

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr és Nemikórtani Klinika (igazgató: Nagy Endre dr. egyetemi tanár), Gyemekklinika (igazgató: Karmazsin László dr. egyetemi tanár), A Női Klinika (igazgató: Lampé László dr. egyetemi tanár) közleménye

Ketoconazol a gombás betegségek kezelésében

BALOGH ÉVA dr., BATÁR ISTVÁN dr., LAKATOS LAJOS dr.
és OLÁH ÉVA dr.

A gombás betegségek előfordulási gyakorisága folyamatosan emelkedik. A morbiditás növekedése számos okra vezethető vissza, ezek között legjelentősebbek a civilizációs és a iatrogén predisponáló faktorok. A civilizációs predisponáló faktorok az emberiség életkörülményeinek változásával alakultak ki. A különböző statisztikák adatai szerint a városi lakosság 60—80 %-a szenved gombás fertőzésben. A iatrogén faktorok az utóbbi 3 évtizedben jelentek meg. A modern medicina sok olyan gyógyszert alkalmaz, amelyek elősegíthetik mykotikus infekció kialakulását. A széles spektrumú antibakteriális antibiotikumok hatására a szervezetben lévő endoszaprofita mikroorganizmusok, elsősorban a sarjadzó gombák invazív patogénné válnak. A különböző hormonkészítmények, kortikoszteroidok, immunosuppresszív és citosztatikus hatású szerek a specifikus és nem specifikus védekezés gyengítésével növelik a mikotikus fertőzéssel szembeni fogékonyságot. A kortikoszteroidok helyi és általános alkalmazásának, a hormonkészítményeknek, a citosztatikumoknak igen széles az indikációs területe. Ezen gyógyszerekkel végzett terápiánál mindig számolnunk kell bőr és nyálkahártya mikózis, valamint szisztémás mikózis kialakulásának a veszélyével.

A gombás betegségek terjedésével egyre nagyobb az igény a felsőleg is adható, nem toxikus, széles spektrumú antimikotikumok iránt.

A griseofulvin mint szájon át adagolható szer a fonalas gomba okozta dermatomikózisok hatásos gyógyszere, terápiás értékét azonban csökkenti, hogy hatástalan a sarjadzó gombákra. Újabban feltételezik, hogy addig szenzitív kórokozók rezisztenssé válnak griseofulvinnal szemben [1, 4], mások kétségbevonják ennek létezését [6]. Ismert, hogy immunhiányos állapotokban gyakran társul fonalas és sarjadzó gomba fertőzés. Iatrogén okok következtében létrejött másodlagos immunhiányban sarjadzó gomba gyakran idéz elő bőr, nyálkahártya, esetenként viscerális fertőzést. Az eddig ismert felsőleg adható sarjadzó gomba ellenes szerek vagy toxikusak, vagy felszívódásuk kedvezőtlen a szervezetben. Előfordulhat a mikroorganizmus primer és szekunder rezisztenciája az antimikotikummal szemben. Amphotericin B kezelés csökkenti a szervezet immunreaktivitását, ez kedvezőtlen a candidiasisban szenvedők amúgy is sérült immunitása szempontjából [3].

Érthetően nagy érdeklődés fogadta az új felsőleg adagolható antimikotikumot, a ketoconazolt (Janssen Pharmaceutica, Belgium), mely a fonalas és sarjadzó gombákra egyaránt hatásos, nem toxikus, jól tolerálható szer és fokozza a gazdaszervezet fagocita aktivitását is. A klinikai kipróbálás eredményei az egész világon jók [2, 7, 8, 9, 10, 11]. Hazánkban Török és mtsai [12] alkalmazták elsőként a ketoconazolt.

Jelen munkánkban ketoconazollal végzett kezelés tapasztalatairól számolunk be.

Anyag és módszer

Ketoconazollal összesen 54 klinikailag és mikológiaiilag igazolt mikózist kezeltünk. Az egyszeri és napi dózis megállapításánál az idevonatkozó szakirodalom adatait vettük figyelembe [8]. A kezelték között gravida nem volt. A kezelés alatt, rövid kezelés idő esetén a kezelés befejezésekor, hosszas adagolás esetén 2—3 hetenként elvégeztük a szérum (glükóz, koleszterin, kreatinin, GOT, össz-bilirubin, karbamid-N, Na^+ , K^+) és vizelet biokémiai vizsgálatát és ellenőriztük a vérképet (fvs, hte, hgb, thrombocyta sz., minőségi vérkép). A gyógyszer hatását klinikai és mikológiai vizsgálat alapján ítéltük meg.

54 beteg klinikai és mikológiai vizsgálat alapján a következő csoportokba osztható:

I. Fonális gomba okozta kórképek:	
1. Dermatomycosis superficialis	7
2. Mycosis manus, mycosis pedis	2
3. Onychomycosis m. et ped., dermatomycosis superf.	8
II. Sarjadzógomba (<i>Candida</i> sp.) okozta kórképek:	
1. Vulvovaginitis	19
2. Balanoposthitis	2
3. Mycosis manus	3
4. Mycosis pedis	1
5. Krónikus mucocutan candidiasis (CMCC)	3
6. Mucocutan candidiasis (MCC)	1
7. Candidosis gastrointestinalis	6
8. Belsőszervi candidiasis, szepszis	2

Eredmények

I/1. *Dermatomycosis superficialis*: 7 beteg

A betegség fennállási ideje 1 héttől több mint 10 évre terjedt. A betegek egy része a ketoconazol kezelés előtt már részesült eredménytelen antimikotikus kezelésben. A dermatomikózis különböző testfelületekre, arcra, szemhéjra, nyak bőrére, felső végtagra, alsó végtagra és a törzs bőrére lokalizálódott. A betegek naponta 200 mg ketoconazolt kaptak, helyi kezelést nem alkalmaztunk.

A bőrelváltozás minden esetben gyógyult. A gyógyulás eléréséhez az alábbi időkre volt szükség: 14 nap 1 beteg, 18 nap 1 beteg, 21 nap 1 beteg, 1 hónap 3 beteg, 2 hónap 1 beteg.

Gyógyszer által kiváltott mellékhatást egy esetben sem észleltünk.

I/2. *Mycosis manus, mycosis pedis*: 2 beteg

A bőrtünetek több éve állottak fenn, megelőzően eredménytelen antimikotikus kezelés. Ketoconazol dózisa 200 mg/die.

Minden beteg gyógyult. A gyógyulás eléréséhez az alábbi kezelési időkre volt szükség: 23 nap 1 beteg, 1,5 hónap 1 beteg.

Mellékhatást nem észleltünk.

I/3. *Onychomycosis m. et ped., dermatomycosis superficialis*: 8 beteg

A kéz és lábkörömök megbetegedéséhez kéz és lábmikózis, továbbá nagy kiterjedésű testfelületi mikózis társult. Egy betegen pityriasis versicolor is észleltünk, mely 4 heti ketoconazol kezelés hatására gyógyult. Alkalmazott napi dózis 200 mg ketoconazol.

Gyógyult 7 beteg, jelentősen javult 1 beteg.

Kéz- és lábköröm megbetegedés 1,5—5 hónapig tartó kezelés hatására gyógyult. A kezelés időtartamát a köröm érintettségének mértéke és formája, a beteg életkora, a köröm növekedésének intenzitása határozta meg. A gyorsabban növekvő kézkörömök lényegesen rövidebb idő alatt gyógyultak mint a lábkörömök. A tablettás kezelést az esetek túlnyomó többségében sebészi köröm-

eltávolítás előzte meg. A gyógyult esetek között szerepel egy 17 éves nő, akinek onychomycosisát recidivák miatt már 3 alkalommal kezeltük griseofulvinnal. A harmadik recidiva griseofulvinra nem reagált. A griseofulvin érzékenységet meghatározni nem tudtuk, mivel egyetlen esetben sem tenyésztett ki a kórokozó, a mikroszkópos vizsgálat minden esetben fonalas gomba fertőzésre utaló képet adott. Napi 200 mg Ketoconazol hatására 3 hónap alatt gyógyulást értünk el, a beteg jelenleg is tünetmentes. A testfelületi gombás elváltozások 2–6 hét alatt gyógyultak.

Egy beteg jelentősen javult, 1 hónapig tartó ketoconazol kezelés hatására a bőrtünetek gyógyultak, kéz- és lábköröm elváltozás jelentősen javult, a további kezelést a beteg önkényesen szakította meg.

Mellékhatást egyetlen esetben sem észleltünk.

II/1. *Vulvovaginitis*: 19 beteg

Öt beteg már használt különböző antimikotikumokat, 14 beteget először kezeltünk. Prediszponáló tényezőt 16 betegnél mutattunk ki (kortikoszteroid kezelés 1 beteg, intrauterin fogamzásgátló eszköz 15 beteg). Ketoconazolt a következő adagolásban alkalmaztunk: 5 napig 400 mg/die 17 beteg, 8 napig 400 mg/die 1 beteg, 5 napig 400 mg, majd 12 napig 200 mg/die 1 beteg.

Gyógyult összesen 16 beteg, azaz a panaszok megszűntek, mikroszkópos és tenyésztési vizsgálat negatív.

Változatlan 1 beteg, azaz mikroszkópos és tenyésztési vizsgálat eredménye továbbra is pozitív, panaszok is vannak.

Panaszmentes 2 beteg, azaz mikroszkópos vizsgálat negatív, tenyésztési vizsgálat továbbra is pozitív, panaszok megszűntek.

II/2. *Balanoposthitis*: 2 beteg

1 beteg fertőzése házastársától származott, vele párhuzamosan kezeltük ketoconazzal. A balanoposthitis tünetei 10 nap alatt gyógyultak. Idős férfibeteg krónikus balanoposthitiséhez candida ürítés is társult a széklettel. Balanoposthitis tünetei 2 hét alatt gyógyultak, a széklet 25 napos 200 mg/die ketoconazol kezelés után vált negatívvá.

II/3. *Mycosis manus*: 3 beteg

Az interdigitális redők, kézhát és tenyér sarjadzó gomba fertőzését 3 betegen észleltük.

Egy férfi beteg gombás fertőzését diabetes mellitus prediszponálta. A kor-pulens férfi 4 hétig kapott 400 mg/die ketoconazolt, bőr elváltozása gyógyult, mellékhatást nem észleltünk.

49 éves nőbeteg 1 hónapig tartó 200 mg/die ketoconazol hatására gyógyult. Egy év múlva jelentkező recidivát ismét 1 hónapig kezeltük 200 mg/die ketoconazzal.

Egy nőbeteg kéz mikózisa 19 napi 200 mg/die ketoconazol hatására gyógyult.

II/4. *Mycosis pedis*: 1 beteg

Candida albicans okozta láb mikózis 200 mg/die ketoconazol hatására 10 nap alatt jelentősen javult, a kezelést a beteg önkényesen szakította meg.

II/5. *CMCC*: 3 beteg

Immundefektus talaján kifejlődött CMCC kórképet 3 esetben kezeltünk ketoconazzal. Két beteg a CMCC familiáris formájában szenvedett, 2,5 hónapig

mindketten jól tűrték a 200 mg/die ketoconazolt, a nyálkahártya tünetek javultak, az érintett körmök növekedése megindult. A ketoconazol kezelést reverzibilis thrombocytaszám csökkenés miatt szüntettük meg, a továbbiakban nem alkalmaztuk.

Nyolc éves fiú 11 hónapja részesült ketoconazol kezelésben, a gyógyszert jelenleg is kapja 100 mg/die dózisban. Az eddig terápiarezisztens körömváltozása gyógyult. Nyálkahártya tünetei hullámzó lefolyást mutatnak. A kezelés alatt a gyermek több ízben vészelt át bakteriális és vírusfertőzést, melyekkel párhuzamosan a nyálkahártya candidiasis fellobbanásait észleltük.

II/6. MCC: 1 beteg

Két éves fiú nyálkahártya candidiasisa és bőrtünetei gyakori lázas betegség miatt alkalmazott, hosszantartó antibiotikus terápia következményeként alakultak ki. Bőr, nyálkahártya, torokváladék, széklet anyagokból *Candida* speciest tenyésztettünk. 15 napig tartó 50 mg/die ketoconazol hatására klinikailag és mikológiai tünetmentessé vált. Mellékhatást nem észleltünk.

II/7. *Candidosis gastrointestinalis*: 6 beteg

Krónikus urticaria, noduláris vasculitis, nekrotizáló vasculitis etiológiai hátterének vizsgálata kapcsán 6 beteg székletéből tenyésztettünk jelentős számú *Candida* coloniát. Két beteg A és B epéjéből, valamint 1 beteg C epéjéből kaptuk ugyanezen mikroorganizmus telepeit. A ketoconazol hatását kontroll széklet tenyésztések alapján mértük le. A széklet tenyésztés negatívvá válásához alábbi kezelési időkre volt szükség: 9 nap 1 beteg, 10 nap 2 beteg, 22 nap 1 beteg, 1 hónap 2 beteg. A betegek 200 mg/die ketoconazolt kaptak. Mellékhatást nem észleltünk.

II/8. *Belsőszervi candidiasis, szepszis*: 2 beteg

2 szeptikus állapotban lévő csecsemő hemokultúráiból *Staphylococcus aur.* telepeken kívül, *Candida* sp. coloniák is tenyészttek. A csecsemők antibiotikum kezelés mellett 1 hónapig 50 mg/die ketoconazolt is kaptak. Mindkét gyermek gyógyult. A gyógyszer mellékhatás nélkül tűrték.

Megbeszélés

Ketoconazol kiváló eredménnyel alkalmaztuk fonalas gomba okozta bőr- és köröm mikózisok kezelésében. Terápiás tapasztalataink hasonlóan jók bőr és nyálkahártya candidosisokban. A gyógyszer a gyomor-bél traktus *Candida* mentesítésére is alkalmasnak bizonyult. Tartós antibiotikum kezelés következményeként fellépő szisztémás candidiasis ketoconazol hatására gyógyult.

A ketoconazol, más imidazol származékokhoz hasonlóan a gombasejt membránját károsítja. A hatás az ergosterol bioszintézis gátlásán keresztül érvényesül, a felhalmozódó lanosterol vegyületek idézik elő a permeabilitás változást [13]. Az emlősejtek cholesterol szintézisét 600-szor nagyobb adag ketoconazol gátolja [14].

Az antifungális effektus a mikroorganizmusok nagy csoportjában érvényesül, mely magába foglalja a Gram-pozitív baktériumokat, pseudomycéseket, valódi gombákat, dimorf gombákat, az élesztőket és a dermatophytonokat. A dermatológia számára ez utóbbi két gombacsoportra kifejtett antifungális hatás bír nagy gyakorlati jelentőséggel.

A ketoconazol a gyomor-bél traktusból ép aciditási viszonyok között jól szívódik fel. A bevitt gyógyszer a sebummal is kiválasztódik, ez hosszantartó

antifungális hatást biztosít a bőrben. A szervezet jól tűri a ketoconazolt, mellékhatást viszonylag ritkán figyeltek meg. Jelentkezhet fotofóbia, hányinger, hányás, diarrhoea, hasi fájdalom. Emelkedhet a szérumbilirubin szintje és a GOT aktivitás. Szérumbilirubin- és triglicerid szint változást a klinikai kipróbálások során nem mutattak ki. Többen észleltek reverzibilis thrombocytaszám csökkenést.

Saját megfigyeléseink is megerősítik, hogy a ketoconazol hatásos, csekély mellékhatással rendelkező antimikotikum. Az 54 beteg a gyógyszereszedést jól tűrte, szubjektív panaszai nem voltak. Két esetben észleltünk reverzibilis thrombocytaszám csökkenést.

A ketoconazol klinikofarmakológiai vizsgálatának soron következő feladata a legalacsonyabb terápiás adag és a legrövidebb szükséges kezelési idő megállapítása. A ketoconazol belső kezelés kombinálása lokális antimikotikus kezeléssel [5] véleményünk szerint is kedvezően csökkentheti a gyógyulás eléréséhez szükséges egyszeri és összdózist.

Összefoglalás

54 fonalas és sarjadzó gomba okozta felületes mikózisban és szisztémás mikózisban alkalmaztak jó eredménnyel ketoconazol antimikotikumot. 17 beteg bőr- és köröm megbetegedését dermatophyton idézte elő. 37 beteg bőr és nyálkahártya megbetegedését, ezek között két szisztémás megbetegedést *Candida* species okozott. A betegek a gyógyszert jól tűrték. Két betegben megfigyelt reverzibilis thrombocytaszám csökkenés kivételével a hónapokig tartó ketoconazol adagolás nem idézett elő melléktünetet.

IRODALOM: 1. *Artis, W. M., B. M. Odle, H. E. Jones*: Arch. Dermatol. 117, 16 (1981). — 2. *De Brabander, M., F. Herts, J. Van Custem, H. Van den Bossche, M., Borgers*: Sabouraudia 18, 197 (1980). — 3. *Ferrante, A., Y. H. Thong*: Immunology Letters 1, 321 (1980). — 4. *Greenberg, J. R.*: Int. J. Derm. 701 (1979). — 5. *Grigoriu A. D. Grigoriu*: Mykosen 25, 258 (1981). — 6. *Hantschke D., H. Götz*: Z. Hautkr. 56, 1326 (1981). — 7. *Jones, H. E., J. G. Simpson, W. M. Artis*: Arch. Dermatol. 117, 129 (1981). — 8. *Janssen Pharmaceutica: Ketoconazole investigator's brochure 1980*. IV. — 9. *Michiels M., R. Hendriks, J. Heykants*: Janssen Pharm. Preclin. Res. Rep. R. 41400/12. (1977). — 10. *Symoens, J., G. Cauwenbergh*: Mykosen 24. (Suppl. 1.) 70 (1981). — 11. *Thienpont D., J. Van Custem, F. Van Gerven, H. Heeres, P. A. J. Janssen*: Experientia 35, 606 (1979). — 12. *Török I., Gy. Simon, M. Pap*: Mykosen 25, 136 (1982). — 13. *Van den Bossche H., G. Willemsens, W. Cools, F. Cornelissen*: Arch. Int. Physiol. Biochim. 87, 849 (1979). — 14. *Van den Bossche H., G. Willemsens, W. Cools, J. Van Custem*: Janssen Pharma. Preclin. Res. Rep. R. 41400/21. (1978).

Érkezett: 1982. VII. 19.

Közlésre elfogadva: 1983. I. 10.

Д-р Э. Балог, д-р Л. Лакатош, д-р И. Батар, д-р Э. Олах: Применение кетоконазола в лечении грибковых заболеваний

Авторы с хорошим результатом применяли противогрибковое средство кетоконазол в 54 случаях поверхностных и органических микозов вызванных нитевыми и гранулирующими грибами. Заболевание кожи и ногтей 17 больных было вызвано дерматофитомом, заболевание кожи и слизистой оболочки 37 больных, в том числе двух органических заболеваний были вызваны кандидами. Больные хорошо переносили препарат. За исключением обратимого понижения числа тромбоцитов наблюдавшегося у двух больных введение кетоконазола месяцами не вызывало побочных явлений.

Balogh, É., Batár, I., Lakatos, L. and Oláh, É.: *Ketoconazole in the treatment of mycotic diseases*

In 54 cases of superficial mycoses caused both by dermatophytes and yeasts as well as in systemic mycoses the antimycotic agent ketoconazole was used with good results. The skin and nail infections of 17 patients were caused by dermatophytes; skin and mucous membrane affectedness of 37 patients, among the 2 systemic ones were caused by some *Candida* species. All patients tolerated the drug well. Except for the reversible decrease in thrombocyte counts there were no side effects caused by ketoconazole therapy.

Balogh, É., Batár, I., Lakatos, L., Oláh, É.: *Ketokonazol in der Behandlung von mykotischen Erkrankungen.*

Es wurde bei 54 durch Dermatophyten und Sprosspilzen verursachten oberflächlichen Mykosen und systemischen Mykosen das Antimykotikum Ketokonazol mit gutem Erfolg angewendet. Bei 17 Patienten wurde die Haut- und Nagel-Erkrankung durch Dermatophyten-Pilze bei 37 Patienten die Haut- und Schleimhauterkrankung darunter auch zwei systemische Erkrankungen durch *Candida* Spezies verursacht. Die Patienten tolerierten das Arzneimittel gut. Ausser dem reversiblen Thrombozyten-Sturz bei zwei Patienten, hat die Monatelang dauernde Ketokonazol Behandlung keine Nebenwirkungen ausgelöst.