

# Novinky v léčbě onychomýkóz

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prevalence onychomýkóz se pohybuje mezi 4–18 % v závislosti na věku a sledované populaci. Onychomýkóza nohou je nejčastěji vyvolána dermatofyty, onychomýkóza rukou kvasinkami. Nejčastěji používanými systémovými léky jsou allylaminy a azoly. Systémová léčba je podávána kontinuálně nebo v pulzech. V článku je podán přehled nových antimykotik a jsou popsány výsledky samostatné lokální terapie ciclopiroxem a amorolfinem v laku a kombinované terapie se systémovými léky.

**Klíčová slova:** onychomýkóza, celková terapie, lokální terapie.

## News in onychomycosis treatment

The prevalence of onychomycosis varies from 4 to 18 percent depending upon the age and population studied. Toenail onychomycosis is most commonly due to dermatophytes; fingernail onychomycosis is more likely than toenail onychomycosis to be due to yeast. The main systemic drugs approved and widely used for the treatment of onychomycosis are allylamines and azoles. Systemic medications can be given continually or in a pulsed manner. Therapeutic outcome with ciclopirox and amorolfine lacquers alone and combined with systemic therapy are also reviewed.

**Key words:** onychomycosis, systemic therapy, local therapy.

Dermatol. praxi 2013; 7(3): 121–122

## Úvod

Naším cílem je informovat čtenáře o nových možnostech léčby mykotických infekcí nehtů, ať už jde o systémovou a lokální terapii, fotodynamickou terapii nebo jejich kombinace. Důvodů, proč onychomýkózy vzdorují lokální a systémové léčbě, je několik: postižení více než 50 % nehtové ploténky, laterální postižení, žluté a oranžové pruhy a totální dystrofická onychomýkóza s postižením matrice; dále komorbidity limitující systémovou terapii antimykotiky, imunosuprese a poruchy periferního oběhu.

## Systémová léčba onychomýkóz

Hlavními léky k léčbě onychomýkóz vyvolaných dermatofyty jsou allylaminy (terbinafin) a triazoly (itakonazol). Lze je podávat kontinuálně nebo v pulzech. Jejich indikace, dávkování a vedlejší účinky byly dostatečně popsány v řadě publikací, proto se budeme v tomto článku věnovat nově syntetizovaným antimykotikům, která jsou většinou ve fázi klinických studií. Patří k nim například vorikonazol, posakonazol a ravukonazol. Vorikonazol, který je strukturálně podobný flukonazolu, je dostupný ve formě infuze, v tabletách a suspenzi. Zatím je používán především k léčbě systémových mykóz. Před zahájením a v průběhu léčby je nutno vyšetřit hladinu kreatininu a jaterní testy. Účinkuje na *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp* a *Scytalidium dimidiatum*. Předpokládá se, že by mohl být indikován k léčbě rezistentních onychomýkóz, ale zatím neproběhly klinické studie. Posakonazol inhibuje CYP450 14- $\alpha$  demetylázu mnohem silněji než itakonazol, zvláště

u infekcí vyvolaných *aspergily*, má širší spektrum účinku než flukonazol a kromě *aspergillů* účinkuje na *zygomycety*, *kvasinky* a *plísně*. Ravukonazol, který je strukturálně podobný flukonazolu a vorikonazolu, byl testován v léčbě distálních onychomýkóz v dávce 200 mg denně po dobu 12 týdnů, klinická odpověď byla zaznamenána v 96 % případů, přičemž k vyléčení došlo v 56 % případů (1).

*Candida spp.* vyžaduje léčbu azoly, nejefektivnější jsou triazolová antimykotika. Některé *kvasinky*, např. *C. glabrata* a *C. dubliniensis* vykazují k azolovým antimykotikům často rezistenci, proto je doporučován itakonazol a další nová triazolová antimykotika, např. vorikonazol. Nedermatofytické vláknité houby většinou nereagují na běžná systémová antimykotika, z tohoto důvodu je nejprve nutno odstranit napadenou část nehtu a následně použít lokální antimykotika nebo perorální léky z nové generace azolů (1, 2).

## Lokální antimykotika

Lokální antimykotika jsou efektivní v případech, kdy není postiženo více než 25 % nehtové ploténky a nejsou-li přítomny žluté pruhy. Laky obvykle zajišťují lepší penetraci než roztoky. Amorolfín (Loceryl lak), uvedený v roce 1981, je lokální morfolinová antimykotika se širokým spektrem účinku, které zahrnuje různé vláknité houby včetně dermatofytů, *kvasinky* a dimorfní houby. Na většinu druhů působí fungicidně. Vytváří na povrchu nehtu ve vodě nerozpustný film, proto se aplikuje jen jednou týdně. Léčba trvá obvykle 6 měsíců.

Ciklopirox 8 % lak (Penlac) patří mezi hydroxy-pyridiny. Roztok se aplikuje jedenkrát denně

po dobu 12 měsíců na celou ploténku a na okolní kůži v rozsahu přibližně 5 mm. Vedlejším účinkem může být erytém v okolí nehtu. Podle výsledku klinických studií dochází k vyléčení ve 29 % případů (3). Mechanická abraze po změkčení nehtů pomocí 40 % urey např. v syndermanu (v okluzi 7–14 dní) nebo v kombinované sadě na nehty (bifonazol s ureou) významně redukuje množství mikromycet v nehtové ploténce a zlepšuje penetraci antimykotik.

## Kombinace systémové a lokální léčby

V literatuře se objevuje řada článků pojednávajících o výhodách kombinované terapie, např. při terapii itakonazolem 200 mg denně po dobu 6 týdnů spolu s 5 % amorolfinem v laku podávaném lokálně po dobu 6 měsíců, bylo dosaženo mykologického a klinického vyléčení v 84 %. Prodloužením terapie itakonazolem na 12 týdnů bylo dosaženo úspěšného vyléčení v 94 % (4). Další studie prokázala 73 % účinnost šestiměsíční kombinované terapie amorolfinu s flukonazolem 150 mg týdně (5). Gupta et al. hodnotili následnou systémovou terapii itakonazolu a terbinafinu. Nejprve byl podáván itakonazol 400 mg denně ve dvou pulzech, potom následovaly dva pulzy terbinafinu v dávce 500 mg denně. Na konci studie bylo dosaženo 56 % klinického a 72 % mykologického vyléčení (6).

## Iontoforéza a fotodynamická terapie a laserterapie

V současnosti probíhají experimentální studie, které kombinují účinek iontoforézy

s terbinafinem v gelu. Výsledky in vitro ukazují, že iontoforéza zvyšuje průnik terbinafinu do nehtové ploténky, uvedený způsob léčby se zdá být podle předběžných výsledků bezpečný a účinný (7).

Novou alternativou k lokální a systémové léčbě onychomykóz může být fotodynamická terapie (PDT), která je v dermatologii dlouhodobě využívána v řadě jiných indikací. Před fotodynamickou terapií je nutno odstranit nehtovou ploténku a hyperkeratotický materiál pomocí urey v okluzi. Následuje aplikace 20% roztoku metylesteru kyseliny 5-aminolevulové a pak ošetření excimerovým laserem (630 nm při 100 J/cm<sup>2</sup>), celkem šest až sedm sezení (8, 9). Laserová terapie využívá rozdílů v absorpci laserového záření a tepelné vodivosti houbové infekce a okolní tkáně. Houby jsou citlivé na teplotu nad 55 °C, proto má absorpce laserové energie, která vede k zahřátí mycelia, fungicidní efekt. FDA schválila v uvedené indikaci např. tzv. PinPointe™ FootLaser™, Cutera GenesisPlus™ (10, 11). Je otáz-

kou, zda vzhledem k finanční náročnosti, dosáhne tento typ léčby širšího uplatnění.

## Literatura

1. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 727–734.
2. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2010; 28(2): 151–159.
3. Gupta AK, Schouten JR, Lynch LE. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. *Skin Therapy Lett*; 2005; 10: 1–3.
4. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145(Suppl 60): 21–26.
5. Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 21–29.
6. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 485–491.
7. Nair AB, Kim HD, Chakraborty B, et al. Ungual and trans-ungual iontophoretic delivery of terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Pharm Sci* 2009; 98: 4130–4140.

8. Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 19–21.
9. Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5 Suppl): S75–76.
10. Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, et al. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2001; 29(5): 416–432.
11. Kozarev J, Vizintin Z. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Acad*. 2010; 1: 1–8.
12. Kuklová I. *Medicina pro praxi*. 2011; 8(2): 73–76.

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2013

**doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.**

*Dermatovenerologická klinika*

*1. LF UK a VFN*

*U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2*

*ivana.kuklova@lf1.cuni.cz*

