

lek. Aleksandra Kosmała¹
dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska²
prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski²
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹

¹Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Leczenie przeciwgrzybicze za pomocą *Miconalu* w aerozolu

Zakażenia grzybicze są częstymi infekcjami skóry i stanowią poważny problem epidemiologiczny oraz terapeutyczny. Szacuje się, że grzybice dotyczą około 20-30% populacji^[1]. Uznawane są za jedną z bardziej rozpowszechnionych grup schorzeń dermatologicznych wśród dzieci na całym świecie^[2].

Zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych

Grzybice towarzyszą wielu zaburzeniom ogólnoustrojowym, a paradoksalnie występują także w sytuacjach związanych z rozwojem współczesnej medycyny. Nowe leki i terapie charakteryzują się coraz większą skutecznością, jednak mogą być także przyczyną rozwoju lekooporności grzybów, powstawania nowych szczepów bądź zwiększenia częstotliwości występowania szczepów dotychczas rzadko występujących. Mimo że infekcje grzybicze zazwyczaj nie są związane z zagrożeniem życia, to charakteryzujące je przewlekły przebieg i łatwość zakażenia stanowią istotne wyzwania dla lekarzy praktyków.

Grzybice skóry i błon śluzowych przebiegają jako proces chorobowy typu zapalnego o różnym nasileniu i głębokości. Nasilenie odczynu zapalnego zależy zarówno od układu odpornościowego gospodarza, jak i właściwości zakażającego grzyba. Grzyby są drobnoustrojami tlenowymi, posiadają ścianę komórkową i rozmnażają się zarówno tlenowo, jak i beztlenowo. Zakażenia grzybicze człowieka wywoływane są głównie przez dermatofity (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), grzyby drożdżopodobne (*Candida albicans*, *Malassezia furfur*) i grzyby pleśniowe (np. *Aspergillus niger*, *Piedraia hortae*).

Wyróżnia się cztery główne grupy skórnych zakażeń grzybiczych:

- powierzchniowe zakażenia grzybicze,
- skórne zakażenia grzybicze,
- podskórne zakażenia grzybicze,
- układowe zakażenia grzybicze.

Dodatkowo wyróżnić można także dermatozy powiązane z zakażeniami grzybiczymi, jak np. łojotokowe zapalenie skóry. Warto podkreślić, że grzyby mogą być również przyczyną skórnych odczynów alergicznych określanych jako grzybicze reakcje typu „ID”. Definiujemy je jako odległe reakcje skórne na istniejącą infekcję grzybiczą, w przebiegu których wykwity mają charakter alergiczny, niezakaźny^[3,4].

Rozpoznanie kliniczne grzybicy wymaga potwierdzenia laboratoryjnego, jej objawy bowiem często imitują inne dermatozy, a określenie gatunku pasożytnego grzyba może pomóc w doborze odpowiedniego leku przeciwgrzybiczego. Zmiany skórne w przebiegu grzybicy zazwyczaj mają postać powoli rozszerzających się wykwitów, którym towarzyszą złuszczenie i rumień, bardziej nasilone na obwodzie^[3,4]. Prawdłowo ustalone rozpoznanie na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz diagnostyczne badania mikologiczne pozwalają na włączenie leczenia przeciwgrzybiczego. Dwa podstawowe błędy w leczeniu grzybic to: niezastosowanie leku antymykotycznego z powodu nierozpoznania grzybicy, co często spowodowane jest fałszywie ujemnym wynikiem badań mykologicznych oraz wdrażanie terapii wyłącznie na podstawie obrazów klinicznych.

Leki przeciwgrzybicze

Wśród leków przeciwgrzybiczych można wyróżnić antybiotyki oraz chemioterapeutyki przeciwgrzybicze. Prawdziwy przełom w leczeniu grzybic miał

miejsce w 1958 r., kiedy do leczenia zakażeń dermatofitowych wprowadzono gryzeofulwinę. W 1967 r. wprowadzono klotrimazol, co rozpoczęło erę leków azolowych. Największą grupę chemioterapeutyków przeciwgrzybiczych stanowią obecnie preparaty imidazolowe. Leki te wykazują bardzo szerokie spektrum działania, obejmujące dermatofity, grzyby drożdżopodobne, wiele gatunków grzybów dimorficznych i pleśniowych. Do współcześnie stosowanych preparatów przeciwgrzybiczych zaliczamy także środki antyseptyczne, takie jak: barwniki, kwas undecylenowy czy 3% rezorcynę w roztworze spirytusowym. Aktualne rekomendacje podają, że sukces terapeutyczny osiąga się łącząc terapię systemową z lekami miejscowymi. Jednak pomimo przekonania o większej efektywności terapii ogólnej nad preparatami miejscowymi w leczeniu zakażeń powierzchniowych, należy brać pod uwagę wiele działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami, które wiążą się ze stosowaniem systemowych leków przeciwgrzybiczych^[1,5].

Miconal – mikonazol w postaci aerozolu

Jednym z leków imidazolowych pierwszej generacji o szerokim zastosowaniu w leczeniu miejscowym grzybic skóry i błon śluzowych jest mikonazol. Mikonazol dostępny jest na polskim rynku farmaceutycznym w postaci tabletek dopochwowych, kremu, żelu, pudru leczniczego, żelu do stosowania w jamie ustnej, oraz aerozolu. Jego działanie przeciwgrzybicze wynika z hamowania biosyntezy ergosterolu w komórkach grzybów, co powoduje zmianę w składzie lipidów błony komórkowej, wywołując obumieranie grzyba. Działa grzybobójczo

i grzybostatycznie oraz bakteriobójczo i bakteriostatycznie. Działa głównie na drożdżaki (*Candida albicans*, *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum pachydermatis*, *Cryptococcus neoformans*), dermatofity (*Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*) i promieniowce. Preparat *Miconal* zawiera mikonazol w postaci aerozolu. *Miconal* znajduje zastosowanie w miejscowym leczeniu grzybiczych zakażeń skóry, w tym grzybicy skóry głowy, tułowia, rąk, stóp, przestrzeni międzypalcowych oraz okolic pach i pachwin. Stosowany jest także w mieszanych zakażeniach o etiologii grzybiczo-bakteryjnej. W leczeniu miejscowym mikonazol stosowany jest zwykle dwa razy na dobę, a leczenie powinno być kontynuowane co najmniej tydzień po ustąpieniu objawów i zmian chorobowych. Początkowo mikonazol powoduje ustępowanie świądu skóry towarzyszącemu zwykle zakażeniom dermatofitami i drożdżakami, następnie pojawiają się inne oznaki zdrowienia.

Jak każdy preparat leczniczy, także i mikonazol nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Objawy uboczne pojawiają się jednak bardzo rzadko (tj. < 1/10 000) i dotyczyć mogą: zaburzeń układu immunologicznego (reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy), bądź zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, wysypka, rumień, świąd czy uczucie palenia). Wprawdzie mikonazol stosowany ogólnoustrojowo hamuje cytochrom CYP3A4/2C9, to jednak jego miejscowe stosowanie w postaci aerozolu bardzo rzadko daje interakcje z innymi lekami. Ostrożność należy zachować jedynie podczas przyjmowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryny) oraz doustnych leków przeciwcu-krzycowych i fenytoiny, których działanie

w tym czasie może się nasilać. *Miconal* po stosowaniu miejscowym wchłania się w minimalnych ilościach, dlatego należy zachować ostrożność u kobiet karmiących piersią. Mikonazol w dużych dawkach działa toksycznie na płód, dlatego u kobiet ciężarnych należy rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do oczekiwanych korzyści terapeutycznych^[6,7].

Zgodnie z rekomendacjami ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego^[8] mikonazol znajduje zastosowanie w leczeniu:

- grzybicy stóp (postaci międzypalcowej, potnicowej i złuszczej, a także postaci wrzodziejącej i krostkowej); stosowanie 2-3 razy dziennie w zależności od stanu klinicznego;
- grzybicy pachwin (przy nasilonym stanie zapalnym korzystne jest połączenie pochodnych imidazolowych z glikokortykosteroidami);
- grzybicy skóry gładkiej;
- wyprzeń drożdżakowych fałdów skórnych (pachwiny, doły pachowe, okolica podpiersiowa u kobiet, szpara międzypośladkowa, przestrzenie międzypalcowe rąk i stóp; częste u chorych na cukrzycę, osób z obniżoną odpornością i pracujących w wilgotnych warunkach);
- zakażeń drożdżakowych wałów paznokciowych; głębokie wprowadzanie kremów zawierających pochodne imidazolowe 2 razy dziennie pod wał paznokciowy;
- zapalenia drożdżakowego jamy ustnej (mikonazol w postaci żelu – u dorosłych i dzieci powyżej 3. roku życia zaleca się aplikowanie na błonę śluzową jamy ustnej 62 mg tego preparatu, tj. pół miarki żelu, 4 razy dziennie);
- drożdżycy narządów płciowych (mikonazol w postaci kremu bądź globulek dopochwowych);

- i profilaktyce zapobiegającej reinfekcjom dermatofitów poprzez stosowanie pudrów do skarpet i butów raz dziennie.

Zastosowanie Miconalu w leczeniu grzybicy stóp

Grzybica stóp (łac. *tinea pedis*) jest częstym problemem dermatologicznym i dotyka między 30% a 70% populacji^[1]. Choroba jest szczególnie rozpowszechniona wśród sportowców, najczęściej pojawia się u mężczyzn w średnim wieku z problemem nadmiernej potliwości. Wśród czynników zwiększających ryzyko rozwoju grzybicy stóp wymienia się: ciepłe i wilgotne środowisko w obuwie połączone z nieprzeznaczaniem higieny, zaburzenia odporności, podeszły wiek, zaburzenia przepływu krwi obwodowej, cukrzycę czy przedłużoną antybiotykoterapię. W zależności od obrazu klinicznego wyróżniamy następujące odmiany grzybicy: odmianę międzypalcową, która dotyczy najczęściej III i IV przestrzeni międzypalcowej; odmianę potnicową - dotyczącą podeszew; odmianę złuszczącą przebiegającą z nadmiernym złuszczeniem i rogowaceniem podeszew i brzegów stóp. Głównymi czynnikami sprawczymi są *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* i *Epidermophyton floccosum*. Ciężkie infekcje grzybicze wymagają wdrożenia leczenia ogólnego, jednak zakażenia łagodne i umiarkowane powinny być leczone preparatami miejscowymi^[2]. W badaniu przeprowadzonym wśród 46 pacjentów z ostrą grzybicą stóp wykazano znacznie większą skuteczność leczenia mikonazolem w aerozolu w porównaniu z podobnym preparatem zawierającym *tolnaftate* (nieдоступny w Polsce środek przeciwgrzybiczy). Po zakończeniu 28-dniowej terapii, 68% pacjentów leczo-

nych mikonazolem uzyskało sukces terapeutyczny, w porównaniu z grupą 50% pacjentów leczonych preparatem *tolnaftate*^[10]. Mikonazol w aerozolu znajduje także zastosowanie jako profilaktyka grzybicy stóp. Zapobieganie stopie sportowca jest istotnym wyzwaniem współczesnej medycyny. Badania kliniczne pokazują, że regularne stosowanie mikonazolu nawet raz dziennie zmniejsza ryzyko rozwoju grzybicy stóp i nie jest związane z działaniami niepożądanymi^[11].

Zalety aerzoloterapii

Mikonazol w postaci aerozolu jak np. *Miconal* znacząco rozszerza możliwości stosowania tej substancji. Rodzaj podłoża wpływa na dyfuzję substancji czynnej do warstwy rogowej naskórka. Aerozole są preparatami z wyboru w stanach ostrych i zmianach o charakterze wysiękowym. Do głównych zalet aerzoloterapii zaliczyć można uzyskanie ściśle określonego stopnia rozproszenia substancji leczniczej, równomierną aplikację cienkiej warstwy preparatu na skórze czy uniknięcie mechanicznego drażnienia skóry. Powierzchność działania aerozoli i niewielkie stężenie substancji leczniczej w skórze znacząco ograniczają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku. *Miconal* może być z powodzeniem stosowany w obrębie skóry głowy czy fałdów skórnych. Jest też wygodniejszy do stosowania na większych powierzchniach i w przestrzeniach międzypalcowych. Wygoda stosowania mikonazolu w postaci aerozolu wiąże się z większym przestrzeganiem zaleceń lekarskich w stosunku do podłoży tradycyjnych, jak maści, kremy czy papki, a co za tym idzie – z większym efektem terapeutycznym leku. Dodatkową zaletą stosowania leku w postaci aerozolu jest jego nieswoiste

aesthetica

działanie chłodzące i przeciwświądowe, mające istotne znaczenie w leczeniu chorób grzybiczych skóry, którym zwykle towarzyszy nasilony świąd. Wymienić należy także walory ekonomiczne aerozolo-terapii – jedno opakowanie aerozolu wystarcza do pokrycia powierzchni o 30% większej niż taka sama ilość substancji czynnej zawartej w maści^[12-14].

Podsumowanie

Preparaty miejscowe nadal odgrywają istotną rolę w leczeniu chorób grzybiczych. Miconazol charakteryzuje się działaniem przeciwgrzybiczym, przeciwbakteryjnym, a także przeciwzapalnym. Wśród licznych postaci leku na polskim rynku farmaceutycznym na szczególną uwagę zasługuje preparat w formie aerozolu – *Miconal*. Dzięki swym właściwościom znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu grzybic powierzchownych wywołanych przez drożdżaki, dermatofity, a także grzybic wtórnie nadkażonych bakteryjnie. Z powodzeniem zastosować go możemy w grzybicy skóry gładkiej, stóp, pachwin czy zmianach o charakterze wyprzeń drożdżakowych. Z uwagi na wygodę stosowania *Miconal* jest lekiem wybieranym przy zmianach w obrębie przestrzeni międzypalcowych i obejmujących duże powierzchnie. Miejscowe stosowanie preparatu zmniejsza ryzyko ewentualnych działań niepożądanych czy interakcji z innymi lekami, które stanowią tak istotne ograniczenie w stosowaniu leków przeciwgrzybiczych.

Piśmiennictwo:

1. Adamski Z., Łęcka M., Hasse-Cieślińska M.: Zastosowanie cyklopiroksu w leczeniu grzybic powierzchownych. *Derm Prakt.* 2016; 3 (44): 23-28.

2. Lelonek E., Hryncewicz-Gwóźdź A., Baran W.: Grzybice u dzieci – co nowego?. *Derm Prakt.* 2015; 6 (41): 50-55.
3. Korting H.C.: Grzybice [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 212-246.
4. Maleszka R.: Grzybice [w:] *Dermatologia w praktyce*, M. Błaszczak-Kostanecka, H. Wolska (red.). Wyd. PZWL, Warszawa 2009: 39-48.
5. Adamski Z., Adamska K., Kubisiak-Rzepczyk H.: Wybrane przypadki grzybic powierzchownych skóry i błon śluzowych. Materiał opracowany dla lekarzy POZ. Poznań, 2014.
6. Charakterystyka produktu leczniczego *Miconal* – 2014.
7. *Pharmindex Brevier – Podręczny indeks leków.* 2013/2.
8. Maleszka R., Adamski Z., Szepietowski J., Baran E.: Leczenie powierzchownych zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeł Dermatol* 2015; 102: 305-315.
9. Gupta A.K., Skinner A.R., Cooper A.E.: Interdigital tinea pedis (dermatophytosis simplex and complex) and treatment with ciclopirox 0,77% gel. *Int J Dermatol* 2003; 42 (Suppl. 1): 23-27.
10. Shellow W.W.: 2% Miconazole nitrate powder in aerosol spray form: its efficacy in treating tinea pedis. *J Int Med Res.* 1982; 10 (1): 28-31.
11. Piérard G.E., Wallace R., De Doncker P.: Biometrological assessment of the preventive effect of a miconazole spray powder on athlete's foot. *Clin Exp Dermatol.* 1996; 21(5): 344-346.
12. Kosmala A., Osmola-Mańkowska A., Adamski Z., Żaba R.: Aerozole w dermatologii. *Aesthetica* 2017; 6 (24): 36-42.
13. Bożek A., Reich A.: Aerozole w dermatologii. *Forum Dermatologicum* 2016; 2: 64-67.
14. Canefe K., Ozyurt C.: The antifungal effects of tioconazole aerosol form. *Mikrobiyol Bul.* 1991; 25: 63-70.