

# Súčasná možnosť liečby onychomykózy

MUDr. Katarína Poláková, PhD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická ambulancia, Preventívne centrum OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Katedra dermatovenerológie LF SZU Bratislava

Onychomykóza je najčastejšie infekčné ochorenie nechtov. Predstavuje približne 50 % všetkých zmien nechtov platničky. Postihuje výrazne častejšie nechty na nohách než na rukách. Je to chronické ochorenie s vysokou prevenciou a významnou záťažou. Je dôležité ju liečiť, pretože nemizne spontánne, zhrubnutý a zdeformovaný necht môže v uzavretej obuvi spôsobovať bolesť. Neliečená infekcia sa môže zhoršiť, šíriť na ďalšie nechty i okolitú kožu alebo sa nakazia ďalší jedinci. V súčasnosti neexistuje optimálna liečba, perorálne antifungálne lieky sú najúčinnšie, ale pre ich toxicitu a liekové interakcie sa nie vždy indikujú. Lokálne liečivá sa indikujú len pri menej rozsiahlych ochoreniach, nemajú riziká závažných vedľajších účinkov, sú menej bolestivé ako parciálne či kompletne odstránenie nechta, vyžadujú však opakovanú a zdĺhavú aplikáciu. Jedným zo spôsobov, ako pri nich redukovať čas liečby, je zvýšiť penetráciu liečiva cez nechtovú platničku.

**Kľúčové slová:** onychomykóza, systémová liečba, lokálna liečba

## Current treatment options for onychomycosis

Onychomycosis is the most common infection of the nails. Represents about 50% of all changes in the nail plate. Affects significantly more toenails than fingernails. It is a chronic disease with high prevalence and significant weight. It is important to treat it, since it will not disappear spontaneously, rough and distorted nail can cause pain in closed shoes. Untreated infection may worsen, spread to other nails and the surrounding skin or other individuals are infected. There is currently no optimal treatment, oral antifungals are most effective, but for their toxicity and drug interactions, are not always indicated. Local drugs are indicated only with less extensive disease, have no serious side effects, are less painful such as partial or complete nail removal, however they require repeated and lengthy application. One way to reduce their treatment time, is to increase penetration of the drug through the nail plate.

**Key words:** onychomycosis, systemic treatment, local treatment

Dermatol. prax, 2017, 11(4): 144–146

## Úvod

Onychomykóza je najčastejšia infekčná zmena nechtov. Považuje sa za chronické progresívne ochorenie s vysokou prevenciou a významnou záťažou. Vo väčšine prípadov je vyvolaná dermatofytmi, zriedkavejšie kvasinkami či oportúnnymi vlákňitými mikromycétami. Najfrekvencovanejším vyvolávateľom je dermatofyt *Trichophyton rubrum*, zriedkavejším je *Trichophyton mentagrophytes* či iné dermatofyty. Oportúnne mikromycéty postihujú častejšie dystroficky zmenené nechty (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Scytalidium*, *Hendersonula*). Kvasinkové infekcie sú častejšie na nechtoch rúk, najčastejším vyvolávateľom je *Candida albicans*. Prevalencia onychomykózy sa v populácii odhaduje od 12 – 13 %. Vo vyšších vekových skupinách prevalencia stúpa, v populácii nad 60 rokov je to už 20 %, u 70- a viacročných sa blíži k 50 %. Predpokladá sa, že približne jedna tretina diabetikov má onychomykózu (1, 2).

Medzi rizikové faktory, ktoré predisponujú k vývoju onychomykózy, patria: predchádzajúce traumatické poškodenie nechtov (vrátane poškodenia nechtového lôžka), ochorenia periférnych ciev dolných končatín, kostno-zhybové deformity nôh, rozličné športové aktivity, uzavre-

tá obuv (priaznivá vlhká mikroklima uľahčí rast fungálnych patogénov), porušená imunita (HIV pozitívni, pacienti po transplantácii orgánov, pacienti s dlhodobou imunosupresívnou liečbou, onkologicky chorí), mykóza na koži nôh, nedostatočná hygiena nechtov.

Nakaziť sa dá veľmi často v spoločných priestoroch s nižším hygienickým štandardom (termálne kúpaliská, wellness centrá, telocvičňa, sauny, posilňovne). Infekcia sa neraz šíri v malých epidémiách aj v rámci rodiny alebo u spolubývajúcich so spoločným sociálnym zariadením. Virulentné spóry húb prežívajú mesiace na podlahách takýchto zariadení alebo na kúpacích podložkách. Spóry alebo vlákna húb sa ľahko pri chôdzi naboso prenesú do kože, kde spôsobujú v interdigitálnych priestoroch nôh mykózu kože, odtiaľ sa po čase infekcia môže preniesť aj na nechty. Neliečené nechty na nohách sú rezervoárom infekcie, ktorá sa môže rozšíriť na ktorúkoľvek časť kožného povrchu alebo na nechty rúk. Onychomykóza zhoršuje kvalitu života nielen z estetického pohľadu, ale obmedzuje aj športové a pracovné aktivity či vykonávanie bežných denných činností. Niekedy spôsobí akútnu bolesť z tlaku obuvi alebo sa viaže s chronickou bolesťou pri prolongovanom státi či chôdzi. Neliečená hubová infekcia sa

môže skomplikovať bakteriálnou nákazou (eryzipel, celulitída). Deformované nechty niekedy traumatizujú okolitú kožu, čo je nebezpečné najmä u diabetikov.

## Liečba

To, či sa lekár rozhodne pre systémovú alebo lokálnu liečbu onychomykózy, je ovplyvnené viacerými faktormi. Liečbu možno voliť podľa vyvolávateľa infekcie, na báze klinickej prezentácie ochorenia, podľa závažnosti postihnutia, podľa veku pacienta či na základe komorbiditnej liečby pre iné choroby a stavy, podľa pacientových komorbidít. Do úvahy by sa mala vziať aj predchádzajúca liečba onychomykózy a jej úspešnosť, preferencia liečby lekárom i pacientom, cena liečby.

## Podľa vyvolávateľa infekcie

1. Onychomykózu vyvolanú dermatofytmi možno liečiť perorálnym **terbinafinom** (inhibuje skvalén – epoxidázu, dôležitú pre syntézu sterolov, ktoré sú esenciálne pre štruktúru bunkovej membrány patogénnych húb) s pridaním alebo nepridaním lokálnej liečby (ciclopirox alebo efinaconazol). Či podávať liečbu per os alebo len lokálnu terapiu, čiastočne závisí od závažnosti postihnutia nechtových platničiek.

2. Nedermatofytové nákazy NDM (non dermatophyte molds) možno liečiť terbinafinom alebo **itrakonazolom** (triazolový derivát, ktorý narušuje syntézu ergosterolu patogénnych húb), miernejšie formy len lokálnou liečbou (ciclopirox alebo efinaconazol).

3. Kandidová onychomykóza sa preferenčne lieči itrakonazolom. Vhodný je aj perorálny flukonazol a lokálny nechtový roztok – efinaconazol.

4. Pre zmiešané nákazy dermatofyty/NDM sa odporúča terbinafin doplnený lokálnou terapiou alebo bez nej (3).

### Podľa klinickej prezentácie

Štúdie pacientov s onychomykózou vyvolanou dermatofytmi, ktorí boli liečení terbinafinom, ukázali, že nebol významný rozdiel v účinnosti, či išlo o typ DLSO (distálna a laterálna subungválna onychomykóza), (n = 147), alebo PSO (proximálna subungválna onychomykóza, (n = 1), alebo SO (superficiálna onychomykóza), (n = 7), alebo TDO (totálna dystrofická onychomykóza), (n = 44) (4).

Prítomnosť dermatofytómu, ktorý je charakterizovaný hrubou adherujúcou fungálnou masou vnútri nechta aj pod nechťovou platničkou (pri niektorých formách DLSO v tvare žltého pruhu), výrazne redukuje šancu na mykologické vyliečenie. Na doplnenie je pri dermatofytóme okrem systémovej alebo lokálnej liečby preto potrebný debridement alebo čiastočné, prípadne kompletne odstránenie nechta.

### Podľa závažnosti infekcie

Lokálna monoterapia sa odporúča len pre prípady, ak je postihnutie nechta v rozsahu do 50 – 60 % bez poškodenia matrix a je infikovaných len málo prstov. Orálna monoterapia alebo kombinovaná liečba (orálna + lokálna) sa odporúča, ak je postihnutie nechta viac ako 50 – 60 % alebo je zasiahnutá aj matrix.

### Podľa veku

Deti, dospelí aj geriatrická populácia odpovedajú na antifungálnu liečbu podobne, liečebné režimy so systémovými antimykotikami treba pre deti adjustovať podľa hmotnosti.

### Podľa konkomitantnej liečby

Liekové interakcie môžu nastať, ak sa lieky, ktoré pacient užíva pre iné ochorenia, líšia od systémových antimykotík vo farmakokinetike a farmakodynamike. Ich vzájomné pôsobenie môže redukovať účinnosť či zvyšovať toxicitu. Niektoré interakcie sa dajú manažovať monitorovaním a modifikovaním liečebných režimov počas antifungálnej terapie a po nej, niektoré

kombinácie sú však kontraindikované. Z týchto dôvodov nemožno vždy podávať systémové antimykotiká, aj keby ich podávanie vyžadoval rozsah mykotickej infekcie.

### Podľa ďalších pacientových komorbidít

U pacientov s hepatálnou cirhózou je prolongovaná eliminácia terbinafinu aj itrakonazolu. Pri renálnom poškodení je eliminácia terbinafinu významne znížená, pri itrakonazole nebol významný rozdiel voči zdravej populácii. U diabetických pacientov môžu zmeny v cievnom riečisku a v obličkách meniť účinnosť a bezpečnosť antimykotík modifikovaním ich farmakokinetiky. Na druhej strane môže byť aj lokálna liečba nepraktická pre starších pacientov, ak sú obézni alebo vplyvom diabetickej retinopatie horšie vidia (3).

Liečba onychomykózy sa výrazne zlepšila zavedením *systémových antifungálnych liečiv* (terbinafin, itrakonazol, flukonazol). Častá je pri ich podávaní obava z vedľajších nežiaducich účinkov či z liekových interakcií. Pri terbinafine treba zvýšiť opatrnosť pri súčasnom podávaní tricyklických antidepresív. Pri itrakonazole a flukonazole je nevhodné súčasné podávanie viacerých liekov (terfenadín, astemizol, mizolastín, cisaprid, chinidín, simvastatín, lovastatín, midazolam, triazolam, pimo-zid).

*Chemická* (náplasti obsahujúce ureu s následnou aplikáciou bifonazolu) *alebo mechanická abrázia* nechťových platničiek významne redukuje fungálnu nálož, zlepšuje penetráciu lokálnych antimykotík, redukuje diskomfort, má svoje postavenie pri dermatofytóme, aj v liečbe viac refraktérnych non-dermatofytových infekcií (*Fusarium*, *Scopulariopsis*). S jej pomocou sa výrazne zlepši vzhľad deformovaných nechťov.

*Lokálna liečba onychomykózy* je vhodná, ak je rozsah postihnutia nechťovej platničky do 50–60%, bez poškodenia matrix a ak je infikovaných len málo nechťov. Pre lokálnu liečbu sa rozhodujeme, ak je systémová liečba kontraindikovaná alebo ju odmietne pacient. Je vhodná na redukciiu relapsov a reinfekcie, aj keď bola iniciálna infekcia úplne vyliečená. Za nevhodné sa považuje aplikovanie antimykotických krémov, keďže sa ľahko zmývajú a zotierajú, čo redukuje dodanie liečiva do subungválného tkaniva. Za najvhodnejšie liečivá sa považujú roztoky a nechťové laky, pri ktorých je aktívna substancia v kontakte s nechťovou platničkou. Najčastejšie používané antimykotické laky obsahujú 5 % amorolfínu, 28 % tioconazolu a 8 % ciclopirox olaminu.

Randomizovaná dvojito zaslepená paralelná klinická štúdia porovnávala účinnosť 8 % laku s ciclo-

piroxom proti 5 % laku s amorolfínom. Kompletne vyliečenie sa dosiahlo pre 8 % ciclopirox v 35 % verus 11,7 % pre 5 % amorolfín (p < 0,001) (5).

Ak je systémová liečba tiney nechťov kontraindikovaná, možno okrem lokálnej liečby, v ktorej dominujú antifungálne laky, použiť aj menej zvyčajné modalities: fotodynamickú liečbu a ošetrovanie laserom.

*Fotodynamická liečba (PDT)* kombinuje použitie svetla a fotosenzitívnej zlúčeniny za prítomnosti kyslíka. PDT je neinvazívna liečba onychomykózy, ktorá selektívne ničí infekčné patogény. Metylénová modrá a ostatné farbivá podobnej triedy vykazujú intenzívnu absorpciu v oblasti červeného svetla pri vlnovej dĺžke 600 – 660 nm. Štúdia hodnotila 11 pacientov so závažnou DLSO a 11 pacientov s miernou až stredne závažnou DLSO. Vo všetkých prípadoch bol vyvolávateľom *Trichophyton rubrum*. Pacienti boli liečení 2 % roztokom metylénovej modrej a ožarovaní svetelnou emisiou 630 nm a 36 J/cm<sup>2</sup> v dvoch sedeniach týždenne počas 6 mesiacov. Klinická odpoveď bola významne lepšia u pacientov s miernou až stredne závažnou DLSO (100 %) v porovnaní s pacientmi so závažnou formou ochorenia (63,6 %) (6).

*Podstatou laserovej liečby onychomykózy* je princíp selektívnej fototermolýzy. Huby absorbujú svetelnú energiu, premieňajú ju na teplo, sú senzitívne na teploty vyššie ako 55 °C.

Laserové infračervené svetlo zneškodní huby poškodením cytoplazmatickej membrány, deaktivuje sa systém transmembránového transportu, cytoplazmatický obsah uniká.

Ošetrovanie podľa autorov Novotnej a Kuklicovej sa uskutočňuje raz mesačne, pri onychomykóze rúk liečba trvá dva mesiace, pri postihnutí nechťov nôh tri mesiace (7).

### Zriedkavo používané antimykotiká

*Albaconazole* je širokospektrálne triazolové liečivo vhodné na podávanie raz týždenne pre DLSO. V klinických štúdiách bol dobre tolerovaný a účinný.

*Luliconazole* je jeden z najúčinnjších imidazolových derivátov. V klinických štúdiách sa zdá bezpečný a účinný, dosahuje vysoké koncentrácie v nechte, jeho systémové vstrebávanie je nízke, pretože ide o lokálnu aplikáciu liečiva.

*Posaconazole* je triazolové antifungálne liečivo, primárne používané na liečbu systémových mykóz. Ukázalo sa, že je dostatočne účinné pre hubové nákazy nechťov, v ktorých sa kumuluje. Liečba nie je lacná v porovnaní s terbinafinom.

*Ravuconazole* je širokospektrálne triazolové antifungálne liečivo. Spektrum účinnosti proti hubám je porovnateľné s voriconazolom, ale má dlhší

počas rozpadu. Má obmedzenú účinnosť proti patogénom *Fusarium*, *Scedosporium* a zygomycetám. Klinicky sa dosiaholo 56 % vyliečenie u pacientov pri dávke 200 mg/deň počas 12 týždňov. Pri týchto podmienkach bola prijateľná aj bezpečnosť liečby.

*Voriconazole* je triazolové antifungálne liečivo, zvyčajne určené na liečbu závažných, invazívnych systémových infekcií u imunokompromitovaných jedincov. *In vitro* je o niečo účinnejší než fluconazole, s ktorým má podobnú štruktúru. Zvyčajne sa na liečbu onychomykózy nepoužíva, oportúnne huby sú často *in vitro* citlivé na voriconazole, hoci pri infekciách nechtov sa izolovali aj elementy rezistentné na voriconazole. Za určitých extrémnych okolností sa teda dá použiť na liečbu onychomykózy, hoci nie je pre túto indikáciu schválený (8).

### Najnovšie lokálne antimykotiká

*Efinaconazole*: je triazolové lokálne antifungálne liečivo čerstvo zavedené do praxe, schválené FDA na liečbu onychomykózy. Je dostatočne účinné *in vitro* s nízkou afinitou pre keratín, preto sa dá očakávať, že nechtom dobre penetruje (8).

Del Rosso (9) sledoval v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy 3 1 655 pacientov s miernou až stredne závažnou onychomykózou nôh. *Efinaconazole* sa aplikoval raz denne počas 48 týždňov. Roztok *efinaconazolu* (10 %) bol účinný pri onychomykóze nechtov nôh. Kompletné vyliečenie dosiahlo 18 % pacientov v štúdií č. 1 a 15 % pacientov v štúdií č. 2 verus 3 % a 6 % s vehikulom ( $p < 0.001$ ). Kompletné vyliečenie znamenalo mykologické vyliečenie (vyšetrenie v KOH a negatívna kultivácia) a viditeľne normálny vzhľad cieľového nechta (veľký palec nohy) v 52. týždni. Liečebná úspešnosť bola definovaná ako mykologické vyliečenie a viditeľné postihnutie cieľového nechta v rozsahu menej ako 10 % po 52. týždni, dosiaholo ju 45 % v štúdií 1 a 40 % v štúdií 2 verus 17 % a 13 % s vehikulom.

*Tavaborole* reprezentuje novú skupinu antifungálnych liečiv s inovatívnou chemickou štruktúrou a mechanizmom účinku, schválený FDA vo forme roztoku na lokálnu liečbu infekcie nechtov (8). Cielei na fungálnu cytoplazmatickú (tRNA) syntetázu, ktorá je členom rodiny aminoacyl-tRNA syntetázových enzýmov, ktoré sú podstatné pre syntézu proteínov. Izoláty *Trichophyton rubrum* a *Trichophyton mentagrophytes* z klinických štúdií u pacientov nevykazovali rezistenciu po opakovanej expozícii *tavaborolu*. Nízka molekulárna hmotnosť liečiva umožňuje penetráciu veľkého množstva účinnej látky cez

celú hrúbku nechtovej platničky. Elewski et al. (10) prezentujú výsledky dvoch štúdií fázy III u dospělých s distálnou subungválnou onychomykózou s postihnutím veľkého palca na nohe v rozsahu 20 – 60 % nechta. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na *tavaborole* alebo vehikulum. Aplikácia 5 % roztoku *tavaborolu* raz denne/48 týždňov. Primárny výstup: kompletne vyliečenie (kompletne čistý necht s negatívnym mykologickým vyšetrením) v 52. týždni. Sekundárny výstup: kompletne alebo takmer úplné vyliečenie nechta, negatívne mykologické vyšetrenie, kompletne alebo takmer vyliečené nechty + negatívne mykologické vyšetrenie a bezpečnosť. Výsledky: negatívne mykologické vyšetrenie (31,1 % – 35,9 % vs 7,2 % – 12,2 %) a kompletne vyčistenie (6,5 % a 9,1 % verus 0,5 % a 1,5 %) signifikantne favorizuje *tavaborole* proti vehikulu ( $p < 0,001$ ). Kompletne alebo takmer úplne čisté nechty + negatívne mykologické vyšetrenie (15,3 % – 17,9 % verus 1,5 % – 3,9 %) boli signifikantne lepšie pre *tavaborole* proti vehikulu ( $p < 0,001$ ). Vedľajšie účinky v mieste aplikácie *tavaborolu* zahŕňali exfoliáciu (2,7 %), erytém (1,6 %) a dermatitídu (1,3 %). *Tavaborole* demonštruje v liečbe onychomykózy nôh výhodný profil benefit – riziko.

### Záver

Prevalencia onychomykózy má v posledných dekádach stúpajúcu tendenciu. Neliečená infekcia sa môže šíriť na okolité nechty i kožu, môžu sa infikovať ďalší jedinci. U imunokompromitovaných jedincov a diabetikov dokáže vyvolať ďalšie komplikácie. Pri závažnej onychomykóze je najlepšou možnosťou kombinovaná antifungálna liečba (systémové antimykotiká + odstránenie alebo abrázia nechta) so suplementáciou systémovým antimykotikom po 3- až 6-mesačnej pauze (6).

Toxicita systémových antimykotík a liekové interakcie sú však často dôvodom, pre ktorý sa táto liečba neindikuje.

Priama aplikácia terapeutického agens na nechtovej platničky je najpopulárnejšia pre lekárov i pacientov, neprináša riziko závažných vedľajších účinkov. Avšak všetky lokálne produkty vyžadujú opakovanú a zdĺhavú aplikáciu (pri onychomykóze nôh až 48 týždňov).

Autori McAuley a spol. hodnotili permeáciu troch zlúčenín s rozličnou hydrofobicitou (kofeín, terbinafín a amorolfín) cez zdravé aj mykologicky zmenené nechty. Tok hydrofilného kofeínu bol dvojnásobne vyšší cez choré nechty v porovnaní so zdravými nechtami, zatiaľ čo hydrofóbne

molekuly terbinafín a amorolfín nevykázali štatisticky významné zmeny v penetrácii zdravými či chorými nechtami. Preto štrukturálne zmeny v nechtach (póry v nechte viac otvorené fungálnou infekciou) by mali v budúcnosti umožniť vývoj nových lokálnych liečiv na báze hydrofilných molekúl s nízkou hmotnosťou (11).

V súčasnosti neexistuje optimálna liečba onychomykózy, perorálne antimykotiká sú najúčinnejšie, ale pre ich toxicitu a liekové interakcie sa vždy neindikujú. Lokálne liečivá sú vhodné len pri menej rozsiahlom ochorení, nemajú riziká závažných vedľajších účinkov, ich aplikácia je nebolesťivá v porovnaní s parciálnym alebo kompletným odstraňovaním nechta, vyžadujú však opakovanú a zdĺhavú aplikáciu. Jedným zo spôsobov, ako pri nich redukovať čas liečby, je zvýšenie penetrácie liečiva cez nechtovej platničky a zdá sa, že týmto smerom by sa mohol v budúcnosti uberať vývoj nových účinných lokálnych antimykotík.

### Literatúra

1. Poláková K. Lokálna liečba onychomykózy – aktuálny stav. *Derma*. 2012;12(3):22.
2. Poláková K. Aktuálna liečba onychomykózy. *Derma*. 2016;16(4):22–25.
3. Gupta AK, Paquet M. Management of Onychomycosis in Canada 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015;19(3):260–273.
4. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010;24:679–684.
5. Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, et al. Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A randomized, double-blind amorolfine controlled study using a blinded evaluator. *Skin Appendage Disord*. 2015;1:134–140.
6. Figueiredo Souza LW, Trancoso Souza SV, de Carvalho Botelho AC. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylen blue dye. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):184–186.
7. Novotná A, Kuklicová T. Onychomykóza liečená laserom. *Dermatol. praxi*. 2014;8(2):74–75.
8. Basha A, Basha F, Ali SK, et al. Onychomycosis and its Chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2016;23(16):1609–1624.
9. Del Rosso JQ. Onychomycosis of toenails and post-hoc analyses with *efinaconazole* 10% solution once-daily treatment. *Clinical Aesthetic*. 2016;9(21):42–47.
10. Elewski BE, Aly R, Baldwin LS, et al. Efficacy and safety of *tavaborole* topical solution, 5% a novel boron-based antifungal agent for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomised phase-III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):62–69.
11. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, et al. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patients nail plates. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;102:178–184.

**MUDr. Katarína Poláková, PhD.**  
Dermatovenerologická ambulancia  
PREVC, OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
katarina.polakova@ousa.sk

