

dr n. med. Monika Sikorska
lek. Justyna Czarny
prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Skuteczność mikonazolu w leczeniu grzybiczych zakażeń skóry i paznokci

Grzybicze zakażenia skóry, przydatków skóry oraz błon śluzowych należą do bardzo często spotykanych schorzeń w codziennej praktyce dermatologicznej. W populacji ogólnej na miejscowe infekcje grzybicze choruje około 20-30% osób^[1]. Infekcje grzybicze skóry i przydatków są bardzo rozpowszechnione, szczególnie w grupie osób z immunosupresją (pacjenci w trakcie leczenia immunosupresyjnego, chorujący na cukrzycę i z niedoborami odporności), u dzieci i osób narażonych na bezpośredni kontakt z zakażonymi zwierzętami.

Grzyby powodujące zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków należą do 3 grup:

- dermatofity (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*),
- grzyby drożdżopodobne (*Candida*, *Malassezia*, *Geotrichum*),
- grzyby pleśniowe (*Aspergillus*, *Scopulariopsis brevicaulis*)^[1-3].

Zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych wywoływane są głównie przez dermatofity i grzyby drożdżopodobne, znacznie rzadziej przez grzyby pleśniowe. Rozpoczęcie leczenia grzybic powinno być poprzedzone badaniem mikologicznym, celem izolacji i identyfikacji grzyba od pacjenta^[1]. Znajomość dostępnych preparatów przeciwgrzybiczych oraz wiedza o ich prawidłowym zastosowaniu jest użyteczna w każdej niemal specjalności lekarskiej^[1].

Grzybica skóry

Infekcje grzybicze ze względu na swój przewlekły przebieg i znaczną zakaźność stanowią duży problem społeczny. Z drugiej strony, choroba ma zazwyczaj łagodny przebieg i poza defektem estetycznym i ewentualnie dolegliwościami subiektywnymi pod postacią pieczenia i świądu, nie stanowi zagrożenia dla życia.

Stan zapalny w przebiegu infekcji grzybiczej może mieć różne nasilenie, co uzależnione jest od właściwości patogenu i układu odpornościowego pacjenta (Ryc.1).

Ryzyko rozwoju grzybicy zwiększa nieprawidłowa higiena, noszenie nieprzewiewnego obuwia, kontakt z chorymi zwierzętami, ciąża, menstruacja, nowotwór, AIDS oraz inne infekcje bakteryjne lub wirusowe (Ryc.2).



Ryc. 1. Grzybica skóry gładkiej (*Trichophyton mentagrophytes*) u 38-letniej kobiety. Grzybica była późno rozpoznana, pierwotnie leczona miejscowymi sterydami.



Ryc. 2. Grzybica skóry gładkiej (*Trichophyton mentagrophytes*) u 21-letniej kobiety pracującej na gospodarstwie (m.in. karmienie bydła).

Leczenie grzybicy skóry

Odpowiednia terapia oraz prawidłowo dobrany preparat pozwalają skutecznie wyeliminować grzyby z zakażonych tkanek. Nieskuteczność terapii może wynikać z rozwoju lekooporności grzybów. Leczenie utrudnia również rozwój nieznanymi dotychczas szczepów lub rozpowszechnienie tych rzadszych.

Większość preparatów przeciwgrzybiczych do stosowania miejscowego cechuje zbliżona skuteczność, jednak bardzo ważny jest odpowiedni dobór podłoża. Wybór podłoża uwarunkowany jest charakterem zmian skórnych. Podłoża maściowe powinny być stosowane na suche, hiperkeratotyczne ogniska. W przypadkach zmian sączących, wysiękowych, zaleca się stosowanie aerozoli, żelów lub roztworów.

Grzybica stóp (łac. *tinea pedis*)

Grzybica stóp jest chorobą szeroko rozpowszechnioną, stanowi drugą (po grzybicy paznokci) pod względem częstości występowania formę grzybicy. Szczególnie często spotykana jest wśród górników, sportowców oraz w klimacie ciepłym i wilgotnym^[3].

Grzybicę stóp najczęściej wywołują dermatofity: *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum*, rzadziej *Epidermophyton floccosum* i *Trichophyton tonsurans*. Wyróżnia się trzy główne odmiany kliniczne grzybicy stóp: międzypalcową, potnicową i złuszczejącą, natomiast znacznie rzadziej rozpoznaje się postać wrzodziejącą i krostkową^[1].

Grzybica stóp jest zazwyczaj obustronna, obraz kliniczny grzybicy zależy od umiejscowienia, długości trwania zakażenia oraz od indywidualnej odporności immunologicznej gospodarza. Grzybica międzypalcowa stóp jest najczęstszą odmianą grzybicy stóp, zmiany umiejscowione są w przestrzeniach międzypalcowych (zwykle w III i IV). Klinicznie stwierdza się złuszczenie, macerację naskórka oraz pęknięcia, zmianom tym towarzyszy nasilony świąd. Pod zmacerowanym naskórkiem stwierdza się rumieniową, wilgotną i sączącą powierzchnię. Grzybica potnicowa stóp charakteryzuje się obecnością zgrupowanych na rumieniowym podłożu pęcherzyków z płynem surowiczym zlokalizowanych zwykle na podeszwach stóp. W przebiegu zakażenia dochodzi do zlewania pęcherzyków, następnie do ich pęknięcia i tworzenia nadżerek, a następnie do złuszczenia naskórka. Grzybica stóp złu-

szcząjąca jest wywoływana najczęściej przez *Trichophyton rubrum* i jest zakażeniem charakteryzującym się wieloletnim przewlekłym przebiegiem. W obrazie klinicznym dominują suche, hiperkeratotyczne ogniska, z drobno-płatkowym złuszczeniem oraz białawym zabarwieniem (obraz przypomina skórę posypaną mąką). Zmiany zlokalizowane są na piętach, czubkach palców i śródstopiu, niekiedy zlewając się przypomina kształt zbliżony do mokasyń (obraz grzybicy mokasyńowej).

Leczenie grzybicy stóp

W leczeniu grzybicy stóp rekomendowane jest leczenie miejscowe preparatami imidazolowymi (np. klotrimazol, ekonazol, mikonazol, izokonazol), alliloaminami (terbinafina, naftifina), amorolfiną lub cyklopiroksem. W przypadku zmian sączących (np. grzybicy międzypalcowej) najlepsze będzie zastosowanie aerozolu lub żelu, który dodatkowo ma działanie osuszające, chłodzące oraz redukujące świąd.

Grzybica paznokci

Ponad 99% grzybic paznokci wywołana jest przez dermatofity, a najczęstszym patogenem grzybicy paznokci jest *Trichophyton rubrum*^[2,3] (Ryc. 3). W grzybicy dermatofitowej paznokci leczeniem wyboru według

konsensusu ekspertów Sekcji Mikologicznej PTD jest leczenie doustne itrakonazolem lub terbinafiną. Jedynie w przypadkach ograniczonych do 3 płytek paznokciowych i nie przekraczających 50% powierzchni płytki można zastosować preparaty miejscowe przeciwgrzybicze w postaci lakieru.

Niezbędnym elementem skutecznej terapii przeciwgrzybiczej w przypadku grzybicy stóp i paznokci stóp jest dezynfekcja butów. Grzyby mogą bowiem pozostawać przez dłuższy czas w obuwiu, powodując ponowne infekcje oraz rozprzestrzenianie się grzybicy wśród osób z najbliższego otoczenia pacjentów^[1]. Zgodnie z rekomendacjami Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zaleca się postępowanie profilaktyczne zapobiegające reinfekcjom polegające na stosowaniu do butów i skarpet preparatów zawierających ekonazol, mikonazol, chlormidazol czy bifonazol. Mikonazol w aerozolu pozwala na łatwą aplikację preparatu do wnętrza butów i skarpetek^[2].

Zakażenia skóry i błon śluzowych grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida*

Najczęściej spotykanym patogenem jest *Candida albicans*, do rzadziej spotykanych gatunków z rodzaju *Candida* należą: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*.



Ryc. 3. Dystalno-lateralna grzybica paznokci stóp (*Trichophyton rubrum*) u 53-letniego mężczyzny.

Podział zakażeń drożdżakowych uwarunkowany jest umiejscowieniem zakażenia. Wyróżniamy drożdżycę wyprzeniową pachwin, drożdżycę paznokci i wałów paznokciowych, drożdżycę błon śluzowych jamy ustnej i kącików ust, drożdżycę narządów płciowych. Według rekomendacji ekspertów Sekcji Mikologicznej PTD pochodne imidazolowe (w tym mikonazol) stosuje się w poniżej wymienionych wskazaniach:

- drożdżycza wałów paznokciowych – głębokie wprowadzanie pod wał paznokciowy 2 razy dziennie (w postaci kremu),
- drożdżycza wyprzeniowa fałdów skórnych – 2 razy dziennie (aerozol),
- drożdżycza błon śluzowych jamy ustnej i kącików ust u dorosłych i dzieci powyżej 3. roku życia, zaleca się aplikowanie żelu na błonę śluzową jamy ustnej 62 mg preparatu, 4 razy dziennie (żel). Według charakterystyki produktu leczniczego u niemowląt i dzieci w wieku od 4. do 24. miesiąca życia stosuje się 31 mg żelu 4 razy dziennie,
- drożdżycza narządów płciowych – krem 2%, tabletki dopochwowe 1 raz dziennie 100 mg^[2].

Mikonazol w leczeniu grzybicy skóry

Mikonazol jest preparatem imidazolowym, stosowanym w leczeniu powierzchownych grzybic. Hamuje biosyntezę ergosterolu w komórkach grzybów, powodując zmiany lipidów w składzie błony komórkowej, zaburzając w ten sposób jej strukturę, co prowadzi do obumierania komórek grzybów. Mikonazol w swoim spektrum działania zawiera grzyby drożdżakopodobne (*Candida albicans*, *Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum pachydermatis*, *Pityrosporum orbiculare*, *Cryptococcus neoformans*), dermatofity (*Trichophyton*, *Epidermophyton*) oraz promieniowce (*Streptomyces madurae*, *Nocardia asteroides*).

Mikonazol jest dostępny w wielu postaciach farmaceutycznych, na przykład w formie pudru leczniczego, kremu, aerozolu, żelu do stosowania w jamie ustnej, tabletek dopochwowych oraz żelu, co pozwala na odpowiednie dobranie leku do podłoża zmienionego chorobowo. Wskazaniem do leczenia mikonazolem są grzybice skóry gładkiej, grzybice stóp, grzybice pachwin, wyprzenia drożdżakowe fałdów skórnych, zakażenia drożdżakowe wałów paznokciowych, drożdżycza jamy ustnej i drożdżycza narządów płciowych. Ponadto zaleca się stosowanie mikonazolu w postaci aerozolu do profilaktycznego odkażania wnętrza skarpet i obuwia^[2-5].

Przeciwwskazaniem do stosowania mikonazolu są nadwrażliwość na mikonazol, pochodną imidazolową lub na którykolwiek składnik preparatu, zaburzenia czynności wątroby, jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przy udziale CYP3A4 (na przykład leki powodujące wydłużenie odstępu QT- astemizol, cyzapryd, beprydyl; alkaloidy sporyszu; symwastatyna, lowastatyna; triazolam i midazolam podawany doustnie). W zależności od postaci farmaceutycznej mikonazolu, wskazania do leczenia oraz dawkowanie różnią się w grupach wiekowych. Żel do stosowania w jamie ustnej jest zarejestrowany od 4. miesiąca życia, natomiast tabletki dopochwowe są przeciwwskazane poniżej 18. roku życia. Mikonazol dawkuje się zwykle 2 razy dziennie w przypadku grzybicy skóry gładkiej, stóp, wałów paznokciowych. W drożdżycza jamy ustnej zaleca się stosowanie mikonazolu w żelu do jamy ustnej 4 razy dziennie, a w przypadku drożdżycza narządów płciowych tabletki dopochwowe 1 raz dziennie.

Działania niepożądane po zastosowaniu mikonazolu są bardzo rzadkie, po aplikacji na skórę może pojawić się świąd, pieczenie, pokrzywka, wysypka, rumień, kontaktowe zapalenie skóry, podrażnienie oraz uogólnione reakcje immunologiczne jak nadwrażliwość, re-

akcje anafilaktyczne, obrzęk naczyń i rucho-
wy. Mikonazol należy do kategorii C według
klasyfikacji FDA (ang. *Food and Drug Admini-
stration*, Agencja Żywności i Leków), co ozna-
cza, że przed zastosowaniem leku u kobiet
w ciąży należy rozważyć potencjalne zagroże-
nia i korzyści wynikające ze stosowania miko-
nazolu w okresie ciąży. Należy zachować
ostrożność u kobiet karmiących piersią, ponie-
waż mikonazol wchłania się w minimalnych
ilościach przy stosowaniu miejscowym^[4,5].

Aerzoloterapia

Mikonazol w areozolu jest wskazany w są-
czących, aktywnych zmianach grzybiczych.
Jest to forma leku wygodna dla chorego, po-
zwala na łatwą i szybką aplikację preparatu
lecniczego, jednocześnie nie powodując dys-
komfortu wynikającego z przyklejania ubrań
lub ich „brudzenia” zastosowanym prepara-
tem^[7,8]. Aerzol pozwala na równomierną
aplikację cienkiej warstwy leku bezpośrednio
na skórę, przy zachowaniu określonego stop-
nia rozproszenia substancji leczniczej oraz
przy niewielkim stopniu wchłaniania substancji
czynnej do skóry. Powoduje to ograniczenie
ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leku.
Zastosowanie aerzolu pozwala również na
aplikację leku na większe powierzchnie oraz
na okolice trudno dostępne np. plecy, okolica
międzyłopatkowa. Stosując aerzol minimali-
zuje się mechaniczne drażnienie skóry (wy-
wołane rozsmarowywaniem preparatu w po-
staci np. maści) oraz zmniejsza się ryzyko roz-
szerzenia infekcji na inne okolice ciała oraz
wśród osób z najbliższego otoczenia chorego^[7,8].
Aerzole zachowują sterylność, opako-
wania są odporne na działanie czynników ze-
wnętrznych. Docenianą zaletą aerzoli przez
pacjentów jest dodatkowe działanie chłodzące
i przeciwświądowe. Jest to szczególnie korzy-
stne w przypadku grzybic skóry (np. grzybica
międzyłopatkowa stóp), którym zwykle towa-
rzyszy uporczywy świąd^[7,8].

Podsumowanie

Infekcje grzybicze ze względu na znacz-
ne rozpowszechnienie w populacji, prze-
wlekły przebieg i znaczną zakaźność nadal
stanowią istotny problem w codziennej
praktyce dermatologicznej.

Odpowiednio zalecona terapia oraz pra-
widłowo dobrany preparat pozwalają skutecz-
nie wyeliminować grzyby z zakażonych tkanek.
Wśród szerokiej gamy środków przeciwgrzy-
biczych dostępnych na rynku, należy zwrócić
uwagę na mikonazol w aerzolu (preparat *Mi-
conal*). Dzięki szerokiemu spektrum działania
grzybobójczego i grzybostatycznego, znajduje
zastosowanie w leczeniu grzybic skóry wywo-
łanych przez dermatofity, drożdżaki, grzybic
wtórne nadkażonych bakteryjnie oraz w profi-
laktyce. Mikonazol w areozolu jest szczególnie
polecany w sączących, aktywnych zmianach
grzybiczych z towarzyszącym wysiękiem i ma-
ceracją skóry, na przykład w przebiegu grzybi-
cy międzypalcowej. Dodatkowym atutem jest
możliwość aplikowania aerzolu na większe
powierzchnie przy jednoczesnym niewielkim
ryzyku ewentualnych działań niepożądanych
wynikających z wchłaniania przez skórę.

Piśmiennictwo:

1. Adamski Z, Łęcka M, Haase-Cieślińska M. Zastoso-
wanie cyklopiroksu w leczeniu grzybic powierzchow-
nych. *Derm Prakt* 2016, 3, 23-28.
2. Maleszka R, Adamski Z, Szepietowski et al. Leczenie
powierzchnowych zakażeń grzybiczych-rekomenda-
cje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towar-
zystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2015,
102, 305-315.
3. Korting HC: Grzybice [w:] Braun-Falco Dermatolo-
gia, WHC Burgdorf, G.Plewig, HH Wolf, M.Landthaler
(red.) Wyd.Czelej, 2017, Lublin.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Daktarin-oral,
żel do stosowania w jamie ustnej, 2015.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Miconal, 2013.
6. Qushawy M, Nasr A Abd-Alhaseeb M et al. Design,
Optimization and Characterization of a Transfersomal
Gel Using Miconazole Nitrate for the Treatment of
Candida Skin Infections. *vPharmaceutics*. 2018 Feb
23;10(1). pii: E26. doi: 10.3390/pharmaceutics10010026.
7. Bożek A, Reich A. Arezole w dermatologii. *Forum
Dermatologicum* 2016,2,64-67.
8. Kosmala A, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z et al.
Aerzole w dermatologii. *Aesthetica* 2017, 6, 36-42.