



lek. Igor Bednarski¹
dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak²

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi
²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej UM w Łodzi
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Miejsce pochodnych azolowych w terapii grzybicy skóry i paznokci

Grzybice skóry są jednymi z najczęstszych schorzeń spotykanych w codziennej praktyce klinicznej lekarzy-dermatologów. Według danych z literatury, ich częstość może sięgać aż 10% populacji ogólnej^[1,2], co czyni je ważnym problemem epidemiologiczno-społecznym. Stąd też bardzo ważnym zagadnieniem jest ich umiejętna diagnostyka i prawidłowe leczenie. Chociaż grzybice są tak powszechne, nierzadko sprawiają problemy terapeutyczne i wciąż pozostają swoistym wyzwaniem dermatologicznym.

Leczenie grzybic obejmuje, oprócz stosowania klasycznych leków przeciwgrzybiczych w formie miejscowej i ogólnej, także dezynfekcję samej odzieży, bielizny i obuwia zakażonego pacjenta, chociaż wymiana tychże na nowe wcale nie należy do metod bezsensownych. Istotnym czynnikiem, który należy uwzględnić w leczeniu grzybic skórnych jest czas terapii, który może trwać od jednego dnia (kandydoza pochwy) do kilku miesięcy (grzybica paznokci)^[3].

Jeżeli chodzi o samą historię stosowania leków przeciwgrzybiczych, należy wspomnieć o kilku kamieniach milowych. Mimo faktu, że pierwszy lek przeciwgrzybiczy, gryzeofulwina, została wprowadzona do leczenia w 1958 r., prawdziwa rewolucja rozpoczęła się w 1967 r. wraz z rozpoczęciem stosowania klotrimazolu, który zapoczątkował erę preparatów imidazolowych. Leki imidazolowe możemy podzie-

lić na trzy generacje. Pierwszą z nich stanowią stworzone jeszcze w latach 60. i 70. ubiegłego wieku ekonazol, oksykonazol i mikonazol. Do drugiej generacji zaliczamy itrakonazol i flukonazol, szczególnie popularne w dermatologicznym leczeniu ambulatoryjnym, a do trzeciej pozakonazol i worykonazol, które zarezerwowane są do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych, głównie aspergiloz i opornych na leczenie flukonazolem kandydoz^[3-5].

Mechanizm działania wszystkich leków z grupy imidazoli opiera się na hamowaniu cytochromu P450 z rodziny 51 (CYP51, nazywanego też 14 α -demetylaza sterolu), który jest niezbędny do biosyntezy ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba. Hamowanie CYP51 prowadzi do zablokowania syntezy ergosterolu, spadku jego stężenia w błonach komórkowych grzyba i kumulacji 14 α -metylowanych prekurso-

rów. Zmiany w składzie steroli błonowych zmieniają płynność i integralność błon grzyba. Ostatecznym rezultatem jest liza komórek i śmierć. Co ciekawe, CYP51 występuje nie tylko w grzybach, ale także w wielu innych gatunkach, w tym u człowieka, gdzie enzym ten bierze udział w biosyntezie cholesterolu, głównego sterolu błon ssaków^[6].

Itrakonazol i flukonazol, należące do nowej generacji azoli, wchłaniają się po podaniu doustnym (zwłaszcza po posiłkach) i osiągają wysokie stężenia w skórze, płucach, nerkach i wątrobie. W przypadku skóry, mając wysokie powinowactwo do keratyny, gromadzą się głównie w warstwie rogowej i macierzy paznokcia. Zastosowanie itrakonazolu i flukonazolu jest dosyć szerokie - wykazują działanie względem dermatofitów, jak i grzybów drożdżopodobnych. Warto tutaj omówić kilka szczególnych wskazań do stosowania itrakonazolu i flukonazolu w dermatologii.

Grzybica paznokci

Spora część przypadków grzybicy paznokci jest spowodowana zakażeniem dermatofitami, rzadziej drożdżami czy pleśniami. Najczęstszymi patogenami są *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*, rzadko infekcja wywołana jest grzybami z gatunku *Epidermophyton* czy *Microsporum*. Leczenie grzybicy paznokci może być miejscowe tylko w wypadkach, kiedy zajęta jest jedna płytka paznokciowa, a procent powierzchni płytki paznokciowej zajętej procesem chorobowym nie przekracza 50% i nie dochodzi do zajęcia macierzy paznokcia. W każdym innym przypadku rekomendowane jest użycie terapii systemowej z wykorzystaniem leków azolowych: itrakonazolu bądź flukonazolu czy terbinafiny^[2,5,6].

Grzybica skóry gładkiej

Podobnie jak w przypadku grzybicy paznokci, *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton*

mentagrophytes są najczęstszymi czynnikami etiologicznymi grzybicy skóry gładkiej. Leczeniem pierwszego wyboru w tego typu schorzeniach jest leczenie miejscowe, a dopiero w przypadku jego niepowodzenia, należy zastosować leczenie ogólne, m.in. itrakonazolem, flukonazolem lub gryzeofulwiną (nie jest dostępna w Polsce). W przypadku dorosłych preferowana terapia obejmuje podanie 100 mg itrakonazolu na dobę przez 2-4 tygodnie w zależności od lokalizacji zmian: w przypadku grzybicy tułowia i grzybicy pachwin 100 mg/dobę przez 2 tygodnie, przy grzybicy dłoni lub grzybicy stóp 100 mg/dobę przez 4 tygodnie^[2]. Flukonazol jest stosowany w tym wypadku rzadziej i jest zarezerwowany do leczenia grzybic wywołanych drożdżakami.

Kryptokokoza skórna

Cryptococcus neoformans jest oportunistycznym drożdżakiem, który najczęściej manifestuje się pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów będących w immunosupresji lub z AIDS^[7]. U tych pacjentów może dochodzić także do zajęcia skóry. Leczenie z wyboru w przypadku zakażenia *C. neoformans* zależy od zajętej lokalizacji. O ile w przypadku kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych leczenie może być oparte o wytyczne, to w przypadku skóry nie dysponujemy dużymi randomizowanymi badaniami klinicznymi, niemniej jednak większość publikacji wskazuje flukonazol jako dobrą opcję terapeutyczną^[7,8]. Jak wskazują dane z literatury, monoterapia flukonazolem w przypadku kryptokokozy skórnej jest coraz częściej leczeniem z wyboru w dawce początkowej 12 mg/kg m.c./dobę, ze zmniejszeniem do 8 mg/kg m.c./dobę po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego^[9]. Badanie przeprowadzone przez *French Cryptococcosis Study Group* na 20 pacjentach wykazało, że niezależnie od statusu immunologicznego pacjenta, terapia przynio-

aesthetica

sła sukces w 15. przypadkach, a w 3. istotne złagodzenie objawów (mediana czasu trwania terapii 32 dni)^[9].

Kandydoza błon śluzowych jamy ustnej

Kandydoza błon śluzowych jamy ustnej jest jedną z najczęstszych infekcji oportunistycznych dotyczącej tego miejsca – dotyka ona ok. 90% pacjentów zainfekowanych wirusem HIV lub będących w immunosupresji. W leczeniu wykorzystać można zarówno flukonazol, jak i itraconazol^[11]. Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej w przypadku flukonazolu powinno rozpoczynać się od dawki nasycającej 200 lub 400 mg w pierwszej dobie (zależnie od stanu klinicznego), następnie 100-200 mg przez kolejne 7-21 dni, natomiast w przypadku itraconazolu należy zastosować 100 mg raz na dobę przez 15 dni.

Częstość infekcji grzybiczych wywołanych grzybami lekoopornymi rośnie z roku na rok, często ze względu na nieprawidłową terapię lub nadmierne stosowanie leków przeciwgrzybiczych dostępnych bez recepty. Używanie leków przeciwgrzybiczych przez pacjentów niejako „na ślepo” powoduje, że powstają szczepy odporne, niemniej jednak problem ten nie jest szczególnie nasilony w Polsce – w przypadku najczęściej stosowanych leków przeciwgrzybiczych bez recepty, klotrimazolu i terbinafiny oporność jest zjawiskiem rzadkim (oporne na klotrimazol szczepy *Candida* są izolowane raczej od osób będących w immunosupresji).

Piśmiennictwo:

1. A.M.L. Oude Lashof, R. De Bock, R. Herbrecht, B.E. de Pauw, V. Krcmery, M. Aoun, M. Akova, J. Cohen, H. Siffnerová, M. Egyed, M. Ellis, A. Marinus, R. Sylvester, B.J. Kullberg, EORTC Invasive Fungal

Infections Group, An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis., *Eur. J. Cancer.* 40 (2004) 1314–9. doi:10.1016/j.ejca.2004.03.003.

2. R. Maleszka, Z. Adamski, J. Szepietowski, E. Baran, Treatment of superficial fungal infections – recommendations of experts of Mycological Section of Polish Dermatological Society, *Dermatology Rev.* 4 (2015) 305–315. doi:10.5114/dr.2015.53418.
3. M.L. Eldridge, C.J. Chambers, V.R. Sharon, G.R. Thompson, Fungal infections of the skin and nail: new treatment options, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 12 (2014) 1389–1405. doi:10.1586/14787210.2014.960849.
4. T.K. Mazu, B.A. Bricker, H. Flores-Rozas, S.Y. Ablordeppey, The Mechanistic Targets of Antifungal Agents: An Overview., *Mini Rev. Med. Chem.* 16 (2016) 555–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776224> (accessed January 15, 2019).
5. J.Q. Del Rosso, The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents., *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 7 (2014) 10–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053979> (accessed January 15, 2019).
6. S.W. Chapman, D.C. Sullivan, J.D. Cleary, In search of the holy grail of antifungal therapy., *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 119 (2008) 197-215;

discussion 215–6. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596853](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596853) (accessed January 15, 2019).

7. J.N. Day, T.T.H. Chau, M. Wolbers, P.P. Mai, N.T. Dung, N.H. Mai, N.H. Phu, H.D. Nghia, N.D. Phong, C.Q. Thai, L.H. Thai, L. V. Chuong, D.X. Sinh, V.A. Duong, T.N. Hoang, P.T. Diep, J.I. Campbell, T.P.M. Sieu, S.G. Baker, N.V.V. Chau, T.T. Hien, D.G. Laloo, J.J. Farrar, Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis, *N. Engl. J. Med.* 368 (2013) 1291–1302. doi:10.1056/NEJMoa1110404.
8. J.R. Perfect, W.E. Dismukes, F. Dromer, D.L. Goldman, J.R. Graybill, R.J. Hamill, T.S. Harrison, R.A. Larsen, O. Lortholary, M. Nguyen, P.G. Pappas, W.G. Powderly, N. Singh, J.D. Sobel, T.C. Sorrell, Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.* 50 (2010) 291–322. doi:10.1086/649858.
9. J. Wang, L. Bartelt, D. Yu, A. Joshi, B. Weinbaum, T. Pierson, M. Patri-zio, C.A. Warren, M.A. Hughes, G. Donowitz, Primary cutaneous cryptococcosis treated with debridement and fluconazole monotherapy in an immunosuppressed patient: a case report and review of the literature., *Case Rep. Infect. Dis.* 2015 (2015) 131356. doi:10.1155/2015/131356.
10. C. Garcia-Cuesta, M.-G. Sarrion-Pérez, J. V Bagán, Current treatment of oral candidiasis: A literature review., *J. Clin. Exp. Dent.* 6 (2014) e576-82. doi:10.4317/jced.51798.
11. J. Maertens, M. Boogaerts, The place for itraconazole in treatment, *J. Antimicrob. Chemother.* 56 (2005) i33–i38. doi:10.1093/jac/dki222.



**ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY
W RĘKACH PROFESJONALISTÓW**



- DIAGNOSTYKA, PROFILAKTYKA I LECZENIE CHOROBY SKÓRY
- DERMATOCHIRURGIA
- DERMATOLOGIA ESTETYCZNA

www.dermoklinika.pl / Łódź, ul. Kościuszki 93 / tel.: 42 230 96 57; 692 065 698 / fax: 42 636 06 61