

VYUŽITIE ANTIMYKOTÍK VO FARMAKOTERAPII ONYCHOMYKÓZ A PRIDRUŽENÝCH DERMATOMYKÓZ

ZUZANA MALINOVSKÁ^a, LÍVIA JENDRÁLOVÁ^a, EVA ČONKOVÁ^a, PETER VÁCZI^a
a MARTINA ČIŽMÁRIKOVÁ^b

^a Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice, ^b Ústav farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Trieda SNP 1, 04 011 Košice, Slovensko
zuzana.malinovska@uvlf.sk

Došlo 30.7.24, prijaté 12.12.24.

Onychomykóza je hubové ochorenie nechtov na nohách alebo rukách s typickými klinickými prejavmi vrátane zmeny farby a štruktúry nechtu, subungválnej hyperkeratózy a onycholýzy nechtovej platničky. Liečba onychomykózy je veľmi komplikovaná a zdĺhavá, môže trvať niekoľko mesiacov a nie vždy je úspešná. Onychomykóza úzko súvisí s dermatomykózami rúk a nôh. Cieľom práce bolo zhodnotiť možnosti a využitie lokálnych a systémových antimykotík v liečbe onychomykóz a pridružených dermatomykóz. Na analýzu sa použila skupina 4004 preskripčných záznamov vydaných pacientom s onychomykózou a pridruženými dermatomykózami počas 5-ročného obdobia. Lokálne antimykotiká boli v terapii použité v 84,9 % a systémové antimykotiká v 15,1 % prípadov ochorenia. Klotrimazol (28,22 %), flutrimazol (21,28 %), ciklopirox (19,28 %) a amorolfín (16,06 %) sú najčastejšie používané lokálne antimykotiká. Na systémovú liečbu sa najčastejšie predpisoval terbinafín (10,89 %), po ktorom nasledoval itrakonazol (4 %) a flukonazol (0,25 %). Najviac predpísanými prípravkami na lokálnu terapiu boli laky na nechty s obsahom ciklopiroxu (19,28 %), laky na nechty s obsahom amorolfínu (14,91 %) a dermálny krém s obsahom klotrimazolu (14,61 %). Liečba onychomykóz a pridružených dermatomykóz lokálnymi antimykotikami prevažuje nad používaním systémových antimykotík.

Kľúčové slová: onychomykóza, azolové antimykotiká, terbinafín, liekové interakcie, gén

Úvod

Onychomykóza je infekčné ochorenie nechtov na nohách alebo rukách a považuje sa za najrozšírenejšie ochorenie nechtov v ľudskej populácii na celom svete. Postihnutá môžu byť nechťová platnička, lôžko a matrix. Onychomykóza môže byť spôsobená dermatofytmi, z antropofilných druhov sú to najmä *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* a *Epidermophyton floccosum*^{1,2}. Pôvodcami môžu byť aj nedermatofytne druhy mikroskopických vláknitých húb¹⁰, napr. *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp. a *Fusarium* spp., ale aj kvasinky rodu *Candida*. Veľmi časté sú zmiešané infekcie, ktoré sú spôsobené viacerými druhmi patogénov a dosahujú prevalenciu až 11 % (cit.²⁻⁴). Podľa najnovších poznatkov, patogénne huby zodpovedné za vznik onychomykózy môžu v nechtoch vytvárať biofilmy, ktoré sa vyznačujú vyššou odolnosťou. Bunky v biofilme sú obklopené extracelulárnou maticou, ktorá ich chráni pred imunitnou odpoveďou hostiteľa, ako aj pred antifungálnymi liekmi a fyzikálnymi a chemickými stratégiami odstraňovania. Tvorba biofilmu môže byť dôvodom rezistencie na liečbu pri onychomykóze a neschopnosti úplne eradikovať spóry húb v prípadoch závažnej chronickej infekcie^{5,6}.

Medzi klinické prejavy onychomykózy patrí zmena farby a štruktúry nechtu, subungválna hyperkeratóza a onycholýza nechtovej platničky. Na základe zmien štruktúry nechtov, spôsobu invázie a pôvodcu sa onychomykóza delí na šesť foriem: distálna a laterálna subungválna onychomykóza, povrchová onychomykóza, onychomykóza endonyxu, proximálna subungválna onychomykóza, zmiešaná onychomykóza a totálna dystrofická onychomykóza⁷.

Onychomykóza môže vzniknúť ako následok neliečených dermatofytových a kvasinkových infekcií na koži, tzv. dermatomykóz alebo naopak môže pôsobiť ako zdroj patogénov, z ktorého dôjde k rozšíreniu infekcie na okolité tkanivá a kožu. *Tinea pedis plantaris*, *tinea pedis interdigitalis* a *paronychia* sa bežne vyskytujú spolu s onychomykózou. Na onychomykózy sú náchylnejší starší ľudia alebo pacienti s cukrovkou a inými chronickými ochoreniami alebo imunosupresiou³. V Európe sa rozšírenie výskytu onychomykózy udáva od 0,5–24 % (cit.^{8,9}). V západných krajinách je 50–72 % prípadov onychomykózy spôsobených prevažne dermatofytmi^{5,8}, 19 % prípadov kvasinkami² a 10 % nedermatofytmi druhmi mikroskopických vláknitých húb¹⁰. Pred začatím liečby onychomykózy je dôležitá diagnostika pôvodcu pomocou

štandardných (mikroskopia a laboratórna kultivácia) alebo presnejších metód (histológia a PCR) s následným určením citlivosti patogéna voči konkrétnym antimykotikám³.

Liečba onychomykózy je veľmi komplikovaná a zdĺhavá, môže trvať niekoľko mesiacov a nie vždy končí úplným vyliečením. Súčasné spôsoby medikamentózne liečby onychomykózy zahŕňajú použitie lokálnych a systémových antimykotík alebo ich kombinácie. Lokálna terapia sa odporúča v skorých štádiách ochorenia, keď je zasiahnutá malá časť nechtovej platničky. Na rozdiel od systémových antimykotík majú lokálne liečivá nízke riziko nežiaducich účinkov, pretože nie sú distribuované systémovo v celom organizme, z čoho vyplýva aj nižšia pravdepodobnosť liekových interakcií. Nevýhodou je ich menšia účinnosť, ktorá je zapríčinená nedostatočným prienikom účinnej látky do cieľovej infikovanej oblasti nechtovej platničky a nízkou dosiahnutou koncentraciou¹¹. Na zvýšenie prieniku liečiva do hlbších vrstiev nechta je potrebné necht zmäknúť, preto sú lokálne antimykotické liečivá často kombinované s keratolytickými látkami, napr. urea, kyselina tioglykolová alebo sú vyrábané v špeciálnych farmaceutických formuláciách. Ak nie je lokálna liečba onychomykózy účinná ani po šiestich mesiacoch, je potrebné uvažovať o liečbe systémovými antimykotikami¹². Systémové antimykotiká majú vyššiu mieru vyliečenia a kratšie liečebné obdobie ako lokálne antimykotiká, ale majú nepriaznivé vedľajšie účinky, ako je hepatotoxicita a liekové interakcie. Systémová liečba nechtovej platničky na rukách trvá minimálne 2 mesiace, na nohách 3 mesiace alebo dlhšie. Rozdiel v dĺžke kúry je spôsobený pomalším rastom nechtovej platničky na nohách¹³.

V súčasnosti sa na liečbu mykotických infekcií používajú štyri triedy antifungálnych látok (azoly, echinokandíny, polyény a pyrimidínové analógy) perorálne, lokálne alebo intravenózne. Piata trieda, alylamíny sa používa iba na lokálnu liečbu povrchových fungálnych infekcií. Na liečbu onychomykózy a pridružených mykotických ochorení sa používajú len niektoré typy antimykotík¹⁴.

Cieľom práce bolo zhodnotiť možnosti a využitie antimykotickej farmakologickej liečby onychomykózy a pridružených dermatomykóz.

Experimentálna časť

Pre monitoring dostupnej liečby onychomykózy a dermatomykóz bola preskúmaná centrálna elektronická databáza farmaceutických produktov registrovaných na Slovensku.

Článok sleduje použitie špecifických antimykotík predpísaných na liečbu onychomykóz a vybraných pridružených dermatomykóz dermatológmi na Slovensku. Databáza preskripčných záznamov bola sledovaná vo vybranej lekární za päťročné obdobie od 1. 1. 2018 do 31. 12. 2022. Išlo o preskripčné záznamy vydané pacientom, ktorým bola určená diagnóza: B35.0 – dermatofytóza (*tinea*), v rámci ktorej boli zahrnuté nasledovné diagnózy: B35.1 – *tinea unguium* (dermatofytóza nechtovej platničky, mykóza nechtovej platničky), B35.2 – *tinea manuum* (dermatofytóza ruky, mykóza ruky), B35.3 – *tinea pedis* (dermatofytóza nohy, plesň nohy, mykóza nohy), B37.2 – kandidóza kože a nechtovej platničky (kandidóza: onychomykóza, paronychia). Pri analýze preskripčných záznamov boli informácie týkajúce sa osobných údajov pacientov spracované v zmysle zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

Výsledky a diskusia

V rámci analýzy dostupných liekov na onychomykózu a jej pridružené ochorenia na Slovensku sa zistilo, že pre terapiu je dostupné užšie spektrum liekov. Lieky pre lokálnu terapiu môžu obsahovať jedno zo siedmich rôznych antimykotík a pre systémovú terapiu je možný výber z piatich antimykotík (tab. I). Pre lokálnu liečbu onychomykózy a pridružených dermatomykóz sú dostupné lieky s obsahom antimykotík zo skupiny azolov (klotrimazol, flutrimazol, bifonazol), polyénov (nystatín), alylamínov (terbinafín), morfolínov (amorolfin) a hydroxypyridónov (ciklopirox). Pre systémovú antimykotickej terapiu sú dostupné lieky s obsahom flukonazolu, posakonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu alebo terbinafínu^{13,15}.

Za sledované obdobie päť rokov bolo získaných 4004 preskripčných záznamov (tab. II).

Tabuľka I

Zoznam antimykotík dostupných pre lokálnu a systémovú terapiu onychomykózy a pridružených dermatomykóz

Antimykotiká pre lokálnu liečbu	Antimykotiká pre systémovú liečbu
Ciklopirox	Flukonazol
Klotrimazol	Itrakonazol
Bifonazol	Posakonazol
Amorolfin	Vorikonazol
Terbinafín	Terbinafín
Nystatín	
Flutrimazol	

Tabuľka II

Zastúpenie antimykotík a vydaných liekov v sledovanej skupine 4004 preskripčných záznamov

Účinná látka	Celkový počet preskripcií	Názov prípravku – počet vydaní
Klotrimazol	1130 (28,22 %)	Imacort crm – 585 (14,61 %) Lotriderm crm der – 279 (6,97 %) Imazol plus crm – 266 (6,64 %)
Flutrimazol	852 (21,28 %)	Micetal roztok – 444 (11,10 %) Micetal krém – 393 (9,81 %)
Ciklopirox	772 (19,28 %)	Polinail lum – 772 (19,28 %)
Amorolfín	643 (16,06 %)	Loceryl liečivý lak na nechty 5 % – 597 (14,91 %) Amorolfín Belupo 50 mg/ml liečivý lak na nechty – 46 (1,15 %)
Terbinafín ^a	436 (10,89 %)	Onychomed 250 mg tbl – 372 (9,30 %) Terbinafín Mylan 250 mg tbl – 63 (1,57 %) Terbinafín Actavis 250 mg tbl – 1 (0,02 %)
Itrakonazol ^a	160 (4,00 %)	Prokonazol 100 mg cps dur – 96 (2,40 %) Sporanox cps dur 100 mg – 64 (1,60 %)
Flukonazol ^a	10 (0,25 %)	Medoflucon 150 mg cps dur – 10 (0,25 %)
Bifonazol	1 (0,02 %)	Canespor roztok – 1 (0,02 %)

^a Systémové antimykotikum

V rámci ich analýzy sa zistilo, že lokálna liečba onychomykózy a pridružených dermatomykóz predstavuje až 84,9 %. Najčastejšie predpísanou účinnou látkou bol klotrimazol (28,22 %), ktorý bol zastúpený v troch prípravkoch vo forme krému, najčastejšie v kombinácii s hexamídiúmdizetionátom a prednizolónacetátom, menej v kombinácii s betametazónom alebo samostatne. Klotrimazol je členom azolovej triedy syntetických antimykotík. Azolové antimykotiká obsahujú päťčlenný heterocyklus a podľa počtu dusíkových atómov sa delia na dve skupiny, na imidazoly s dvomi dusíkovými atómami a na triazoly s tromi dusíkovými atómami¹⁶. Klotrimazol patrí do imidazolovej podtriedy azolových liečiv a je liekom prvej voľby pri liečbe *tinea pedis* (atletická noha). Molekulový vzorec klotrimazolu je $C_{22}H_{17}ClN_2$ a jeho molekulová hmotnosť je $344,8 \text{ g mol}^{-1}$. Svojou štruktúrou 1-[(2-chlórfenyl)difenylmetyl]-1*H*-imidazol sa považuje za chemicky zvláštny. Obsahuje štyri aromatické kruhy viazané na tetraedrický (sp^3 hybridizovaný) atóm uhlíka, čo spôsobuje vysoko stericke zaťaženie tohto atómu. Jednou z aromatických skupín je imidazolový kruh, o ktorom je známe, že sprostredkúva reakcie prenosu elektrónov v biologických systémoch. Jeho zostávajúce aromatické kruhy obsahujú trifenylnetylový systém – štruktúru, o ktorej je známe, že tvorí a stabilizuje radikálové medziprodukty. Klotrimazol sa používa len na lokálnu terapiu, okrem terapie dermatomykóz sa využíva v liečbe vulvovaginálnej a orofaryngeálnej kandidózy¹⁷. Okrem antimykotických vlastností má klotrimazol aj rôzne iné farmakologické účinky, napr. inhibícia Ca^{2+} -ATPázy sarkoplazmatického retikula, deplécia intracelulárnych zásob vápnika a blokáda draslíkových kanálov závislých od vápnika a vápníkových kaná-

lov závislých od napätia, ktoré sa využívajú pri liečbe rôznych ochorení (kosáčikovitá anémia, malária a niektoré druhy rakoviny)¹⁵.

Druhou najčastejšie predpísanou účinnou látkou bol flutrimazol (21,28 %). Imidazolový derivát, flutrimazol ($C_{22}H_{16}F_2N_2$) bol vydaný vo forme roztoku (11,09 %), krému (9,81 %) a najmenej gélu (0,37 %). Okrem onychomykózy sa flutrimazol používa najmä v liečbe *tinea pedis*¹⁸. Všetky antimykotiká azolového typu interferujú s biosyntézou ergosterolu, ktorý je hlavnou zložkou fungálnej cytoplazmatickej membrány. Špecificky, azoly vrátane klotrimazolu a flutrimazolu priamou väzbou na mikrozomálny cytochróm P450 (CYP450) inhibujú enzým lanosterol-14 α -demetyláza, ktorý katalyzuje premenu lanosterolu na ergosterol, čo je životne dôležitý krok v biosyntéze ergosterolu hubami^{19–21}. Výsledná deplécia ergosterolu a jeho nahradenie aberantnými druhmi sterolov narúša normálnu priepustnosť a fluiditu membrány. V štúdiách *in vivo* a *in vitro* sa preukázalo, že antifungálna aktivita flutrimazolu je porovnateľná s aktivitou klotrimazolu a je vyššia ako u bifonazolu²². V sledovanej skupine 4004 pacientov sa použitie bifonazolu skoro vôbec nepotvrdilo, predpísaný bol len v jednom prípade (0,02 %).

Až v 772 prípadoch bolo vydané antimykotikum ciklopirox (19,28 %), ktoré bolo vydané v jednom lieku vo forme laku. Za päťročné obdobie bol daný lak najpredpisovanejším liekom v rámci všetkých preskripčných záznamov. Ciklopirox je syntetické antifungálne činidlo, ktoré patrí do skupiny hydroxypyridónov a má široké spektrum účinku (fungistatický, fungicídny, bakteriostatický) proti dermatofytom, kvasinkám, vláknitým mikroskopickým hubám a dokonca proti niektorým baktériám. Kli-

nicky sa ciklopirox bežne používa ako olamínová soľ – ciklopirox olamín, ale vo farmakologických aspektoch nie je rozdiel medzi ciklopiroxom a jeho olamínovou soľou. Ciklopirox je biely alebo svetložltý prášok s teplotou topenia 128–130 °C, chemickým názvom 6-cyklohexyl-1-hydroxy-4-metyl-2(1*H*)-pyridinón, molekulovým vzorcom C₁₂H₁₇NO₂ a molekulovou hmotnosťou 207,27 g mol⁻¹. Ciklopirox aj ciklopirox-olamín sú ťažko rozpustné vo vode, ale veľmi dobre rozpustné v metanole, etanole a dimetylsulfoxide^{23,24}. Pre lepšiu permeáciu ciklopiroxu do nechtovej platničky bola patentovaná nová technológia liekovej formulácie na dodávanie účinných látok do nechtu na báze hydrorozpustného polosyntetického aminopolysacharidového biopolymérneho derivátu chitosanu označená ako ciklopirox hydroxypropylchitosan²⁵. Mechanizmus antifungálneho účinku ciklopiroxu nie je úplne známy, ale antifungálna aktivita ciklopiroxu je pripisovaná jeho chelácii kationov trojmocných kovov, ako je Fe³⁺, inhibícii enzýmov závislých od kovov zodpovedných za degradáciu toxických metabolitov a zacieleniu na rôzne metabolické procesy a procesy produkujúce energiu vo fungálnej bunke. Liečba ciklopiroxom zasahuje do mitochondriálneho transportu elektrónov, produkcie energie a klírensu reaktívnych foriem kyslíka a vedie k poškodeniu DNA. Viacúrovňový mechanizmus účinku prispieva nielen k jeho širokospektrálnej antifungálnej aktivite, ale aj k zriedkavým prípadom klinickej rezistencie. Výsledky terapie vo viacerých štúdiách sú veľmi variabilné, metaanalýza potvrdila vysokú účinnosť a bezpečnosť ciklopiroxu mykologickým hodnotením 52,6 ± 4,2 % (cit.²⁶).

Pre lokálnu liečbu je veľmi často používaný morfolínový derivát s fungistatickým účinkom, amorolfin. V rámci preskripčnej analýzy dosiahol štvrté miesto (16,06 %). Amorolfin je jediný zástupca antimykotickej skupiny morfolínov, ktorý sa používa v klinickej praxi, a to ako amorolfin-hydrochlorid. Amorolfin s chemickým názvom (2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-[2-metyl-3-[4-(2-metylbután-2-yl)fenyl]propyl]morfolín, molekulovým vzorcom C₂₁H₃₅NO a molekulovou hmotnosťou 317,5 g mol⁻¹ inhibuje syntézu ergosterolu na dvoch úrovniach: inhibíciou C-14 sterolreduktázy a C-8 sterolizomerázy, čo ovplyvňuje syntézu membrán patogénov, vyčerpáva ergosterol a spôsobuje akumuláciu netypických sférických sterolov v cytoplazmatických membránach húb²⁷. Pri onychomykóze sa používa v lakoch ako vo vode nerozpustný 5% polymerný derivát. Farmakokinetické vlastnosti umožňujú dobrý prienik cez necht do nechtového lôžka, absorpcia účinnej látky do obehu je veľmi nízka a v nechte môže byť detegovaný asi 2 týždne²⁸. Úplné vyliečenie, definované ako žiadny mykologický nález a úplné klinické vyliečenie alebo udržanie < 10 % postihnutého nechtu, sa dosiahlo u 38 % pacientov s použitím 5% amorolfinu²⁹. Podobné výsledky liečby mal amorolfin aj u 725 ľudí s onychomykózou nechtov na nohách, u ktorých vyliečenie dosiahlo 44,6 % pacientov³⁰. V štúdiu sledujúcej lokálnu liečbu autori dospeli k záveru, že výsledky podporujú použitie lokálnych terapií, ale miera úplného vyliečenia bola relatívne nízka. Naznačujú, že terapia ciklopiroxom

8 % HPCH (hydroxypropyl chitosan) je úspešnejšia v porovnaní s amorolfinom 5 % a vo vode nerozpustným ciklopiroxom 8 % (cit.¹¹).

V sledovanej skupine pacientov bola systémová terapia použitá v 15,1 %, pričom terbinafin dosiahol 10,89 % celkovej preskripcie. Pre systémovú liečbu bol predpísaný aj itrakonazol (4 %) a veľmi málo flukonazol (0,25 %). Terbinafin patrí do skupiny alylamínov. Ide o lipofilné, keratofilné, chemicky syntetizované antimykotikum, ktoré fungicídne pôsobí na dermatofyty, ale aj non-dermatofyty a fungistaticky na kvasinky *Candida* spp. Terbinafin nezávisle od cytochrómu P450 (azoly – inhibícia enzýmu 14α-demetylázy – priama väzba na cytochróm 450) ovplyvňuje syntézu ergosterolu inhibíciou enzýmu skvalénepoxidáza. Nahromadenie skvalénu a nedostatok ergosterolu v bunkovej stene citlivých húb spôsobí zvýšenú priepustnosť membrány a následne poškodenie a smrť buniek húb. Terbinafin ((*E*)-*N*,6,6-trimetyl-*N*-(naftalén-1-ylmetyl)hept-2-én-4-ín-1-amín) s molekulovým vzorcom C₂₁H₂₅N a molekulovou hmotnosťou 291,4 g mol⁻¹ sa pre systémovú terapiu onychomykózy nechtov využíva vo forme terbinafin-hydrochloridu v dávke 250 mg alebo 500 mg/deň počas 3 až 12 mesiacov. Terbinafin sa po orálnom podaní akumuluje v tukových a keratinizovaných tkanivách, kde jeho koncentrácia niekoľkonásobne prekračuje inhibičnú koncentráciu už po 14 dňoch a udrží sa až 4–6 týždňov v koži a 3–9 mesiacov v nechtoch po ukončení liečby. Na rozdiel od azolových antimykotík sa terbinafin len slabšie viaže na cytochróm P450, a preto neinterferuje s produkciou steroidných hormónov u hostiteľa a má malý potenciál interakcie s inými liekmi. Okrem toho je cicavčia skvalénepoxidáza podstatne menej citlivá ako fungálny enzým na inhibíciu terbinafinom. Tieto výhody predurčujú terbinafin byť úspešným antimykotikom pre liečbu onychomykózy^{31,32}. Najnovšie zistenia poukazujú na vážny problém, a to na čoraz viac sa objavujúcu rezistenciu na terbinafin, ktorá sa potvrdila najmä u izolátov dermatofytov s génovou mutáciou SQLE. V Európe boli rezistentné kmene *T. rubrum* a *T. interdigitale* s SQLE mutáciami identifikované vo Švajčiarsku, Nemecku, Poľsku, Belgicku a Dánsku. Klinicky bola znížená citlivosť (s čiastočnou alebo žiadnou odpoveďou na liečbu) pozorovaná hlavne pri dávkovaní 250 mg raz denne³¹. Rezistencia patogénov nie je problémom len pri terbinafine, ale aj pri ostatných skupinách antimykotík. Ergosterol ako hlavný najvýznamnejší štruktúrálny lipid bunkových membrán húb je cieľom mnohých antimykotík. Biosyntéza ergosterolu je regulovaná prostredníctvom aktivity produktov 25 rôznych génov. V súčasnosti dostupné antimykotiká interferujúce so syntézou ergosterolu ovplyvňujú produkty génu *ERG11* (azoly), génu *ERG1* (alylamíny) a génu *ERG2* (morfolíny)^{33,34}. Mutácie v spomínaných génoch vedú cez rôzne mechanizmy k zníženiu citlivosti na antimykotiká. Rezistencia môže byť spôsobená aj efluxom liečiva sprostredkovaného membránovými transportnými proteínmi patriacimi do rodiny ATP-Binding Cassette (ABC), ktoré sú regulované génmi *CDR1* a *CDR2* alebo proteínmi rodiny Major Facilitator Superfamily (MFS), ktoré sú regulované génmi

MDR1. Pokiaľ nastane zvýšená expresia týchto génov, dôjde k zvýšenej rezistencii na antimykotiká. Gény *CDR1*, *CDR2* a *MDR1* sprostredkujú okrem rezistencie na azoly rezistenciu aj na mnoho rôznych xenobiotík a *CDR1* a *CDR2* tiež spôsobujú aj rezistenciu na lokálne fungicídy terbinafin a amorolfín^{35–37}.

Širokospektrálne triazolové antimykotikum itraconazol bolo v systémovej liečbe onychomykózy použité v 4 % celkového počtu preskripcií. Itraconazol má chemický názov 2-bután-2-yl-4-[4-[4-[[[(2*R*,4*S*)-2-(2,4-dichlórfenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]fenyl]piperazín-1-yl]fenyl]-1,2,4-triazol-3-ón, molekulový vzorec $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ a molekulovú hmotnosť $705,64 \text{ g mol}^{-1}$. Molekula itraconazolu má tri chirálne uhľíky. Dve chirálne centrá v dioxolánovom kruhu sú voči sebe fixované a substituenty triazolometylénového a aryloxymetyléndioxolánového kruhu sú vždy navzájom cis. Klinická formulácia je 1:1:1:1 zmes štyroch stereoizomérov (dva enantiomérmé páry). Itraconazol má afinitu k lipidom, ale flukonazol je hydrofilný a má odlišné farmakokinetické vlastnosti. Itraconazol je slabo alkalický a v žalúdku sa vstrebáva najlepšie za prítomnosti žalúdočnej šťavy (v pevnej liekovej forme po jedle). Flukonazol má vysokú biologickú dostupnosť, po perorálnom podaní dosahuje flukonazol maximálnu koncentráciu za 30–90 minút a itraconazol až za 4 hodiny. Oba dobre prenikajú do telesných tekutín a tkanív, kde dosahujú výrazne vyššie koncentrácie ako v plazme a v nechtovej platničke pretrvávajú až 6 mesiacov po liečbe³⁸. V štúdií liečby onychomykózy nechto v na nohách sa zistilo, že terbinafin je účinnejší ako itraconazol³². Triazolové antimykotiká vorikonazol a posakonazol sú určené na systémovú liečbu mykotických ochorení spôsobených rodmí *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida* atď., ale pre liečbu onychomykózy sa v dermatologickej praxi používajú veľmi málo alebo vôbec³⁹, čo potvrdila aj naša analýza preskripcií. Vorikonazol a posakonazol neboli v sledovanej skupine preskripcií zaznamenané.

Itraconazol a flukonazol sú fungistatické a majú viac potenciálnych vedľajších účinkov a liekových interakcií ako terbinafin⁴⁰. Flukonazol je fluorizované bistriazolové antimykotikum a v sledovanej skupine pacientov bol použitý na liečbu onychomykózy len u desiatich pacientov. Triazolové antimykotiká itraconazol a flukonazol (1. generácia), posakonazol a vorikonazol (2. generácia), ale aj terbinafin zo skupiny alylamínov môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Pri užívaní orálnych antimykotík je potrebné preveriť zdravotný stav pacienta a dbať na opatrnosť najmä pri pacientoch s poruchami funkcie pečene a obličiek, čo je hlavná kontraindikácia pri ich predpise. Hepatotoxicita bola vo väčšine prípadov po prerušení terapie reverzibilná. Odporúča sa starostlivo sledovať pacientov, u ktorých sa počas liečby objavia abnormálne pečenoé testy, aby sa kontrolovalo, či nedošlo k závažnejšiemu poškodeniu pečene. Antimykotikum sa má vysadiť, ak sa vyvinú klinické príznaky a symptómy zhodné s ochorením pečene. Inhibícia cytochrómu P450 azolmi (flukonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol) prispieva k mno-

hým nežiaducim účinkom z dôvodu, že do určitej miery azoly pôsobia aj na biotransformačné enzýmy cytochrómu P450 pacienta. Z takýchto nežiaducich účinkov sa môžu spomenúť napr. nedostatočnosť nadobličiek v dôsledku narušenia hormónov, zatiaľ čo farmakokinetické interakcie môžu viesť k myozitíde alebo periférnej neuropatii. Ďalšie nežiaduce účinky zahŕňajú pankreatitídu, bolesť kostí, zlyhanie obličiek, rakovinu kože a Stevensov-Johnsonov syndróm. Nežiaduce účinky možno zvládnuť monitorovaním plazmatických hladín triazolov, úpravou dávkovania alebo zamenou antimykotika⁴¹.

K liekovým interakciám pri liečbe azolmi dochádza v závislosti od štruktúry a farmakokinetiky azolového antimykotika. Môže dôjsť k interakcii s enzýmami cytochrómu P450, najmä k inhibícii enzýmu CYP3A4, ktorý sa podieľa na premene až 50 % všetkých liečiv a nachádza sa hlavne v pečeni a v gastrointestinálnom trakte. Pri inhibícii enzýmu vzniká väzba dusíkového atómu liečiva na hemové železo enzýmu, a to vedie k zníženiu biotransformácie spolupodaného liečiva alebo k narušeniu syntézy steroidných hormónov^{42–44}. Skupiny interagujúcich liečiv s triazolmi tvoria H-antihistaminiká, antineoplastiká, antimikrobiálne látky, steroidy, opioidy, antiretrovirálne látky, dlhodobé pôsobiace barbituráty, kardiovaskulárne liečivá, psychotropné látky a kontraceptíva. Pri rizikových pacientoch sa odporúča monitoring plazmatických hladín azolov pomocou kvapalinovej chromatografie a na základe meraní upraviť dávkovanie podľa individuálnej potreby pacienta. Okrem spomínaných je potrebné zvýšiť opatrnosť aj pri ďalších možných interakciách, napr. itraconazol a vorikonazol sa nesmie užívať súbežne s prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo posakonazol s námeľovými alkaloidmi, s inhibítormi HMG-CoA reduktázy (simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom), so substrátmi CYP3A4 (terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrínom alebo chinidínom), Pacienti liečení warfarínom, ktorým bol predpísaný flukonazol, potrebujú monitorovanie INR (International Normalised Ratio – Medzinárodný normalizovaný pomer), pretože boli hlásené prejavy krvácania^{41,43}.

Pri liečbe azolovými antimykotikami dochádza k liekovým interakciám okrem ovplyvnenia biotransformácie inhibíciou aktivity enzýmov cytochrómu P450 aj inhibíciou liekových transportérov bunkových membrán, hlavne P-glykoproteínu. P-Glykoproteín je membránový efluxný transportér z rodiny ABC transportných proteínov a je zodpovedný za transport množstva liečiv v membránach enterocytov, hepatocytov, buniek endotelu hematoencefalickej bariéry atď. Itraconazol inhibuje transepiteliálny transport dioxínu *in vitro*, flukonazol naopak neinhiboval P-glykoproteín. Vo viacerých klinických štúdiách boli potvrdené liekové interakcie itraconazolu so substrátmi P-glykoproteínu, napr. paroxetínom, fexofenadínom, morfinom. Itraconazol spôsobuje inhibíciu P-glykoproteínu zníženie tubulárnej sekrécie cimetidínu, zníženie renálneho clearance dioxínu v obličkových tubulárnych bunkách. S itraconazolom a P-glykoproteínom

súvisí viacero liekových interakcií⁴⁵.

Najnovšie výskumy potvrdzujú, že niektoré látky dokážu ovplyvniť génovú expresiu niektorých enzýmov a transportérov. Expresia CYP3A4 je riadená prostredníctvom nukleárných receptorov, ide hlavne o pregnanový X receptor a konštitutívny androstanový receptor. Látky, ktoré sú ligandami týchto receptorov môžu ovplyvniť expresiu a aktivitu veľkého množstva biotransformačných enzýmov a liekových transportérov, a tým aj farmakokinetiku jejich substrátov a aj niektoré fyziologické procesy v organizme. Azolové antimykotiká klotrimazol a ketokonazol vystupujú ako ligandy pregnanového X receptora, klotrimazol ako jeho agonista a ketokonazol ako antagonistu. U systémovo podávaných azolov (itraconazol, flukonazol a vorikonazol) nebola pozorovaná interakcia s receptorom. Väzba na konštitutívny androstanový receptor a down regulácia transkripcie CYP3A4 bola zistená u klotrimazolu^{44,46}.

Z metaanalýzy terapie onychomykózy nechťov na nohách vyplýva, že miera mykotického vyliečenia bola 76 % pre terbinafin, 63 % pre itraconazol s pulzným dávkovaním, 59 % pre itraconazol s kontinuálnym dávkovaním a 48 % pre flukonazol. Miera klinického vyliečenia bola 66 % pre terbinafin, 70 % pre itraconazol s pulzným dávkovaním, 70 % pre itraconazol s kontinuálnym dávkovaním a 41 % pre flukonazol¹³. Metaanalýza z roku 2017 štyridsiatichôsmich randomizovaných kontrolovaných štúdií hodnotiacich účinky perorálnych antifungálnych liekov na liečbu onychomykózy nechťov na nohách zhodnotila, že terbinafin vedie k lepšiemu klinickému a mykologickému vyliečeniu ako iné antimykotiká⁴⁷.

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií na vyhodnotenie účinnosti kombinovanej terapie lakmi s obsahom amorolfinu a ciklopiroxu s antifungálnymi perorálnymi liekmi. Zistilo sa, že lak s ciklopiroxom v kombinácii s terbinafinom a itraconazolom zvyšuje percento vyliečených pacientov. Pozorovalo sa aj zvýšenie účinnosti kombinácie amorolfinového laku a terbinafinu, itraconazolu, griseofulvínu a flukonazolu. Údaje naznačujú, že na dosiahnutie terapeutického účinku je príjem systémového lieku v kombinácii s amorolfinom kratší v porovnaní s monoterapiou perorálnymi liekmi. Po ukončení liečby onychomykózy sa odporúča ešte dočasné používanie lokálneho antimykotika (raz za 2 týždne) ako profylaxiu recidívy ochorenia²⁷.

Pri analýze pohlavia a veku pacientov sa zistilo, že ženy v celkovom množstve pacientov predstavovali 55 % a muži 45 %. Najväčšiu skupinu pacientov, ktorým boli vydané lieky z preskripčných záznamov za dané obdobie, tvorila veková kategória od 41 do 65 rokov (44 %) a skupina pacientov nad 65 rokov (35 %). Pacienti vo veku 18–40 rokov tvorili 17 %. Odborná literatúra uvádza, že najviac postihnutí (50 %) bývajú pacienti starší ako 70 rokov. V našej skupine bol najvyšší výskyt v strednej generácii do 60 rokov, čo môže byť spôsobené vyššou mierou starostlivosti strednej populácie o svoje zdravie, ale aj zovňajšok, keďže onychomykóza je aj estetický problém. Pacienti nad 70 rokov sú vystavení vyššiemu riziku mykotických ochorení z dôvodu oslabenej imunity a mnohých

ďalších chronických ochorení. Naopak deti trpia onychomykózou nechťov najmenej, čo sa potvrdilo aj v analyzovanej skupine, najmenej liekov bolo vydaných pacientom vo veku do 18 rokov (4 %). V inej štúdií bola miera postihnutia u detí 0,7 %. U detí a mladých je výskyt onychomykózy menej častý aj z dôvodu rýchlejšieho rastu nechťov ako u dospelých^{48,49}.

Onychomykóza je ochorenie, ktoré okrem zdravia nepriaznivo ovplyvňuje aj spoločenské vyžitie človeka. V počiatočnom štádiu infekcie je ochorenie často zanedbávané a nie je venovaný dostatočný záujem a dôraz na liečbu. Postupom času sa plesňová infekcia môže rozšíriť do hlbších vrstiev alebo napadnúť viac nechťov. Čím je však onychomykóza závažnejšia, tým menej úspešnú liečbu možno dosiahnuť.

Záver

Cieľom liečby pri onychomykóze je eliminovať fungálny patogén, obnoviť necht a zabrániť reinfekcii. V súčasnosti existujú tri hlavné farmakologické stratégie – perorálna liečba, lokálna liečba a kombinovaná liečba. Výber terapie závisí od rozsahu a závažnosti infekcie, od druhu patogéna, typu onychomykózy, postihnutia matrixu, počtu napadnutých nechťov, lokalizácie (prsty na nohách alebo rukách), rizika liekových interakcií alebo nežiaducich účinkov a úspechu alebo zlyhania predchádzajúcej liečby. Systémová liečba má vysokú účinnosť, ale môže byť spojená so systémovými nežiaducimi udalosťami a liekovými interakciami a vyžaduje si laboratórne monitorovanie biochemických parametrov, najmä hepatálnych. Ako najčastejšie systémové antimykotikum sa pri onychomykóze potvrdil terbinafin. Lokálne antimykotiká sa využívajú na liečbu miernych až stredne ťažkých stavov onychomykózy, ale v porovnaní so systémovými antimykotikami dosahujú menšiu úspešnosť liečby. Z dôvodu veľmi nízkeho rizika nežiaducich účinkov a interakcií sú však lokálne antimykotiká často liekmi prvej voľby, najviac preferovanými v rámci sledovanej skupiny pacientov, ale aj z výsledkov iných štúdií sú laky s obsahom amorolfinu a ciklopiroxu. Kombinovaná terapia onychomykózy perorálnymi a lokálnymi liekmi je výhodnou a často používanou terapeutickou metódou vzhľadom na skutočnosť, že využíva synergizmus antimykotík s rôznym mechanizmom účinku.

Práca (štúdia) bola podporená Vedeckou grantovou agentúrou Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied (VEGA 1/0446/22).

Zoznam skratiek

ABC	ATP-Binding Cassette
CYP450	Cytochróm P450
MFS	Major Facilitator Superfamily
INR	Medzinárodný normalizovaný pomer

LITERATÚRA

1. Augustin M., Radtke M. A., Herberger K., Kornek T., Heigel H., Schaefer I.: *Dermatology* 227, 10 (2013).
2. Ghannoum M. A. a 22 spoluautorov: *J. Am. Acad. Dermatol.* 43, 641 (2000).
3. Richert B., Baran R., Thomas L., Holzberg M., de Berker D. A. R., Piraccini B. M. (ed): *Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management*, Wiley-Blackwell, Hoboken, New York, 2019.
4. Salakshna N., Bunyaratavej S., Matthapan L., Lertrujivanit K., Leeyaphan C. A.: *J. Am. Acad. Dermatol.* 79, 1145 (2018).
5. Gupta A. K., Daigle D., Carviel J. L.: *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 1241 (2016).
6. Borghi E., Borgo F., Morace G.: *Adv. Microbiol. Infect. Dis. Public Health* 3, 37 (2016).
7. Hay R. J., Baran R.: *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, 1219 (2011).
8. Ioannidou D. J., Maraki S., Krasagakis S. K., Tosca A., Tselentis Y.: *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20, 170 (2006).
9. Burzykowski T., Molenberghs G., Abeck D., Haneke E., Hay R., Katsambas A., Roseeuw D., van de Kerckhof P., van Aelst R., Marynissen G.: *Mycoses* 46, 496 (2003).
10. Welsh O., Vera-Cabrera L., Welsh E.: *Clin. Dermatol.* 28, 151 (2010).
11. Foley K., Gupta A. K., Versteeg S., Mays R., Villanueva E., John D.: *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD012093 (2020).
12. Lee D. K., Lipner S. R.: *Ann. Med.* 54, 694 (2022).
13. Gupta A. K., Ryder J. E., Johnson A. M.: *Br. J. Dermatol.* 150, 537 (2004).
14. Castelli M. V., Butassi E., Monteiro M. C., Svetaz L. A., Vicente F., Susana A., Zacchino S. A.: *Expert Opin. Ther. Pat.* 24, 323 (2014).
15. Crowley P. D., Gallagher H. C.: *J. Appl. Microbiol.* 117, 611 (2014).
16. Sádaba B., García Quetglas E., Azanza J. R.: *Rev. Esp. Quimioterap.* 17, 71 (2004).
17. Kahler J. P., Aloï V. D., Miedes Aliaga J., Kerselaers S., Voets T., Vriens J., Verhelst S. H. L., Barniol-Xicota M.: *ACS Chem. Biol.* 18, 456 (2023).
18. Pereda J., Noguera X., Boncompte E., Algueró M., Izquierdo I.: *Mycoses* 46, 126 (2003).
19. Koselny K., Mutlu N., Minard A. Y., Kumar A., Krysan D. J., Wellington M.: *mBio* 9, e01204 (2018).
20. Man S. M., Karki R., Kanneganti T. D.: *Immunol. Rev.* 277, 61 (2017).
21. Wellington M., Koselny K., Sutterwala F. S., Krysan D. J.: *Eukaryot. Cell* 13, 329 (2014).
22. Alomar A., Videla S., Delgadillo J., Gich I., Izquierdo I., Forn J.: *Dermatology* 190, 295 (1995).
23. Shen T., Huang S.: *Curr Pharm Des.* 22, 4443 (2016).
24. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F.: *Drugs* 70, 2133 (2010).
25. Piraccini B. M., Iorizzo M., Lencastre A., Nenoff P., Rigopoulos D.: *Dermatol. Ther.* 10, 917 (2020).
26. Gupta A. K., Baran R.: *J. Am. Acad. Dermatol.* 43, S96 (2000).
27. Tabara K., Szewczyk A. E., Bienias W., Wojciechowska A., Pastuszka M., Oszukowska M., Kaszuba, A.: *Postepy Dermatol. Alergol.* 32, 40 (2015).
28. Finch J. J., Warshaw E. M.: *Dermatol. Ther.* 20, 31 (2007).
29. Lauharanta J.: *Clin. Exp. Dermatol.* 17, 41 (1992).
30. Zaug M., Bergstraesser M.: *Clin. Exp. Dermatol.* 17, 61 (1992).
31. Shen J. J., Arendrup M. C., Verma S., Saunte D. M. L.: *Dermatology* 238, 60 (2022).
32. Bhatia A., Kanish B., Badyal D. K., Kate P., Choudhary S.: *Indian J. Pharmacol.* 51, 116 (2019).
33. Dhingra S., Cramer R. A.: *Front. Microbiol.* 8, 92 (2017).
34. Bhattacharya S., Esquivel B. D., White T. C.: *mBio* 9, e01291 (2018).
35. de Waard M. A., Andrade A. C., Hayashi K., Schoonbeek H. J., Stergiopoulos I., Zwiers L. H.: *Pest Manage. Sci.* 62, 195 (2006).
36. Piddock L. J.: *Clin. Microbiol. Rev.* 19, 382 (2006).
37. Schuetzner-Muehlbauer M., Willinger B., Egner R., Ecker G., Kuchler K.: *Int. J. Antimicrob. Agents* 22, 291 (2003).
38. Kunze K. L., Nelson W. L., Kharasch E. D., Thummel K. E., Isoherranen N.: *Drug Metab. Dispos.* 34, 583 (2006).
39. Chen L., Krekels E. H. J., Verweij P. E., Buil J. B., Knibbe C. A. J., Brüggemann R. J. M.: *Drugs* 80, 671 (2020).
40. Hoy N. Y., Leung A. K., Metelitsa A. I., Adams S.: *ISRN Dermatol.* 2012, 680163 (2020).
41. Adis Medical Writers: *Drugs Ther. Perspect.* 36, 139 (2020).
42. Yamaguchi Y., Akiyoshi T., Kawamura G., Imaoka A., Miyazaki M., Guengerich F. P., Nakamura K., Yamamoto K., Ohtani H.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* 38, 100384 (2021).
43. Saad A. H., DePestel D. D., Carver P. L.: *Pharmacotherapy* 26, 1730 (2006).
44. Murayama N. a 11 spoluautorov: *Drug Metab. Pharmacokinet.* 17, 150 (2002).
45. Krausová L., Grim J., Pávek P.: *Klin. Farmakol. Farm.* 23, 86 (2009).
46. Marx-Stoelting P., Knebel C., Braeuning A.: *Cells* 9, 1192 (2020).
47. Kreijkamp-Kaspers S., Hawke K., Guo L., Kerin G., Bell-Syer S. E., Magin P., Bell-Syer S. V., van Driel M. L.: *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD010031 (2017).
48. Daggert C., Brodell R. T., Daniel C. R., Jackson J.: *Am. J. Clin. Dermatol.* 20, 691 (2019).
49. Westerberg D. P., Voyack M. J.: *Am. Fam. Physician* 88, 762 (2013).

Z. Malinovská^a, L. Jendrálová^a, E. Čonková^a, P. Váczi^a, and M. Čížmáriková^b (^a*Department of Pharmacology and Toxicology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Košice, Slovakia,* ^b*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Šafárik University in Košice, Košice, Slovakia*): **The Use of Antifungals in the Pharmacotherapy of Onychomycoses and Associated Dermatomycoses**

Onychomycosis is a fungal disease of the toenails or fingernails with a typical clinical manifestation including change in the color and structure of the nail, subungual hyperkeratosis and onycholysis of the nail plate. Treatment of onychomycosis is very complicated and lengthy. Onychomycosis is closely related to dermatomycoses of the hands and feet. The aim of the work was to evaluate the possibilities and use of local and systemic antifungals in the treatment of onychomycoses and associated dermatomycoses. A group of 4004 prescription records issued to patients with onychomycosis and associated dermatomycoses over a 5-year

period was used for the analysis. Local antifungals were used in therapy in 84.9% while systemic antifungals in 15.1%. Clotrimazole (28.22%), flutrimazole (21.28%), ciclopirox (19.28%), and amorolfine (16.06%) are the most commonly used local antifungals. For systemic therapy, terbinafine was mostly prescribed agent (10.89%) followed by itraconazole (4%) and fluconazole (0.25%). The most prescribed preparations for local therapy were nail polish containing ciclopirox (19.28%), nail polish containing amorolfine (14.91%), and dermal cream containing clotrimazole (14.61%). The treatment of onychomycosis and associated dermatomycoses with local antifungals prevails over the use of systemic antifungals.

Keywords: onychomycosis, azole antifungals, terbinafine, drug interactions, gene

Acknowledgements

This work (project) was supported by the Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic and Slovak Academy of Sciences (VEGA grant No. 1/0446/22).



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.