



dr n. med. Magdalena Jałowska

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

Leczenie grzybicy paznokci

Infekcje wywołane przez grzyby chorobotwórcze nadal stanowią poważny problem epidemiologiczny, terapeutyczny i społeczny. Zakażenia grzybicze skóry oraz jej przydatków należą do jednych z częstszych chorób infekcyjnych skóry. Mechanizm zakażenia ma charakter złożony. Istotna jest liczba komórek grzyba oraz jego wirulencja. Grzybice wywoływane są przez trzy grupy grzybów: dermatofity, grzyby drożdżopodobne oraz pleśniowe.

Etiopatogeneza grzybic

Grzybice właściwe to zakażenia wywołane przez dermatofity. Wyróżnia się trzy rodzaje dermatofitów: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*. Ze względu na źródło pochodzenia dermatofity dzielimy na grzyby antropofilne, zoofilne oraz geofilne. Grzybice zoofilne u zwierząt przebiegają łagodnie, natomiast u ludzi wywołują zakażenia z nasilonym odczynem zapalnym, o przebiegu ostrym i głębokiej lokalizacji. Grzyby antropofilne częściej powodują grzybice powierzchowne, z mniejszą komponentą zapalną. Natomiast gatunki geofilne mają niewielkie znaczenie patogeniczne, 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.

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 śluzowych, które w sytuacjach obniżonej odporności wywołują zakażenia. Zwiększona wilgotność skóry, nadmierna potliwość, maceracja naskórka i 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 (*wet work*), niekiedy z obecnością czynników ułatwiających rozwój drożdżaków (duża zawartość cukru) lub w kontakcie z materiałem zakaźnym^[1]. Ple-

śnie (*Aspergillus niger*, *Scopularopsis brevicularis*, *Piedraia hortae*) w naszej strefie klimatycznej odgrywają jedynie marginalną rolę w patogenezie grzybic. Grzyby pleśniowe wywołują schorzenia zwane pleśnicami, głównie u osób z obniżoną odpornością, u ludzi starszych, z cukrzycą, z zaburzeniami krążenia oraz chorobą żyłkową podudzi.

Grzybica paznokci *Onychomycosis*

Większość grzybiczych zakażeń paznokci rozpoczyna się jako grzybica stóp, zmiany nieleczone powodują rozprzestrzenianie się choroby na paznokcie. Rzadko obserwuje się proces zlokalizowany w obrębie paznokci rąk bez zajęcia palców stóp. Grzybica jest jedną z najczęstszych chorób paznokci^[2]. Niektórzy badacze uważają, że stanowi prawie 50% wszystkich zmian chorobowych dotyczących płytki paznokciowej^[3,4,5]. Gupta i wsp.^[6] na podstawie dużego badania wykazali, że grzybica paznokci występowała u 6,5% badanych. Grzybica paznokci występuje u 10% ogólnej populacji, u 20% osób powyżej 60. roku życia i u 50% osób w wieku powyżej 70 lat^[7]. Najczęściej zajmuje paznokcie stóp, co jest związane z ich wolniejszym wzrostem^[5,7]. Do czynników ryzyka tego zakażenia zalicza się: płeć męską, starszy wiek, zaburzenia układu immunologicznego, częste urazy paznokci, choroby naczyń obwodowych, uprawianie sportu oraz cukrzycę^[5,8]. W ponad 99% wywołana jest przez dermatofity^[9]. Najczęstszą przyczyną choroby jest *T. rubrum*, ale zakażenie mogą też wywoływać grzyby drożdżopodobne *Candida* oraz grzyby pleśniowe. W badaniu Szepietowskiego i wsp.^[2] 81,9% przypadków grzybicy paznokci wywołanych było przez dermatofity (52,4% przez *Trichophyton rubrum* i 24,5% *Trichophyton mentagrophytes*), 6,1% przez drożdżaki, i 3,8% pleśnie. Współistnienie grzybicy paznokci i grzybicy stóp autorzy stwierdzili u 33,8% przypadków. Najczęstszą formą grzybicy der-

matofitowej paznokci jest dystalna i boczna podpaznokciowa grzybica paznokci DLSO (*distal and lateral subungual onychomycosis*). Grzyby zajmują płytkę paznokciową od końca dystalnego lub bocznego i rosną w kierunku proksymalnym. Dają zazwyczaj brudnożółte zabarwienie paznokcia. Początkowo proces chorobowy może obejmować jedną płytkę paznokciową, ale z upływem czasu obserwuje się tendencję do uogólniania grzybicy. Poza DLSO wyróżniamy jeszcze powierzchowną grzybicę paznokci SO (*superficial onychomycosis*), proksymalną podpaznokciową grzybicę paznokci PSO, grzybicę paznokci dystroficzną.

Leczenie grzybicy paznokci

Leczenie miejscowe grzybicy paznokci jest wystarczające w przypadku łagodnej infekcji i zajęcia niewielkiej powierzchni płytki paznokciowej. Grzybica paznokci dotycząca co najmniej kilku palców wymagają włączenia leków doustnych. Obecnie dostępna jest duża liczba preparatów przeciwgrzybiczych do stosowania zewnętrznego. O wyborze leku zewnętrznego decyduje przede wszystkim nasilenie stanu zapalnego oraz morfologia zmian paznokciowych. W leczeniu miejscowym grzybicy paznokci zastosowanie znalazła 5-procentowa amorolfina, 8-procentowy cyklopiroks, w formie lakierów do paznokci, 1-procentowy bifonazol w 40-procentowym kremie mocznikowym oraz płyn zawierający chloromidazol z kwasem salicylowym.

Amorfolina wykazuje działanie grzybobójcze i grzybostatyczne. Hamuje syntezę steroli w ścianie komórkowej grzybów poprzez blokowanie 7,8-izomerazy oraz 14-reduktazy. Wskutek takiego działania w komórkach grzybów zmniejsza się zawartość ergosterolu i równocześnie gromadzą się nietypowe sferyczne sterole. Działa na różne rodzaje grzybów: drożdżaki, dermatofity, pleśnie i inne grzyby chorobotwórcze (*Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Coccidioides*, *Histoplasma*,

Sporothrix). Działa na bakterie *Actinomyces*. Stosowana miejscowo na płytkę paznokciową w postaci lakieru raz w tygodniu przenika do żyłki paznokcia. Wchłanianie ogólnoustrojowe jest bardzo małe i nawet długotrwałe stosowanie leku w tej postaci nie prowadzi do kumulowania się amorfiny w organizmie^[10].

Cyklopiroks jest lekiem stosowanym wyłącznie miejscowo. Mechanizm działania polega na hamowaniu transportu leucyny do wnętrza komórki. Tworzy chelaty z jonami żelaza i glinu, powodując unieczynnienie enzymów zależnych od tych metali, głównie cytochromów, katalaz, i peroksydaz, co w następstwie utrudnia transport jonów przez błony cytoplazmatyczne drobnoustrojów oraz dezorganizuje ich struktury wewnątrzkomórkowe^[11]. Cyklopiroks hamuje kaskadę kwasu arachidonowego, w tym syntezę leukotrienu B4 oraz prostaglandyny E2 w granulocytach wielojądrowych, wykazując działanie przeciwzapalne. Dodatkowo powoduje uszkodzenie błony komórkowej i utratę jonów potasu z wnętrza komórki. Badania doświadczalne wykazały, że cyklopiroks siłą działania przeciwgrzybiczej, ale również hydrokortyzon, będący najsłabszym miejscowo działającym kortykosteroidem^[11]. Działa na grzyby rodzaju: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Sporothrix*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Philophora*, *Malassezia* i inne, a także bakterie Gram-dodatnie (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), Gram-ujemne (*Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*), *Mycoplasma* i inne^[10]. W leczeniu grzybicy paznokci stosowana jest forma lakieru, który łatwo penetruje płytkę i umożliwia przenikanie substancji czynnej.

Bifonazol i 40% mocznik (preparat w kremie) stosuje się 7-14 dni lub do czasu ablacji płytki paznokciowej, leczenie zwykle kontynuuje się kremem z bifonazolem przez

4-6 tygodni aż do całkowitego odrostu płytki paznokciowej^[12].

Chlormidazol jest skuteczny wobec wielu gatunków dermatofitów, drożdżaków oraz innych grzybów chorobotwórczych. Chlormidazol jest substancją szczególnie skuteczną w przypadku grzybów z rodzaju *Epidermophyton*, *Trichophyton* *Microsporum*, ale również w przypadku zakażeń wywołanych przez rodzaj *Aspergillus* *Candida* oraz *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* i *Torulopsis glabrata*. Chlormidazol wykazuje również działanie przeciwbakteryjne – działa bakteriostatycznie na bakterie Gram-dodatnie, m. in. *Streptococcus pyogenes* oraz *Bacillus subtilis*^[13]. Działanie chlormidazolu prowadzi do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Błona komórkowa ulega uszkodzeniu, czego konsekwencją jest śmierć komórki grzyba. Zawarty w preparacie kwas salicylowy wykazuje działanie bakteriostatyczne, grzybobójcze i keratolityczne, nasilając działanie chlormidazolu^[14]. Zmieniony chorobowo obszar należy pędzlować płynem 2-3 razy na dobę. Preparat możemy nanosić na paznokcie, ale także na okolice przypaznokciowe oraz grzybicę stóp z nadmiernym rogowaceniem. Znalazł zastosowanie zarówno w leczeniu grzybic, jak i zakażeń bakteryjnych paznokci. Leczenie miejscowe jest często bardzo dobrym uzupełnieniem terapii ogólnej, w szczególności w przypadkach nasilonej onycholizy, kiedy penetracja leków stosowanych ogólnie jest słabsza.

Obecnie w terapii ogólnej grzybicy paznokci zastosowanie znalazł itraconazol, fluconazol oraz terbinafina^[15]. Wybierając terapię ogólną należy uwzględnić patogen wywołujący zakażenie, ogólny stan zdrowia pacjenta oraz przyjmowane przez niego leki z powodu współistniejących chorób.

Związkami stosowanymi w leczeniu grzybicy paznokci jest itraconazol. Należy do azoli, grupy syntetycznych leków przeciwgrzybiczych, stosowanych od końca lat 60.

ubiegłego wieku. Zakres działania tych leków jest bardzo szeroki i obejmuje większość grzybów patogennych u ludzi. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu enzymu 14- α -desmetylazy sterolu, co doprowadza do zmniejszenia ilości ergosterolu w błonie komórkowej grzyba, dzięki czemu dochodzi do akumulacji jego prekursorów. Efektem tej przemiany jest zmiana funkcji i struktury błony komórkowej grzyba. Miejsce działania azoli to białko hemu cytochromu P-450. Są to leki bezpieczne i skuteczne, jednak częste ich stosowanie doprowadziło do pojawienia się szczepów opornych. Itrakonazol swoiście hamuje układ cytochromu CYP3A4, przez co może powodować zwiększenie stężenia w osoczu innych leków. Istnieje cała lista preparatów, których przyjmowanie jest niedozwolone w terapii łącznej z itrakonazolem. Przeciwwskazaniem do zastosowania leku jest zastoinowa niewydolność serca z klinicznymi cechami dysfunkcji komorowej aktualnie występująca lub w wywiadzie. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z czynną chorobą wątroby, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych oraz u chorych narażonych uprzednio na działanie leków hepatotoksycznych. Ostrożnie należy stosować lek u chorych z niewydolnością nerek, w tym przypadku konieczne może być zmniejszenie zalecanej dawki. Itrakonazol wykazuje szersze niż terbinafina spektrum działania obejmującego zarówno dermatofity, grzyby drożdżopodobne i grzyby pleśniowe^[9]. Poziom terapeutyczny itrakonazolu w płytce paznokciowej utrzymuje się nawet do 9 miesięcy od zakończenia terapii. Stwarza to możliwość zastosowania leku w terapii pulsowej. Lek podaje się w dawce 400 mg/dz. (200 mg 2 razy dziennie) przez 7 dni (puls). W przypadku grzybicy paznokci rąk stosuje się 2 pulsy, grzybicy paznokci stóp trzy pulsy. U osób starszych i palących tytoń terapię można zwiększyć o dodatkowy puls. Odstęp między poszczególnymi pulsami wynosi trzy tygodnie^[19].

W leczeniu grzybicy paznokci możemy zastosować fukonazol. Należy on do azoli „starszej generacji”, jest aktywny wobec dermatofitów oraz wobec drożdżaków z rodzaju *Candida* (z wyjątkiem *C. krusei* i *C. glabrata*), *Cryptococcus* oraz w stosunku do *Malassezia*. Flukonazol stosujemy w dawce 150–450 mg raz w tygodniu przez 6–12 miesięcy^[11,18]. Gupta i wp.^[20] w przypadku grzybicy paznokci zalecają stosowanie flukonazolu w dawce 150 mg na tydzień przez 6 miesięcy i dłużej.

Terbinafina jest skuteczna wobec wielu gatunków dermatofitów, w znacznie mniejszym stopniu wobec pleśni, drożdżaków i niektórych innych grzybów chorobotwórczych. Wykazuje działanie grzybobójcze przez co jest skuteczna w leczeniu przewlekłych zakażeń dermatofitowych. Działanie terbinafiny, prowadzi do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Błona komórkowa ulega uszkodzeniu, czego konsekwencją jest śmierć komórek grzyba. Terbinafina działa przez hamowanie epoksydazy skwalenu w ścianie komórek grzybów. Po podaniu miejscowym na skórę terbinafina osiąga duże stężenie w warstwie rogowej naskórka.^[16] Zaletą terbinafiny jest niski potencjał wchodzenia w interakcję z innymi lekami^[16]. Zwykle podawana jest w dawce 250 mg/dz. przez 6 tyg. w przypadku zajęcia paznokci rąk i 12 tyg. w przypadku grzybicy paznokci stóp^[16,17,18]. Lek ten jest dobrze tolerowany. Najczęstsze objawy uboczne występują ze strony układu pokarmowego i dotyczą 10% pacjentów^[9]. Terbinafinę możemy stosować u dzieci już od 2. roku życia w dawce 62,5 mg/dobę przy masie ciała do 20 kg i 125 mg/dobę przy masie ciała 20–40kg. Okres leczenia jest taki sam jak u dorosłych^[19].

Leczenie ogólne jest najskuteczniejszym sposobem leczenia grzybicy paznokci. Badania pogładowe wykazały 76% skuteczności w leczeniu grzybicy paznokci w przypadku zastoso-

wania terbinafiny, 63% skuteczności itrakonazolu stosowanego w terapii pulsowej i 59% w przypadku terapii ciągłej oraz 48% skuteczności w przypadku flukonazolu^[7]. Leczenie miejscowe grzybicy paznokci było zdecydowanie mniej skuteczne. Jeżeli grzybica paznokci spowodowana jest przez dermatofity największą efektywność w terapii wykazuje terbinafina^[15].

U chorych z rozległą grzybicą paznokci, u osób w starszym wieku oraz w przypadku niepowodzeń wcześniej prowadzonej terapii lekami doustnymi, korzystne jest zalecenie terapii skojarzonej^[16]. Najczęściej łączymy doustne leki przeciwgrzybicze z preparatami aplikowanymi miejscowo na płytkę paznokciową. Ponieważ 99% grzybicy paznokci wywołanej jest przez dermatofity, najbardziej zasadne wydaje się zastosowanie itrakonazolu lub terbinafiny doustnie w połączeniu z lekiem miejscowym. W przypadku znacznej hyperkeratozy paznokci stosujemy miejscowo preparaty przeciwgrzybicze z kwasem salicylowym lub dużym stężeniem mocznika. Rozmiękczają one keratynę zakażonego paznokcia, ułatwiając usunięcie zmienionych chorobowo warstw.

W niektórych przypadkach grzybicy paznokci dodatkowe, mechaniczne-chirurgiczne usuwanie paznokci może być przydatne w nasilonej onycholizie, bocznej (lateralnej) postaci grzybicy paznokci, pogrubienia paznokcia powyżej 4 mm oraz silnych dolegliwościach bólowych. Po usunięciu płytki paznokciowej podajemy codziennie doustnie itrakonazol lub terbinafinę przez miesiąc po zabiegu, ale również stosujemy leczenie miejscowe do czasu całkowitego odrośnięcia płytek paznokciowych.

Podsumowanie

Zwykle grzybica paznokci poprzedzona jest grzybicą stóp, dlatego niezwykle istotne jest szybkie i skuteczne leczenie zakażeń grzybiczych skóry. Istotny jest również umiejętny dobór właściwego leku przeciwgrzybi-

czego, z uwzględnieniem zakresu działania, działań niepożądanych, toksyczności i interakcji z innymi lekami. Większość grzybic paznokci spowodowanych jest dermatofitami, a wysoką skuteczność w tym przypadku wykazuje itrakonazol lub terbinafina. Bardzo ważne jest postępowanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom i rozwojowi zakażeń grzybiczych skóry.

Piśmiennictwo:

1. Marek K., Choroby zawodowe, PZWL Warszawa 2003, s. 525-526.
2. Szepietowski JC1, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E; OnychomycosisEpidemiologyStudyGroup. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tineaepedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. Arch Dermatol. 2006 Oct;142(10):1279-84.
3. Effendy I., Lecha M., Feuilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R.: European Onychomycosis Observatory.: Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. J EurAcadDermatolVenereol 2005, 19: 8-12.
4. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol 2003,149: 1-4.
5. Baran W., Batorycka A., Baran E.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu grzybicy paznokci. Post. Dermatol. Alergol. 2006, 23(3): 105-110.
6. Gupta A.K., Jain H.C., Linde C.W. i wsp.: Prevalance and epidemiology of onychomycosis In patients visiting physicians' office: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. J. Am. Acad. Dermatol., 2000, 43, 244-248.
7. Westerberg DP1, Voyack MJ1 Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. AmFam Physician. 2013 Dec 1;88(11):762-70.
8. Baran R., Kaoukhov A.: Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. J EurAcad Dermatol Venereol 2005, 19: 21-29.
9. Braun-Falco: Dermatologia. T. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011: 444-448.
10. Baza leków Medycyny Praktycznej http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4607 (stan na dzień 2.3.2018).
11. Rup E., Jagielski T. 1, Macura A. 2, Bielecki J., Charakterystyka grzybów z rodzaju Malassezia.II. Aspekty kliniczne. Post. Mikrobiol., 2013, 52, 3, 307-314.
12. Adamski Z., Deja M., Leczenie grzybic skóry. Zakażenia 2007.1.
13. https://www.pfm.pl/index_lekow/lek/leki-przeciwgrzybicze/polfungcid/D01/2310 (stan na dzień: 2.3.2018).
14. <https://bazalekow.mp.pl/lek/41623,Polfungcid-plyn-do-stosowania-na-skore-1> (stan na dzień 2.2.2018).
15. de Sá DC1, Lamas AP, TostiA. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. Am J ClinDermatol. 2014;15(1):17-36.
16. Darkses MJ1, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. Am J ClinDermatol. 2003;4(1):39-65.
17. Kaszuba A.: Leczenie chorób skóry. ElsevierUrban&Partner Wrocław 2009.
18. Maleszka R, Adamski Z, Szepietowski J, Baran E. Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa DermatologicznegoPrzeł Dermatol 2015, 102, 305-315.
19. Darkses MJ1, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. Am J ClinDermatol. 2003;4(1):39-65.
20. Gupta AK1, Drummond-Main C, PaquetM. Evidence-based optimal fluconazole dosing regimen for onychomycosis treatment. J Dermatolog Treat. 2013 Feb;24(1):75-80. doi: 10.3109/09546634.2012.703308. Epub 2012 Jul.