



dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

## Zastosowanie flukonazolu w terapii pacjentów z podwyższonym ryzykiem infekcji grzybiczych skóry i paznokci

**Zakażenie grzybicze skóry oraz jej przydatków należą do jednych z częstszych chorób infekcyjnych skóry i nadal stanowią poważny problem epidemiologiczny i terapeutyczny. Mechanizm zakażenia ma charakter złożony, istotna jest liczba komórek grzyba, jego wirulencja oraz stan odporności zakażonego organizmu. Paradoksalnie większa częstość zakażeń grzybiczych spowodowana jest postępowaniem w medycynie, a w szczególności w transplantacji narządów, leczeniu nowotworów, wydłużeniem czasu przeżycia chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, chorych z upośledzeniem odporności czy wprowadzeniem antybiotyków o szerokim spektrum działania.**

### Etiopatogeneza grzybic

Grzybice wywołane są przez 3 grupy grzybów: dermatofity, grzyby drożdżopodobne oraz pleśniowe. Grzybice właściwe to zakażenia wywołane przez dermatofity. Stanowią większość grzybic, co jest związane z ich keratolitycznym mechanizmem działania. Wyróżnia się trzy rodzaje dermatofitów: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*. Ze względu na źródło pochodzenia dermatofity dzielimy na grzyby antropofilne, zoofilne oraz geofilne. Grzyby zoofilne u ludzi wywołują zakażenia z nasilonym odczynem zapalnym, o przebiegu ostrym i głębokiej lokalizacji. Grzyby antropofilne powodują częściej grzybice powierzchowne, z wyra-

źnie mniejszą komponentą zapalną. Natomiast gatunki geofilne mają niewielkie znaczenie patogenetyczne – występują głównie w glebie lub na warzywach.

Uwzględniając lokalizację zmian chorobowych wyróżniamy następujące postaci kliniczne dermatofitoz: grzybicę skóry owłosionej głowy, grzybicę brody, grzybicę skóry gładkiej, grzybicę rąk, grzybicę stóp, grzybicę pachwin oraz grzybicę paznokci. Grzybice wywołane przez grzyby drożdżopodobne nazywamy drożdżycami lub kandydozami. Wśród grzybów drożdżopodobnych największe znaczenie odgrywa *Candida albicans* oraz wywołująca łupież pstry i łojotokowe zapalenie skóry *Malassezia furfur*. Wiele gatunków *Candida* to saprofity skóry i błon ślu-

zowych, które w sytuacjach obniżonej odporności wywołują zakażenia. Zwiększona wilgotność skóry, nadmierna potliwość, maceracja naskórka oraz miejscowe uszkodzenie skóry predysponują do rozwoju zakażeń drożdżakami. Na rozwój grzybic wpływ mają też czynniki ogólnoustrojowe: przewlekła glikokortykosteroidoterapia, leczenie lekami immunosupresyjnymi, cytostatykami, przewlekła antybiotykoterapia, choroby współistniejące takie jak: AIDS, cukrzyca, zespół Cushinga, nadpotliwość, otyłość, niedoczynność tarczycy. Zakażenie drożdżakami może mieć charakter zawodowy, związany z pracą wymagającą częstego moczenia rąk, pracą w wilgotnym środowisku (ang. *wet work*), niekiedy z obecnością czynników ułatwiających rozwój drożdżaków (duża zawartość cukru) lub w kontakcie z materiałem zakaźnym. Pleśnie (*Aspergillus niger*, *Scopularopsis brevicularis*, *Piedraia hortae*) w naszej strefie klimatycznej odgrywają jedynie marginalną rolę. Pleśniowce wywołują schorzenia zwane pleśnicami, głównie u osób z obniżoną odpornością, u ludzi starszych, z cukrzycą, z zaburzeniami krążenia oraz chorobą żyłkową podudzi.

Skuteczne leczenie grzybicy zależy od odpowiedniego doboru preparatu przeciwgrzybicznego. Leki te różnią się budową chemiczną, mechanizmem działania, toksycznością oraz interakcjami z innymi lekami. Z obecnych na świecie preparatów przeciwgrzybiczych azole mają najszersze spektrum działania grzybotoksycznego, jak również najsilniejsze działanie przeciwzapalne. Wykazują skuteczność w stosunku do większości grzybów patogennych występujących u ludzi. Stosowane są w leczeniu zakażeń wywołanych przez dermatofity, jak również przez drożdżaki z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus* oraz *Aspergillus*.

Osoby po przeszczepieniach narządów na przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym są szczególnie narażone na rozwój zakażeń grzybiczych. Szacuje się, że odsetek infek-

cji grzybiczych skóry u pacjentów po przeszczepieniu narządów wynosi 5-75%<sup>[4-10]</sup>. Należy pamiętać, że w przebiegu stosowanej immunosupresji infekcje skórne dermatofitami mogą przebiegać atypowo. Zwiększona zapadalność na grzybicę skóry występuje u osób z niewyrównaną cukrzycą, pacjentów leczonych przewlekłą antybiotykoterapią oraz ludzi dotkniętych chorobami nowotworowymi.

### Flukonazol

Flukonazol to syntetyczny azolowy lek przeciwgrzybiczy z grupy pochodnych triazolu. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na hamowaniu enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę ergosterolu (14- $\alpha$ -desmetylasy sterolu), jednego ze składników budujących błonę komórkową grzyba. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej, zaniku jej funkcji ochronnych, zahamowania wzrostu i w konsekwencji obumarcia grzyba. Miejsce działania azoli to białko hemu cytochromu P-450. Spektrum przeciwgrzybicze flukonazolu obejmuje drożdżaki z rodzaju *Candida*, w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* i *Cryptococcus*, nie działa natomiast na *C. krusei*, *C. glabrata*, grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*<sup>[1]</sup>. Flukonazol skutecznie działa przeciwko grzybom drożdżopodobnym, jednak dobre efekty terapeutyczne obserwuje się również w zakażeniach dermatofitowych. Zalecany jest w zakażeniach grzybiczych skóry i paznokci, a także w grzybicach układowych. Stosowany jest profilaktycznie w przypadku nawracających kandydoz u pacjentów z długotrwałą neutropenią, pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Jest najczęściej stosowanym lekiem w profilaktyce zakażeń grzybiczych u osób z immunosupresją<sup>[1-3]</sup> Flukonazol jest dostępny w formie pozajelitowej oraz doustnej, dobrze penetruje do

tkanek<sup>[1]</sup>. Jest dobrze tolerowany, działania niepożądane występują rzadko – do najczęstszych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i przejściowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych<sup>[1]</sup>.

## Zakażenia dermatofitowe

### Grzybica skóry owłosionej

Grzybica drobnozarodnikowa wywołana jest przez *Microsporm canis*, a jego rezerwuarem są zwierzęta domowe: koty, psy, świnki morskie. W grzybicy drobnozarodnikowej (łac. *microsporiacie*) stosujemy flukonazol – przez 8 tygodni u dzieci w dawce 3-6 mg/kg m.c./dobę, a u osób dorosłych w dawce 100 mg/dobę<sup>[3]</sup>. Grzybicę strzygącą powierzchowną najczęściej wywołuje antropofilny dermatofit *Trichophyton tonsurans*, zaś grzybicę głęboką głowy owłosionej zoofilny dermatofit *T. mentagrophyte*. W przypadku grzybicy strzygącej głowy (trichofytiaza) flukonazol stosuje się głównie u dzieci, a terapia jest zwykle przedłużona do 16 tygodni<sup>[3]</sup>.

### Grzybica pachwin

Grzybica pachwin wywołwana jest najczęściej przez *Epidermophyton floccosum* i *Trichophyton rubrum*. Do czynników zwiększających ryzyko jej wystąpienia zaliczamy: nadmierne pocenie, uprawianie sportów kontaktowych, noszenie ciasnych ubrań i znaczną wilgotność powietrza. Przy zmianach rozległych i sącących oraz u osób predysponowanych podawać możemy flukonazol w dawce 100 mg/dobę przez 2 tygodnie.

### Grzybica skóry gładkiej

Grzybicę skóry gładkiej mogą wywołać wszystkie dermatofity *Trichophyton*, *Epidermophyton* i *Microsporum*. U chorych z rozległymi zmianami oraz w grzybicy dermatofitowej rąk

można włączyć flukonazol w dawce jednorazowej 150-300 mg/tydzień przez 4 tygodnie<sup>[3]</sup>.

### Grzybica dermatofitowa paznokci

W grzybicy dermatofitowej paznokci flukonazol stosowany jest jak lek drugiego rzutu lub w przypadku przeciwwskazań do włączenia itrakonazolu lub terbinafiny.

Flukonazol w dermatofitowej grzybicy paznokci jest zalecany do stosowania przez co najmniej 3 miesiące w przypadku grzybicy paznokci rąk i od 6 do 12 miesięcy w przypadku grzybicy paznokci stóp<sup>[3]</sup>. Zaleca się stosowanie go w jednorazowej dawce 150 mg/tydzień, a podawanie większej dawki (300-450 mg/tydzień) zwiększa jego stężenie w płytce i skuteczność terapii<sup>[3]</sup>.

### Grzybica stóp

U osób z grzybicą stóp bez współistniejącej grzybicy paznokci nie stosuje się zwykle ogólnego leczenia przeciwgrzybiczego, zaleca się głównie leczenie miejscowe. U osób z podwyższonym ryzykiem infekcji grzybiczych zastosować możemy flukonazol w dawce 150 mg/tydzień przez 4-6 tygodni<sup>[3]</sup>.

## Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi

### Drożdżyca wyprzeniowa fałdów skórnych

Leczenie ogólne flukonazolem zalecane jest w przypadku znacznie zaawansowanego procesu chorobowego. Flukonazol podawany jest zwykle doustnie w dawce 100 mg/dobę przez 2 tygodnie.

### Drożdżyca paznokci i wałów paznokciowych

Leczenie ogólne flukonazolem zaleca się w przypadku zmian przewlekłych

i w drożdżycy płytek paznokciowych w dawce 100 mg/dobę. W przypadku zakażenia drożdżakowego wałów paznokciowych terapię prowadzi się przez 2-4 tygodnie, natomiast w drożdżycy płytek paznokciowych przez okres 3-6 miesięcy<sup>[3]</sup>.

### **Drożdżycza błon śluzowych jamy ustnej i kącików ust**

Leczenie ogólne jest zalecane tylko w zmianach bardziej nasilonych i przewlekłych lub bardzo uciążliwych – doustne podawanie przez 2-4 tygodnie flukonazolu w dawce 100 mg/dobę<sup>[3]</sup>.

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w Konsensusie diagnostyki i leczenia pęcherzycy u pacjentów leczonych immunosupresyjnie zaleca stosowanie flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych w dawce 200 mg/tydzień<sup>[11]</sup>. Zalecenia te możemy zastosować do pozostałych autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, w których również pacjenci leczeni są immunosupresyjnie.

### **Podsumowanie**

Zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków stanowią jedno z najczęstszych chorób infekcyjnych i dotyczą nawet 10% populacji. Na rozwój infekcji grzybiczych narażeni są w szczególności pacjenci z obniżoną odpornością w przebiegu chorób ogólnoustrojowych lub podczas stosowania leków immunosupresyjnych. Wśród czynników predysponujących do rozwoju zakażeń grzybiczych należy wymienić cukrzycę, długotrwałą antybiotykoterapię, immunosupresję, AIDS, neutropenię, operacje (zwłaszcza kardiochirurgiczne), transplantacje narządów, dializoterapię, wcześniactwo, ciążę i inne. Flukonazol może być stosowany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem grzybic skóry

i przydatków, aczkolwiek należy w terapii uwzględnić interakcję z przyjmowanymi przez pacjentów lekami i w przypadku niewydolności nerek dopasować dawkowanie do klirensu kreatyniny.

### **Piśmiennictwo:**

1. Biliński P., Serafińska I., Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prak. Klin.* 2008;4:15-24.
2. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *E. J. Haematol.* 2007; 78: 275-282.
3. Maleszka R., Adamski Z. i inni. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego *Przegl. Dermatol.* 2015, 102, 305-315.
4. Olszewska B., Imko-Walczuk B., Rutkowski B. Powierzchnowe zakażenia grzybicze skóry u chorych po transplantacji narządów
5. Reich A., Szepietowski J. Zakażenia grzybicze skóry, błon i przydatków. [w:] *Problemy dermatologiczne chorych po przeszczepieniu narządów.* Imko-Walczuk B, Dębska-Ślizień A., Szepietowski J., Rutkowski B. (red.), Cornetis. Wrocław 2014;311-8.
6. Imko-Walczuk B., Prędotka A., Okuniewska A., Jaskiewicz J., Żegarska B., Placek W. i in. Superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2014;46: 2738-42.
7. Venkatesan P., Perfect J.R., Myers S.A. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 2005;18:44-57.
8. Güleç A.T., Demirbilek M., Seğkin D., Can F., Saray Y., Sarifakioglu E. i in. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:187-92.
9. Fishman J.A.. Overview: fungal infections in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2002;4:3-11.
10. Romero F.A., Deziel P. J., Razonable R.R.. Majocchi's granuloma in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:424-32.
11. Kowalewski C, Dmochowski M, Placek W. Diagnostyka i leczenie pęcherzycy – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego *Przegl Dermatol* 2014, 101, 147-155.