

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA NAJPOGOSTEJŠIH DERMATOMIKOZ PRI ODRASLIH IN MLADOSTNIKI

TREATMENT POSSIBILITIES FOR THE MOST COMMON DERMATOMYCOSES IN ADULTS AND ADOLESCENTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Marjetka Pal, mag. farm.

Ustanova

JZ Lekarna Ptuj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetkapal@gmail.com

POVZETEK

Dermatomikoze so ene najpogostejših okužb pri ljudeh. Trenutno najbolj uporabljeni antimikotiki v dermatologiji so azoli, alilamini, benzilamini, polieni, amorolfin in ciklopiroksolamin. Pri akutnih površinskih glivičnih okužbah kože je običajno učinkovito lokalno zdravljenje. Določene okužbe, kot so okužbe na večji površini kože, kadar so prizadeti lasni mešički ali nohti, zdravimo sistemsko s terbinafinom, z itraconazolom ali s flukonazolom. V članku so zbrani pomembnejši klinični in farmakološki podatki, ki jih moramo upoštevati pri izbiri antimikotika. Glivične okužbe nohtov so kronične in jih je težje zdraviti kot druge dermatomikoze, zato so predstavljene tudi nove možnosti izboljšanja permeabilnosti učinkovin skozi noht in nekaj pripravkov za zdravljenje teh okužb, ki so na voljo brez recepta.

KLJUČNE BESEDE:

glivične okužbe kože, zdravljenje, antimikotiki, nohti

SUMMARY

Dermatomycoses are one of the most common human infections. Azoles, allylamines, benzylamines, polyenes, amorolfin and ciclopirox olamine are currently most widely used antimycotics in dermatology. Topical treatment is usually effective for acute superficial fungal skin infection. Some selected indications, such as infections of hair follicles, nails or widespread skin lesions, are best treated systemically with terbinafine, itraconazole or fluconazole. The major clinical and pharmacological data, that need to be taken into account when choosing antimycotic, is reviewed. Fungal nail infections are usually chronic and are more difficult to treat than other dermatomycoses, therefore new strategies to facilitate drug penetration into the nail and some nonprescription treatments for fungal nail infections are briefly described.

KEY WORDS:

dermatomycoses, treatment, antimycotics, nails



1 UVOD

Glivične okužbe kože, nohtov in lasišča (dermatomikoze) so ene najpogostejših kožnih bolezni z 20 do 25-% prevalenco med svetovnim prebivalstvom (1). Zanje je značilna velika raznolikost kliničnih sprememb, nalezljivost in dolgotrajno zdravljenje. Niso življenjsko ogrožajoče, lahko pa pomembno zmanjšajo kakovost življenja (2). Zaradi nalezljivosti so zelo pomembni tudi nefarmakološki preventivni ukrepi. Pojavnost posameznih vrst okužb se med otroci oz. mladostniki in odraslimi razlikuje (3). Običajno jih zdravimo lokalno, lahko tudi sistemsko ali kombinirano oboje. Zelo razširjeno je samozdravljenje. Zdravljenje glivičnih okužb nohtov je pogosto slabo učinkovito, zato bom podrobneje predstavila novosti na tem področju in pojasnila mehanizme delovanja pripravkov za samozdravljenje, ki niso registrirani kot zdravila.

2 ZNAČILNOSTI DERMATOMIKOZ

Povzročitelji dermatomikoz v Sloveniji so v dveh tretjinah dermatofiti, v eni tretjini kvasovke, plesni pa v le nekaj odstotkih (3). Okužbe z dermatofiti imenujemo tinea, čemur dodamo mesto okužbe, npr. tinea pedis, okužba stopal (3, 4). Okužbe s kvasovkami najpogosteje povzroča *Candida albicans* in jih imenujemo kandidoze. Dermatofiti za razliko od kvasovk ali plesni ne povzročajo invazivnih, sistemskih okužb ali okužb sluznic. Izločajo keratinaze in druge encime, ki jim omogočajo hranjenje s keratinom rožene plasti epidermisa, dlak in las, kar povzroči luščenje kože, lomljenje las in krušenje nohtov (4, 5). Spremembe, ki jih glive povzročajo na koži, lasišču ali nohtih, so zelo raznolike, bolj ali manj vnete. Zaradi podobnosti z drugimi boleznimi kože je pogosto potrebna mikološka potrditev (6).

Z glivami najpogosteje pridemo v stik v zunanjem okolju, otroci in mladostniki se pogosteje okužijo preko živali ali zemlje, odrasli pa preko ljudi (5). Po epidemioloških podatkih, zbranih v Mikološkem laboratoriju Dermatovenerološke klinike v Ljubljani v obdobju 1995-2002, so bile pri odraslih najbolj razširjene dermatofitne okužbe stopal, dimelj in nohtov, pri mladostnikih pa mikrosporija; okužba lasišča,

obraza ali telesa z zoofilnim dermatofitom *Microsporum canis* (3). Pri mlajših, ki se veliko potijo in imajo mastno kožo, je pogosta površinska okužba rožene plasti kože Pityriasis versicolor (poljuden izraz zanj je kožna plesen), ki jo povzročajo lipofilne kvasovke rodu *Malassezia*. Pri mladostnikih, zlasti moških, so pogoste tudi okužbe stopal in dimelj (5).

3 ANTIMIKOTIKI ZA ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Dermatomikoze zdravimo predvsem z azoli in alilamini. Obe skupini zavirata sintezo ergosterola (preglednica 1), ki je nujno potrebna sestavina v celičnih membranah gliv, ne najdemo pa ga v celičnih membranah ljudi. To spremeni delovanje in strukturo glivne celične membrane, v celici pa se kopičijo toksični prekursorji ergosterola. Oboje vodi v poškodbo glivne celice oz. njeno smrt (7, 8).

4 LOKALNO ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Akutne in površinske glivične okužbe kože manjšega obsega uspešno zdravimo z lokalnimi antimikotiki. Ti so prva izbira pri zdravljenju večine dermatofitnih okužb stopal, dlani, trupa, udov in dimelj, pri kožni kandidozi in Pityriasis versicolor (2, 10). Najpogosteje uporabljeni lokalni antimikotiki so: nistatin, azoli, alilamini/benzilamini, amorolfin in ciklopiroksolamin. Pri izbiri zdravila upoštevamo v nadaljevanju opisane značilnosti; poudarek je na zdravilih, ki so trenutno na voljo v Sloveniji.

Spekter delovanja: Azoli imajo nekoliko širši spekter delovanja kot alilamini. Dobro učinkoviti so proti dermatofitom in kvasovkam ter manj proti plesnim, alilamini pa bolj proti dermatofitom kot kvasovkam in plesnim. Glede na *in vitro* študije antimikotike po moči delovanja proti dermatofitom razvrstimo sledeče: butenafin > terbinafin > naftifin > azoli, pri kandidozi kože pa: azoli > butenafin > naftifin > terbinafin (8).

Drugi farmakološki učinki: Predvsem terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, ketokonazol in ciklopiroksolamin delujejo

Preglednica 1: Mehanizmi delovanja antimikotikov za zdravljenje dermatomikoz (8, 9).

Table 1: Mechanisms of actions of antimycotics used for the treatment of dermatomycosis (8, 9).

Antimikotiki	Primeri zdravilnih učinkovin	Mehanizmi delovanja
Polieni	amfotericin B, nistatin	destabiliziranje celične membrane glive zaradi vezave na ergosterol
Azoli	imidazoli (klotrimazol, bifonazol, ketokonazol, mikonazol, sertakonazol, sulkonazol) in triazoli (flukonazol, itraconazol)	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije lanosterol-14 α -demetilaze
Alilamini	terbinafin, naftifin	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije skvalen epoksidaze
Benzilamini	butenafin	
Piridoni	ciklopiroksolamin, piroktonolamin, rilopiroks	med drugim zaviranje aktivnega prenosa prekurzorjev esencialnih makromolekul v celico, destabilizacija celične membrane in tvorba kelatov s kovinskimi kationi, kar inhibira številne encime
Morfolini	amorolfin	zaviranje sinteze ergosterola zaradi inhibicije dveh encimov iz skupine citokromov-P450; delta-14-reduktaze in delta-7,8-izomeraze
Benzofurani	griseofulvin	inhibicija mitoze zaradi vezave na glivne mikrotubule

tudi protivnetno, zato so bolj primerni za vnete in srbeče kožne spremembe. Protibakterijsko deluje predvsem mikonazol, ki ima kot indikacijo navedeno, da se lahko uporablja pri dermatomikozah, pri katerih je prišlo do sekundarne okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami (11). Večini ostalih antimikotikov ima prav tako, vsaj *in vitro*, dokazano protibakterijsko delovanje, azoli bolj na po Gramu pozitivne bakterije, naftifin in terbinafin pa tudi na po Gramu negativne (8, 12, 13).

Klinična učinkovitost: Objavljenih je nekaj sistematičnih pregledov literature z meta-analizami, v katerih so primerjali učinkovitost lokalnih antimikotikov pri zdravljenju dermatomikoz. Obravnavajo predvsem zdravljenje dermatofitnih okužb stopal in nohtov na nogah (14, 15), kot tudi vse dermatofitne okužbe trupa, stopal, dimelj, Pityriasis versicolor in površinsko kandidozo (16, 17). V omenjenih meta-analizah so zaključili, da so bili pri vsaki okužbi antimikotiki bolj učinkoviti kot placebo in da so bili alilamini pri zdravljenju okužb stopal bolj učinkoviti od azolov. V zadnji meta-analizi (16, 17) so ugotovili, da razlik v učinkovitosti med azoli in alilamini, če so upoštevali vse proučevane dermatomikoze, ni bilo, vendar so bili značilno učinkovitejši pri vzdrževanju ozdravitve po končanem zdravljenju (16, 17). To je lahko posledica »učinka rezervoarja«, ki ga v poroženeli plasti kože zaradi velike lipofilnosti in keratinofilnosti ustvarijo alilamini/benzilamini ter njihovega fungicidnega učinka na

dermatofite, za razliko od fungistatičnega delovanja azolov (8, 16, 18).

Odmerjanje in trajanje zdravljenja: Antimikotike nanašamo na kožo enkrat (bifonazol, terbinafin, naftifin) do trikrat, običajno dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od mesta, globine in stadija okužbe ter vrste povzročitelja in je običajno krajše pri alilaminih kot azolih. Nekatere dermatofitne okužbe kože trupa in udov, dimelj ter kože med prsti nog lahko pozdravimo z 1 % terbinafinom ali z 2 % naftifinom že po dveh tednih (19, 20). V splošnem je glivične okužbe kože, predvsem z azoli, potrebno zdraviti dlje, tudi do 6 ali 8 tednov, da preprečimo ponovitve (2, 5). Mikrosporija se zdravi lokalno ali sočasno sistemsko, v povprečju 3 mesece. Pityriasis versicolor lahko v večini primerov pozdravimo po 3 tednih uporabe lokalnih antimikotikov, za preprečevanje lahko pred poletjem nekaj dni uporabimo šampon s ketokonazolom (2, 5). Priporočljivo je, da lokalne antimikotike uporabljamo še nekaj dni do dva tedna po tistem, ko znaki okužbe izginejo in da jih nanesemo $\approx$ 2 cm čez rob okuženega dela kože.



5 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DERMATOMIKOZ

Sistemske (peroralne) zdravimo dermatofitne okužbe na večji površini in na poraslih delih kože (lasišče, brada), kronične okužbe stopal in dlani ali kadar lokalno zdravljenje ni učinkovito, pogosto tudi mikrosporijo, kronično potekajoče kandidoze kože in sluznic, razširjene oblike Pityriasis versicolor in okužbe nohtov (2, 10). Pred približno dvajsetimi leti so bili v terapijo uvedeni flukonazol, itrakonazol in terbinafin, s katerimi še danes zdravimo večino dermatomikoz. Griseofulvin in ketokonazol se danes zelo redko predpisujeta (7, 21). Vorikonazol in posakonazol pa (še) nimata odobrenih indikacij za zdravljenje površinskih dermatomikoz, vendar sta že v kliničnem preskušanju (7).

Flukonazol in terbinafin sta indicirana tudi za otroke in mladostnike (preglednica 2). Itrakonazol se pri otrocih uporablja »off-label« in je glede na literaturo enako varen kot pri odraslih (7). Tudi smernice Evropskega združenja za pediatrično dermatologijo vsakega od njih priporočajo kot možnost zdravljenja dermatofitnih okužb lasišča pri otrocih (22).

Preglednica 2: Klinične značilnosti flukonazola, itrakonazola in terbinafina (7, 23-25).

Table 2: Clinical characteristics of fluconazole, itraconazole and terbinafine (7, 23-25).

	Flukonazol	Itrakonazol	Terbinafin
Način uporabe	neodvisno od hrane	kapsule takoj po obroku, lahko z gaziranimi pijačami, raztopino vsaj eno uro pred jedjo	neodvisno od hrane
Otroci/mladostniki	od rojstva naprej, vendar za sistemske okužbe	»off-label« uporaba	starejši od 2 let
Izbrane kontraindikacije	jemanje zdravil, ki podaljšujejo interval QT in se presnavljajo s CYP3A4	kot pri flukonazolu ter jemanje atorvastatina, simvastatina, lovastatina in določenih drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4, kongestivno srčno popuščanje ...	ni posebnih
Hepatotoksičnost	vsi so potencialno hepatotoksični, najbolj itrakonazol (26, 27)		
Odmerjanje pri okvari ledvic	pri vseh prilagoditi odmerke, zlasti pri flukonazolu in terbinafinu		
Najpogostejši neželeni učinki	pri vseh podobni; prebavne težave (bolečine v trebuhu, driska, slabost, bruhanje), kožni izpuščaji in glavobol		
Nosečnost	D oz. C*	C	B
Dojenje	pri nobenem se uporaba med dojenjem ne priporoča		

Opombe: # Prikazana je razvrstitev po ameriški FDA (Food and Drug Administration) klasifikaciji. * Leta 2011 je FDA flukonazol prerazvrstila iz skupine C v D zaradi poročil o prirojenih napakah pri dolgotrajni sistemski uporabi večjih odmerkov flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti. Skupina C ostaja za zdravljenje akutne vaginalne kandidoze z enkratnim 150 mg odmerkom (28).

5.1 INTERAKCIJE ANTIMIKOTIKOV Z DRUGIMI ZDRAVILI

Večina klinično pomembnih interakcij flukonazola, itrakonazola in terbinafina z drugimi zdravili je farmakokinetične narave na nivoju metabolizma s citokromi P450 (CYP). Itrakonazol se presnavlja v glavnem s CYP3A4 in je tudi njegov močan inhibitor. Flukonazol se presnovi v 11 %, pri tem imajo CYP majhno vlogo, je pa močan inhibitor CYP2C9 in CYP2C19 ter šibek inhibitor CYP3A4. Terbinafin ima obsežen metabolizem z vsaj sedmimi CYP, inhibira pa CYP2D6. Nekaj klinično pomembnih interakcij zdravil z antimikotiki je zbranih v preglednici 3. Tem kombinacijam zdravil se je bolje izogibati (9).

Pri sočasnem jemanju itrakonazola z zdravili, ki zmanjšajo kislost želodčnega soka (antacidi, omeprazol, antagonisti na histaminskih receptorjih H₂), se njegova absorpcija lahko zmanjša. Itrakonazol inhibira glikoprotein P, kar lahko poveča plazemske koncentracije substratov tega proteina (npr. digoksina in vinka alkaloidov). Plazemske koncentracije flukonazola ali itrakonazola lahko klinično pomembno zmanjšajo induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) (9).

Preglednica 3: Klinično pomembne interakcije antimikotikov z drugimi zdravili zaradi inhibicije CYP (9).

Table 3: Clinically significant drug interactions with antimycotics due to CYP inhibition (9).

Antimikotik	Zdravila, pri katerih se ↑ plazemska koncentracija
Flukonazol	<u>CYP3A4:</u> • benzodiazepini (midazolam, triazolam) • inhibitorji kalcinevrina (ciklosporin) • analgetiki (alfentanil, celekoksib) <u>CYP2C9 in CYP3A4:</u> • varfarin (INR se lahko ↑ za ≈ 40 %)
Itrakonazol	<u>CYP3A4:</u> • benzodiazepini (midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam) • inhibitorji kalcinevrina (ciklosporin, takrolimus, sirolimus) • kortikosteroidi (metilprednizolon, deksametazon, prednizolon) • zaviralci napetostno odvisnih kalcijevih kanalov (felodipin) • statini (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) • zdravila za zdravljenje raka (busulfan, ciklofosfamid) • antipsihotiki (haloperidol, risperidon), • protibakterijska zdravila (klaritromicin, eritromicin)
Terbinafin	<u>CYP2D6:</u> antidepressivi (paroksetin, venlafaksin), kodein, metoprolol, propafenon

INR-International Normalised Ratio

5.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH GLIVIČNIH OKUŽB KOŽE IN LASIŠČA

V preglednici 4 so prikazani antimikotiki izbora za posamezne okužbe; upoštevajoč interakcije, kontraindikacije in previdnostna opozorila izberemo ustreznega za določeno okužbo. Odvisno od vrste in intenzivnosti okužbe je zdra-

vljenje lahko včasih daljše, kot je navedeno (22). Odmerjanje antimikotikov pri otrocih prilagodimo telesni masi, pri mladostnikih pa, odvisno od telesne mase, že lahko uporabimo odmerke za odrasle. Griseofulvin v Sloveniji ni registriran, je pa še vedno zdravilo prvega izbora pri zdravljenju okužb lasišča z *Microsporum canis* (6). Te so zelo pogoste med slovenskimi otroci in mladostniki, zdravimo jih običajno s terbinafinom (3). Otroci, ki se zdravijo,

Preglednica 4: Sistemsko zdravljenja dermatomikoz pri odraslih.

Table 4: Systemic treatment for dermatomycoses in adults.

Indikacija	Zdravilo 1	Zdravilo 2
Okužbe z dermatofiti		
Trup/udi/dimlje	terbinafin (1 x d 250 mg 2-4 tedne)	itrakonazol (1 x d 200 mg 7 dni ali 1 x d 100 mg 15 dni)
Stopala	terbinafin (1 x d 250 mg 2-6 tednov)	itrakonazol (2 x d 200 mg 7 dni ali 1 x d 100 mg 30 dni)
Lasišče	griseofulvin (1 x d 1g 4-12 tednov)	terbinafin (1 x d 250 mg 4 - 12 tednov)
Kožna kandidoza	flukonazol (1 x d 50 mg 2-4 tedne)	
Pityriasis versicolor	itrakonazol (1 x d 200 mg 7 dni)	flukonazol (1 x d 50 mg 2-4 tedne) ali (1 x t 300-400 mg 1 do 3 tedne)

Opombe: Podatki so povzeti po znanstveno utemeljenih povzetkih za zdravnike Britanskega Nacionalnega inštituta za klinično odličnost (NICE) (29) in povzetkih glavnih značilnosti zdravil, ki so registrirani v Sloveniji (23-25). Flukonazol se včasih uporablja tudi za dermatofitne okužbe kože, pulzno v odmerku 150 mg enkrat tedensko 2 do 4 tedne (6). d-dnevno, t-tedensko

lahko obiskujejo pouk, odsvetuje pa se šolska telovadba in plavanje v bazenih. Svetuje se veterinarski pregled domačih živali, posebej mačk in psov, ker so lahko tudi na videz zdrave živali vir okužbe (6).

6 GLIVIČNE OKUŽBE NOHTOV

Prevalenca onihomikoz, vseh glivičnih okužb nohtov ne glede na povzročitelja, je med odraslimi zahodnega sveta 2 % do 14 %. *Tinea unguium* so okužbe z dermatofiti (predvsem s *Trichopyton rubrum*), ki predstavljajo okrog 80-90 % vseh onihomikoz. Okužbe so petkrat pogostejše na prstih nog. Značilne spremembe nohtov pri onihomikozi so: sprememba barve, zadebelitev, deformacija, krhkost in ločitev nohta od posteljice. Težave niso samo estetske, pojavijo se lahko bolečine pri hoji, olajšan je razvoj bakterijske okužbe.

Antimikotiki so pri onihomikozah pogosto slabše učinkoviti kot pri drugih dermatomikozah. Okužba se pogosto ponavlja, glede na študijo iz leta 1998 v $\approx 20\%$ v 1 do 3 letih po ozdravljeni onihomikozi nohtov nog (30). Osnova je sistemsko zdravljenje, seveda ob potrjeni diagnozi in upoštevanju neželenih učinkov, interakcij, kontraindikacij, zainteresiranosti bolnika, vrste povzročitelja, razširjenosti okužbe, tudi cene zdravljenja (31). Glede na različne ev-

ropske smernice lahko z lokalnimi antimikotiki zdravimo distalno-lateralno in superficialno belo onihomikozo, vendar okužba naj ne bi presegala polovice površine nohta, nohtna matica mora biti neokužena, okuženo mora biti manjše število nohtov (do 4) (32-34). Kombinirano lokalno in sistemsko farmakološko zdravljenje je lahko bolj učinkovito kot monoterapija (32, 34).

Oboleli noht ali bolje del nohta lahko tudi odstranimo, redkeje kirurško ali pa na bolj spremenljiv način z maceracijo s keratinolitikami pod okluzijo, npr. z ureo (20 do 40 %). Odstranitev nohta ni dovolj, potrebno je kombiniranje z lokalnimi ali sistemskimi antimikotiki zaradi gliv, ki so ostale v drugih delih nohtne enote. Ne glede na vrsto zdravljenja je dobro pustiti noht kratek in okuženi del izrezati, če je to mogoče (31).

6.1 LOKALNO ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB NOHTOV

Glavna težava lokalnega zdravljenja je nedoseganje terapevtskih koncentracij v globljih plasteh nohta zaradi nezadostne penetracije (prehodnosti) zdravilne učinkovine iz površine. Nohtu dajejo trdnost ≈ 90 plasti kompaktnih roženih celic, bogatih z α -keratinom, visoka vsebnost cisteina, disulfidnih vezi in majhna vsebnost vode. Noht se obnaša kot hidrofilna membrana in je prepustnejši za vodo kot epidermis. Vsebuje le od 0,1 do 1 % lipidov, koža $\approx 20\%$. Za prenos učinkovin so pomembnejše hidrofilne poti, zato zdravila, ki se nanašajo na kožo, pri okužbah nohtov običajno niso učinkovita, razen izjemoma pri superficialni beli onihomikozi (31). Lastnostim nohta moramo torej prilagoditi učinkovine in formulacije.

Med zdravili za lokalno zdravljenje onihomikoz sta z največ kliničnimi študijami podprta zdravilna laka z amorolfinom in s ciklopiroksolaminom, ki pa ju v Sloveniji ni na voljo. Po nanosu laka po odparitvi topila na nohtu ostane polimerni film, ki vsebuje večjo koncentracijo učinkovine, ki zaradi povečanega difuzijskega gradienta bolje prodira v noht (35). Amorolfin je v kliničnih študijah pokazal klinično izboljšanje pri 38 % do 54 %, ciklopiroksolamin pa do 25 % (36). Penetracijo zdravilne učinkovine skozi noht lahko povečamo na mehanski, kemični ali fizikalni način. Piljenje ali striženje okuženih plasti nohta pred nanosom zdravila lahko izboljša učinkovitost, kar podpirajo tudi izsledki kliničnih študij (31). Veliko kemičnih in fizikalnih metod je še v fazah *in vitro* preskušanja (37). Znani kemični pospeševalci penetracije, ki povzročijo spremembe v strukturi nohta, so:

ALI STE VEDELI?

- Večino akutnih, površinskih glivičnih okužb kože manjšega obsega lahko učinkovito pozdravimo z lokalnimi antimikotiki.
- Glede na objavljene meta-analize so pri lokalnem zdravljenju okužb kože z dermatofiti alilamini običajno učinkovitejši od azolov pri vzdrževanju ozdravitve po zaključenem zdravljenju.
- Flukonazol, terbinafin in itrakonazol so vsi potencialno hepatotoksični in vstopajo v interakcije na nivoju metabolizma s citokromi P450.
- Pogost mehanizem delovanja pripravkov za samozdravljenje glivičnih okužb nohtov je inhibicija rasti in razmnoževanja gliv zaradi znižanja pH v nohtu.
- Nohti vsebujejo manj kot 1 % lipidov in so prepustnejši za vodo kot epidermis ter rastejo s hitrostjo od $\approx 1,5$ do 3 mm/mesec.

keratinolitiki (urea, salicilna kislina, gvanidin), merkaptani (*N*-acetilcistein, *N*-(2-merkaptopropionil) glicin), sulfiti, bisulfiti, 2-*N*-nonil-1,3-dioksolan in keratinolitični encimi (37). Fizikalne metode za povečanje penetracije že v uporabi ali še v fazi preskušanj so npr.: iontoforeza, uporaba laserjev in ultrazvoka, hidratacija in okluzija ter mikroporacija (37). Na tržišču je poleg zdravil tudi veliko pripravkov (npr. medicinskih pripomočkov) za lokalno samozdravljenje onihomikoz, za katere večinoma ni (objavljenih) kliničnih študij. Pogost mehanizem delovanja je inhibicija rasti in razmnoževanja gliv zaradi znižanja pH v nohtu. Zdravljenje glivičnih okužb s kisom ni samo »ljudska tradicija«, opisano je tudi v medicinski literaturi (38). Dermatofiti, ki so glavni povzročitelji onihomikoz, so namreč občutljivi na pH (39). Pri pH < 4 so glivne keratinaze, ki optimalno delujejo v nevtralnem ali alkalnem okolju (običajno pri pH 6-9), inhibirane, zato je onemogočeno hranjenje s keratinom, ki je glivam glavni vir hranil (40). Okuženi nohti imajo namreč zaradi amoniaka, ki ga izločajo glive pri presnovi proteinov, bazičen pH, zdravi pa kislega (pH≈5) (41). Ti pripravki pogosto vsebujejo: očetno, mlečno ali citronsko kislino in etil laktat, ki razpade v mlečno kislino in etanol. Nekateri imajo dodan pospeševalec penetracije, filmogeno sredstvo in vodo, ki noht hidrira, kar izboljša penetracijo. V obliki filmogela je pri nas na voljo tudi piroktonolamin (ali pirokton etanolamin, oktopirops), ki je pogosta sestavina šamponov proti prhljaju. Tako kot ciklopiroksolamin spada v skupino piri-donskih antimikotikov, vendar zanj nisem zasledila objavljenih kliničnih študij za onihomikoze.

Razvoj zdravljenja onihomikoz je usmerjen predvsem v izboljšanje penetracije skozi noht in proučevanje različnih kombinacij zdravljenj. Tavaborol, inhibitor leucil tRNA sintetaze, je nova borova spojina z dobrimi penetracijskimi lastnostmi za lokalno zdravljenje onihomikoz, za katero je že vložena vloga za registracijo pri FDA (42).

6.2 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB NOHTOV

Za sistemsko zdravljenje onihomikoz se danes v glavnem uporabljata terbinafin in itraconazol, manj kliničnih študij je za flukonazol. Meta-analiza 36 študij, ki so proučevale sistemsko monoterapijo dermatofitnih okužb nohtov nog iz obdobja 1966-2002, je pokazala, da je med temi učinkovinami najbolj učinkovit terbinafin (43), vendar je klinično izboljšanje (negativna mikološka analiza in (skoraj normalen videz nohta) običajno manj kot 50 % (33), pri itraconazolu pa približno polovico manjše (31). Nohti namreč tudi po

učinkovitem zdravljenju velikokrat ne dosežejo normalnega videza (31). Pri okužbah nohtov s kvasovkami iz rodu *Candida*, ki so pogostejše na prstih rok, in okužbah s plesnimi pa je zdravilo izbire itraconazol (36). Terbinafin se pri okužbah nohtov rok običajno uporablja šest tednov, pri nohtih nog pa dvanajst tednov v odmerku 250 mg enkrat na dan za odrasle. Včasih je potrebno podaljšanje zdravljenja, tudi za tri mesece (29), odvisno od hitrosti izraščanja zdravega nohta, ki je na rokah približno 3mm/mesec in 1,5 mm/mesec na nogah (30). Pulzno zdravljenje s terbinafinom (npr. 500 mg dnevno en teden vsak mesec) še ni popolnoma klinično ovrednoteno (36), je pa to že uveljavljeno pri itraconazolu, in sicer en teden v mesecu dvakrat dnevno 200 mg, pri nohtih rok uporabimo dva pulza, pri nohtih nog tri pulze. Glede na meta-analize kliničnih študij so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje onihomikoz pri terbinafinu v 3,4 %, pri itraconazolu pulzno v 2,6 % in pri itraconazolu kontinuirano v 4,2 % (31).

7 SKLEP

Večina antimikotikov za zdravljenje dermatomikoz je dobro poznanih, saj so v uporabi že vsaj dvajset let. Od takrat je bilo registriranih malo novih učinkovin za zdravljenje teh okužb, npr. butenafin, lulikonazol in sertakonazol za zunanjo uporabo. V glavnem so spojine v razvoju še vedno iz razredov azolov oz. alilaminov. Poleg opisanih možnosti zdravljenja pa so zaradi nalezljivosti teh okužb ne smemo pozabiti na preventivne ukrepe.

8 LITERATURA

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51 Suppl 4: 2-15.
2. Dolenc-Voljc M. Zdravljenje glivičnih okužb kože. *Farm Vestn* 2006; 57: 93-95.
3. Dolenc-Voljc M. Dermatophyte infections in the Ljubljana region, Slovenia, 1995-2002. *Mycoses* 2005; 48: 181-186.
4. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 188-210.
5. Dolenc-Voljc M. Glivične kožne bolezni. In: Kanský A, Miljković J, ed. *Glivične kožne bolezni*. 2nd ed. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009; 73-90.

6. Kelly BP. Superficial fungal infections. *Pediatr Rev* 2012; 33: e22-37.
7. Gupta AK. Systemic antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Systemic antifungal agents*. 3rd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2012; 98-120.
8. Phillips RM, Rosen M. Topical antifungal agents. In: Wolverton SE, ed. *Topical antifungal agents*. 3rd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2012; 460-472.
9. Gubbins PO, Anaissie EJ. Antifungal therapy. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, ed. *Antifungal therapy*. 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences; 2009; 165-193.
10. Palacia A, Garau M, Gonzalez-Escalada A, Calvo T. Trends in the treatment of dermatophytosis. In: Kushwaha RKS, Guarro J, ed. *Trends in the treatment of dermatophytosis*. 1st ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2000; 148-158.
11. Krka. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Daktarin www.cbz.si. Dostopano: 29-3-2014.
12. Nolting S, Brautigam M. Clinical relevance of the antibacterial activity of terbinafine: a contralateral comparison between 1% terbinafine cream and 0.1% gentamicin sulphate cream in pyoderma. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl 39: 56-60.
13. Lek. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exoderil. www.cbz.si. Dostopano: 29-3-2014.
14. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001434.
15. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *BMJ* 1999; 319: 79-82.
16. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58: 308-318.
17. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 341-349.
18. Schafer-Korting M, Schoellmann C, Korting HC. Fungicidal activity plus reservoir effect allow short treatment courses with terbinafine in tinea pedis. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 203-210.
19. Del Rosso JQ, Kircik LH. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: s165-171.
20. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs* 1999; 58: 179-202.
21. Newland JG, Abdel-Rahman SM. Update on terbinafine with a focus on dermatophytoses. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2009; 2: 49-63.
22. Kakourou T, Uksal U. Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 226-228.
23. Lek. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Flukonazol Lek. www.cbz.si. Dostopano: 19-3-2014.
24. Novartis. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lamisil. www.cbz.si. Dostopano: 19-3-2014.
25. Johnson & Johnson. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sporanox. www.cbz.si. Dostopano: 19-3-2014.
26. Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1: 299-306.
27. Garcia Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, Perez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 847-852.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Use of long-term, high-dose Diflucan (fluconazole) during pregnancy may be associated with birth defects in infants. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266030.htm>. Dostopano: 10-3-2014.
29. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Clinical Knowledge Summaries. <http://cks.nice.org.uk/search?q=fungal>. Dostopano: 15-3-2014.
30. Alley MR, Baker SJ, Beutner KR, Plattner J. Recent progress on the topical therapy of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 157-167.
31. de Berker D. Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2108-2116.
32. Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G et al. Onychomycosis. *Mycoses* 2007; 50: 321-327.
33. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402-410.
34. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options—development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 Suppl 1: 25-33.
35. Torkar A, Kristl J, Murdan S. Novosti o dostavljanju učinkovin v nohte. *Farm Vestn* 2007; 58: 15-20.
36. Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses* 2012; 55: 541-551.
37. Elkeeb R, AliKhan A, Elkeeb L, Hui X, Maibach HI. Transungual drug delivery: current status. *Int J Pharm* 2010; 384: 1-8.
38. Strickler A. Tinea capitis; its treatment with special iodine and dilute acetic acid. *J Am Med Assoc* 1946; 132: 65.
39. Martinez-Rossi NM, Persinoti GF, Peres NT, Rossi A. Role of pH in the pathogenesis of dermatophytoses. *Mycoses* 2012; 55: 381-387.
40. Peres NT, Maranhao FC, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 657-667.
41. Kunert J. Physiology of keratinophilic fungi. In: Kushwaha RKS, Guarro J, ed. *Physiology of keratinophilic fungi*. 1st ed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2000.
42. Anacor. Tavorole (AN2690). <http://www.anacor.com/an2690.php>. Dostopano: 20-3-2014.
43. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 537-544.