

# Zdravljenje glivičnih okužb kože

## Treatment of dermatomycoses

Mateja Dolenc-Voljč

**Izvleček:** Za uspešno ozdravitev glivičnih okužb kože je potrebna ustrezna diagnoza, izbira ustreznega antimikotika in primeren čas zdravljenja. Na odločitev za lokalno ali sistemsko zdravljenje vpliva predvsem lokalizacija, obseg in globina okužbe, vrsta povzročitelja in imunski odgovor organizma. Akutne površinske okužbe zdravimo praviloma le z lokalnimi antimikotiki. Sistemsko zdravljenje je nadgradnja lokalnega ob jasni diagnozi in izbranih indikacijah. Griseofulvin in ketokonazol danes le še redkokdaj uporabljamo. Z novimi sistemskimi antimikotiki – terbinafinom, itraconazolom in flukonazolom – se je skrajšal čas zdravljenja, bistveno zmanjšala pogostnost nevarnih stranskih učinkov in izboljšala uspešnost zdravljenja. Pri izbiri sistemskega antimikotika moramo upoštevati spekter njihovega delovanja, možne stranske učinke in interakcije z drugimi zdravili.

**Cljučne besede:** glivične okužbe kože, zdravljenje, antimikotiki, terbinafin, itraconazol, flukonazol

**Abstract:** Successful treatment of fungal infections of the skin requires a correct diagnosis, the choice of a suitable antimycotic and the proper time of treatment. The decision for topical or systemic treatment depends on the localization, extent and depth of infection, the type of causative agent and the immune status of the organism. As a rule, acute superficial infections are treated with topical antimycotics only. Systemic antimycotics are used in the selected indications and clear diagnosis. Griseofulvin and ketoconazole are only rarely used today. New systemic antimycotics – terbinafine, itraconazole and fluconazole – improved the possibility of successful treatment with shorter duration of treatment and lower possibility of serious side effects. When choosing the systemic antimycotic, spectrum of its activity, possible side effects and interactions with other medications should be taken into consideration.

**Key words:** dermatomycoses, treatment, antimycotics, terbinafine, itraconazole, fluconazole

## Uvod

Začetek specifičnega antimikotičnega zdravljenja sega približno 50 let nazaj. Po odkritju nistatina, griseofulvina in amfotericina so bili pomembna pridobitev azolni antimikotiki (1). Razvoj novih antimikotikov je potekal počasi in ni dohiteval naraščajoče obolevnosti za glivičnimi okužbami, ki jo pripisujemo staranju populacije, uporabi širokospektralnih antibiotikov, naraščanju števila imunsko oslabeledih bolnikov in nekaterim spremembam v načinu življenja. Pomemben mejnik v zdravljenju glivičnih okužb v zadnjih dveh desetletjih predstavljajo trije novi sistemski antimikotiki – terbinafin, itraconazol in flukonazol, s katerimi je bil dosežen velik napredek v kvaliteti zdravljenja teh okužb.

Ocenjujejo, da obolevnost za glivičnimi okužbami v splošni populaciji presega 10 % in da bo v prihodnje še naraščala. Med ljudmi so najbolj razširjene glivične okužbe stopal (2). Upoštevati moramo, da zaradi okužb, ki potekajo blago ali prikrito, mnogi ljudje ne iščejo zdravniške pomoči. V začetnih stadijih okužbe se neredko poskušajo zdraviti sami ali poiščejo nasvet farmacevta. Način zdravljenja je odvisen od več dejavnikov, vezanih na naravo okužbe (obsežnost, globina in lokalizacija, akutni ali kronični potek), vrsto povzročitelja in nekatere individualne posebnosti bolnika (3, 4). Dovzetnost za te okužbe je individualno različna. Poleg imunsko oslabeledih bolnikov so za te okužbe bolj dovzetni predvsem bolniki s sladkorno boleznijo, malignimi boleznimi in boleznimi perifernega žilja.

## Značilnosti glivičnih okužb kože

Za glivične okužbe kože je značilna velika raznolikost kliničnih sprememb, nalezljivost in dolgotrajno zdravljenje. Če jih ne zdravimo, potekajo kronično, se širijo na druge dele kože, iz površine v globlje plasti kože in na druge ljudi. Niso življenjsko ogrožajoče, lahko pa pomembno vplivajo na kvaliteto življenja (5). Olajšajo lahko pojav sekundarnih bakterijskih okužb kože in s tem povezane zaplete. Mikrosporija poteka v manjših epidemičnih žariščih. Na koži povzročajo različno intenzivne spremembe, vse od blagega, komaj opaznega luščenja pa do globokih in bolečih vnetnih žarišč. Znotraj teh dveh možnosti se razprostira široka paleta vnetnih pojavov, ki lahko posnemajo izgled številnih drugih kožnih bolezni. Postavitev diagnoze le na osnovi klinične slike je zato včasih težka ali celo nemogoča. V takih primerih nam je v pomoč mikološki pregled kože.

Po epidemioloških podatkih, zbranih v Mikološkem laboratoriju Dermatovenerološke klinike, povzročajo te okužbe pri naših bolnikih v približno dveh tretjinah dermatofiti, v eni tretjini kvasovke, plesni pa le v nekaj odstotkih. Med dermatofiti najpogosteje izoliramo *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* in *Microsporum canis* (mikrosporija). Nekateri dermatofiti se prenašajo med ljudmi (antropofilni dermatofiti), nekateri od okuženih domačih živali (zoofilni dermatofiti). Okužbe kože s kvasovkami najpogosteje povzročajo *Candida albicans*, občasno tudi druge kvasovke rodu *Candida*. Pityriasis versicolor povzroča kvasovka *Malassezia spec.*.

## Lokalno zdravljenje

Lokalno zdravljenje ostaja temeljni del zdravljenja glivičnih okužb kože. Lokalni antimikotiki so na voljo v različnih pripravkih: kremah, mazilih, raztopinah, posipih, pršilih, šamponu, laku za nohte. Največ preparatov imamo iz skupine azolov, ki so tudi najbolj širokospektralni (ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, bifonazol, flutrimazol). Lokalni antimikotiki se med seboj razlikujejo po spektru delovanja na posamezne skupine povzročiteljev (3) (tabela 1).

Tabela 1. Spekter delovanja lokalnih antimikotikov.

Table 1. Spectrum of activity of topical antifungal agents.

antimikotik	dermatofiti	kvasovke	plesni
<i>polieni</i> – nistatin	-	+	-
<i>azoli</i>	+	+	+/-
<i>alilamini</i> – terbinafin	+	+/-	+/-
<i>piridoni</i> – ciklopiroksolamin	+	-	-
<i>morfolini</i> – amorolfin	+	+	+/-

Akutne in površinske okužbe kože manjšega obsega v večini primerov pozdravimo le z lokalnimi antimikotiki. Za okužbe, povzročene z dermatofiti, največkrat predpišemo terbinafin ali azolne antimikotike v obliki kreme (3, 4). Čas zdravljenja prilagodimo lokalizaciji okužbe, njeni globini in stadiju ter vrsti povzročitelja. Interdigitalno okužbo kože med prsti nog lahko pozdravimo s terbinafinom že po dveh tednih, večino ostalih okužb je potrebno zdraviti 4 do 8 tednov. Mikrosporijo zdravimo dlje, v povprečju tri mesece. Tudi kožno kandidozo in Pityriasis versicolor v večini primerov pozdravimo le z lokalnimi antimikotiki. Pri teh okužbah se pogosteje odločamo za azolne antimikotike, za kožno kandidozo pa je še vedno učinkovit nistatin v mazilu ali kremi (4).

Najbolj odporne na lokalno zdravljenje so glivične okužbe nohtov (onihomikoze). Antimikotiki v obliki krem, mazil ali raztopin so včasih uspešni pri okužbah nohtov rok, na nohtih nog pa le izjemoma. Učinkovitejši so antimikotični laki za nohte, pri nas je v tem pripravku na voljo le amorolfin. Zdravljenje z antimikotičnim lakom je uspešno pri začetnih okužbah (6). Pri napredovalih onihomikozah nog lahko kombinirano zdravljenje z amorolfin lakom in sistemskim antimikotikom izboljša uspešnost zdravljenja (7).

Za uspešnost lokalnega zdravljenja je nujno, da ga bolniki uporabljajo redno in dovolj dolgo. Če antimikotik uporabljamo prekratek čas, se okužba lahko ponovi. Neželeni stranski učinki lokalnih antimikotikov so redki, pri približno 1 do 2 % bolnikov se lahko pojavijo znaki nespecifičnega draženja kože (8).

Lokalni kortikosteroidi so pri glivičnih okužbah zaradi svojega imunosupresivnega delovanja neželeni in praviloma kontraindicirani. V kombinaciji z antimikotikom jih predpisujemo le izjemoma za krajši čas, ko želimo ublažiti nekatere subjektivno moteče znake vnetja.

## Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje z antimikotiki je nadgradnja lokalnega zdravljenja ob nedvoumni diagnozi in izbranih indikacijah. Okužbe z dermatofiti zdravimo sistemsko, kadar so lokalizirane na poraslih delih kože (lasišče), pri kroničnih okužbah stopal in dlani, kadar okužba zavzema večje površine kože in okužbah nohtov (3, 4). Zaradi velike naležljivosti in odpornosti povzročitelja se za sistemsko zdravljenje pogosto odločimo tudi pri mikrosporiji. Kronično potekajoče kandidoze kože in sluznic ter razširjene oblike Pityriasis versicolor tudi pogosto zdravimo sistemsko. Pri imunsko oslabeledih bolnikih se hitreje odločimo za sistemsko zdravljenje. Odločitev za sistemsko zdravljenje moramo pretehtati tudi glede na starost bolnika, pridružene bolezni, druga zdravila, ki jih uživajo in bolnikovo motiviranost za zdravljenje. Za izbiro ustreznega zdravila je potrebno poznavanje spektra njihovega delovanja (3) (tabela 2).

Tabela 2. Spekter delovanja sistemskih antimikotikov.

Table 2. Spectrum of activity of oral antifungal agents.

antimikotik	dermatofiti	kvasovke	plesni
<i>griseofulvin</i>	+	-	-
<i>ketokonazol</i>	+	+	+/-
<i>terbinafin</i>	+	+/-	+/-
<i>itrakonazol</i>	+	+	+/-
<i>flukonazol</i>	+	+	+/-

Griseofulvin in ketokonazol danes uvrščamo med sistemska antimikotika starejše generacije, katera vse redkeje predpisujemo. Zaradi številnih prednosti so ju že skoraj povsem izpodrinili novi antimikotiki – terbinafin iz skupine alilaminov in azolna antimikotika itrakonazol in flukonazol (4).

**Griseofulvin** se je v dermatologiji uspešno uporabljal več desetletij za okužbe, povzročene z dermatofiti. Resni stranski učinki zdravljenja z njim so bili izjemno redki. Danes ostaja še vedno antimikotik izbire za glivične okužbe na lasišču pri otrocih (3). Priporočeni odmerek je 10 mg/kg/dan, v mikronizirani obliki, ki se bolje absorbira iz prebavil (4).

**Ketokonazol** je bil več let edini širokospektralni antimikotik, zaradi hepatotoksičnosti pa ga danes za daljše zdravljenje ne predpisujemo več. Možnost pojava medikamentoznega hepatitisa je pri 1 na 10.000 bolnikov (4), lažje prehodne in nezaznavne motnje delovanja jeter so pogostejše. V poštev prihaja za krajše zdravljenje kožne kandidoze in Pityriasis versicolor, za okužbe z dermatofiti pa le kot rezervni antimikotik druge izbire (4). Priporočen dnevni odmerek je 100 do 200 mg, zdravljenje z njim naj bi trajalo manj kot en mesec.

**Terbinafin** uvrščamo v skupino alilaminov, ki so antimikotiki izbire za zdravljenje okužb z dermatofiti. V razmerah *in vitro* ima v koncentracijah, ki ustavijo rast glivičnih celic dermatofitov dokazano tudi fungicidno delovanje (4). Kot sistemski antimikotik ni primeren za večino okužb, povzročenih s kvasovkami rodu *Candida* in Pityriasis

versicolor (v lokalni obliki je učinkovit tudi pri teh okužbah). V času sistemskega zdravljenja se zdravilo v visokih koncentracijah nahaja v povrhnjici in nohtu, kjer ostaja v terapevtskih koncentracijah še več tednov po končanem zdravljenju (9). Akutne površinske okužbe zdravimo sistemsko s terbinafinom od 2 do 6 tednov, mikrosporijo in okužbe lasišča pogosto dlje. Za okužbe nohtov rok zadošča 6 tedensko zdravljenje, za okužbe nohtov nog je potrebno 12 tedensko zdravljenje (10). Dnevni odmerek za odrasle je 250 mg, pri otrocih ga prilagodimo telesni teži. S terbinafinom imamo veliko dobrih lastnih izkušenj, tudi pri zdravljenju otrok. Stranski učinki so redki, bolniki občasno zaznajo napetost v zgornjih prebavilih ali slabost. Možne, a zelo redke so alergijske kožne reakcije, prehodna izguba okusa in povišana vrednost jetrnih encimov. Prednost terbinafina v primerjavi z drugimi sistemskimi antimikotiki je majhna možnost interakcij z zdravili, klinično je pomembna le s cimetidinom, rifampicinom in morda ciklosporinom (11).

**Itrakonazol** je izboljšan naslednik ketokonazola, ki je ohranil njegovo širokospektralnost brez nevarnosti hepatotoksičnosti. Učinkovit je za zdravljenje okužb kože z dermatofiti in kvasovkami (kandidoza in Pityriasis versicolor) in številne sistemske glivične okužbe. Med zdravljenjem dosega najvišje koncentracije v povrhnjici, v loju in nohtih. Po končanem zdravljenju je v povrhnjici prisoten še več tednov, v nohtih pa še več mesecev (12). Za večino okužb kože zato zadošča en teden zdravljenja v odmerku 200 mg dnevno, za okužbe dlani in stopal 400 mg dnevno. Za okužbe nohtov je uveljavljeno pulzno zdravljenje (en teden v mesecu dvakrat dnevno 200 mg). Za nohte rok zadoščata dva pulza, za nohte nog trije pulzi, redko je potrebno zdravljenje podaljšati. Stranski učinki so redki, občasno se pojavlja glavobol, napetost v trebuhu ali slabost, motnje v delovanju jeter so izjemno redke (13). Potrebno je upoštevati možnost interakcij z nekaterimi zdravili (terfenadin, astemizol, oralni hipoglikemiki, kumarinska antikoagulantna zdravila, statini, ciklosporin, benzodiazepini, digoksin, cisaprid, rifampicin) (11).

**Flukonazol** se že vrsto let uspešno uporablja za zdravljenje nekaterih sistemskih glivičnih okužb, dermatologi pa ga uporabljamo za zdravljenje kandidoze kože, sluznic in Pityriasis versicolor. Učinkovit je tudi pri površinskih okužbah kože z dermatofiti, kjer ga predpisujemo pulzno v odmerku 150 mg enkrat tedensko 2 do 4 tedne (4). Kožno kandidozo zdravimo pulzno v enakem odmerku ali kontinuirano 50 mg/dan 2 do 4 tedne. Pri mikrosporiji in kroničnih okužbah kože z dermatofiti z njim nimamo dovolj izkušenj, potrebno pa bi bilo daljše zdravljenje. V odmerku 150 mg enkrat tedensko zdravimo tudi okužbe nohtov (14). Zdravljenje teh okužb traja vsaj 6 mesecev in ga je potrebno prilagoditi individualno, glede na hitrost rasti nohtov. Stranski učinki so redki, podobni kot pri itraconazolu. Možne so interakcije z nekaterimi zdravili (terfenadin, oralni hipoglikemiki, kumarinska antikoagulantna zdravila, ciklosporin, benzodiazepini, cisaprid, rifampicin, teofilin, fenitoin) (11).

Sistemski antimikotiki so kontraindicirani v nosečnosti in pri doječih materah, pri bolnikih s težjimi jetrnimi boleznimi ali znano preobčutljivostjo na ta zdravila. Pri otrocih predpisujemo azolne antimikotike izjemoma, v primeru odsotnosti drugih možnosti zdravljenja.

## Zaključek

Glivične okužbe kože bodo tudi v prihodnosti ostale ene izmed najpogostejših okužb pri ljudeh. Število bolnikov z večjo dovzetnostjo zanje narašča. Možnosti preventivnih ukrepov za njihovo preprečevanje so omejene. Zaželeno je, da z zdravljenjem začnemo čimprej, ko je okužba še akutna in površinska in jo lahko v večini primerov pozdravimo z lokalnimi antimikotiki. Lokalno zdravljenje je varnejše, ceneje in za mnoge bolnike sprejemljivejše. Kljub večji varnosti in uspešnosti novih sistemskih antimikotikov si moramo prizadevati za njihovo racionalno uporabo.

## Literatura

- Graybill JR. Systemic azole antifungal drugs – into the 1990s. In: Ryley JF. Chemotherapy of fungal diseases. Springer-Verlag, 1990: 455-465.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 2003; 46: 496-505.
- Pilzinfektionen. In: Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag, 2002: 21-51.
- Hay RJ, Moore MK. Mycology. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Science, 2004: 31.50-31.54.
- Millikan LE, Powell DW, Drake LA. Quality of life for patients with onychomycosis. *Int J Dermatol* 1999; 38: Suppl 2: 13-16.
- Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
- Baran R, Feuilhade M, Datry A et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1177-1183.
- Fromtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: an overview. *Drugs Today* 1984; 20: 325-49.
- Faergemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 121-126.
- Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatol* 2004; 150: 414-420.
- Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 237-49.
- Willemsen M, De Doncker P, Willems J et al. Post-treatment itraconazole levels in the nail. *J Am Acad Dermatol* 1992; 131: 919-922.
- Gupta AK, Lambert J, Revuz J, Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 6-10.
- Elewski BE. Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis: Introduction. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 73-76.