



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Zastosowanie ketokonazolu w miejscowym leczeniu łupieżu zwykłego i łojotokowego zapalenia skóry owłosionej głowy

Łupież i łojotokowe zapalenie skóry to często występujące choroby dermatologiczne, które niekiedy stanowią duży problem terapeutyczny. Nowe odkrycia wskazujące na złożone zależności między łojotokiem, składem mikrobiomu skóry, zwiększoną kolonizacją grzybami z rodzaju *Malassezia* (dawniej *Pityrosporum*) oraz zmodyfikowaną reaktywnością tkanek gospodarza poszerzają wiedzę o tym schorzeniu. W związku z wieloczynnikową patogenezą, zróżnicowanym obrazem klinicznym, szczególnymi ograniczeniami dotyczącymi form stosowanych leków związanymi z wiekiem pacjentów i lokalizacją zmian ciągle prowadzone są prace nad doskonaleniem form i strategii terapeutycznych.

Grzyby rodzaju *Malassezia* jako element patogenetyczny łupieżu zwykłego i łojotokowego zapalenia skóry

Grzyby z rodzaju *Malassezia* zalicza się do oportunistycznych patogenów, które mogą mieć znaczenie chorobotwórcze dla ludzi i zwierząt. Na drodze badań biologii molekularnej do tej pory udało się zidentyfikować 14 gatunków tych grzybów, w tym 13 lipidozależnych czyli lipofilnych (*M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. dermatis*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. nana*, *M. equina*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. caprae*, *M. cuni-*

culi) oraz jeden gatunek lipidoniezależny *M. pachydermatis*, który jest szczepem zoofilnym, nienależącym do prawidłowego mikrobiomu skóry ludzkiej. Wszystkie poznane gatunki *Malassezia* poza *M. pachydermatis* są lipidozależne, tj. wymagają zewnętrznych źródeł substancji tłuszczowych do wzrostu. Brak umiejętności syntetyzowania własnych kwasów tłuszczowych przez *Malassezia* sp. i konieczność wykorzystywania zewnętrznych źródeł lipidów wiążą się z wytwarzaniem przez te organizmy enzymów hydrolitycznych, w tym lipaz oraz fosfolipaz. Zdolność do aktywności lipolitycznej omawianych grzybów wydaje się być jednym z ważniejszych czynników prowadzą-

cych do łojotokowego zapalenia skóry. Wytwarzane na drodze hydrolizy trójglicerydów wolne kwasy tłuszczowe stanowią istotny czynnik drażniący wyzwalający reakcję zapalną skóry⁴¹. Dodatkowa aktywacja kaskady kwasu arachidonowego stanowi kolejny mechanizm uszkodzający tkanki gospodarza.

Grzyby rodzaju *Malassezia* mogą być izolowane z całej powierzchni ludzkiej skóry, jednak najczęściej wykrywa się je u osób będących w wieku popokwitaniowym w okolicach bogatych w gruczoły łojowe, jak okolica mostkowa, okolica karku i górnej części i pleców, skóry owłosiona głowy, twarz oraz okolice uszu. Największy stopień kolonizacji grzybem *Malassezia* spotykany jest u młodych dorosłych, z wiekiem obserwuje się jej redukcję, co najpewniej ma związek ze zmniejszeniem poziomu lipidów w powierzchniowych warstwach skóry (zjawisko nie dotyczy osób z łojotokiem związanym z degeneracyjnymi schorzeniami neurologicznymi wieku starszego jak choroba Parkinsona).

Dane dotyczące kolonizacji skóry przez grzyby *Malassezia* u dzieci są rozbieżne. Badanie grupy zdrowych dzieci w przedziale wiekowym 2 m.ż. – 14 r.ż., przeprowadzone przez Abrahama i wsp. w 1987 r., nie wykazało kolonizacji skóry przez omawiany drobnoustroj. W później przeprowadzonych badaniach donoszono o częstotliwości występowania grzybów *Malassezia* nawet u 98% badanych dzieci⁴²⁻⁴⁴. Szczepy *Malassezia* były izolowane ze skóry 34-100% hospitalizowanych noworodków. Kolonizacji sprzyjały wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, długi okres hospitalizacji, a także żywienie pozajelitowe^{45,46}. Częstość kolonizacji skóry przez *Malassezia sp.* u zdrowych dzieci wzrasta wraz z wiekiem.

Występowanie poszczególnych gatunków grzybów z rodzaju *Malassezia* zależy od lokalizacji. Z okolicy międzyopatkowej obecnie izoluje się głównie gatunki *M. globosa* i *M. sympodialis*, ze skóry klatki piersiowej – *M. sympodialis* oraz *M. restricta*, *M. globosa*. Ze skóry

owłosionej głowy: *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta* oraz *M. slooffiae* i *M. furfur*, zaś ze skóry twarzy *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. furfur*. Okazjonalnie na skórze ludzkiej, także u osób zdrowych, znajduje się zoofilne grzyby z gatunku *M. pachydermatis*, nie uznaje się ich jednak za składnik mikrobiomu ludzkiej skóry^{47,48}. Występują one typowo u ptaków i ssaków, często u zwierząt domowych.

Chorobotwórczość grzybów rodzaju *Malassezia*

To, w jakich warunkach grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą mieć charakter patogenny jest przedmiotem badań od wielu lat. Warto podkreślić, że nie udało się jednoznacznie powiązać poszczególnych gatunków grzybów rodzaju *Malassezia* z poszczególnymi jednostkami dermatologicznymi. W przypadku takich schorzeń jak łupież pstry czy zapalenie mieszków włosowych wywołanych przez *Malassezia*, wzrost grzyba jest bezpośrednią przyczyną występowania objawów choroby. Jednak istnieją jednostki chorobowe, w których obecność omawianego patogenu może zwiększać stan zapalny powstały w innym mechanizmie, jak w atopowym zapaleniu skóry czy w łuszczycy. Łojotokowe zapalenie skóry zaliczane jest przez jednych autorów do pierwszej, przez innych – do drugiej podgrupy chorób⁴⁹.

Należy pamiętać, że w szczególnych przypadkach grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą być przyczyną zakażeń ogólnoustrojowych. Sprzyja temu immunosupresja bądź koincydencja takich czynników jak wcześniactwo i prowadzenie żywienia pozajelitowego.

Łupież zwykły i łojotokowe zapalenie skóry (ang. *seborrhoeic dermatitis*, SD)

Łupież i łojotokowe zapalenie skóry są często spotykanymi dermatozami.

Według różnych prac ocenia się, że SD dotyczy od 1 do nawet 10% populacji ogólnej, ze szczytem zachorowań wśród osób młodych^[10]. Chorobę tę częściej stwierdza się u osób z niedoborami immunologicznymi, szczególnie w przebiegu AIDS (30-42% pacjentów)^[10-12]. Częstość występowania łupieżu wydaje się być jeszcze większa i sięgać ok. 5-10% populacji. Istnieje szereg kontrowersji dotyczących związku tych dwóch jednostek chorobowych. Część autorów uważa, że łupież jest łagodną odmianą łojotokowego zapalenia skóry głowy, inni zaś traktują te schorzenia jako dwie odrębne jednostki chorobowe.

Łupież zwykły charakteryzuje się występowaniem w obrębie skóry owłosionej głowy obfitego, drobnopłatowego złuszczenia naskórka skóry owłosionej. Większość klinicystów wyróżnia dwie odmiany – łupież zwykły, nazywany także suchym oraz łupież tłusty.

W łupieżu zwykłym najbardziej charakterystycznym objawem są drobne jasne białawe łuski, które mogą być łatwo oddzielone od podłoża. Zazwyczaj nie stwierdza się stanu zapalnego skóry.

W łupieżu tłustym natomiast stwierdza się często nawarstwionych żółtawych łusek o „tłustym” wyglądzie. Zmianom tym towarzyszy często świąd, w nasilonych przypadkach pacjenci zgłaszają wypadanie włosów.

Charakterystyczne dla SD zmiany rumieniowo-złuszczające występują najczęściej na owłosionej skórze głowy, a także w fałdach nosowo-wargowych, w obrębie brwi, niekiedy zajmują także okolice uszu, kark, skórę klatki piersiowej i okolicę międzyłopatkową. U pacjentów z niedoborami immunologicznymi, szczególnie w przebiegu zakażenia wirusem HIV, może dochodzić do zajęcia znacznych obszarów skóry, a zmiany mogą być nasilone i może towarzyszyć im istotny świąd.

U osób predysponowanych zarówno łupież, jak i SD mają przewlekły lub nawrotowy przebieg z okresowymi zaostrzeniami, głównie w porze jesiennej i zimowej, u czę-

ści osób łupież zwykły wydaje się przebiegać bez okresów remisji.

Udział grzybów *Malassezia* w patofizjologii obu jednostek chorobowych od wielu lat stanowi przedmiot badań. Od blisko 40 lat znana jest korelacja między zwiększoną kolonizacją skóry przez *Malassezia* u osób z SD w porównaniu z osobami zdrowymi^[13], znana jest także zależność między stopniem kolonizacji i nasileniem zmian chorobowych, jak również ustępowanie objawów choroby po leczeniu preparatami przeciwgrzybiczymi. Obecnie szczególną uwagę zwraca się na nieprawidłową, nadmierną odpowiedź immunologiczną skóry na obecność patogenu.

Wyniki badań dotyczących dominacji poszczególnych gatunków różnią się w zależności od miejsca prowadzenia badań. W populacji europejskiej u osób z objawami DS dominowały *M. globosa* i *M. restricta*, w krajach dalekowschodnich częściej izolowano *M. sympodialis*, *M. obtusa* i *M. slooffiae*, zaś w Ameryce Południowej – *M. globosa*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. restricta*^[14-16].

Miejsce ketokonazolu w leczeniu łupieżu i łojotokowego zapalenia skóry głowy

Od wielu lat do klasycznych leków stosowanych w leczeniu łupieżu i SD zalicza się leki działające przyczynowo (głównie leki przeciwgrzybicze oraz glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego) oraz leki działające objawowo (w tym leki ograniczające łojotok i złuszczające). W terapii SD pewne miejsce znajdują także inhibitory kalcyneuryny, metronidazol i inne, jak peptydy antydrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs) np. katelicydyny.

Miejscowe środki przeciwgrzybicze oraz miejscowe glikokortykosteroidy generalnie stanowią leki pierwszego rzutu w terapii łupieżu i SD. Niekiedy stosuje się je w leczeniu skojarzonym^[17-19].

Zewnętrzne leki przeciwgrzybicze szczególnie z grupy azoli są stosowane z uwagi na swoje dwukierunkowe działanie: zarówno zmniejszają proliferację grzybów *Malassezia*, jak również wywołaną przez nie reakcję zapalną skóry^[20]. Zewnętrzne leki przeciwgrzybicze mogą być bezpiecznie stosowane na wszystkich obszarach skóry, nawet na cienkiej, wrażliwej skórze. Są także dobrze tolerowane przez dzieci. Szczególnie azole znajdują zastosowanie w terapii łączonej z glikokortykosteroidami, co zapewnia połączenie działania redukujące populację grzybów, jak również silne działanie przeciwzapalne, co jest szczególnie istotne w przypadkach nasilonych zmian skórnych, przebiegających z wyraźnym stanem zapalnym i dolegliwościami subiektywnymi.

Największą grupą preparatów przeciwgrzybiczych są obecnie leki azolowe. Wykazują one działanie grzybostatyczne lub grzybobójcze. W leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Malassezia* najczęściej wykorzystuje się pochodne imidazolowe (ketokonazol, mikonazol, bifonazol, ekonazol, klotrimazol), triazole (ittrakonazol, eukonazol), a spoza grupy azoli – także cyklopirosolaminę.

Główny mechanizm działania azoli polega na wiązaniu z układem cytochromu P-450 oraz blokowaniu syntezy ergosterolu, który jest niezbędny do budowy ściany komórkowej grzyba. Odbywa się to na poziomie hamowanie hydroksylacji oraz demetylacji węgla C14 w cząsteczce lanosterolu, który stanowi prekursor ergosterolu. Efektem takiego działania jest uszkodzenie błony komórkowej grzyba. Azole są obecnie szeroko stosowane w leczeniu zarówno grzybic powierzchniowych, jak i systemowych.

Ketokonazol od lat zajmuje ważne miejsce wśród preparatów przeciwgrzybiczych skutecznych w leczeniu łupieżu i łojotokowego zapalenia skóry głowy. Generalnie preparaty cechuje dobra tolerancja i wysoka skuteczność. W badaniach *in vitro* wykazano, że

wśród leków przeciwgrzybiczych ketokonazol i ittrakonazol cechuje największa skuteczność hamowania wzrostu grzybów *Malassezia*^[21]. Ketokonazol jest uznawany dla wielu zakażeń skóry wywołanych przez *Malassezia* za miejscowy lek z wyboru zarówno w Europie, jak i na kontynencie amerykańskim^[22,23].

W pracy Okonona i wsp. dokonano przeglądu 51 prac publikujących badania z udziałem łącznie 9052 pacjentów z SD, u których stosowano miejscowe leki przeciwgrzybicze^[24]. Oceniono 12 badań z ketokonazolem: leczenie tym preparatem dawało podobny procent remisji SD, co terapia miejscowymi glikokortykosteroidami, jednak występowanie działań niepożądanych było o 44% rzadsze. W badaniu porównującym skuteczność ketokonazolu z cyklopiroksem mierzoną utrzymaniem remisji otrzymano zbliżone wyniki dla obu substancji.

Ketokonazol pod postacią 2% szamponu okazuje się stanowić dobry środek w profilaktyce nawrotów łupieżu i SD oraz jako środek podtrzymujący poprawę kliniczną (przy stosowaniu jeden raz w tygodniu)^[25]. Jednak w przypadku nasilonego stanu zapalnego wartościowym dodatkiem do terapii są glikokortykosteroidy: w randomizowanym kontrolowanym badaniu, w którym wzięło udział 326 pacjentów z umiarkowanym lub nasilonym SD stwierdzono, że terapia łączona 2% szamponem z ketokonazolem z 0,05% szamponem z klobetazolem prowadzona przez okres 4 tygodni była skuteczniejsza niż monoterapia ketokonazolem^[19].

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące nietolerancji lub alergii kontaktowej na fluonazol potwierdzonej dodatnim wynikiem testów płatkowych, alergii krzyżowej na inne imidazole nie stwierdzono^[26]. Donoszono o istnieniu nielicznych szczepów *M. globosa* i *M. restricta* opornych na działanie azoli, co powinno skłaniać lekarza dermatologa do zmiany strategii terapeutycznej w przypadku niepowodzenia leczenia DS lekami tej gru-

py^[27]. Prócz dotychczas najczęściej stosowanych form galenowych jak kremy, prowadzi się prace nad tworzeniem pianek i żeli z ketokonazolem, które zachowują dużą skuteczność, a są też dobrze tolerowane i chętnie stosowane przez pacjentów z dermatozami skóry owłosionej głowy^[28].

Podsumowanie

Łupież i łojotokowe zapalenie skóry wciąż stanowią pewne wyzwanie dla lekarzy dermatologów, głównie z uwagi na skłonność do nawrotowego lub przewlekłego przebiegu u wybranych pacjentów.

Postępowanie profilaktyczne w przypadku obu jednostek chorobowych jest niezwykle ważne, gdyż odpowiednio prowadzone przyczynia się do dłuższych okresów remisji i poprawy funkcjonowania pacjentów – po wycofaniu się aktywnych zmian skórnych osoby ze skłonnością do łupieżu i SD powinny zapobiegawczo stosować przeciwgrzybicze szampony np. z ketokonazolem co kilka-kilkanaście dni nawet przez okres kilku miesięcy. Uważa się, że przy skłonności do SD skóry gładkiej warto w postępowaniu zapobiegawczym zalecać stosowanie preparatów na skórę owłosioną głowy, gdyż lokalizacja ta jest preferowanym środowiskiem bytowania grzybów *Malassezia* i stanowi swego rodzaju naturalny rezerwuuar tego drobnoustroju.

W przypadkach nasilonego łupieżu i łojotokowego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu można rozważać stosowanie ogólne leków przeciwgrzybiczych. Zawsze warto przypominać pacjentom o zasadności przestrzegania zasad szeroko pojmowanej higieny, w tym doboru przewiewnej dostosowanej do warunków pogodowych odzieży, odpowiedniej pielęgnacji skóry i unikania czynników środowiskowych sprzyjających nawrotom DS (przegrzewanie, spożywanie dużej ilości cukrów prostych, niekoniczna antybiotykoterapia).

Piśmiennictwo:

1. Ro B.I., Dawson T.L. Jr: The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2005, 10, 194-197.
2. Ashbee H.R., Leck A.K., Puntis J.W., Parsons W.J., Evans E.G.: Skin colonization by *Malassezia* in neonates and infants. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002, 23, 212-216.
3. Bergbrant I.M., Broberg A.: *Pityrosporum ovale* culture from the forehead of healthy children. *Acta Dermatol. Venereol.* 1994, 74, 260-261.
4. Bernier V., Weill F.X., Hirigoyen V., Elleau C., Feyler A., Labrèze C., Sarlangue J., Chène G., Couprie B., Taieb A.: Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch. Dermatol.* 2002, 138, 215-228.
5. Larocco M., Dorenbaum A., Robinson A., Pickering L.K.: Recovery of *Malassezia* pachydermatitis from eight infants in a neonatal intensive care nursery: clinical and laboratory features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1988, 7, 398-401.
6. Welbel S.F., McNeil M.M., Pramanik A., Silberman R., Oberle A.D., Midgley G., Crow S., Jarvis W.R.: Nosocomial *Malassezia* pachydermatitis bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994, 13, 104-108.
7. Boekhout T., Guého-Kellermann E., Maysers P., Velegriki A. (red.). *Malassezia and the Skin: Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, 1-319.
8. Gupta A.K., Batra R., Bluhm R., Boekhout T., Dawson T.L. Jr: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51, 785-798.
9. Dessinoti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013, 31, 4, 343-51.
10. Fernandes M.S., Bhat R.M. Spectrum of mucocutaneous manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients and its correlation with CD4 lymphocyte count. *Int J STD AIDS.* 2015, 26, 6, 414-9.
11. Navarrete-Dechent C., Ortega R., Fich F., Concha M. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS. *Rev Chilena Infectol.* 2015, 32 Suppl 1:557-71.
12. Alessi E., Cusini M., Zerboni R. Mucocutaneous manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 290-7.
13. McGinley K.J., Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M.: Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrheic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1975, 64, 401-405.
14. Hiruma M., Cho O., Hiruma M., Kurakado S., Sugita T., Ikeda S. Genotype analyses of human commensal scalp fungi, *Malassezia globosa*, and *Malassezia restricta* on the scalps of patients with dandruff and healthy subjects. *Mycopathologia.* 2014, 177, 5-6, 263-9.
15. Barac A., Pekmezovic M., Milobratovic D., Otasevic-Tasic S., Radunovic M., Arsic Arsenijevic V. Presence, species distribution, and density of *Malassezia* yeast in patients with seborrheic dermatitis – a community-based case-control study and review of literature. *Mycoses.* 2015, 58, 2, 69-75.
16. Sosa Mde L., Rojas F., Mangiaterra M., Giusiano G. Prevalence of *Malassezia* species associated with seborrheic dermatitis lesions in patients in Argentina. *Micol.* 2013, 30, 4, 239-42.
17. Naldi L., A. Rebora A. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med.* 2009, 360, 387-396.
18. Bikowski J. Facial seborrheic dermatitis: a report on current status and therapeutic horizons. *J Drugs Dermatol.* 2009, 8, 125-133.
19. J.P. Ortonne, A.F. Nikkels, K. Reich et al. Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrheic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05% combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study. *Br J Dermatol.* 2011, 165, 171-176.
20. Nenoff P., Haustein U.F. In vitro susceptibility testing of *Pityrosporum ovale* against antifungal, antiseborrheic and antipsoriatic agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1994, 3, 331-333.
21. Nenoff P., Haustein U.F. Effect of anti-seborrhea substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. *Hautarzt.* 1994, 45, 7, 464-7.
22. Nenoff P., Kruger C., Maysers P. Cutaneous *Malassezia* infections and *Malassezia* associated dermatoses: An update. *Hautarzt.* 2015, 66, 6, 465-84.
23. Clark G.W., Pope S.M., Jaboori K.A.: Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician.* 2015, 1, 91, 185-90.
24. Okokon E.O., Verbeek J.H., Ruetsalainen J.H., Ojo O.A., Balkhaya V.N. Topical antifungals for seborrheic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 2; 5: CD008138.
25. Peter R.U., Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 1995, 132, 441-445.
26. Liu J., Warshaw EM. Allergic contact dermatitis from ketoconazole. *Cutis.* 2014 112-4.
27. Nakamura A., Kano A., Murai T. i wsp. Susceptibility testing of *Malassezia* species using the urea broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000, 44, 2185-2186.
28. Scheinfeld N. Ketoconazole: a review of a workhorse antifungal molecule with a Focus on new foam and gel formulations. *Drugs Today.* 2008, 44, 5, 369-80.