

AKTUALNE MOŻLIWOŚCI STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWGRZYBICZYCH W NIEKTÓRYCH CHOROBY SKÓRY

ANNA CHOCZAJ-KUKUŁA I JOLANTA KWAŚNIEWSKA

Zakład Diagnostyki i Leczenia Chorób Pasożytniczych i Grzybic, Uniwersytet Medyczny, Plac Gen.
J. Hallera 1, 90-647 Łódź; E-mail: achoczajkukula@op.pl

ABSTRACT. Current possibilities of using antimycotic drugs in the treatment of various skin disorders. The purpose of this article is to review the literature data on the therapeutic protocols and the results of using some antimycotics in different skin diseases. In addition to the antimycotic action, particular antifungal drugs such as itraconazole, ketoconazole and terbinafine exhibit anti-inflammatory activity by inhibiting the synthesis of 5-lipoxygenase metabolites. As these metabolites are involved in a number of inflammatory and immunoreactive processes the dual action of the drugs may be suitably exploited in the treatment of some skin diseases which are otherwise difficult to cure. Another rationale for the use of antimycotics in certain skin disorders is their action against *Malassezia*. It has been recently demonstrated that *Malassezia*, present as a commensal in the epidermis, may play an important role in inducing certain inflammatory processes by stimulating cytokine production by keratinocytes.

The antimycotics proved to be useful in the therapy of the following skin conditions: seborrheic dermatitis, *Malassezia* folliculitis, perioral dermatitis and papulopustular rosacea, as well as adult atopic dermatitis. The use of antimycotic drugs in amicrobial palmoplantar pustulosis and sebopsoriasis remains controversial. These medications are also an alternative in the treatment of leishmaniasis.

Key words: antimycotics, *Malassezia*, skin diseases.

Leki stosowane obecnie w terapii grzybic człowieka można podzielić najogólniej na antybiotyki i chemioterapeutyki. Przyjmując za kryterium molekularne mechanizmy ich działania, wyróżnia się: preparaty uszkodzające funkcję błony cytoplazmatycznej jako bariery komórki grzyba; hamujące syntezę makromolekuł; obniżające syntezę ergosterolu – niezbędnego składnika błony komórkowej – w różnych etapach jego syntezy; współdziałające w tworzeniu mikrotubuli.

Działając grzybobójczo, leki przeciwgrzybicze przyczyniają się do eradykacji grzyba z rodzaju *Malassezia*, będącego składnikiem ontocenozy skóry człowieka, a odgrywającego rolę we wzbudzaniu różnych reakcji immunologicznych w naskórku poprzez stymulowanie produkcji cytokin przez keratynocyty (Watanabe i wsp. 2001). Wiele preparatów przeciwgrzybiczych oprócz działania grzybobójczego wykazuje dodatkowo działanie przeciwzapalne, związane z hamowaniem syntezy metabolitów 5-lipoksygenazy kwasu arachidonowego. Właściwości te mo-

gą być wykorzystywane w leczeniu chorób skóry, w których patogenezie odgrywają rolę reakcje immunologiczne i komponent zapalny.

Jedną z takich jednostek chorobowych jest łojotokowe zapalenie skóry (*dermatitis seborrhoica*), odmiana wyprysku na podłożu łojotokowym o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Częstość występowania tej dermatozy ocenia się na 1 do 3% ogółu populacji, do 5% wśród młodzieży. Zmiany skórne występują u ludzi dorosłych i dzieci, wbrew nazwie pojawiają się zarówno w stanach łojotoku jak i w przypadkach prawidłowo funkcjonujących gruczołów łojowych. Szczególnie nasilone postaci łojotokowego zapalenia skóry obserwuje się u chorych z infekcją HIV oraz u pacjentów z chorobą Parkinsona. Mechanizm immunologiczny *dermatitis seborrhoica* nie został udowodniony, rolę etiologiczną w powstawaniu zmian skórnych odgrywają grzyby z rodzaju *Malassezia*. Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób *M. furfur* indukuje proces zapalny i złuszczenie naskórka. U chorych z łupieżem tłustym skóry owłosionej głowy stwierdzano wysokie miana przeciwciał przeciw *Malassezia* w porównaniu z grupą kontrolną; wykazano też, że grzyb ten posiada zdolność aktywacji układu dopełniacza (Rook i wsp.1998). Podatność na infekcję związana jest z ogólnym stanem odporności ustroju oraz z lokalną odczynowością skóry. Wykwity skórne w przebiegu łojotokowego zapalenia skóry mają postać ognisk rumieniowo-złuszczających i wysiękowych, niekiedy ze zlewnym nawarstwieniem tłustych łusek. U osób dorosłych wykwity często umiejscowione są wyłącznie na skórze owłosionej głowy, gdzie obfitemu złuszczeniu naskórka na podłożu zapalnym towarzyszyć może przerzedzenie włosów. Zmiany chorobowe mogą obejmować także inne okolice łojotokowe, zwłaszcza twarz w linii środkowej, okolice zauszne i przewód słuchowy zewnętrzny, tułów – okolicę mostka i „rynnę łojotokową” na plecach. W fałdach i okolicach drażnionych może wystąpić śaczenie.

Dermatitis seborrhoica stanowi bardzo trudny problem terapeutyczny, ponieważ schorzenie ma przebieg przewlekły i nawrotowy, niekiedy wieloletni, a większość stosowanych preparatów przynosi tylko okresową poprawę. Dotyczy to szczególnie kortykosteroidów, które aplikowane miejscowo prowadzą szybko do remisji i są wygodne w użyciu, ale ich przewlekłe stosowanie powoduje objawy niepożądane. Z tego względu dąży się do ograniczenia ich używania i poszukuje innych metod terapii.

W leczeniu miejscowym zmian na skórze owłosionej głowy od dawna wykorzystuje się szampony zawierające ekonazol i ketokonazol. Leki te mają wysoki wskaźnik wyleczeń i są dobrze tolerowane przez pacjentów nawet przy długotrwałym podawaniu (Sei i wsp.1994). Wykazano także skuteczność terapii 1% roztworem terbinafiny (Faergemann i wsp.1996). W leczeniu zmian rumieniowo-złuszczających zlokalizowanych w obrębie twarzy stosowano 2% ketokonazol w kremie (Farr i Shuster 1984). Skuteczność terapii 2% ketokonazolem w kremie okazała się porównywalna ze stosowaniem 0,5 % hydrokortizonu w maści (Stratigos i wsp.1988). Podejmowano także próby leczenia łojotokowego zapalenia skóry doustnymi leka-

mi przeciwgrzybiczymi o działaniu ogólnym. Ford i wsp. (1982) zastosowali ketokonazol w dawce 200 mg. na dobę u 19 chorych na łojotokowe zapalenie skóry, uzyskując poprawę kliniczną u 14 pacjentów. Spośród pozostałych, u trzech chorych nastąpiło wyleczenie przy zastosowaniu wyższej dawki leku. Itrakonazol, jako pochodna azolowa trzeciej generacji, wykazuje silniejszą niż ketokonazol aktywność przeciwgrzybiczą, a znacznie mniejsze działanie toksyczne; stężenie terapeutyczne leku dłużej utrzymuje się w strukturach skeratynizowanych. Wielu autorów podkreśla możliwość jego zastosowania w przypadkach *dermatitis seborrhoica*, zwłaszcza przy dużej rozległości zmian skórnych. W badaniach Caputo i wsp. (2001) dwuletnią obserwacją objęto 160 pacjentów. Chorzy ci leczeni byli itrakonazolem w dawce 200 mg przez 7 dni. Oceny nasilenia zmian chorobowych dokonywano przed włączeniem terapii, a następnie po 7 i 30 dniach po leczeniu, biorąc pod uwagę następujące objawy: świąd skóry, uczucie pieczenia, rumień, złuszczenie naskórka i obecność łojotoku. Po 37 dniach od zakończenia kuracji stwierdzono zmniejszenie się świądu u 81,2% chorych, pieczenia skóry u 55,6%, rumienia u 73,7%, złuszczenia u 91,8%, oraz łojotoku u 66,8% badanych. Według badających doskonały efekt leczenia uzyskano w 34,3% przypadków, dobry w 40%, średni w 18%, zaś w 6,8% przypadków nie zaobserwowano poprawy. Ogółem leczenie oceniono jako skuteczne u 148 (92,5%) spośród 160 chorych. Wyleczenie mikologiczne uzyskano u 94 spośród 110 pacjentów. U 90 chorych w trakcie dwuletniej obserwacji nie stwierdzono nawrotów zmian skórnych.

Inną jednostką chorobową, w etiopatogenezie której odgrywają rolę grzyby z rodzaju *Malassezia* jest *Malassezia folliculitis*. Choroba ta dotyczy głównie młodych mężczyzn. Nasilone zmiany występują zwłaszcza u nosicieli wirusa HIV, chorych na AIDS i innych osób z upośledzoną odpornością. Na skórze pleców, rzadziej w okolicach łojotokowych twarzy pojawiają się wykwity podobne do występujących w trądziku pospolitym (*acne vulgaris*). Rozsiane jednopostaciowe zmiany są odporne na antybiotykoterapię. Mają postać grudek skupionych wokół mieszków włosowych, niekiedy ewoluują z nich krosty. Rozpoznanie można ustalić za pomocą biopsji, ponieważ liczne grzyby znajdują się w zmienionym zapalnie mieszkule włosowym i w tkance otaczającej (Back i wsp. 1985). W leczeniu miejscowym stosuje się pochodne azolowe – 1% ekonazol roztwór, 2% ketokonazol krem (Ford i wsp. 1982). Niektórzy autorzy uważają za słuszne jednoczesne przeprowadzenie kuracji doustnej ketokonazolem w dawce 200mg/dobę przez 4 tygodnie (Abdel-Razek i wsp. 1995). W przypadkach nawrotów zalecane jest włączenie leczenia ogólnego itrakonazolem. Według Yu i wsp. (1998) itrakonazol stosowany w dawce 200mg/dobę przez 7 dni jest lekiem z wyboru w przypadku zapalenia mieszków włosowych wywołanego przez *Malassezia*. Parsad i wsp. (1998) zastosowali itrakonazol w tym schemacie u 13 chorych ze zmianami skórnymi typowymi dla *Malassezia folliculitis*. Wyleczenie potwierdzone badaniem mikologicznym uzyskano w 85% przypadków.

Trądzik różowaty (*rosacea*) jest częstym schorzeniem, występującym między 20 a 50 rokiem życia, ze szczególnym nasileniem między 40 a 50 rokiem. Choroba ta dotyczy częściej kobiet, ma przebieg wieloletni, z okresami zaostrzeń w czasie miesiączek i w okresie menopauzy. Etiopatogeneza nie jest w pełni wyjaśniona. Czynniki usposabiającymi są zaburzenia naczynioruchowe związane z autonomicznym układem nerwowym, dysfunkcja przewodu pokarmowego związana często z infekcją *Helicobacter pylori* oraz zaburzenia wewnątrzwydzielnicze. W etiopatogenezie podejrzewa się udział nużeńca *Demodex folliculorum*. Rola pasożyta jest jednak przedmiotem kontrowersji, ponieważ *D. folliculorum* stanowi stały składnik ontocenozy mieszków włosowych okolic łojotokowych twarzy. Podejrzewa się, że w niektórych przypadkach rolę patogenetyczną odgrywają grzyby z rodzaju *Malassezia*. W przebiegu choroby wyróżnia się trzy fazy. W początkowym okresie zmiany mają postać rumienia, zaczerwienienie skóry twarzy jest przemijające (stadium rumieniowe). Następnie objawy naczyniowe utrwalają się w postaci teleangiektazji, a także pojawiają się wykwity grudkowo-krostkowe (stadium grudkowo-krostkowe). Występowanie grudek i krost świadczy o większym nasileniu choroby. Zmiany w tych przypadkach lokalizują się nie tylko w środkowych częściach twarzy, ale mogą zajmować szyję, okolice zauszne, okolice mostka oraz przedramiona. W około 10% przypadków występują powikłania oczne – zapalenie spojówek (*conjunctivitis*), brzegów powiek (*blepharitis*), ciała rzęskowego (*iridocyclitis*), rzadziej rogówki (*keratitis*). Przy dalszym nasileniu procesu mogą pojawiać się nacieki zapalne i guzki, oraz przerost tkanki łącznej, szczególnie w obrębie nosa (stadium przerostowe), prowadząc do powstania nosa guzowatego – *rhinophyma*. Ta ciężka postać stwierdzana jest prawie wyłącznie u mężczyzn. Zmiany przypominające trądzik różowaty w otoczeniu ust (*dermatitis perioralis*) mogą powstawać pod wpływem częstego stosowania miejscowego fluorowanych steroidów. Z tego względu stosowanie steroidów na twarz jest przeciwwskazane. Leczenie *rosacea* zależy od nasilenia miejscowego procesu chorobowego oraz od towarzyszących zaburzeń ogólnoustrojowych.

W związku z trudnościami terapeutycznymi oraz możliwym udziałem *Malassezia furfur* w patogenezie trądzika różowatego podejmowane są próby leczenia zarówno miejscowego jak i ogólnego preparatami przeciwgrzybiczymi. W leczeniu miejscowym stosowano 2% ketokonazol krem (Utas i Unver 1997), oraz 1% bifonazol krem uzyskując poprawę kliniczną bez nawrotów zmian po 3 miesiącach od zakończenia kuracji (Veraldi i Schianchi-Veraldi 1990). W badaniach przeprowadzonych u 53 pacjentów z *rosacea* porównywano skuteczność leczenia miejscowego 2% ketokonazolem kremem, terapii łączonej – miejscowej 2% ketokonazolem kremem i ketokonazolem podawanym doustnie w dawce 400 mg/dobę przez 2 tygodnie oraz samym ketokonazolem doustnie w dawce j.w.; skuteczność leczenia oceniono jako bardzo dobrą we wszystkich trzech grupach (Utas i Unver 1997). Niektórzy autorzy zalecają zastosowanie terapii pulsowej itrakonazolem w dawce

200 mg/dobę przez 7 dni (jeden lub dwa pulsje) w przypadkach opornych na leczenie antybiotykami przeciwbakteryjnymi i metronidazolem (Remling i wsp. 2000).

Atopowe zapalenie skóry (azs, *dermatitis atopica*) jest jedną z najczęstszych chorób skóry, dotyczącą według niektórych autorów nawet 20% populacji. Schorzenie to uwarunkowane jest genetycznie, rozpoczyna się zazwyczaj już w dzieciństwie. W patogenezie podkreśla się rolę procesów immunologicznych, obejmujących zarówno odpowiedź typu humoralnego jak i komórkowego, defekty odpowiedzi nieswoistej, zaburzenia aktywności komórek zapalnych. Najistotniejsze zaburzenia związane są z przewagą limfocytów pomocniczych Th2 w stosunku do Th1. Zwraca się też uwagę na znaczenie neuropeptydów w powstawaniu stanu zapalnego w skórze. Objawy atopowego zapalenia skóry są rozmaite i różnią się w zależności od wieku pacjenta. W okresie niemowlęcym – od 3. miesiąca do 2. roku życia zmiany grudkowo-pęcherzykowe na podłożu rumieniowym lokalizują się głównie na twarzy oraz powierzchniach wyprostnych kończyn. U dzieci do 10. roku życia wykwyty obecne na powierzchniach zgięciowych kończyn oraz na karku wykazują skłonność do lichenifikacji. U dorosłych lokalizacja zmian jest podobna, z częstym zajęciem grzbietów rąk i objawami przewlekłej lichenifikacji z obecnością swędzących grudek. Stałymi objawami atopowego zapalenia skóry są: świąd i przeczosa. W najcięższych przypadkach może dojść do zajęcia całej skóry (*erythrodermia*), powikłań w postaci objawów depresyjnych oraz zaćmy (*cataracta*). Sposób postępowania w atopowym zapaleniu skóry zależy od wieku pacjenta i rodzaju występujących objawów, jednakże ze względu na przewlekły, nawrotowy przebieg oraz wieloczynnikową etiopatogenezę leczenie stwarza wiele problemów.

Rola infekcji w zaostrzaniu się stanu skóry u chorych na azs była przedmiotem wielu badań. W literaturze istnieją doniesienia, że u niektórych pacjentów natychmiastową poprawę uzyskuje się dzięki włączeniu doustnej terapii lekami przeciwgrzybiczymi, co sugeruje korzystny wpływ zmniejszenia liczebności *M. furfur*, mogącego odgrywać rolę w zapoczątkowaniu i wzbudzaniu procesów immunologicznych w naskórku w mechanizmie superantygeny. Dane piśmiennictwa wskazują, że w ciężkich przypadkach zmian skórnych zajmujących twarz, szyję oraz ramiona, z obecnością *Malassezia* i wysokimi mianami przeciwciał przeciw antygenom grzyba, pulsowa terapia itrakonazolem jest szczególnie skuteczna (Sugai 1988, Hiruma 1995). Włączenie doustnego leczenia itrakonazolem pozwala także na zmniejszenie częstości aplikacji miejscowych preparatów kortykosteroidowych. Zalecane schematy leczenia (Hiruma 1995, Ikezawa i wsp. 1998) to podawanie itrakonazolu w dawce 200 mg raz lub dwa razy w tygodniu przez okres od jednego do trzech miesięcy, lub podawanie itrakonazolu w dawce 200 mg na dobę przez 7 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do 200 mg co drugi dzień, dwa razy w tygodniu aż do 200 mg/d jeden raz w tygodniu (sumarycznie lek podawany jest przez okres 4-8 tygodni).

Zapalenie krostkowe dłoni i stóp (*palmoplantar pustulosis*) – przewlekły idiopatyczny wysiew krostkowych wykwitów na dłoniach i podeszwach jest chorobą względnie częstą, występującą zwłaszcza u kobiet (stosunek 3:1) i zaczynającą się zwykle pomiędzy 20 a 60 rokiem życia. Układ zmian skórnych obejmujących dłonie i podeszwy jest zazwyczaj symetryczny, wykwity krostkowe pojawiają się na podłożu rumieniowo-złuszczającym; najczęściej współistnieją ze sobą wykwity na różnych etapach rozwoju – krosty, łuski oraz strupy. W przeciwieństwie do zmian łuszczycowych ogniska nie wykazują tendencji do przechodzenia na boczne powierzchnie stóp. W różnicowaniu z łuszczycą krostkową decydujące jest badanie histopatologiczne. Wiele danych przemawia za alergicznym tłem schorzenia, jako reakcji skórnej w odpowiedzi na ogniska infekcji. Opisano różną lokalizację ognisk zapalnych towarzyszących pustulozie dłoni i stóp. W literaturze spotyka się jednak odmienny pogląd, istnieje kontrowersja dotycząca związku *pustulosis palmoplantaris* z odmianą krostkową łuszczycy dłoni i stóp. Opisano również związek choroby zarówno z nadczynnością, jak i niedoczynnością tarczycy. Doniesienia o korzystnym wpływie doustnych leków przeciwgrzybiczych dotyczą przypadków pustulozy o podłożu niebakteryjnym (*amicrobial palmoplantar pustulosis*).

Mihara i wsp. (1998a, b) obserwowali poprawę kliniczną – znikanie krost oraz zmniejszenie się rumienia po 2-4 tygodniach leczenia ogólnego itrakonazolem u 7 pacjentów objętych obserwacją przez okres do 2 lat. Początkowa dawka 100 mg dziennie była zredukowana do 50 mg na dobę, chorzy kontynuowali leczenie aż do uzyskania stabilnej poprawy – całkowitego ustąpienia zmian. U dwóch pacjentów, oprócz wyleczenia zmian na skórze, uzyskano prawidłowy odrost płytek paznokciowych. Autorzy uważają, że pozytywny wynik terapii itrakonazolem jest związany ze zdolnością do hamowania aktywności neutrofilii i produkcji prozapalnych cytokin, zwłaszcza interleukiny 8, przez keratynocyty.

Wyniki te potwierdzają badania Mascaro (personal communication), w których stosowano leczenie itrakonazolem w dawce 200 mg dziennie przez 14 dni, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg 2 razy w tygodniu.

Istnieją pojedyncze doniesienia o próbach zastosowania itrakonazolu także w przypadkach łuszczycy na skórze owłosionej głowy, szczególnie w zmianach z odczynem zapalnym, dotyczących okolic łojotokowych z obecnością *Malassezia furfur*. Itrakonazol podawany był u tych chorych przez 6 tygodni w dawce 100 mg dziennie z dobrym efektem (Faergemann 1985). Podejmowano także próby leczenia itrakonazolem zmian o tym charakterze u pacjentów HIV-dodatnich, u których potwierdzono badaniem mikologicznym obecność *Malassezia*, stosując ten lek w dawce 200 mg przez 15 dni (Caputo i Barbareschi 2002).

Także w przypadkach liszaja płaskiego (*lichen planus*), nie reagujących na inne metody leczenia, niektórzy autorzy sugerują włączenie doustnych leków przeciwgrzybiczych, chociaż skuteczność takiej terapii jest przedmiotem kontrowersji. Pierwsze próby doustnej terapii gryzeofulwiną podejmowano w latach 70. uzysku-

jąc dobre wyniki (Seghal i wsp. 1972). W badaniach Massy i wsp. (1981) leczenie gryzeofulwiną okazało się skuteczne tylko u 3 z 15 pacjentów. Podobnie inni autorzy donoszą o niskiej skuteczności gryzeofulwiny w liszaju (Bagan i wsp. 1985). Libow i Coots (1998) zastosowali leczenie itrakonazolem u 6 chorych na *lichen planus* z dobrym wynikiem.

Poza wymienionymi jednostkami chorobowymi leki przeciwgrzybicze znajdują zastosowanie w leczeniu niektórych chorób pasożytniczych, między innymi leiszmaniozy. Leiszmanioza, w której obrazie klinicznym często obserwuje się zmiany skórne, występuje w większości krajów o klimacie tropikalnym. Chorobę cechuje szerokie spektrum objawów klinicznych, a przebieg zarażenia zależy od stanu układu odpornościowego organizmu człowieka oraz od gatunku pasożyta. W skórnej postaci tej choroby w organizmie żywiciela wytwarza się wysoce swoista odpowiedź komórkowa, która zapewnia utrzymującą się przez całe życie odporność w stosunku do danego gatunku pasożyta. Ta postać kliniczna wywoływana jest w zależności od regionu przez różne gatunki *Leishmania*, m.in. przez *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana* i *L. brasiliensis*.

W leiszmaniozie trzewnej której czynnikiem etiologicznym jest *L. donovani*, a także *L. infantum* oraz *L. chagasi* brakuje dowodów na istnienie efektywnej odpowiedzi immunologicznej. W postaciach pośrednich choroby, do których zalicza się leiszmaniozę śluzówkowo-skórną i rozsianą leiszmaniozę skórną, ma miejsce intensywna reakcja zapalna, natomiast pasożyty namnażają się tylko miejscowo, nie dochodzi do parazytemii i uogólnienia infekcji. Postacie te wywoływać mogą *L. aethiopica*, *L. brasiliensis*, *L. mexicana*, *L. tropica*, *L. chagasi*, *L. donovani*, *L. infantum*. W rozmaitych strefach geograficznych i klimatycznych te same gatunki pasożyta mogą powodować zupełnie odmienny klinicznie przebieg zarażenia. Podejmowano próby leczenia leiszmaniozy skórnej miejscowymi preparatami przeciwgrzybiczymi. W badaniach Larbi i wsp. (1995) przeprowadzonych u 54 pacjentów ze 151 zmianami skórnymi 1% klotrimazol krem stosowany przez 30 dni okazał się bardziej skuteczny od 2% mikonazolu. Podstawowym preparatem stosowanym doustnie w leczeniu leiszmaniozy skórnej jest amfoterycyna B, zalecana szczególnie w leiszmaniozie skóry i błon śluzowych oraz w postaci uogólnionej lub wieloogniskowej. Także itrakonazol i ketokonazol wykazują działanie przeciwko niektórym gatunkom *Leishmania*. Leki te są często stosowane z uwagi na mniejszą toksyczność i wygodną doustną drogę podawania. Jednakże ich skuteczność jest różnie oceniana, głównie ze względu na fakt, że wiele postaci choroby ma przebieg samoograniczający się. W badaniach Amato i wsp. (2000) itrakonazol stosowany w dawce 4 mg/kg na dobę (do maksymalnej dawki 400 mg na dobę) przez 6 tygodni okazał się skuteczny w leczeniu postaci śluzówkowo-skórnej u 6 z 10 pacjentów; podobnie inni autorzy oceniają korzystnie działanie tego leku w leiszmaniozie skórnej spowodowanej przez *Leishmania tropica* (Albanese i wsp. 1989, Dogra i wsp. 1990). W leczeniu ogólnym leiszmaniozy skórnej podawano chorym ketokonazol

w dawce 200 mg na dobę przez 30 dni i leczenie to okazało się skuteczne u 23 pacjentów (Norton i wsp.1992).

Jak wynika z obszernego przeglądu literatury preparaty o działaniu przeciwgrzybiczym mogą stanowić interesującą alternatywę w terapii chorób skóry, w których dotychczasowe metody leczenia nie dały zadowalających wyników.

LITERATURA

- Abdel-Razek M., Fadaly G., Abdel-Raheim M., al-Morsy F. 1995. Pityrosporum (Malassezia) folliculitis in Saudi Arabia – diagnosis and therapeutic trials. *Clinical and Experimental Dermatology* 20: 406-409.
- Albanese G., Giorgetti P., Santagostino L., Crippa D., Sala G. 1989. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with itraconazole. *Archives of Dermatology* 125: 1540-1542.
- Amato V.S., Padilha A.R., Nicodemo A.C., Duarte M.I., Valentini M., Uip D.E., Boulos M., Neto V.A. 2000. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *International Journal of Infectious Diseases* 4: 153-157.
- Back O., Faergemann J., Hornqvist R. 1985. Pityrosporum folliculitis: a common disease of the young and middle aged. *Journal of the American Academy of Dermatology* 12: 56-61.
- Bagan J.V., Silvestre F.J., Mestre S., Gisbert C., Bermejo A., Agramunt J. 1985. Treatment of lichen planus with griseofulvin: report of seven cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 60: 608-610.
- Caputo R., Bardareschi M. 2002. Psoriasis and sebopsoriasis. In: *New Horizons in Mycology* (Eds. Pensiero Scientifico Publishers): 47.
- Caputo R., Restano L., Barbareschi M., Cambiaghi S., Gelmetti C. 2001. Oral treatment of seborrhoeic dermatitis with itraconazole: follow up after two years. American Academy of Dermatology, Washington. Book of abstracts: Poster 315.
- Dogra J., Aneja N., Lal B.B., Mishra S.N. 1990. Cutaneous leishmaniasis in India. Clinical experience with itraconazole. *International Journal of Dermatology* 29: 661- 662.
- Faergemann J. 1985. Treatment of sebopsoriasis with itraconazole. *Mycosen* 28: 612-618.
- Faergemann J., Jones T.C., Hettler D., Loria Y. 1996. *Pityrosporum ovale* (Malassezia furfur) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *British Journal of Dermatology* 134 (Suppl.46): 12-15.
- Farr P.M., Shuster S. 1984. Treatment of seborrhoeic dermatitis with topical ketoconazole. *Lancet* 2: 1271-1272.
- Ford G.P., Farr P.M., Ive F.A., Shuster S. 1984. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 3: 603-607.
- Ford G.P., Ive F.A., Midgley G. 1982. Pityrosporum folliculitis and ketoconazole. *British Journal of Dermatology* 109: 691-695.
- Hiruma S. 1995. Treatment of face lesions in adult atopic dermatitis with oral antifungal itraconazole. Japanese Society for Medical Mycology, Tokyo. Book of abstracts: Poster 74.
- Ikezawa Y., Ohnuma S., Ogawa A. Daimon M. 1998. Evaluation of oral therapy with antifungal drugs on refractory atopic dermatitis. *Japanese Journal of Pediatric Dermatology* 17: 121-130.
- Larbi E.B., al-Khawajah A., al-Gindan Y., Jain S., Abahusain A., al-Zayer A. 1995. A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52: 166-8.
- Libow L.F., Coots N.V. 1998. Treatment of lichen planus and lichen nitidus with itraconazole: reports of six patients. *Cutis* 62: 247-248.

- Massa M.C., Rogers R.S. 1981. Griseofulvin therapy in lichen planus. *Acta Dermatologica et Venereologica* 61: 547-550.
- Mihara M., Hagari Y., Morimura T., Nakayama H., Isihara M., Aki T., Inoue T. 1998a. Itraconazole as a new treatment for pustulosis palmaris et plantaris. *Archives of Dermatology* 134: 639-640.
- Mihara M., Hagari Y., Morimura T., Nakayama H., Isihara M., Aki T., Inoue T. 1998b. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with itraconazole. *Japanese Journal of Dermatology* 108: 139-145.
- Norton S.A., Frankenburg S., Klaus S.N. 1992. Cutaneous leishmaniasis acquired during military service in the Middle East. *Archives of Dermatology* 128: 83-87.
- Parsad D., Saini R., Negi K.S. 1998. Short term treatment of pityrosporum folliculitis: a double blind placebo controlled study. *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology* 11: 188-190.
- Remling R., Schnopp C., Weigl L., Ring J., Abeck D. 2000. Short term itraconazole therapy in severe cases of perioral dermatitis and rosacea. European Academy of Dermatology and Venereology, Geneva. Book of abstracts: Poster 53.
- Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G. 1998. Eczema, lichenification and prurigo. In: *Textbook of Dermatology* (Eds. R. H. Champion, J. L. Burton, D. A. Burns, S. M. Breathnach), Blackwell Science: 644.
- Seghal V.N., Abraham G.J.S., Malik G.B. 1972. Griseofulvin therapy in lichen planus: a double blind controlled trial. *British Journal of Dermatology* 87: 383-385.
- Sei Y., Hamaguchi T., Ninomiya J., Nakabayashi A., Takiuchi J. 1994. Seborrhoeic dermatitis treatment with antimycotic agents. *Journal of Dermatology* 21: 334-340.
- Stratigos J.D., Antoniou C., Katsambas A., Bohler K., Fritsch P., Schmoltz A., Michaelidis D., De Beule K. 1988. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A double-blind comparative study. *Journal of American Academy of Dermatology* 19: 850-853.
- Sugai T. 1988. Treatment with oral antimycotic drugs in patients with dermatoses strongly positive to intradermal injection of candida albicans antigen. *Skin research* 40: 316-320.
- Utas S., Unver U. 1997. Treatment of rosacea with ketoconazole. *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology* 8: 69-70.
- Veraldi S., Schianchi-Veraldi R. 1990. Treatment of rosacea with bifonazole cream: a preliminary report. *Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale* 44: 169-171.
- Watanabe S., Kano R., Sato H., Nakamura Y., Hasegawa A. 2001. The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 116: 769-773.
- Yu H.J., Lee S.K., Son S.J., Kim Y.S., Yang H.Y., Kim J.H. 1998. Steroid acne vs Pityrosporum folliculitis: the incidence of *Pityrosporum ovale* and the effect of antifungal drugs in steroid acne. *International Journal of Dermatology* 37: 772-777.