριαμετερένη Αμιλορίδη		Tiaden, Moduretic
AMEA	Ραμιπρίλη		Triatec
	Εναλαπρίλη		Renitec, Eneas, Enit
	Κιναπρίλη		
	Βαλσαρτάνη		Diovan, Dalzad, Avalsan
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	Νιφεδιπίνη Αμλοδιπίνη	Τελαγγειεκτασίες	Adalat. Amlopress, Baruden, Norvasc
	Διλτιαζέμη	Υπερμελάγχρωση	Dipen, Tildiem
β-αποκλειστές	Τιλισολόλη		
Κεντρικώς δρώντες παράγοντες	Ρελμενιδίνη		
	Μεθυλντόπα	Φωτοαλλεργία (Gould et al, 1995)	

Διουρητικά: Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένου του υδροχλωροθειαζιδίου, μπορούν να προκαλέσουν μία πληθώρα φωτοευαίσθητων αντιδράσεων, αν και σε μικρό ποσοστό ασθενών (Gould et al, 1995), όπως υπερβολικό ηλιακό έγκαυμα (τυπική εικόνα φωτοτοξικότητας), δερματίτιδα και λειχηνοειδή αντίδραση, ενώ έχει αναφερθεί και χρόνια εκζεματική φωτοευαισθησία η οποία διαρκεί μήνες έως και χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η PUVA δύναται να συντελέσει στην επιτυχημένη θεραπεία μερίδας ασθενών με χρόνια φωτοευαισθησία. Οι ακτινοβολίες που υπεισέρχονται στην πρόκληση φωτοευαισθησίας από θειαζιδικά διουρητικά είναι τόσο η UVA όσο και η UVB, όπως αναφέρει μελέτη των Addo et al (Drucker and Rosen, 2011). Όσον αφορά το υδροχλωροθειαζίδιο, έχει αναφερθεί θετικό photopatch test. Σε υψηλές κυρίως δόσεις φουροσεμίδης έχουν παρατηρηθεί δευτερευόντως πομφολυγώδη φωτοεξανθήματα, με τη δοκιμή επαναπρόκλησης να είναι θετική. Η ινδαπαμίδη αναφέρεται ότι προκαλεί φωτοουχόλυση, μία εκδήλωση φωτοτοξικότητας, χωρίς ωστόσο να

προκαλεί φωτοαλλεργία, αφού δεν έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τη MED (ελάχιστη ερυθρηματώδη δόση στα φωτοτέστ και δε δίνει θετικό photopatch test. Η τριαμτερένη, ένα κάλιο-προστατευτικό διουρητικό, σπάνια μπορεί να έχει φωτοευαίσθητη δράση (αναφέρεται μία περίπτωση θετικής δοκιμασίας επαναπρόκλησης και photopatch test).

Θειαζιδικά διουρητικά: Οι θειαζίδες (υδροχλωροθειαζίδη) και τα διουρητικά με παρόμοια δράση (χλωροθαλδόνη, ινδαπαμίδη) δρουν στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και προκαλούν αυξημένη απέκκριση νατρίου και ύδατος.

Είναι διουρητικά με μέτρια ισχύ και χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση ήπιων οίδημάτων πχ. από καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και ως αντιυπερτασικά, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά (www.galinos.gr).

Φουροσεμίδη: Η φουροσεμίδη (furosemide) ανήκει στα διουρητικά της αγκύλης. Είναι ένα ισχυρό διουρητικό που εμποδίζει την επαναρόφηση χλωριούχου νατρίου και ύδατος στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle με ταχεία δράση (σε μια ώρα περίπου από το στόμα, και μισή ώρα ενδοφλεβίως που διαρκεί περί τις 6 ώρες) (www.galinos.gr).

Ινδαπαμίδη: Η ινδαπαμίδη (indapamide) είναι σουλφοναμιδικό παράγωγο και δρα αναστέλλοντας την επαναπορόφηση νατρίου στο επίπεδο του φλοιώδους τμήματος αραίωσης (www.galinos.gr).

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά: Περιλαμβάνονται η **αμιλορίδη** και η **τριαμτερένη** (η τελευταία δεν κυκλοφορεί).

Πρόκειται για φάρμακα με ασθενή διουρητική και αντιυπερτασική δράση. Χαρακτηρίζονται από κατακράτηση καλίου. Χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά σε συνδυασμούς με άλλα διουρητικά κυρίως θειαζίδες (www.galinos.gr).

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA)/Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II:

Αυτές οι δύο κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων δρουν στη οδό της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αποτελούν το κύριο μέρος της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ των α-MEA, η ραμιπρίλη, η κιναπρίλη και η εναλαπρίλη έχει αναφερθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν φωτοευαισθησία (θετικό photopatch test για ραμιπρίλη και ένδειξη επαναπρόκλησης για κιναπρίλη, Drucker and Rosen, 2011). Από τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, μία και μόνο αναφορά έχει καταγραφεί για τη βαλσαρτάνη.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Η αμλοδιπίνη και η νιφεδιπίνη, παράγωγα της διϋδροπυριδίνης, είναι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου που έχει αναφερθεί ότι προκαλούν φωτοεπαγόμενη τελαγγειεκτασία στο πρόσωπο, είτε ξεχωριστά, αλλά πιθανόν μέσω μίας διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ τους. Η νιφεδιπίνη αναφέρεται επίσης ότι μπορεί να προκαλέσει φωτοδερματίτιδα, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις δοκιμές επαναπρόκλησης, παρ'ότι το photopatch test δεν ήταν θετικό (Drucker and Rosen, 2011). Η διλτιαζέμη, ένα

παράγωγο βενζοθειαζεπινών που δρα επίσης ως αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φωτοεπαγόμενης υπερμελάγχρωσης αλλά και δερματίτιδας, που επιβεβαιώνεται από δοκιμές επαναπρόκλησης.

Στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά και για άλλα αντιπερτασικά φάρμακα που έχουν προκαλέσει φωτοευαισθησία, ως μεμονωμένα περιστατικά: Η τιλισολόλη, ένας β-αποκλειστής, έχει προκαλέσει φωτοευαισθησία, επιβεβαιωμένη από photopatch test και rechallenge. Η ρελμενιδίνη, ένας κεντρικά δρών αγωνιστής υποδοχέων ιμιδαζολίνης, έχει προκαλέσει ερύθημα και οίδημα κατά το φωτοεπαγόμενο πρότυπο. Τέλος, η μεθυλντόπα, ένα άλλο κεντρικώς δρών αντιπερτασικό, μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία (θετικό photopatch test σε έναν ασθενή) (Drucker and Rosen, 2011).

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
	Αμιοδαρόνη	Φωτοτοξικότητα, υπερμελάγχρωση	Angoron
	Κινίνη Κινιδίνη	Φωτοτοξικότητα	
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	Νιφεδιπίνη Αμλοδιπίνη	Τελαγγειεκτασίες	Adalat. Amlopen, Amlopress, Baruden, Norvasc

Η αμιοδαρόνη (amiodarone) περιέχει ιώδιο και σχετίζεται δομικά με την θυροξίνη. Η κύρια δράση της είναι η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας και της ανερέθιστης περιόδου κι εμφανίζει αντιστηθαγική και αντιαρρυθμική δράση (www.galinos.gr).

Η **αμιοδαρόνη** έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο φωτοευαίσθητο φάρμακο. Σε κάποιες βιβλιογραφικές πηγές γίνεται λόγος για φωτοευαίσθητα εξανθήματα σε άνω του 50% των ασθενών που ελάμβαναν αμιοδαρόνη. Ωστόσο, μία πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη μειώνει το ποσοστό αυτό σε μόλις 7 στους 98 ασθενείς. Παρ'όλ'αυτά, η μελέτη τοποθετεί τη φωτοευαισθησία στην τρίτη θέση των κυριότερων ανεπιθύμητων ενεργειών της αμιοδαρόνης, μετά τις ανωμαλίες στη νόσο του θυροειδούς και της καρδιακής αγωγιμότητας (Stein and Scheinfeld, 2007). Η φωτοευαισθησία που προκαλείται από την αμιοδαρόνη εκδηλώνεται ως μία τυπική φωτοτοξική αντίδραση, με ένα αίσθημα καψίματος και “μυρμηγκιάσματος” στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές, το οποίο συνδέεται με ερύθημα (Drucker and Rosen, 2011). Η

αντίδραση μετριάζεται με μείωση της χορηγούμενης δόσης και συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας (Gould et al, 1995). Περιστασιακά, ωστόσο, μετά από μακροχρόνια έκθεση, μπορεί να αναπτυχθεί μία χαρακτηριστική φαιά (γκρίζα) χοριακή υπερμελάγχρωση στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές στο 1-2% των ασθενών, ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης του φαρμάκου ή κάποιων μεταβολιτών του στο δέρμα (Drucker and Rosen 2011 φωτοευαισθησία και φωτοδερματοπάθειες, Gould et al 1995). Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα στους επόμενους μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, αν και έχει αναφερθεί ότι η νόσος μπορεί να επιμείνει, ακόμα και 17 χρόνια μετά τη διακοπή (Yones et al). Η φωτοεπαγόμενη μελάγχρωση, γενικά, υποχωρεί σταδιακά μετά από 1-2 έτη. Το εμπλεκόμενο φάσμα ενέργειας είναι και η UVA και η UVB και αφορά τόσο την αμιοδαρόνη όσο και τον επίσης φωτοτοξικό μεταβολίτη της, τη δεσαιθυλική αμιοδαρόνη. ενώ κύριο στόχο αποτελεί η κυτταρική μεμβράνη (Gould et al, 1995). Στη βιβλιογραφία περιγράφεται επίσης φωτοευαισθησία επαγόμενη από την **κινιδίνη**. Εκδηλώνεται ως εκζεματική δερματίτιδα, λεινηχοειδές εξάνθημα ή οζώδες πορφυρικό εξάνθημα, ενώ έχει περιγραφεί και φωτοαλλεργία επιβεβαιωμένη μέσα από φωτοβιολογικό έλεγχο. Αλλά αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και η κινίνη έχουν ήδη δηλωθεί για τη φωτοευαίσθητη δράση τους.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Φαινοθειαζιδικά νευροληπτικά	Χλωροπρομαζίνη Θειοριδαζίνη	Φωτοτοξικότητα Φωτοαλλεργία Γκρίζα υπερμελάγχρωση Φωτοαλλεργία	Solidon, Largactil
Παράγωγα θειοξανθενίου	Φλουπενθιζόλη		
Ατυπο νευροληπτικό	Ολανζαπίνη	Φωτοονυχόλυση	Zyprexa, Zoxil
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Ιμιπραμίνη	Γκρίζα υπερμελάγχρωση	
	Κλονιπραμίνη	Φωτοαλλεργία	
SSRIs	Εσιταλοπράμη Παροξετίνη	Ερυθρόδερμα Φωτοαλλεργία	Ciprexal, Entact Seroxat, Paroxia

	Φλουβοξαμίνη Φλουοξετίνη Σερτραλίνη Σιταλοπράμη	Υπερμελάγχρωση	Dumyrox Ladose Zoloff, Zolotryl Seropram
SNRIs	Βενλαφαξίνη	Τελαγγειεκτασία	Efexor, Venaxol, Deprevix
Αναστολείς MAO	Φαινελζίνη		
Βενζοδιαζεπινικά αγχολυτικά	Αλπραζολάμη Χλωροδιαζεποξείδιο	Φωτοαλλεργία	Xanax
Κτηνιατρικά κατασταλτικά	Αζαπερόνη	Φωτοαλλεργία	

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φανοθειαζιδικά νευροληπτικά φάρμακα χαρακτηρίζονται από έντονη και μεγάλης διάρκειας αντισταμινική δράση, αλλά και εξίσου έντονη ηρεμιστική και αντιχολινεργική. Προορίζονται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωτικών διαταραχών (www.galinos.gr).

Από αυτά η χλωροπρομαζίνη και η θειοριδαζίνη (σε μικρότερο βαθμό) έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση φωτοευαισθησίας. Η χλωροπρομαζίνη είναι και φωτοτοξική και φωτοαλλεργιογόνος ουσία. Την επαγωγή της φωτοτοξικότητας δεν την προκαλεί η ίδια η χλωροπρομαζίνη αλλά δύο σταθεροί μεταβολίτες της. Ο μηχανισμός της φωτοτοξικότητας μπορεί να είναι είτε φωτοδυναμικός (παρουσία οξυγόνου) είτε μη φωτοδυναμικός, με το συμπλήρωμα, τις πρωτεάσες και την ισταμίνη να δρουν ως μεσολαβητές (Gould et al, 1995). Ασθενείς υπό χλωροπρομαζίνη, λοιπόν, μπορούν να παρουσιάσουν αντίδραση που ομοιάζει με ηλιακό έγκαυμα, όπως επίσης λειχηνοειδή και πομφολυγώδη εξανθήματα. Οι ασθενείς υπό κοινή θεραπεία θειοριδαζίνης και χλωροπρομαζίνης ήταν θετικοί στον φωτοβιολογικό έλεγχο (photopatch test). Όπως είδαμε και με την αμιοδαρόνη, μακροχρόνια και υψηλής δόσης θεραπεία με το ένα ή το άλλο αντιψυχωσικό φάρμακο μπορεί να προκαλέσει την ίδια χαρακτηριστική φωτοεπαγόμενη γκρίζα υπερμελάγχρωση. Η φλουπενθιξόλη, ένα νευροληπτικό φάρμακο με δομή παρόμοια των φαινοθειαζινών (παράγωγο θειοξανθενίου), έχει καταγραφεί ως φωτοευαίσθητο. Επιπλέον, και τα παρεντερικώς χορηγούμενα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν προκαλέσει φωτοδερματίτιδα από επαφή στις νοσηλεύτριες που χορηγούσαν τη θεραπεία (Drucker and Rosen 2011, Gould et al 1995). Τέλος, το άτυπο νευροληπτικό φάρμακο, ολανζαπίνη έχει καταγραφεί ότι μπορεί να προκαλέσει φωτοονυχόλυση, αν και δε θεωρείται πιθανό φωτοευαίσθητο φάρμακο. Η ολανζαπίνη (olanzapine) είναι ένας αντιψυχωτικός, αντιμανιακός και σταθεροποιητικός της διάθεσης παράγοντας, ο οποίος εκδηλώνει ένα ευρύ φαρμακολογικό

προφίλ επιδράσεων σε ένα αριθμό συστημάτων υποδοχέων (www.galinos.gr). Αναφορές υπάρχουν και για το αντιψυχωσικό, κλοζαπίνη (Drucker and Rosen 2011).

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα **τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά** είναι χημικά ανάλογα των φαινοθειαζινών και δρουν αποκλείοντας την πρόσληψη νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης στο νευρώνα (Howland and Mycek, 2007). Αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αιτίες πρόκλησης φωτοευαισθησίας. Από αυτά:

Η **Ιμιπραμίνη** μπορεί να προκαλέσει φωτοεπαγόμενο ερύθημα και ύστερα από μακροχρόνια έκθεση γκρίζα υπερμελάγχρωση.

Η **Κλονιπραμίνη** έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση φωτοαλλεργίας μετά τη διεξαγωγή φωτοβιολογικού ελέγχου και δοκιμής επαναπρόκλησης.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

Πρόκειται για την πιο συχνά συνταγογραφούμενη ομάδα αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αναστέλλουν ειδικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, έχοντας 300 έως 3000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τον υποδοχέα της σεροτονίνης συγκριτικά με αυτόν της νορεπινεφρίνης (διαφοροποίηση από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) (Howland and Mycek, 2007). Αν και δε θεωρούνται πιθανά φωτοευαίσθητα φάρμακα, εντούτοις έχει αναφερθεί για κάποια από αυτά ότι προκαλούν φωτοευαίσθητες αντιδράσεις. Η μελέτη των Ram-Wolf et al κατέδειξε την ανάπτυξη ερυθροδέρματος στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές σε ασθενείς που λάμβαναν **εσιταλοπράμη** και εκτέθηκαν στην ακτινοβολία από το τεχνητό μαύρισμα. Η **παροξετίνη** και η **φλουβοξαμίνη** έχουν δηλωμένη φωτοαλλεργία με θετικό φωτοβιολογικό έλεγχο, η **φλουοξετίνη** μπορεί να προκαλέσει ερύθημα και φυσαλιδοποίηση, η **σερτραλίνη** με τη σειρά της εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και η **σιταλοπράμη** φωτοεπαγόμενη υπερμελάγχρωση.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs)

Η **βενλαφαζίνη**, ένας αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRI) έχει αναφερθεί ότι προκαλεί φωτοεπαγόμενη τελαγγειεκτασία, ενώ για τη δουλοξετίνη που ανήκει στην ίδια κατηγορία δεν υπάρχουν ακόμη αναφορές.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO)

Η **φαινελζίνη**, ένας μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης, δύναται να προκαλέσει

εκδήλωση φωτοευαισθησίας.

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ

Η **αλπραζολάμη** η οποία ανήκει στα βενζοδιαζεπινικά αγχολυτικά, αναφέρεται ότι προκαλεί κνησμώδες ερύθημα (θετική δοκιμή επαναπρόκλησης), ενώ το χλωροδιαζεποξείδιο ενοχοποιείται για την πρόκληση φωτοεπαγόμενης εκζεματικής αντίδρασης.

Επιπλέον, η κατασταλτική ουσία **αζαπερόνη** (azaperone) η οποία χρησιμοποιείται στην κτηνιατρική για τους χοίρους, μπορεί να προκαλέσει φωτοαλλεργία στους εκτροφείς τους (Gould et al, 1995).

ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Στατίνες	Σιμβαστατίνη Ατορβαστατίνη Πραβαστατίνη	Φωτοτοξικότητα	Lepur, Zocor Lipitor, Atost Asto-cho!, Maxudin
Φιμπράτες	Φαινοφιμπράτη	Εκζεματική λειχηνοειδής φωτοευαισθησία	και Lipidil

Στατίνες

Μία σημαντική κατηγορία αντιχοληστερινικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπευτική είναι οι στατίνες. Πρόκειται για ουσίες που αναστέλλουν την αναγωγή του HMG-CoA, ενός ενζύμου που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης. Οι στατίνες σπανίως αναφέρεται ότι προκαλούν φωτοευαισθησία. Η σιμβαστατίνη μπορεί να προκαλέσει επίμονη φωτοεπαγόμενη φωτοευαισθησία (θετικός φωτοβιολογικός έλεγχος). Η ατορβαστατίνη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί ένα οίδηματικό ερύθημα στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές (θετική δοκιμή επαναπρόσληψης). Επιπλέον, η σιμβαστατίνη και η πραβαστατίνη έχουν προκαλέσει φωτοεπαγόμενο πολύμορφο ερύθημα.

Φιμπράτες

Οι φιμπράτες θεωρούνται αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες ευρέως φάσματος γιατί αν και η κύρια δράση τους είναι η μείωση των τριγλυκεριδίων, ελαττώνουν επίσης τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και αυξάνουν την HDL χοληστερόλη. Η δράση τους αποδίδεται κυρίως στην ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, την αναστολή της αναγωγάσης τον HMG-CoA και την αύξηση τον καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Ένας υπολιπιδαιμικός παράγοντας, που ανήκει στην κατηγορία των φιμπρατών είναι η φαινοφιμπράτη. Έχει επιβεβαιωθεί μέσω θετικού φωτοβιολογικού ελέγχου, η πρόκληση εκζεματικής και λειχηνοειδούς φωτοευαισθησίας.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Βαντετανίμπη		
Ιματινίμπη		
Πακλιταξέλη	Φωτοτοξικότητα, Φωτοονυχόλυση	
Υδροξουρία		
Φθοριοουρακίλη	Φωτοτοξικότητα	Efudex, Fluorouracil
Τεγκαφούρη		
Καπεσιταμπίνη		
Δακαρβαζίνη	Φωτοτοξικότητα	DTIC-Dome
Βινβλαστίνη	Φωτοτοξικότητα	Velsar
Επιρουβικίνη		
Φλουταμίδη		
Μεθοτρεξάτη	Φωτοτοξικότητα	

Πρόκειται για ουσίες ανόμοιες τόσο από άποψη δομής όσο και μηχανισμού δράσης, χρησιμοποιούνται όλες ωστόσο ως αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Η **βαντετανίμπη (vandetanib)**, ένας αναστολέας της τυρυσινικής κινάσης, προκάλεσε φωτοεπαγόμενη ερυθματώδη και πομφολυγώδη αντίδραση σε ασθενή υπό τη θεραπεία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Η **ιματινίμπη (imatinib)**, φάρμακο της ίδιας κατηγορίας (αναστολέας της πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης), έχει καταγραφεί ότι προκαλεί αντιδράσεις τύπου εγκαύματος, σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Η **φθοριουρακίλη (fluorouracil)** είναι ανάλογο της πυριμιδινικής ουρακίλης και δρα επομένως σαν ανταγωνιστής της πυριμιδίνης, με αποτέλεσμα μείωση της σύνθεσης και της επιδιόρθωσης του DNA και τελικό αποτέλεσμα μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (www.galinos.gr). Η φθοριουρακίλη, καθώς και άλλα ανάλογα πυριμιδίνης έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φωτοευαίσθητων αντιδράσεων. Μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένες αντιδράσεις τύπου ηλιακού εγκαύματος (στο 15% των ασθενών, Gould et al 1995), φωτοεπαγόμενη υπερμελάγχρωση (στο 42% των Καυκάσιων ασθενών, Gould et al 1995) ή σύνδρομα όμοια με το πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός.

Η **τεγκαφούρη (tegafur)**, ανάλογο πυριμιδίνης, μπορεί να προκαλέσει είτε λειχηνοειδή είτε εκζεματικά φωτοεπαγόμενα εξανθήματα (θετικός φωτοβιολογικός έλεγχος μόνο στις περιπτώσεις εκζεματικής αντίδρασης).

Η **καπεσιταμπίνη (capecitabine)**, ένα προφάρμακο της φθοριουρακίλης, μπορεί να προκαλέσει φωτοεπαγόμενο λειχηνοειδές εξάνθημα. Δεδομένης της ελαττωμένης φωτοευαισθησίας του φαρμάκου αυτού σε σχέση με τη φθοριουρακίλη, μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή στη φωτοευαισθησία της φθοριουρακίλης.

Η **πακλιταξέλη (paclitaxel)** ανήκει στην κατηγορία των ταξανών, είναι ένα νέο αντιμικροσωληναριακό φάρμακο που προάγει την συνένωση των μικροσωληναρίων από τα διμερή της τουμπουλίνης και σταθεροποιεί τα μικροσωληνάκια εμποδίζοντας τον αποπολυμερισμό τους. Η σταθεροποίηση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου των μικροσωληναρίων που είναι απαραίτητη για τις μεταξύ των φάσεων και τις μιτωτικές ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου (www.galinos.gr). Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί φωτοεπαγόμενο πολύμορφο ερύθημα, καθώς επίσης και φωτοονυχόλυση.

Η **υδροξουρία (hydroxyurea)** ή υδροξυκαρβαμίδη (hydroxycarbamide) είναι αναστολέας του ενζύμου αναγωγή της ριβονουκλεοτίδης που είναι ουσιώδης για τη σύνθεση του DNA (www.galinos.gr). Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προκαλέσει φωτοεπαγόμενη κοκκιωματώδη αντίδραση.

Θετικά σε φωτοβιολογικές δοκιμασίες και δοκιμασίες επαναπρόκλησης ήταν τα φάρμακα: ντακαρμπαζίνη (dacarbazine), βινμπλαστίνη (vinblastine) και επιρουβικίνη (epirubicin).

Η **δακαρβαζίνη (dacarbazine)** είναι ένα κυτταροστατικό φάρμακο που αναστέλλει ταυτόχρονα τη σύνθεση του DNA, όπως οι αντιμεταβολίτες και συνδέεται με το DNA που έχει ήδη παραχθεί,

όπως οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, αφού προηγουμένως ενεργοποιηθεί από τα ένζυμα του ήπατος (www.galinos.gr).

Η **βινβλαστίνη (vinblastine)** ανήκει στα αλκαλοειδή της Vinca και ασκεί τη δράση της μετά από ένωση με την τουμπουλίνη των μικροσωληναρίων της μιτωτικής ατράκτου του κυττάρου κατά την μίτωση, στο στάδιο της μετάφασης, με αποτέλεσμα να διακόπτει τη μιτωτική διαίρεση του κυττάρου (www.galinos.gr). Η βιβλιογραφία αναφέρει ανάπτυξη φωτοεπαγόμενου φλυκταινώδους εξανθήματος από τη χρήση του φαρμάκου (Drucker and Rosen 2011).

Η **επιρουβικίνη (epirubicin)** μπορεί να σχηματίζει σύμπλοκο με το DNA με παρεμβολή των επίπεδων δακτυλίων της ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων νουκλεοτιδίων, με επακόλουθη αναστολή της σύνθεσης των νουκλεϊνικών οξέων (DNA RNA) και των πρωτεϊνών. Επιπλέον η παρεμβολή αυτή μπορεί να προκαλέσει διαχωρισμό του DNA από την τοποϊσομεράση II, προκαλώντας σοβαρές διαταραχές στην τριτοταγή δομή του DNA (www.galinos.gr). Αναφέρεται η ανάπτυξη φωτοεπαγόμενου πομφολυγώδους εξανθήματος (Drucker and Rosen 2011).

Φλουταμίδα (flutamide): Είναι ένα ανιλιδικό, μη στεροειδές, από του στόματος χορηγούμενο αντιανδρογόνο. Ασκεί την αντιανδρογόνο δράση της αναστέλλοντας την σύνδεση των ανδρογόνων (τεστοστερόνη και διδροτεστοστερόνη) με τον ανδρογονικό υποδοχέα διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον καρκίνο του προστάτη (www.galinos.gr). Έχει προκαλέσει επιβεβαιωμένη φωτοευαισθησία μέσω των κατάλληλων δοκιμασιών σε αρκετές περιπτώσεις, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία (Drucker and Rosen 2011).

Μεθοτρεξάτη (methotrexate): Έχει παρόμοια δομή με το φυλλικό οξύ και δρα ως ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, δηλ. ως αντιμεταβολίτης. Συγκεκριμένα αναστέλλει την διδροφυλλινική αναγωγή, το ένζυμο που μετατρέπει το φυλλικό οξύ στον δραστικό του μεταβολίτη, το τετραϋδροφυλλικό οξύ (συνένζυμο). Η αναστολή αυτή οδηγεί σε ελάττωση της σύνθεσης θυμιδικού οξέος, σερίνης, μεθειονίνης, αδεδίνης, γουανίνης με απώτερο αποτέλεσμα την ελάττωση της σύνθεσης DNA, RNA και προοδευτικά τον θάνατο του κυττάρου (www.galinos.gr). Αναφέρεται συχνά ως φωτοευαίσθητο φάρμακο σε βιβλιογραφικές πηγές. Στην πραγματικότητα ωστόσο δεν αποτελεί φωτοευαίσθητο φάρμακο, παρά προκαλεί τα λεγόμενα φαινόμενα αναμνηστικής αντίδρασης στην ακτινοβολία (radiation recall dermatitis) (Drucker and Rosen 2011).

Φαινόμενα αναμνηστικής αντίδρασης στην ακτινοβολία (radiation recall dermatitis)

Πρόκειται για μη συνηθισμένη φλεγμονώδη αντίδραση του δέρματος σε περιοχές που έχουν προηγουμένως ακτινοβοληθεί. Η αντίδραση αυτή προκαλείται από τη χρήση μιας ένωσης ενεργοποίησης μετά την ακτινοθεραπεία. Παρ' ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τα αίτια ή τη συχνότητα εμφάνισης του φαινομένου αυτού, ορισμένα φάρμακα φαίνεται να σχετίζονται πιο συχνά από άλλα. Η πρώτη περιγραφή της αντίδρασης καταγράφεται μετά τη χορήγηση της ακτινομυκίνης - D. Από τότε, πολλά άλλα φάρμακα, κυρίως χημειοθεραπευτικοί

παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με το φαινόμενο, συμπεριλαμβανομένων της 5 - φθοριοουρακίλης, της υδροξουρίας, της βινβλαστίνης, της μεθοτρεξάτης, της αδριαμυκίνης, της ετοποσιδής, της ταμοξιφαίνης, της βλεομυκίνης, της μελφαλάνης, της πακλιταξέλης, της δοκεταξέλης, της γεμισιταβίνης, κάποιων αντιφυματικών φαρμάκων και της σιμβαστατίνης. Οι περισσότερες εκθέσεις περιγράφουν τις βλάβες ως κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα με ερύθημα, οίδημα, σχηματισμό κυστιδίων και απολέπιση . Η σοβαρότητα της αντίδρασης μπορεί να κυμαίνεται από ήπιο εξάνθημα έως σοβαρή νέκρωση του δέρματος. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν κνησμό ή πόνο. Εξ ορισμού, τέτοιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις συμβαίνουν αποκλειστικά στις ακτινοβολημένες περιοχές του δέρματος που ήταν σε ηρεμία πριν από την "ανάκληση ". Η τοξικότητα της ακτινοβολίας μπορεί να μην είναι εμφανής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακτινοβολία. Συνήθως, οι βλάβες εμφανίζονται μερικές ημέρες έως και εβδομάδες μετά την έκθεση στο εμπλεκόμενο φάρμακο. Η δερματίτιδα βελτιώνεται γρήγορα με τη χρήση τοπικών στεροειδών και, όποτε είναι δυνατόν, τη διακοπή χορήγησης της φαρμακολογικής ουσίας (Guarneri C and Guarneri B, 2010).

ΠΟΙΚΙΛΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΤΥΠΟ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Συστηματικά ρετινοειδή	Ισοτρετινοΐνη Ετρετινάτη		Accuran, A-cnotren
Αντισυλληπτικές ορμόνες	Αιθινυλοιστραδιόλη		Yasmin, Yasminelle
Αντισταμινικά	Ρανιτιδίνη Διφαινυδραμίνη Μεκιταζίνη Ρεπιρινάστη	Φωτοτοξικότητα	Zantac, Ptinolin, Lumaren
Αντιεπιληπτικά	Καρβαμαζεπίνη		Tegretol
Υπογλυκαιμικά φάρμακα	Γλιβενκλαμίδη Ακετοεξαμίδη, Γλιπιζίδη, Γλυβουρίδη, Τολαζαμίδη, Τολβουταμίδη, Χλωροπροπαμίδη		
Αντιαμοπεταλιακός παράγοντας	Κλοπιδογρέλη		Plavix, Carder, Plavidoza, Clopidosyn, Iscover, Grepid κ.ά.
Αντινωτικό φάρμακο	Πιρφενιδόνη		

για θεραπεία κυστικής ίνωσης			
	Εκουλιζουμάμπη, Λεφλουνομίδη, Μεσαλαζίνη		
Αρώματα Χρώματα	Musk ambrette 6- μεθυλοκουμαρίνη Ηωσίνη Φλουορεσκεΐνη	Φωτοαλλεργία Φωτοαλλεργία/ Φωτοτοξικότητα	
Αντηλιακά	Ερυθροσίνη Τετραβρωμοφθορεσκεΐνη Ροδαμίνη Β Ρόδο της Βεγκάλης Παράγωγα ΡΑΒΑ Βενζοφαινόνες Παράγωγα καμφοράς Κιναμωμικά παράγωγα	Φωτοαλλεργία Φωτοαλλεργία	

Άλλα	Αμανταδίνη	Φωτοαλλεργία	Symmetrel
	Μινοξιδίλη	Φωτοαλλεργία	Axelan, Vius, Regaine
	Στιλβένια φυτοφάρμακο phenmedipham	Φωτοαλλεργία	

ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ρανιτιδίνη (ranitidine) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός H₂-ανταγωνιστής της ισταμίνης, με πολύ γρήγορη δράση. Αναστέλλει τη βασική και τη μετά από διέγερση γαστρική έκκριση, μειώνοντας τον όγκο και την περιεκτικότητά της σε οξύ και πεψίνη (www.galinos.gr). Αναφέρεται ότι προκαλεί βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές επιβεβαιωμένο από δοκιμή επαναπρόκλησης (rechallenge) (Drucker and Rosen 2011).

Η διφαινυδραμίνη (diphenhydramine) είναι ένα αντισταμινικό φάρμακο, το οποίο χορηγείται για την ρόληψη και αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών. Αναφέρεται επιβεβαιωμένη φωτοευαισθησία (θετικό photopatch test) (Drucker and Rosen 2011).

Η μεκιταζίνη (mequitazine), ένα παράγωγο φαινοθειαζίνης με αντισταμινική δράση, μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία, όπως αποδεικνύει και η θετική φωτοεπιδερμική δοκιμασία (photopatch test) (Drucker and Rosen 2011).

Ένα άλλο αντισταμινικό φάρμακο, η **ρεπιρινάστη (repirinast)** μπορεί να προκαλέσει ηλιακή κνίδωση (Drucker and Rosen 2011).

ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Συστηματικά ρετινοειδή: Η ικανότητα πρόκλησης φωτοευαισθησίας των ρετινοειδών θεωρείται αμφιλεγόμενη. Η δράση της ισοτρετινοΐνης στην επαγωγή φωτοευαισθητων αντιδράσεων δεν έχει αποδειχτεί ούτε κλινικά ούτε πειραματικά σε επαρκή βαθμό. Ωστόσο, η ετρετινάτη (etretinate) αναφέρεται ότι επάγει τέτοιες αντιδράσεις, οι οποίες εκδηλώνονται τυπικά ως αυξημένη ευαισθησία στο ηλιακό έγκαυμα, ενώ έχει καταγραφεί και περίπτωση πρόκλησης φωτολευκομελανοδέρματος σε ασθενή με ψωρίαση (Sheisima et al). Σύμφωνα με την κ. Αυγερινού (2002), οι γνωστές αντιδράσεις φωτοευαισθησίας των ρετινοειδών είναι περιορισμένες. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει σαφώς αυξημένη τάση για ηλιακό ερύθημα, ενώ επιπλέον τα φάρμακα αυτά προκαλούν μείωση της φυσικής προστασίας έναντι στη UVB και UVA ακτινοβολίας, λόγω λέπτυνσης της κεράτινης στιβάδας και μείωσης της μελανογενετικής ικανότητας (Drucker and Rosen 2011).

Αντισυλληπτικά: Μέσα από τη βιβλιογραφία καταδεικνύεται ότι η αιθινυλοιστραδιόλη (ethinyloestradiol) δύναται, σπάνια μιν, να προκαλέσει φωτοευαισθησία, είτε αυτή χορηγείται διαδερμικά, είτε per os (OCP-oral contraceptive pills). Η επαγωγή φωτοευαισθησίας επιβεβαιώνεται από θετική δοκιμασία επαναπρόκλησης (Drucker and Rosen 2011).

Καρβαμαζεπίνη (carbamazepine): Είναι παράγωγο της διβενζαζεπίνης. Ανήκει στην φαρμακευτική κατηγορία των αντιεπιληπτικών, νευροτρόπων και ψυχοτρόπων φαρμάκων. Η καρβαμαζεπίνη βοηθά στον έλεγχο της διαβίβασης των μηνυμάτων από τον εγκέφαλο στους μυς (www.galinos.gr). Δύναται να προκαλέσει λειχηνοειδές εξάνθημα. Η βιβλιογραφία αναφέρει θετική φωτοεπιδερμική δοκιμασία και δοκιμασία επαναπρόκλησης (Drucker and Rosen 2011).

Γλιβενκλαμίδη (glibenclamide): Ανήκει στις σουλφονουλουρίες β' γενεάς και είναι αντιδιαβητικό φάρμακο (www.galinos.gr). Έχει προκαλέσει, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, εκζεματική φωτοδερματίτιδα. Ο φωτοβιολογικός έλεγχος αποφάνθηκε αυξημένη ευαισθησία στη UVA και UVB ακτινοβολία, ωστόσο το photopatch test ήταν αρνητικό (Drucker and Rosen 2011). Αναφορές στη βιβλιογραφία υπάρχουν και για άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα όπως η ακετοεξαμίδη,

γλιπιζίδη, γλυβουρίδη, τολαζαμίδη, τολβουταμίδη, χλωροπροπαμίδη (Κατσάμπας, 2002).

Κλοπιδογρέλη (clopidogrel): Είναι ένα προφάρμακο, ένας από τους μεταβολίτες του οποίου είναι αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να μεταβολιστεί από τα ένζυμα του CYP450 για να παράξει το δραστικό μεταβολίτη που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (www.galinos.gr). Υπάρχει αναφορά για πρόκληση λειχηνοειδούς εξανθήματος επιβεβαιωμένο με δοκιμασία επαναπρόκλησης (Drucker and Rosen 2011).

Πιρφενιδόνη: Η πιρφενιδόνη (5-μεθυλ-1-φενυλ-2-[1H]-πυριδόνη) είναι ένα χημικό μόριο με αποδεδειγμένες αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιινωτικές ιδιότητες τις οποίες εξασκεί μέσω αναστολής του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α και του παράγοντα αύξησης των όγκων β, μέσω αναστολής σύνθεσης κολλαγόνου και απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μέσω ενεργοποίησης των κολλαγενασών και των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Αποτελεί το μόνο εγκεκριμένο από τον EMEA φάρμακο για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Στις μελέτες CAPACITY (δύο σύγχρονες διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες σε 425 και 344 ασθενείς, 2011) παρουσιάστηκε φωτοευαισθησία στους ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί το φάρμακο σε ποσοστό 12%, έναντι αυτών που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο., ενώ σε μελέτη των Azuma et al (διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης II, 2005), φωτοευαισθησία παρουσίασαν 32 στους 72 ασθενείς (43,8%). Φαίνεται πως εμπλέκονται ανοσολογικοί μηχανισμοί, καθώς η ανοσοτροποποιητική δράση του φαρμάκου μπορεί να επάγει φαινόμενα αυτοανοσίας, τα οποία εκδηλώνονται ως φωτοαλλεργία. Οι ασθενείς παρουσίασαν κνησμώδη εξανθήματα άνω και κάτω άκρων. Παραδόξως μόνο 5 από τους 32 ασθενείς διέκοψαν το φάρμακο (Koulelidis et al 2013, Kagkouridis et al 2012).

Αναφορές για πιθανή πρόκληση φωτοευαισθησίας, χωρίς ωστόσο να στηρίζονται σε κάποια επιβεβαιωμένη δοκιμασία έχουμε για τις εξής ουσίες: εκουλιζουμάμπη, λεφλουνομίδη, μεσαλαζίνη.

Η **εκουλιζουμάμπη (eculizumab)** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με την πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και ειδικά με υψηλή συγγένεια και ως εκ τούτου αναστέλλει την διάσπαση του σε C5a και C5b και τη μεταγενέστερη γενιά του τερματικού συμπληρώματος, του συγκροτήματος C5b-9. Η εκουλιζουμάμπη αναστέλλει το τερματικό συμπλήρωμα και την επακόλουθη ενδαγγειακή αιμόλυση σε ασθενείς με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιριουρία και επομένως την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων που στερούνται την προστασία του συμπληρώματος με το CD-59 (www.galinos.gr).

Η **λεφλουνομίδη (leflunomide)** είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού. Έχει ανοσορρυθμιστικά/ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά, δρα ως ανασταλτικός παράγοντας του πολλαπλασιασμού και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. In vivo μεταβολίζεται ταχέως

και σχεδόν πλήρως στο A771726, ο οποίος είναι δραστικός in vitro και θεωρείται ότι είναι υπεύθυνος για το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο A771726, ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομίδης, αναστέλλει το ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH) στους ανθρώπους και επιδεικνύει ανασταλτική του πολλαπλασιασμού δράση (www.galinos.gr).

Η **μεσαλαζίνη (mesalazine)** ανήκει στα αμινοσαλικυλικά. Ο μηχανισμός δράσεως της μεσαλαζίνης δεν είναι γνωστός. Φαίνεται ότι δρα τοπικώς και όχι συστηματικώς. Πιστεύεται ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι αποτέλεσμα αναστολής της κυκλοοξυγενάσης και ως εκ τούτου μείωσης της παραγωγής προσταγλανδινών στο κόλον (www.galinos.gr).

Άλλες ουσίες που ενοχοποιούνται ως φωτοαλλεργιογόνα: αμανταδίνη (amantadine), μινοξιδίλη (minoxidil), το φυτοφάρμακο phenmedipham και τα στιλβένια (Gould et al, 1995).

ΑΡΩΜΑΤΑ

Αποτελούν μία εξαιρετικά δημοφιλή και μεγάλη κατηγορία σύνθετων μιγμάτων για τον αρωματισμό του δέρματος και ευχάριστη οσμή. Εμπεριέχουν πληθώρα συστατικών (συντά πάνω από 200), τα οποία είναι είτε φυσικά (φυτικής/ζωικής προέλευσης) είτε συνθετικά. Τα συστατικά musk ambrette και 6- μεθυλοκουμαρίνη των αρωμάτων αποτελούσαν κυρίαρχο φωτοαλλεργιογόνο παράγοντα, κυρίως σε προηγούμενες δεκαετίες (1970-1980). Και σήμερα ωστόσο καταγράφεται φωτοαλλεργία επαγόμενη από το musk ambrette, η οποία σχετίζεται με υπερμελάγχρωση και επίμονη αντίδραση στο φως (PLR) (Gould et al, 1995). Για τα ψωραλένια ως συστατικά αρωμάτων έχει γίνει ήδη λόγος.

ΧΡΩΜΑΤΑ

Αυτά περιλαμβάνουν τις χρωστικές και τις βαφές και είναι μία ευρεία κατηγορία ουσιών που βρίσκονται σε ποικίλα έγχρωμα καλλυντικά για την περιποίηση και προστασία του δέρματος. Οι μεν χρωστικές, προστίθενται σχεδόν σε όλα τα καλλυντικά για τη βελτίωση της εμφάνισης του τελικού προϊόντος, οι δε βαφές μεταβάλλουν το χρώμα, κυρίως των μαλλιών. Παρά τις αυστηρές προδιαγραφές στη χρήση τους, επισημαίνονται ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν φωτοαλλεργικές αντιδράσεις των έγχρωμων συστατικών των κραγιόν και βερνικιών. Τα πλέον συχνά υπεύθυνα συστατικά είναι η ηωσίνη, η ερυθροσίνη, η φλουορεσκεΐνη, η τετραβρωμοφθορεσκεΐνη, η ροδαμίνη Β και το ρόδο της Βεγκάλης. Λόγω των πολυάριθμων ανεπιθύμητων ενεργειών τους, οι χρωστικές αυτές έχουν αφαιρεθεί από τα υποαλλεργικά προϊόντα. Η ηωσίνη και η φλουορεσκεΐνη μπορούν να προκαλέσουν και φωτοτοξικές αντιδράσεις μετά από τοπική εφαρμογή (Σημειώσεις κ. Κεφαλά).

ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ

Πρόκειται για ευρύτατα διαδεδομένη κατηγορία προϊόντων, τα οποία προστατεύουν το δέρμα από άμεσες (ηλιακό έγκαυμα) ή όψιμες (φωτογήρανση, φωτοκαρκινογένεση) ανεπιθύμητες ενέργειες του ήλιου. Με το πέρασμα των χρόνων τα συστατικά των αντηλιακών άρχισαν να διακρίνονται ως κυρίαρχα φωτοαλλεργιογόνα, στη θέση που κατείχαν προγενέστερα οι αντιμικροβιακές ουσίες και τα συστατικά των αρωμάτων, με την οξυβενζόνη να κατέχει εξέχουσα θέση. Το γεγονός αυτό, δικαιολογείται από τη συνεχώς αυξανόμενη χρήση τους από όλο και μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Στα συνήθη συστατικά των αντηλιακών που μπορούν να προκαλέσουν φωτοαλλεργία περιλαμβάνονται το π-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) και τα παράγωγά του, οι βενζοφαινόνες, οι διβενζοϋλομεθάνες, καθώς και τα κινναμωμικά παράγωγα και παράγωγα καμφοράς. Τα περισσότερα από τα συστατικά αυτά μπορούν να προκαλέσουν τόσο φωτοαλλεργία όσο αλλεργική δερματίτιδα από επαφή. Παρόμοια δράση έχουν και άλλα συστατικά των αντηλιακών που χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά ή αρώματα (parabens, 6-μεθυλοκουμαρίνη), ενώ έχει αναφερθεί φωτοαλλεργία από βενζοκαΐνη, ύστερα από τη χρήση αντηλιακού που την περιείχε. Τα αντηλιακά που περιέχουν φυσικά φίλτρα έχουν πολύ μικρότερη επίπτωση ευαισθησίας (Gould et al, 1995).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιμετώπιση της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας είναι η σωστή διάγνωση και αν είναι δυνατόν ο προσδιορισμός της υπεύθυνης ουσίας/φαρμάκου. Στη συνέχεια, θα πρέπει να προτείνεται διακοπή της έκθεσης στον φωτοευαισθητοποιητή ή στο φως. Καθώς, το φως είναι δυσκολότερο να ελεγχθεί, συνήθως πρέπει να αφαιρείται η χημική ουσία. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ωστόσο αυτά μπορούν να συνεχιστούν για μήνες έως και χρόνια μετά (επίμονη αντίδραση στο φως, PLR) (Stein and Scheinfeld 2007, Drucker and Rosen, 2011). Για την ανακούφιση της φωτοευαισθησίας χρησιμοποιείται επίσης συμπτωματική αγωγή, η οποία έχει ως στόχο τη μείωση της φλεγμονώδους απάντησης και είναι παρόμοια με τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για άλλες οξείες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες. Πιο συγκεκριμένα μπορούν να χορηγηθούν δροσερές κομπρέσες, ανακουφιστικά γαλακτώματα (emollients), τοπικά κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά φάρμακα per os. Σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάζονται μεγάλες δόσεις συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ή εισαγωγή στο νοσοκομείο (Santoianni and Procaccini, 2005). Σε ασθενείς με χρόνια φωτοδερματίτιδα, οι οποίοι παραπονιούνται για κνησμό και αϋπνία, παρά για πόνο, μπορούν να φανούν αποτελεσματικά τα ηρεμιστικά (Santoianni and Procaccini, 2005). Σε βαριές περιπτώσεις φωτοαλλεργίας μπορεί να δοθεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία (αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή κυκλοσπορίνη per os) (Κατσάμπας, 2002).

Όταν η διακοπή του φαρμάκου δεν αποτελεί δυνατή επιλογή (αναντικατάστατη θεραπεία) ακολουθούνται προληπτικά μέτρα, όπως η αποφυγή της έκθεσης στο ηλιακό φως και η χρήση φωτοπροστασίας (φωτοπροστατευτική ενδυμασία και φωτοπροστατευτικά προϊόντα με αντηλιακά φίλτρα ευρέως φάσματος). Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι περισσότερες φωτοτοξικές ουσίες ενεργοποιούνται από τη UVA ακτινοβολία, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν θέσεις κοντά σε παράθυρα, καθώς το γυαλί δεν προσφέρει προστασία παρά μόνο για τη UVB, ενώ πρέπει να γνωρίζουν πως και οι φθορίζουσες λάμπες εκλύουν μικρά ποσά UVA ακτινοβολίας (Gould et al, 1995). Μία άλλη στρατηγική που μπορεί να λειτουργήσει θετικά, είναι η λήψη του φωτοευαισθητοποιού φαρμάκου το βράδυ και όχι κατά τη διάρκεια της ημέρας, λαμβάνοντας υπόψιν πάντα τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου (Drucker and Rosen, 2011). Επιπρόσθετα, η θεραπεία PUVA μπορεί να οδηγήσει στην απευαισθητοποίηση του ασθενούς με φωτοδερματίτιδα. Συχνά χορηγείται συνδυαστικά πρεδνιζολόνη, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας PUVA. Επιπλέον, το β-καροτένιο, το οποίο είναι αποτελεσματικό στην αύξηση της ανεκτικότητας στην ηλιακή έκθεση σε ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους πορφυρίας, φαίνεται πως δεν έχει αποτέλεσμα στις περιπτώσεις φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας (Gould et al, 1995).

ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Περιβαλλοντική φωτοπροστασία

Το όζον είναι ένα μόριο το οποίο είναι παρόν κυρίως στη στρατόσφαιρα (10-50χλμ από την επιφάνεια της γης) και είναι επιφορτισμένο με την απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Πιο συγκεκριμένα, απορροφά μεγάλα ποσά της μικρού μήκους UVB ακτινοβολίας και όλη τη UVC ακτινοβολία, αλλά μόνο μικρό μέρος της UVA. Η συγκέντρωση του όζοντος ποικίλλει φυσικά ανάλογα με τη θερμοκρασία, τις καιρικές συνθήκες, το γεωγραφικό πλάτος, το υψόμετρο, την ώρα της ημέρας. Διάφορες ουσίες (χλωροφθοράνθρακες από προωθητικά σπρέυ), μπορούν να μειώσουν την πυκνότητα του όζοντος, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τα ποσά της υπεριώδους ακτινοβολίας που φτάνουν στη γη και κατ'επέκταση τις αρνητικές επιδράσεις της. Υπολογίζεται ότι 1% μείωση στα επίπεδα του όζοντος συνεπάγεται 1-2% αύξηση της θνησιμότητας από μελάνωμα, ενώ παρατηρείται αύξηση της φωτοευαισθησίας σε περιοχές της γης με μειωμένη παρουσία όζοντος (Lautenschlagen et al, 2007).

Δεδομένης της μειωμένης περιβαλλοντικής προστασίας αλλά και της σύγχρονης κοινωνικής τάσης του μαυρίσματος συμπεραίνεται ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία έχει αυξηθεί.

Στις μέρες μας, λοιπόν, η φωτοπροστασία κρίνεται απαραίτητη όχι μόνο για την πρόληψη της φωτοευαισθησίας, αλλά και για την πρόληψη της φωτογήρανσης και της φωτοκαρκινογένεσης, για τις οποίες η υπερβολική έκθεση στον ήλιο αποτελεί κύριο αιτιολογικό παράγοντα. Γνωρίζουμε πως η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ωφέλιμη για τον οργανισμό, η παράλογη ωστόσο και χωρίς προστασία έκθεση σε αυτή αποτελεί κυρίως για το δέρμα έναν επιθετικό παράγοντα, υπεύθυνο για ποικίλες βλάβες. Συγκεκριμένα, η UVB ακτινοβολία προκαλεί άμεση φωτοχημική βλάβη στο DNA και την εκδήλωση οξειών αντιδράσεων (όπως ηλιακό έγκαυμα αλλά και σύνθεση βιταμίνης D), σε αντίθεση με τη UVA η οποία επιδρά περισσότερο έμμεσα, μέσω της δημιουργίας των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS-reactive oxygen species), προκαλώντας μακροπρόθεσμη ηλιακή βλάβη (η δράση της ηλιακής ακτινοβολίας είναι αθροιστική). Πρώτο μέλημα για τη μείωση των αρνητικών δράσεων της ηλιακής ακτινοβολίας είναι η σωστή και συνεχής ενημέρωση του κοινού σχετικά με τα φωτοπροστατευτικά μέτρα. Με μειούμενη σειρά αποτελεσματικότητας και διατάραξης του σύγχρονου τρόπου ζωής έχουμε: πλήρη αποφυγή της ηλιακής ακτινοβολίας, αναζήτηση σκιάς στις ώρες “αιχμής”, χρήση φωτοπροστατευτικών ενδυμάτων, χρήση τοπικών φωτοπροστατευτικών (αντηλιακών) προϊόντων, για την πρόληψη ή έστω μείωση στο ελάχιστο της κυτταρικής βλάβης που επάγεται από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Καθορισμός δεικτών φωτοπροστασίας

Παραδοσιακά, η προστασία έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας Β (UVB) αξιολογούνταν βάσει του παράγοντα προστασίας από τον ήλιο (sun protective factor, SPF). Πρόκειται για τυποποιημένη βιολογική μέτρηση που προσδιορίζεται σε δέρμα εθελοντών με ανοιχτό φωτότυπο. Η εκτίμηση βάσει του SFP μπορεί να καθοριστεί διαιρώντας τον ελάχιστο χρόνο που χρειάζεται για τη δημιουργία ερυθήματος σε προστατευμένο δέρμα με 2mg/cm² αντηλιακού με τον χρόνο που χρειάζεται για τη δημιουργία αντίστοιχου ερυθήματος σε μη προστατευμένο δέρμα. Για να γίνει περισσότερο αντιληπτό, χρησιμοποιείται το εξής παράδειγμα: τα άτομα που χρησιμοποιούν αντηλιακό με SPF 20 και συνήθως καίγονται εάν εκτεθούν στον ήλιο χωρίς αντηλιακό, θεωρητικά μπορούν να παραμείνουν 20 φορές περισσότερο πριν αποκτήσουν ερύθημα του ίδιου βαθμού. Ωστόσο, η συγκεκριμένη αξιολόγηση βάσει του SPF αποτελεί μόνο μια ένδειξη της προστασίας ενάντια στο ηλιακό έγκαυμα από την υπεριώδη ακτινοβολία UVB και δεν συνυπολογίζει την προστασία από άλλες επιδράσεις εκτός του ερυθήματος, ειδικά από την υπεριώδη ακτινοβολία UVA (ανοσοκαταστολή, φωτογήρανση, καρκίνος του δέρματος, φωτοευαισθησία). Καθίσταται σαφές, ότι τα αντηλιακά θα πρέπει να επιλέγονται και για την προστασία που προσφέρουν έναντι της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία UVA, πέρα από την αξιολόγηση με βάση τον SPF. Αν και οι τεχνικές μέτρησης της προστασίας από τη UVA αποτέλεσαν για πολλά χρόνια αντικείμενο διαφωνιών, σήμερα η μέθοδος μέτρησης του δείκτη προστασίας από τη UVA ακτινοβολία είναι τυποποιημένη. Η εγκεκριμένη τεχνική είναι αυτή της εμμένουσας (επιβραδυνόμενης) μελάγχρωσης ή μέθοδος PPD in vitro, η οποία αξιολογεί τη μελάγχρωση του δέρματος δύο ώρες μετά την έκθεση στη UVA ακτινοβολία. Έχει προταθεί, λοιπόν, από τον FDA ένα νέο σύστημα αξιολόγησης με 4 αστέρια για την κατάταξη της υπεριώδους ακτινοβολίας UVA (tzymias.gr). Ακόμα, οι συστάσεις της ΕΕ περιλαμβάνουν επιπλέον, το μήκος κύματος λ (λ >370 nm), την αναλογία SPF / UVA μικρότερη ή ίση με 3 και τα επίπεδα προστασίας τα οποία είναι 4: χαμηλή προστασία (SPF 6-14), μέτρια προστασία (SPF 15-29), υψηλή προστασία (SPF 30-50) και πολύ υψηλή προστασία (SPF 50+).

Φωτοπροστατευτικά ρούχα

Τα ρούχα, όπως επίσης τα καπέλα και γυαλιά ηλίου, μπορούν να προστατεύσουν από την επίδραση του ήλιου. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν πως σε αντίθεση με ό,τι πιστεύει η κοινή γνώμη, κάποια υφάσματα προάγουν περιορισμένη φωτοπροστασία. Ο Wright και οι συνεργάτες του υποστήριξαν ότι ένα ανοιχτόχρωμο βαμβακερό μπλουζάκι ισοδυναμεί με δείκτη προστασίας SPF10. Επιπλέον, το ένα τρίτο των καλοκαιρινών ενδυμάτων προάγουν μία συνολική προστασία (UPF, μέτρο συνολικού αποκλεισμού τη υπεριώδους ακτινοβολίας, UVA και UVB μαζί) μικρότερη από 12-15. Προκειμένου να πληρούν τις φωτοπροστατευτικές ιδιότητες που έχουν οριστεί από τα πρότυπα της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας, ο δείκτης UPF θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 15, ενώ σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Τυποποίησης ο δείκτης αυτός θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 40, με τη μέση διαβίβαση της UVA ακτινοβολίας να

είναι μικρότερη από 5%. Για τις ΗΠΑ, δεν υπάρχει υποχρεωτικό πρότυπο για το φωτοπροστατευτικό ρουχισμό. Πρόσφατα, δείκτης UPF 40 ή μεγαλύτερος προτάθηκε ως επαρκής για ακραία έκθεση σε οποιαδήποτε γεωγραφική περιοχή. Τέλος, στην αγορά διατίθενται ρούχα με πιο πυκνή ύφανση (π.χ. www.sunprecautions.com, www.collibar.com, www.solumbra.com), καθώς και ένα χημικό για το πλύσιμο των ρούχων που παρέχει προστασία από τον ήλιο (SunGuard) (tzermias.gr).

Φωτοπροστατευτικά (αντηλιακά) προϊόντα

Τα εξωτερικά φωτοπροστατευτικά ή πιο απλά αντηλιακά προϊόντα αποτελούν σημαντικό τομέα της δερματοκοσμητολογίας. Ως αντηλιακό ορίζεται κάθε προϊόν που προορίζεται να έρθει σε επαφή με το ανθρώπινο δέρμα με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό την προστασία του από την υπεριώδη ακτινοβολία, απορροφώντας, διαχέοντας ή ανακλώντας την ακτινοβολία αυτή. Τα αντηλιακά φίλτρα αποτελούν τα δραστικά συστατικά των αντηλιακών προϊόντων. Τα ενεργά αυτά συστατικά διαφέρουν αρκετά σε παγκόσμια κλίμακα. Διαφορά εντοπίζεται, επίσης, στη μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωσή τους, όπως καθορίζεται από τους εκάστοτε εθνικούς κανονισμούς. Η λίστα των επιτρεπόμενων αντηλιακών φίλτρων στην ΕΕ περιλαμβάνει 27 αντηλιακά. Στην Αυστραλία 28 αντηλιακά φίλτρα έχουν εγκριθεί και άλλοι τέσσερις παράγοντες βρίσκονται υπό αξιολόγηση, ενώ στις ΗΠΑ μόνο 16 παράγοντες περιλαμβάνονται στην τελευταία μονογραφία του FDA (Food and Drug administration). Αίσθηση προκαλεί το γεγονός ότι στην Ευρώπη και στον υπόλοιπο κόσμο τα αντηλιακά προϊόντα αντιμετωπίζονται από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς ως καλλυντικά και οι διαδικασίες έγκρισης είναι σχετικά γρήγορες. Αντίθετα, στις ΗΠΑ, τα αντηλιακά ενεργά συστατικά αντιμετωπίζονται ως φάρμακα. Κάνοντας μία σύντομη ιστορική αναδρομή, σαφέστατα το πιο επιτυχημένο αντηλιακό του 20ου αιώνα, ήταν το Ambre Solaire, το οποίο περιείχε benzyl salicylate και παρασκευάστηκε από τον Eugene Schueller το 1935. Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους τα φίλτρα διακρίνονται σε χημικά και φυσικά φίλτρα. Πιο συγκεκριμένα, τα χημικά φίλτρα διακρίνονται σε φίλτρα στενού και ευρέος φάσματος.

Ανόργανα (φυσικά) φίλτρα

Στα ανόργανα αντηλιακά φίλτρα περιλαμβάνονται οι αδρανείς κόνεις διοξείδιο του τιτανίου και οξείδιο του ψευδαργύρου. Οι παράγοντες αυτοί προστατεύουν το δέρμα αντανακλώντας και διαχέοντας το υπεριώδες και το ορατό φως (290-700nm), καθώς δημιουργούν μία μεμβράνη από αδρανή μεταλλικά σωματίδια που λειτουργεί ως ένα αδιαφανές εμπόδιο (tzermias.gr, Lautenschlagen et al, 2007). Επιπλέον, ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων μπορούν να δράσουν και απορροφώντας ακτινοβολία. Πρόκειται για φωτοσταθερούς παράγοντες οι οποίοι δεν αντιδρούν με τα οργανικά αντηλιακά φίλτρα. Ακόμα, λόγω των σκεδαστικών τους ιδιοτήτων διαθέτουν μικρότερη μεταβλητότητα ως προς τη φωτοπροστατευτική τους δράση σε σχέση με τα οργανικά και δεν προκαλούν φωτοευαίσθητες αντιδράσεις σύμφωνα με τα έως τώρα στοιχεία. Παρά τα πολλαπλά τους πλεονεκτήματα, η αδιαφανής τους ποιότητα τα καθιστά συχνά μη

αποδεκτά από κοσμητολογικής άποψης. Ωστόσο, οι εξελίξεις της γαληνικής (λειοτρίβηση) έχουν οδηγήσει σε καλύτερα αποδεκτές αισθητικά μορφές. Η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων στα 10-50nm έχει ως αποτέλεσμα τη μικρότερη σκέδαση του ορατού φωτός και τη δημιουργία περισσότερο “κοσμητολογικώς” αποδεκτών προϊόντων, ενώ ταυτόχρονα τα λεπτόκοκκα αυτά ανόργανα φίλτρα προσφέρουν αποδεδειγμένη υψηλή προστασία έναντι της βλαβερής υπεριώδους ακτινοβολίας και των επαγόμενων από αυτές επιδράσεων στον άνθρωπο. Δεν έχει αναφερθεί ερεθισμός του δέρματος ή πιθανή ευαισθησία στον άνθρωπο σχετικά με κάποιον από τους δύο ανόργανους παράγοντες. Επιπρόσθετα, in vivo και in vitro έρευνες που έχουν διεξαχθεί αναφέρουν μηδενική απορρόφηση του διοξειδίου του τιτανίου από το δέρμα και μικρή απορρόφηση του οξειδίου του ψευδαργύρου, το οποίο είναι μερικώς διαλυτό. Όσον αφορά το φάσμα προστασίας, το λεπτόκοκκο διοξείδιο του τιτανίου διαθέτει καλύτερο προφίλ απορρόφησης για τη UVB ακτινοβολία σε σχέση με το λεπτόκοκκο οξείδιο του ψευδαργύρου, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με την προστασία έναντι της UVA ακτινοβολίας. Τα μικροσωματίδια έχουν μία τάση να συσσωρεύονται και να συναθροίζονται εξαιτίας των ηλεκτροστατικών επιδράσεων, γεγονός που μπορεί να μειώσει ενδεχομένως την αποτελεσματικότητά τους. Η σωστή και ομοιόμορφη διασπορά τους στο τελικό προϊόν αποτελεί πρόκληση για τη βιομηχανία της κοσμητολογίας. Παρ’ολ’αυτά, τα αντηλιακά που περιέχουν ανόργανα φίλτρα είναι τα μόνα που προτείνονται για παιδιά, χάρη στην πληθώρα των πλεονεκτημάτων που προσφέρουν: μη διεύδυση και επακόλουθη αποικοδόμηση στο δέρμα, απουσία φωτοευαίσθητων αντιδράσεων (πχ φωτοαλλεργία) και απουσία στοιχείων φωτοτοξικότητας in vivo.

Χημικά φίλτρα

Φίλτρα στενού φάσματος

Πρόκειται για φίλτρα UVB που απορροφούν την ακτινοβολία 290-320nm. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- Το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ και τα παράγωγά του:

-παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA)

-οκτυλο-διμεθυλο-PABA (Padimate O)

-αμυλο-διμεθυλο-PABA (Padimate A)

-αιθυλο-διυδροξυπροπυλο-PABA (Roxadimate)

-γλυκερυλ-PABA (Lisadimate)

- Τα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος:

- μεθοξυκινναμωμικός οκτυλεστέρας (Parsol MCX)
- άλας μεθοκυκινναμωμικού οξέος με διαιθανολαμίνη (Nipasorb D)
- Τα παράγωγα του σαλυκυλικού οξέος:
 - σαλικυλικό ομομενθύλιο (Homosolate)
 - σαλικυλικό αιθυλεξύλιο
- Τα παράγωγα καμφοράς:
 - μεθυλο-βενζυλιδενο-καμφορά (Eusolex 6300)
- Το φαινυλο-βενζιμιδαζολο-σουλφονικό οξύ (Parsol HS, Eusolex 232)

Επιπλέον, φίλτρα UVA, που απορροφούν την ακτινοβολία 320-400nm:

- Βουτυλο-μεθοξυδιβενζοϋλο-μεθάνιο (Arobenzone, Parsol 1789)

Φίλτρα ευρέος φάσματος (UVA + UVB)

- οι βενζοφαινόνες (περίπου 16 στον αριθμό)
 - οξυβενζόνη ή βενζοφαινόνη-3
 - σουλισοβενζόνη ή βενζοφαινόνη-4
 - μεξενόνη
 - διοξυβενζόνη ή βενζοφαινόνη-8

Τα οργανικά αντηλιακά απορροφούν το φως συγκεκριμένων μηκών κύματος σε ορισμένα χημικά υπεριώδη φίλτρα και εκπέμπουν εκ νέου την ενέργεια ως ασήμαντες ποσότητες θερμότητας (ενεργοποίηση ηλεκτρονίων του παράγοντα σε διεγερμένη κατάσταση και εκπομπή ενέργειας κατά την επιστροφή στη θεμελιώδη κατάσταση). Οι παράγοντες μπορούν να απορροφούν είτε εκλεκτικά τη UVA ή UVB ακτινοβολία, είτε και τις δύο μαζί. Τα κινναμωμικά παράγωγα (cinnamates, κυρίως το EMC), αποτελούν τα πιο δημοφιλή φίλτρα απορρόφησης της UVB ακτινοβολίας σε Ευρώπη και ΗΠΑ και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα αντίστοιχα φίλτρα για την αύξηση του δείκτη προστασίας. Ακολουθούν τα παράγωγα κάμφορας. Τα σαλυκυλικά παράγωγα και τα παράγωγα του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA) συγκαταλέγονται στα πλέον παλαιά εμπορικά διαθέσιμα φίλτρα UVB απορρόφησης που ωστόσο χρησιμοποιούνται έως και σήμερα. Πλέον, τα νεότερα συστατικά των οργανικών αντηλιακών απορροφούν τόσο τις υπεριώδεις ακτίνες A και B και έτσι προσφέρουν συνολική προστασία

ενάντια στις βλαβερές επιδράσεις του ευρέος φάσματος της υπεριώδους ακτινοβολίας. Τα νεότερα αυτά αντηλιακά (κυρίως βενζοφαινόνες) είναι φωτοσταθερά (σε αντίθεση με την αβοβενζόνη) και περιλαμβάνουν τα δισ-αιθυλεξυλοξυφαινόλ-μεθοξυφαινυλ-τριαζίνη (ανισοτριαζίνη, Tinosorb S), τριθειοτική δρομετριζόλη (silatrazole ή Mexoryl XL), μεθυλενο-δισ-βενζοτριαζολ- τετραμεθυλοβουτυλοφαινόλη (Tinosorb M) και τερεφθαλικό θδιλενοκαμφοροσουλφονικό οξύ (Mexoryl SX). Τα Mexoryl XL και Mexoryl SX, τα οποία παράγονται από τη L'Oreal, παρέχουν προστασία έναντι της επαγωγής της μελάγχρωσης και παρουσιάζουν συνεργιστική δράση όταν συνδυάζονται στο ίδιο προϊόν. Το Tinosorb S είναι ένα λιποδιαλυτό, υψηλής φωτοσταθερότητας φίλτρο ευρέος φάσματος απορρόφησης με καλή απορρόφηση στο φάσμα της UVA, το οποίο μπορεί να συνδυαστεί ιδανικά με αντηλιακά που περιέχουν αβοβενζόνη και EMC για την αύξηση της φωτοσταθερότητας και της αποτελεσματικότητας. Το Tinosorb M αποτελείται από λεπτόκοκκα οργανικά σωματίδια, τα οποία διασπείρονται στην υδατική φάση του αντηλιακού γαλακτώματος, συνδυάζοντας τα πλεονεκτήματα ενός οργανικού φίλτρου με εκείνα ενός ανόργανου. Στα πλεονεκτήματά του μπορεί να προστεθεί η μη απορρόφηση του από το δέρμα, λόγω των μεγάλων μορίων του, και η απουσία ενδοκρινούς διαταραχής, κάτι που έχει αποδειχθεί *in vitro*. Τόσο τα mexoryl (SX και XL), όσο και τα tinosorb (S και M) δεν έχουν έγκριση στις ΗΠΑ και την Ιαπωνία. Στην Ευρώπη η λίστα των επιτρεπόμενων αντηλιακών φίλτρων, όπως καθορίζεται από την Οδηγία του συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Επιτροπής τίθεται τακτικά υπό αμφιβήτηση. Το 2007, τα υπό εξέταση αντηλιακά φίλτρα ήταν τα εξής: βενζοφαινόνη-3, camphor benzalkonium mathosulfate, παρα-αμινο βενζοϊκό οξύ, homosalate και φαινυλβενζιμιδαζολ-σουλφονικό οξύ. Σε γενικές γραμμές, τα συστατικά των οργανικών και ανόργανων φίλτρων φαίνεται πως δρουν συνεργιστικά στην αύξηση του δείκτη προστασίας (SPF). Πιο συγκεκριμένα, οι ανόργανοι παράγοντες αυξάνουν το οπτικό μονοπάτι των φωτονίων στις τοπικά εφαρμοζόμενες απορροφητικές συνθέσεις, με αποτέλεσμα να απορροφώνται περισσότερα φωτόνια, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τον δείκτη προστασίας (Lautenschlägen et al, 2007).

Χαρακτηριστικά ιδανικού αντηλιακού

Απαραίτητα χαρακτηριστικά ενός αντηλιακού προϊόντος είναι η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η καλλυντική αποδοχή. Πιο αναλυτικά, θα πρέπει να παρέχουν ευρεία και ισορροπημένη προστασία από τις UVB-UVA, προστασία κατά των ελευθέρων ριζών, φωτοσταθερότητα, υψηλή ανοχή, να μην είναι (ή να μη δημιουργούν παράγωγα) τοξικά, φωτοτοξικά και ερεθιστικά στις χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις, να μην επηρεάζουν την ακεραιότητα του δέρματος (ξήρανση, δημιουργία δυσάρεστων οσμών στο δέρμα), θα πρέπει να μην είναι ούτε πτητικά ούτε υδατοδιαλυτά, προκειμένου να παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στον ιδρώτα και το θαλασσινό νερό. να είναι συμβατά με τις υπόλοιπες ουσίες που περιέχονται στο προϊόν και να έχουν καλές καλλυντικές ιδιότητες, να μην αποχρωματίζουν ή βάφουν τα ρούχα (Σημειώσεις Κεφαλά, Μουλοπούλου-Καρακίτσιου et al, 1994).

Προκειμένου να λειτουργήσουν αποτελεσματικά τα αντηλιακά προϊόντα, θα πρέπει να γίνεται ορθή χρήση τους. Ιδανικά, τα αντηλιακά που περιέχουν οργανικά φίλτρα θα πρέπει να εφαρμόζονται 20-30 λεπτά πριν από την έκθεση στον ήλιο προκειμένου να μπορέσουν να δεσμευτούν στην κεράτινη στιβάδα και να δράσουν αποτελεσματικά. Αντιθέτως, τα αντηλιακά που περιέχουν ανόργανα φίλτρα μπορούν να εφαρμοστούν αμέσως πριν την έκθεση στον ήλιο. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς ποσότητες αντηλιακού (2mg/cm², Lautenschlagen et al, 2007) σε όλες τις περιοχές που εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία και να επαναλαμβάνεται η εφαρμογή κάθε λίγες ώρες και ιδιαίτερα, αμέσως μετά το κολύμπι, τα διαστήματα υπερβολικής εφίδρωσης και σε περιπτώσεις συχνών ντους ή πλυσίματος. Η χρήση αντηλιακού προφανώς και δεν είναι αρκετή από μόνη της και απαιτείται η χρήση επιπρόσθετων μέτρων προστασίας, ενώ θα πρέπει να καθίσταται απόλυτα σαφές πως η έκθεση στον ήλιο δεν θα πρέπει να αυξάνεται λόγω της χρήσης αντηλιακού σε καμία περίπτωση. Πέρα από τα κλασικά, τοπικά εφαρμοζόμενα αντηλιακά, είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμα και από του στόματος αντηλιακά. Αυτά περιέχουν αντιοξειδωτικά (λυκοπένιο, βιταμίνες E και C), και φυτικά παράγωγα όπως πολυφαινόλες (πράσινο τσάι) και φλαβονοειδή (γενιστεΐνη). Τα προϊόντα αυτά αν και προσφέρουν κάποια προστασία από την οξεία ηλιακή βλάβη, δεν αντικαθιστούν τα τοπικά αντηλιακά και κυρίως στις παιδικές ηλικίες, καθώς η μακροχρόνια προστατευτικές τους επιδράσεις δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση αντηλιακών

Αν και ο ρόλος των αντηλιακών στην προστασία των βλαβερών επιδράσεων της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι ιδιαίτερα σημαντικός, αυτά δεν παύουν να παρουσιάζουν ενίοτε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν καταγραφεί περιστατικά αλλεργικής και ερεθιστικής δερματίτιδας από επαφή, καθώς επίσης φωτοτοξικές και φωτοαλλεργικές επιδράσεις, κνίδωση, όπως επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων. Σύμφωνα με μία αυστραλιανή έρευνα, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις των αντηλιακών απαντώνται στο 19% του πληθυσμού, με τις ερεθιστικές αντιδράσεις να υπερτερούν έναντι των αλλεργικών. Η ελαττωμένη επίπτωση των φωτοαλλεργικών αντιδράσεων που επάγονται από αντηλιακά οφείλονται στον μεγάλο περιορισμό της εμπορικής χρήσης των πλέον γνωστών φωτοαλλεργιογόνων αντηλιακών φίλτρων (PABA, amyl dimethyl PABA, benzophenone 10), ακόμα και στην απόσυρσή τους από την αγορά (isopropyl dibenzoylmethane, 1993). Στις μέρες μας, το πιο γνωστό φωτοαλλεργιογόνο που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως είναι η βενζοφαινόνη-3. Άλλα φίλτρα που ενοχοποιούνται για πρόκλησης φωτοαλλεργίας είναι η αβοβενζόνη, η βενζοφαινόνη-4, η μεθυλο-βενζυλιδενο-καμφορά και ο μεθοξυκιναμωμικός οκτυλεστέρας. Ασθενείς με φωτοδερματοπάθειες, όπως το πολύμορφο εκ φωτός ερύθημα και η χρόνια ακτινική δερματίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης φωτοαλλεργικής αντίδρασης από τη χρήση αντηλιακών. Όσον αφορά την πιθανή φωτοτοξικότητα των αντηλιακών, μελέτες in vitro καταδεικνύουν άμεσες και έμμεσες αλληλεπιδράσεις των αντηλιακών (κυρίως που παρα-αμινο

βενζοϊκού οξέος και των παραγώγων του) με το DNA υπό την επίδραση του υπεριώδους φωτός, γεγονός που δεν επιβεβαιώνεται in vivo. Ένα άλλο θέμα που εγείρει ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση των αντηλιακών προϊόντων είναι η σύνθεση της βιταμίνης D. Το 90% της απαιτούμενης βιταμίνης D σχηματίζεται στο δέρμα υπό τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Διάφορες μελέτες συνδέουν την έλλειψη βιταμίνης D με την εμφάνιση διάφορων μορφών καρκίνου (κόλον, στήθος, προστάτης, μελάνωμα). Στην πραγματικότητα, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, η οποία ενεργοποιεί την παραγωγή της βιταμίνης D3 το δέρμα, δεν μπορεί να διαχωριστεί από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία που έχει καρκινογόνο επίδραση. Παρόλο που τα αντηλιακά μειώνουν σημαντικά τη δυνατότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D η χρήση αντηλιακών, όπως δείχνουν οι μελέτες, δεν έχει συσχετιστεί με την έλλειψή της και κατ'επέκταση με την επαγωγή οστεοπόρωσης ή δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού. Μικρή μόνο έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι αρκετή για να αποφευχθεί η έλλειψή της, ενώ ενδέχεται να επαρκεί η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D. Οι ασθενείς που χρειάζονται αυστηρή φωτοπροστασία ως θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή έλλειψη της βιταμίνης D και να τους χορηγηθεί διατροφικό συμπλήρωμα, εάν χρειάζεται. Τέλος, όσον αφορά τις υπόνοιες για πιθανή ενδοκρινή διατάραξη των αντηλιακών φίλτρων, πειράματα in vitro, αλλά και in vivo σε αρουραίους δείχνουν μία σύνδεση κάποιων από αυτά με τη μεταβολή των επιπέδων των ορμονικών επιπέδων. Ωστόσο, προκειμένου να μεταφερθούν αυτά τα αποτελέσματα στον άνθρωπο και να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, περαιτέρω μακροχρόνιες έρευνες κρίνονται απαραίτητες (Lautenschlagen et al, 2007).

Συνηθισμένα φίλτρα αντηλιακών και προστασία από τις ακτίνες UV

Φίλτρο αντηλιακού	Προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία
Οργανικά αντηλιακά	
Ομάδα PABA	UVB
Padimate O	
Σαλικυλικά	UVB
Octisalate	
Homosalate	

Κινναμωμικά	UVB
Octinoxate	
Βενζοφαινόνες	UVB, κάποιες UVA
Οξυβενζοφαινόνη	
Αβοβενζόνη (Parsol 1789)	UVA
Δις-αιθυλεξυλοξυφαινόλ-μεθοξυφαινυλ-τριαζίνη	UVA και UVB
Τριθειοτική δρομετριζόλη	UVA και UVB
Μεθυλενο-δις-βενζοτριαζολύλ τετραμεθυλοβουτυλοφαινόλη	UVA και UVB
Τερεφθαλικό υλιδενο καμφοροσουλφονικό οξύ	UVA και UVB
Ανόργανα αντηλιακά	
Διοξείδιο του τιτανίου	UVA και UVB
Οξείδιο του ψευδαργύρου	UVA και UVB

Πίνακας – Τύποι δέρματος και φωτοευαισθησία

Τύπος δέρματος	Αντίδραση στον ήλιο	Παραδείγματα
I	Πολύ ευαίσθητο: καίγεται πάντα εύκολα και σοβαρά, μαυρίζει λίγο ή καθόλου	Άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα, με ξανθά ή κόκκινα μαλλιά, μπλε ή καφέ μάτια και φακίδες
II	Πολύ ευαίσθητο: συνήθως καίγεται εύκολα, μαυρίζει ελάχιστα ή ελαφρώς	Άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα, κόκκινα, ξανθά ή καστανά μαλλιά, μπλε, μελί ή καστανά μάτια
III	Ήπια ευαίσθητο: καίγεται μέτρια, μαυρίζει σταδιακά και ομοιόμορφα	Οι περισσότεροι λευκοί άνθρωποι
IV	Μέτρια ευαίσθητο: καίγεται ελάχιστα, μαυρίζει εύκολα	Άτομα με σκούρα καστανά μαλλιά, σκούρα μάτια και λευκό ή ανοιχτό καστανό δέρμα
V	Ελάχιστα ευαίσθητο: καίγεται σπάνια, μαυρίζει καλά και εύκολα	Άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα (από τη Μέση Ανατολή και Ισπανόφωνες χώρες)
VI	Σκουρόχρωμο: δεν καίγεται σχεδόν ποτέ και μαυρίζει πολύ	Άτομα με μαύρο ή πολύ σκουρόχρωμο δέρμα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συνδυαστική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας και συγκεκριμένων φαρμακευτικών και όχι μόνο ουσιών μπορεί να οδηγήσει όπως είδαμε στην εκδήλωση φωτοτοξικότητας σε σχετικά μεγάλο ποσοστό εκτεθειμένων ατόμων και στην εκδήλωση φωτοαλλεργίας σε ευαίσθητα άτομα. Παρ' ότι συχνά ένα φάρμακο μπορεί να δράσει και ως φωτοτοξικό και ως φωτοαλλεργιογόνο, οι δύο αντιδράσεις μεταξύ τους διαφέρουν πολύ, συμπεριλαμβανομένης της στιγμής της έναρξης των συμπτωμάτων, της αναγκαιότητας αρχικής ευαισθητοποίησης, της παθογένειας, της κλινικής εικόνας και της ιστοπαθολογίας. Επιπλέον, οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν νόσους στις οποίες η φωτοευαισθησία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι σημαντικά βήματα για τη σωστή διάγνωση, αλλά συχνά είναι απαραίτητη η διεξαγωγή διαγνωστικών δοκιμασιών. Οι αντιδράσεις φωτοευαισθησίας των φαρμάκων δεν είναι απειλητικές για τη ζωή και αντιμετωπίζονται εύκολα, με πιο αποτελεσματική θεραπεία να είναι η διακοπή λήψης/εφαρμογής της υπεύθυνης ουσίας. Ωστόσο, οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν πρόβλημα στη συμμόρφωση ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν, η οποία συχνά είναι χρόνια και πιθανώς αναντικατάστατη. (Ως συμμόρφωση των ασθενών προσδιορίζεται ο βαθμός με τον οποίο η συμπεριφορά των ασθενών συμβαδίζει με τις ιατρικές συμβουλές και κατ' επέκταση τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή). Διάφορες στρατηγικές μπορούν να μετριάσουν ή να περιορίσουν αποτελεσματικά το πρόβλημα: αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής όπου είναι δυνατό, μείωση της δόσης του φαρμάκου (αυτό έχει λογική μόνο στην περίπτωση των φωτοτοξικών αντιδράσεων που είναι δοσοεξαρτώμενες), αποφυγή έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και λήψη φωτοπροστατευτικών μέτρων. Τα φωτοπροστατευτικά αντηλιακά προϊόντα αποτελούν τον κυρίαρχο τρόπο φωτοπροστασίας για διάφορους κοινωνικούς λόγους (υγιές μαύρισμα, χαλάρωση στον ήλιο) και για αυτό το λόγο θα πρέπει να γίνεται σωστή ενημέρωση του κοινού ως προς τη χρήση τους. Η εφαρμογή επαρκούς ποσότητας είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας αποτελεσματικότητας των αντηλιακών και ακολουθείται από την ομοιομορφία της εφαρμογής. Τα αντηλιακά με οργανικά φίλτρα θα πρέπει να εφαρμόζονται 15-30 λεπτά πριν από την έκθεση στον ήλιο (σε αντίθεση με τα φυσικά φίλτρα που μπορούν να εφαρμοστούν ακριβώς πριν την έκθεση). Τα αντηλιακά που είναι ανθεκτικά στο νερό μπορούν να μειώσουν την ανάγκη επανάληψης της εφαρμογής μετά το κολύμπι ή τον ιδρώτα. Προτείνονται αντηλιακά ευρέος φάσματος, με δείκτη προστασίας που να καλύπτει τις ανάγκες του εκάστοτε φωτότυπου δέρματος. Σε καμία περίπτωση η χρήση αντηλιακών προϊόντων και φωτοπροστασίας γενικότερα, δε θα πρέπει να μεταφράζεται ως ανεξέλεγκτη έκθεση στον ήλιο, αφού κανένα αντηλιακό δεν μπορεί να προσφέρει 100% κάλυψη από την υπεριώδη ακτινοβολία. Για το λόγο αυτό, σύμφωνα με τις νέες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε σχέση με τα φωτοπροστατευτικά προϊόντα προσώπου και σώματος, δεν επιτρέπονται δηλώσεις ή διαφημίσεις που να αναφέρουν ότι προστατεύουν 100% από την ηλιακή ακτινοβολία. Έτσι, απαγορεύτηκε η αναγραφή λέξεων όπως «sunblocks» ή «sunblockers» ή «ολικής προστασίας» ή «all day protection» στη συσκευασία των προϊόντων (18/8/2009, Θεολόγη Ελένη,

φαρμακοποιός, Φίλτρα αντηλιακής προστασίας, Φαρμακευτικός κόσμος).

Πέρα από τον ήλιο, έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να γίνει και από τους θαλάμους τεχνητού μαυρίσματος (Solarium). Ο κίνδυνος από τη χρήση τέτοιων υπηρεσιών για μαύρισμα έχει οδηγήσει στη θέσπιση νομοθεσίας για τον έλεγχο της χρήσης τους σε ανήλικους και περιορισμούς ως προς την έκθεση σε πολλές χώρες. Επιπροσθέτως, υπάρχουν πλέον πολλά κέντρα που προσφέρουν «ασφαλείς» μεθόδους μαυρίσματος, όπου προκαλείται τεχνητό μαύρισμα με χρήση διϋδροξυακετόνης (DHA). Η DHA είναι ένα σάκχαρο που αντιδρά με τις πρωτεΐνες της κεράτινης στιβάδας, παράγοντας καφέ χρωστικές, τις μελανοΐδινες. Το καφέ χρώμα δεν φεύγει με το πλύσιμο, αλλά παρέχει ελάχιστη και παροδική προστασία από τον ήλιο (Tzermias.gr).

Αιτίες αδυναμίας εκτίμησης της επίπτωσης της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας

Η ακριβής επίπτωση της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας είναι άγνωστη. Η αδυναμία εκτίμησης της επίπτωσης έγκειται στην ευρεία χρήση των φαρμάκων και στην ανεπαρκή αναφορά των φωτοεπαγόμενων αντιδράσεων που προκαλούν. Η βιβλιογραφία περιγράφει τις φωτοεπαγόμενες αντιδράσεις συστηματικώς χορηγούμενων κυρίως φαρμάκων όπως προκύπτουν, κατά κύριο λόγο από διάφορα case report και όχι από τυχαιοποιημένες δοκιμασίες ελέγχου. Παρ' όλ' αυτά, μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι αυτή αποτελεί μία σημαντική κλινική πραγματικότητα, η οποία ενδέχεται να υποεκτιμάται. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν εν κατακλείδι στο άρθρο τους οι Stein an Scheinfeld, η αληθινή επίπτωση της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας είναι πιθανώς μεγαλύτερη από αυτή που περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Οι λόγοι είναι διάφοροι. Αρχικά, είναι πολύ πιθανό οι διάφορες περιπτώσεις φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν ως εκζεματικές δερματίτιδες ή δερματίτιδες από επαφή. Με την κατάλληλη συμπτωματική αγωγή, η αντίδραση μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς, χωρίς ποτέ να γίνει συσχέτιση ανάμεσα στην επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και την εκδήλωση της αντίδρασης. Δευτερευόντως, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς μετά από παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο, παρουσιάζουν ηλιακό έγκαυμα, χωρίς να προσέρχονται άμεσα για ιατρική περίθαλψη. Η εμφάνιση της εικόνας του ηλιακού εγκαύματος μπορεί να οφείλεται στη συνδυαστική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας και κάποιου φωτοτοξικού φαρμάκου, ωστόσο, η φωτοτοξικότητα, δεν αναγνωρίζεται και δεν καταγράφεται, αφού "χάνεται" ο ένας από τους δύο αιτιολογικούς παράγοντες. Άλλες αιτίες που οδηγούν στην υποεκτιμημένη βιβλιογραφικά επίπτωση της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας, αφορούν τους θεράποντες ιατρούς. Τα χαρακτηριστικά αυτά που δυσχεραίνουν την αναγνώριση και αναφορά των φωτοεπαγόμενων φαρμακευτικών αντιδράσεων είναι η βεβαιότητα ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι γνωστές πριν τη διάθεσή τους (οπότε αποκλείεται να προκύψει κάτι νέο), η ανασφάλεια σχετικά με το να αποφανθούν με βεβαιότητα ότι η εκάστοτε αντίδραση οφείλεται σε συγκεκριμένο φάρμακο, η ατομία αναφοράς καθ' ότι δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη βεβαιότητα, η αδιαφορία καθώς θεωρούν πως μία μόνο αναφορά δεν δύναται να προάγει την ιατρική γνώση και η άγνοια σχετικά με το

γεγονός ότι όλες οι αντιδράσεις φαρμάκων θα πρέπει να καταγράφονται και όχι μονάχα οι σοβαρές. Πολλές φορές, αρκεί ως λόγος ο λιγιστός χρόνος που διαθέτουν οι θεράποντες ιατροί στα επείγοντα ιατρεία των νοσοκομείων. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι είναι πολύ πιθανότερο να αναγνωριστεί και να καταγραφεί φωτοευαισθησία προκαλούμενη από κάποιο νέο φάρμακο σε σχέση με κάποιο άλλο γνωστό για τη φωτοευαισθητοποιό ικανότητά του, μειώνοντας έτσι τα καταγεγραμμένα περιστατικά.

Ανάγκη για περαιτέρω και συνεχείς μελέτες

Καθίσταται σαφές, ότι η βιβλιογραφία περιλαμβάνει έναν μακρύ κατάλογο φαρμάκων τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των PIDEs, και μάλιστα σε πολλές περιπτώσεις με πειστική κλινική και επιστημονική υποστήριξη. Εδώ παρατέθηκαν οι παράγοντες που αναφέρονται συχνότερα, ενώ στο Εγχειρίδιο Αναφοράς Φαρμακευτικού εξανθήματος (Drug Eruption Reference Manual) καταγράφεται μια εξαντλητική λίστα πιθανών υπεύθυνων φαρμάκων, η οποία μόνο στην έκδοση του 2004 άγγιζε τα 268 στον αριθμό. Σύμφωνα με τους Drucker and Rosen, μόνο δέκα από τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανές φωτοευαισθητοποιές ουσίες. Αυτά είναι τα εξής:

Αμιοδαρόνη

Χλωροπρομαζίνη

Δοξυκυκλίνη

Υδροχλωροθειαζίδη

Ναλιδικό οξύ

Ναπροξένη

Πιροξικάμη

Τετρακυκλίνη

Θειοριδαζίνη

Βορικοναζόλη

Επιπρόσθετα, οι επικρατέστερες φωτοαλλεργιογόνες ουσίες θεωρούνται τα τοπικά χορηγούμενα ΜΣΑΦ και τα οργανικά αντηλιακά φίλτρα (Kerr and Ferguson, 2010), χωρίς να έχει προσδιοριστεί ποια αντηλιακά φίλτρα και τοπικά ΜΣΑΦ είναι πιθανό να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης φωτοαλλεργίας. Το ενθαρρυντικό γεγονός είναι πως πολυάριθμες αναφορές για φωτοαλλεργιογόνες ουσίες οδήγησαν στην απόσυρσή τους από την αγορά, αρκετά χρόνια

μετά την αρχική τους χρήση. Τα πιο τρανταχτά παραδείγματα είναι το ισοπροπυλικό διβενζοϋλμεθάνιο και το PABA και οι εστέρες του, τα οποία δε χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως σε ΗΠΑ και Ευρώπη (Kerr and Ferguson, 2010). Θεωρείται δεδομένο ότι υπάρχει μία ιεράρχηση στο ενδεχόμενο πρόκλησης φωτοαλλεργίας των διαφόρων ουσιών, ωστόσο απαιτούνται συνεχιζόμενες μελέτες προκειμένου να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα και να μπορούμε να καταστήσουμε ενημερωμένα photopatch test. Ακόμα, θα πρέπει να διεξάγονται περισσότερες τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, με έλεγχο placebo δοκιμές των πιθανών φωτοευαισθητοποιών ουσιών με τη βοήθεια των φωτοβιολογικών δοκιμασιών προκειμένου να διευκρινιστούν οι αλλαγές στη ΕΕΔ της UVA ακτινοβολίας, ώστε να ισχυροποιηθεί η απόδειξη της υπαιτιότητάς τους. Από το Κέντρο Έρευνας και Αξιολόγησης Φαρμάκων (CDER, Center for Drug Evaluation and Research) έχει προταθεί η διεξαγωγή δοκιμασιών βραχυπρόθεσμης φωτοευαισθησίας σε ζώα αλλά και μελέτες σε εθελοντές ανθρώπους, για όλα τα φάρμακα που απορροφούν UVA, UVB ακτινοβολία ή ορατό φως και εφαρμόζονται άμεσα στο δέρμα ή στα μάτια ή παραμένουν/συσσωρεύονται στις περιοχές αυτές ή είναι γνωστό ότι μπορούν να τις επηρεάσουν. Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των φαρμάκων που πιθανώς προκαλούν φωτοευαισθησία και τον αυξημένο αριθμό των φαρμάκων που αναμένουν έγκριση από τον FDA, οι in vitro μελέτες και κλινικές μελέτες φωτοευαισθησίας κρίνονται επιβεβλημένες πριν την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου, ώστε να καθίσταται γνωστή αυτή η πιθανή ανεπιθύμητη ενέργειά του και να αποφεύγεται η λανθασμένη διάγνωσή της στο μέλλον.

Ο ρόλος του φαρμακοποιού

Ο φαρμακοποιός είναι λειτουργός υγείας με αυξημένη αρμοδιότητα στον τομέα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ακόμα περισσότερο στις μέρες μας, δεδομένων των συνθηκών της οικονομικής κρίσης και της κατάρρευσης του συστήματος υγείας. Οι ασθενείς σε πολλές περιπτώσεις ζητούν τη συμβουλή του φαρμακοποιού πριν επισκεφτούν κάποιον ιατρό ή επιθυμώντας να αποφύγουν αυτή τη διαδικασία συχνά για οικονομικούς και πρακτικούς λόγους. Παράλληλα, με την προσωπική σχέση που αναπτύσσεται με τη μηνιαία (τουλάχιστον) χορήγηση φαρμάκων, ο φαρμακοποιός είναι σε θέση να γνωρίζει το ιστορικό του ασθενούς κυρίως όσον αφορά στη λήψη φαρμάκων. Αυτό του δίνει τη δυνατότητα να προειδοποιήσει τους ασθενείς για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και εν προκειμένω της πιθανής φωτοευαισθησίας, προτείνοντας στρατηγικές ελαχιστοποίησής τους, σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό, αλλά και τη χρήση του κατάλληλου φωτοπροστατευτικού προϊόντος. Δεδομένου ότι η χώρα μας έχει ηλιοφάνεια σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, η χρήση αντηλιακού κυρίως σε ευαίσθητες πληθυσμιακές ομάδες είναι απαραίτητη όλο το χρόνο. Πέρα από την πρόληψη μέσω της κατάλληλης ενημέρωσης, ο φαρμακοποιός μπορεί να αναγνωρίσει τα συμπτώματα της φαρμακευτικής φωτοευαισθησίας, να προσφέρει ανακουφιστική/ συμπτωματική θεραπεία και να παραπέμψει σε δερματολόγο για την εξακρίβωση της διάγνωσης και τη διεξαγωγή των απαραίτητων δοκιμασιών. Τέλος, ο φαρμακοποιός (όπως και όλοι οι επαγγελματίες υγείας)

οφείλει να συμβάλλει στη φαρμακοεπαγρύπνηση, όταν το κρίνει απαραίτητο. Φαρμακοεπαγρύπνηση είναι η διαδικασία (και επιστήμη) της παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων και της λήψης μέτρων για τη μείωση των κινδύνων και την αύξηση της ωφέλειάς τους. Στόχος της φαρμακοεπαγρύπνησης είναι η πρόληψη βλάβης των ασθενών μέσω της αναγνώρισης, εκτίμησης, κατανόησης και μείωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελεί την τελική και διαρκή φάση της έγκρισης κυκλοφορίας ενός φαρμάκου. Η φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας ενός φαρμάκου χρησιμοποιεί εργαλεία και μεθόδους έρευνας για να αναγνωρίσει άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας είναι πρωταγωνιστικός στην αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η αναφορά αυτή γίνεται πρακτικά με τη συμπλήρωση της λεγόμενης κίτρινης κάρτας και την αποστολή της στον ΕΟΦ (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων). Η κάρτα αυτή βοηθά στον εμπλουτισμό των γνώσεων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, ώστε να λαμβάνονται μέτρα για την ορθότερη και ασφαλέστερη χρήση τους. Ακολουθώς αξιολογούνται και εισάγονται στη τοπική βάση φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, προωθούνται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης (EudraVigilance), όπως και στην βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Vigibase WHO-UMC) για περαιτέρω αξιολόγηση. Ας μην ξεχνάμε ότι η πρόληψη είναι η καλύτερη θεραπεία.

ΕΚΔΟΣΗ: ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Μεσογείων 284, 155 82 Κόλληγος Τηλ. 6520216 - 6549505 - 6549500, Fax 6549505

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ή ΑΡΧΙΚΑ ΦΥΛΟ: ΗΛΙΚΙΑ: ΒΑΡΟΣ:

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: Εξωτερικός Εσωτερικός Καπνιστής ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

Αριθμός ιστορικού: Κύρια νόσος:

2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΚΒΑΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
	ΕΝΑΡΞΗ	ΛΗΞΗ	
.....			<input type="checkbox"/> ίσως χωρίς βλάβες
.....			<input type="checkbox"/> ίσως με μέτρια βλάβες
.....			<input type="checkbox"/> δεν έχει ακόμα αναρρώσει

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αϊβαλιώτης Μ., “Ανεπιθύμητες Ενέργειες από τη χρήση Καλλυντικών”, Περιοδικό Κοσμητολογίας Το Καλλυντικό (Ελληνική Εταιρεία Κοσμητολογίας), Τεύχος 30 (Απρίλιος-Ιούνιος 2013), σελ. 6-18
- Αντωνίου Χ., Κοσμαδάκη Μ., “Διερεύνηση των Φωτοδερματοπαθειών”, Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας, Τόμος 17, Τεύχος 2, (Απρίλιος-Ιούνιος 2006), σελ. 203-205
- Αυγερινού Γ., “Τα ρετινοειδή στη Δερματολογία”, Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας, Τόμος 13, Τεύχος 1, (Ιανουάριος-Μάρτιος 2002), σελ. 26-30
- Drucker A., Rosen C., “Drug-Induced Photosensitivity, Culprit Drugs, Management and Prevention”, *Drug Saf*, Vol. 34, No 10, (2011), p. 821-837 (PubMed)
- Gould J. W., Mercurio M. Elmetts C., “Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 33, No 4, (October 1995), p. 551-573 (PubMed)
- Guanieri C., Guanieri B., “Radiation recall dermatitis”, *CMAJ*, Vol. 182, No 3, 2010
- Ed Harvey R., Champe P., Επιμ. ελληνικής έκδοσης Παπαδόπουλος Σ., Μετ. Καραντζούλης Β. Copyright για την Ελληνική Έκδοση 2007, “*Φαρμακολογία*”, Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου
- Καγκουρίδης Κ., Μάναλη Ε., Κολιλέκας Λ., Τριανταφυλλίδου Χ., Παπίρης Σ., “Η πρφενιδόνη στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση”, *Πνεύμων*, Τόμος 25ος, Τεύχος 2ο, Απρίλιος-Ιούνιος 2012, σελ. 142-144
- Επιμ. Κατσάμπας Α., 2002, “Φωτοευαισθησία και Φωτοδερματοπάθειες”, *Κλινική Δερματολογία*, Τόμος 1, Ενότητα 8, Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης (Βιβλιοθήκη Νοσοκ. Συγγρός)
- Κατσάμπας Α., “*Οδηγός Δερματολογίας Νο 6, Φωτοδερματοπάθειες*”, Glaxo α.ε.β.ε., Αθήνα (Βιβλιοθήκη Νοσοκ. Συγγρός)
- Kerr A., Ferguson J., “Photoallergic contact dermatitis”, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, Vol. 26, (2010), p. 56-65 (PubMed)
- Κουλελίδης Α., Ζαχαρής Γ., Ντόλιος Π., Τζουβελέκης Α., Μπούρος Δ., “Εξάνθημα φωτοευαισθησίας από λήψη πρφενιδόνης σε ασθενή με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση”, *Πνεύμων*, Τόμος 26ος, Τεύχος 1ο, Ιανουάριος-Μάρτιος 2013, σελ. 95
- Lautenschlager S., Wulf H., Pittelkow M., “Photoprotection”, *The lancet*, Vol 370 (August 2007), 528-537 (PubMed)
- Επιμ. Μουλοπούλου-Καρακίτσιου, Ρηγόπουλος Δ., Στρατηγός Ι., 1994, “*Καλλυντικά συστατικά και εφαρμογές*”, Αθήνα, Εκδόσεις ΒΗΤΑ (Βιβλιοθήκη Νοσοκ. Συγγρός)
- Παπαδάκης Π., “Τετρακυκλίνες και δέρμα”, Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας, Τομος 13, Τεύχος 1, (Ιανουάριος-Μάρτιος 2002), σελ. 68-72

- Santoianni P., Procaccini E. M., 2005, Επιμ. Κατσάμπας Α., Νικολαΐδου Η., “Φωτοευαισθησία από φάρμακα”, *Ευρωπαϊκός Οδηγός θεραπευτικής των δερματικών νοσημάτων*, Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου (Βιβλιοθήκη Νοσοκ. Συγγρός)
- Stein K., Scheinfeld N., “Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions”, *Expert Opinion, Drug Saf.*, Vol. 6, No 4, (2007), p. 431-443 (PubMed)
- Στρατηγός Α., “Διαγνωστική διερεύνηση φωτοδερματοπαθειών”, *InfoDerma*, Τεύχος 81, Μάρτιος-Απρίλιος 2009, σελ. 12-18
- *Τιμοκατάλογος Φαρμάκων*, Μάρτιος 2013, Υμηττός, Εκδόσεις EUROTC ΑΡΓΥΡΩ ΒΑΡΚΑ Α.Ε.
- Φύλη Λ., “Αντηλιακή προστασία, νεότερα δεδομένα”, *Περιοδικό Κοσμητολογίας Το Καλλυντικό* (Ελληνική Εταιρεία Κοσμητολογίας), Τεύχος 30 (Απρίλιος-Ιούνιος 2013), σελ. 20-24
- www.galinos.gr (Οδηγός Φαρμάκων)
- Φωτοευαισθησία, “Φωτοευαισθησία και φωτοαντιδράσεις”, Ημερομηνία εύρεσης 22-11-2013, στην ιστοσελίδα <http://www.tzermias.gr>, Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.com.gr>
- Κεφαλά Β. Σημειώσεις στα πλαίσια του μαθήματος “Ασφάλεια καλλυντικών από τη χρήση φθαλικών ενώσεων και από την έκθεση στην ηλιακή ενέργεια”