

Farmakoterapia klotrimazolem

Clotrimazole pharmacotherapy

dr n. med. Robert Kuthan^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF TEXT www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 03.12.2014

Słowa kluczowe: azole, klotrimazol, zakażenia grzybicze, leczenie.

Streszczenie: Klotrimazol to syntetyczna pochodna imidazolu. Lek wykazuje szeroki zakres aktywności przeciw grzybom jednokomórkowym, dermatofitom, grzybom pleśniowym oraz dimorficznym. W Polsce lek jest dostępny w postaci tabletek dopochwowych, kremów i innych formułacji do stosowania na skórę. W artykule opisano właściwości leku oraz jego zastosowanie w leczeniu grzybiczych zakażeń narządów płciowych, narządu słuchu i skóry. Przedstawiono także nowe potencjalne zastosowania klotrimazolu w leczeniu malarii, anemii sierpowatej oraz chorób nowotworowych.

Key words: azoles, clotrimazole, fungal infections, treatment.

Abstract: Clotrimazole is a synthetic imidazole derivative. The drug has a wide range of activity against unicellular fungi, dermatophytes, moulds and dimorphic fungi. In Poland the drug is available in the form of vaginal tablets, creams and other formulas to be applied on the skin. In this article the properties of the drug and its use in the treatment of fungal infections of the genital organ, skin and otomycosis are described. In addition, new potential applications of clotrimazole in the treatment of malaria, sickle cell disease and cancers are presented.

Wprowadzenie

Zakażenia grzybicze występują powszechnie w społeczeństwie, a szczególnie często dotyczą osób o obniżonej odporności lub z zaburzeniami składu naturalnej mikroflory. Do najczęstszych zakażeń grzybiczych, z którymi pacjenci zgłaszają się do lekarza, należy kandydoza narządów płciowych oraz grzybica skóry.

Lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu obu tych zakażeń są *pochodne imidazolowe*, które dostępne są na rynku zarówno w postaci doustnej, jak i miejscowej.

KLOTRIMAZOL

Klotrimazol jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych, miejscowych, imidazolowych leków przeciwgrzybiczych. Wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu kandydozy pochwy

i sromu, kandydozy ucha oraz dermatofitoz. Coraz częściej dyskutuje się także o innych potencjalnych właściwościach klotrimazolu, takich jak działanie przeciwnowotworowe i przeciwmalaryczne.

CHARAKTERYSTYKA KLOTRIMAZOLU

Klotrimazol(1-(2-chlorofenylo)difenylometrylo)-1H-imidazol) to syntetyczna pochodna imidazolu, wykazująca szeroki zakres aktywności przeciw grzybom, m.in. jednokomórkowym z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, dermatofitom (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*), a także grzybom dimorficznym (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*).

Klotrimazol wykazuje – zależne od dawki – działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne, po-

przez hamowanie aktywności 14- α -demetylasy lanosterolu, enzymu występującego na szlaku biosyntezy ergosterolu niezbędnego do budowy błony komórkowej grzyba, co prowadzi do zaburzenia jej funkcji poprzez wzrost przepuszczalności i lizy komórki. Hamuje także syntezę kwasów nukleinowych i polisacharydów.

POSTACIE LEKU

Klotrimazol dostępny jest w Polsce w następujących formach:

- płyn do stosowania na skórę (10 mg/ml)
- krem (10 mg/g)
- tabletki dopochwowe (100 mg i 500 mg)
- pasta na skórę (10 mg/g)

a także jako preparaty złożone:

- krem 10 mg/g klotrimazolu z 2,5 mg diizetionianu heksamidyny
- krem 10 mg/g klotrimazolu z 0,5 mg beta-metazonu [1].

WCHŁANIANIE, METABOLIZM

I ELIMINACJA KLOTRIMAZOLU

Klotrimazol podany dopochwowo wchłania się w niewielkim odsetku (3-10%). Ok. 50% wchłoniętej dawki ulega wiązaniu z albuminami. Klotrimazol podlega głównie metabolizmowi wątrobowemu i ulega przekształceniu w nieczynny metabolit 2-chlorofenilo-4-hydroksyfenilo-fenylometanu.

Po podaniu *per os* ok. 10% leku jest wydalane z moczem w pierwszej dobie, a w kolejnych 6 dniach nawet 25% ulega eliminacji przez nerki; ok. 1% leku jest wydalane z organizmu w postaci niezmienionej [2].

OGRANICZENIA ZASTOSOWANIA I INTERAKCJE

Z LEKAMI

Lek stosowany miejscowo w leczeniu zakażeń narządów płciowych może powodować uszkodzenie produktów antykoncepcyjnych wykonanych z lateksu. Dlatego też w okresie

leczenia klotrimazolem i przynajmniej 5 dni po jego zakończeniu pacjentki powinny używać innych środków antykoncepcyjnych.

U pacjentek przyjmujących takrolimus doustnie jednocześnie z klotrimazolem w postaci tabletek dopochwowych może dochodzić do wzrostu stężenia leku immunosupresyjnego, tym samym należy obserwować, czy nie wystąpiły objawy jego przedawkowania i w razie takiego podejrzenia oznaczyć poziom takrolimusu w osoczu.

Nie ma dostępnych danych wskazujących na wpływ klotrimazolu na rozwój płodu i przebieg ciąży, jednakże przed zastosowaniem leku u kobiety w ciąży należy rozważyć, czy korzyść dla matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla płodu.

Podobną ocenę ryzyka należy przeprowadzić w przypadku kobiet karmiących piersią.

WSKAZANIA DO LECZENIA

OTOMYKOZA

Grzybicze zapalenie ucha zewnętrznego oraz nawrotowe wysiękowe zapalenie ucha środkowego może być wywołane nie tylko przez bakterie, ale także przez grzyby. Zakażenie charakteryzuje się występowaniem niespecyficznych dolegliwości bólowych, pieczeniem, obecnością wydzieliny, osłabieniem lub utratą słuchu. Schorzenie to częściej występuje w klimacie tropikalnym niż umiarkowanym i dotyczy częściej osób dorosłych niż dzieci i młodzieży. U osób immunokompetentnych zakażenia wywoływane są częściej przez grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, zaś u pacjentów z niedoborami odporności czynnikiem etiologicznym najczęściej jest *C. albicans* [3]. Główne przyczyny niedoborów odporności predysponujące do wystąpienia otomykozy to cukrzyca i zakażenie wirusem HIV. U chorych o obniżonej odporności ponad 4-krotnie częściej dochodzi do obustronnego zakażenia ucha w stosunku do osób immunokompetentnych [4].

Badania przeprowadzone w Turcji i Indiach wykazały wysoką (> 94% i 90%) skuteczność w leczeniu tego schorzenia za pomocą klotrimazolu [3,5].

Pomimo wysokiej skuteczności leku może się zdarzyć, że pacjent nie przyjmuje go zgodnie z zaleceniami z powodu bólu podczas aplikacji preparatu. Choć przypadki takie są raczej odosobnione, to jeśli pacjent w trakcie terapii odczuwa dolegliwości bólowe związane z zastosowaniem leku, należy rozważyć wybór leku analgetycznego aplikowanego do ucha przed podaniem klotrimazolu [6].

KANDYDOZA POCHWY I SROMU

Najpowszechniej występującym zakażeniem grzybiczym wśród kobiet jest kandydoza pochwy i sromu (ang. *vulvovaginal candidosis* – VVC). To choroba występująca co najmniej raz w życiu u ok. 75% kobiet, z czego u ok. 5% z nich dochodzi do rozwoju zakażenia nawrotowego, tzn. więcej niż 4 objawowych zakażeń w ciągu roku. VVC jest zakażeniem charakterystycznym dla kobiet w wieku rozrodczym, w szczególności dla kobiet ciężarnych, u których występuje fizjologiczny stan immunotolerancji, a także dochodzi do zmian w nabłonku pochwy pod wpływem progesteronu. Następuje rozpułchnienie śluzówki oraz wzrost zawartości glikogenu w komórkach, co sprzyja rozwojowi drożdżaków.

Do czynników ryzyka VVC zalicza się także wszelkie stany powodujące zaburzenie składu flory fizjologicznej pochwy, takie jak długotrwała antybiotykoterapia, niedostateczna higiena okolic anogenitalnych, a także choroby ogólnoustrojowe – cukrzyca, zaburzenia endokrynne, immunologiczne.

Ocenia się, że kolonizacja pochwy bądź sromu przez grzyby z rodzaju *Candida* dotyczy od 5 do 80% zdrowych kobiet. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym, odpowiadającym

za ok. 80-90% VVC jest *C. albicans*. Pozostałe 15-20% zachorowań wywoływanych jest przez drożdżaki inne niż *C. albicans* (*Candida non-albicans*) tj.: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. stellatoidea*, *C. famata*, *C. kefyr*. Ocenia się, iż grzyby należące do *Candida non-albicans* znacznie częściej są przyczyną nawrotowego VVC (rVVC) – odpowiadają wówczas za 20-30% przypadków choroby [7]. Jest to najprawdopodobniej wynik większej oporności tej grupy drożdżaków na powszechnie stosowane leki przeciwgrzybicze.

Najczęściej występującymi objawami VVC są świąd, pieczenie i bolesność sromu oraz upławy o nieprzyjemnym zapachu. Dolegliwości nasilają się na ogół pod wpływem wzrostu temperatury, co powoduje, że pacjentka zgłasza pogorszenie objawów w godzinach nocnych, po kąpielach. Na powierzchni narządów płciowych może pojawić się rumień, obrzęk bądź białawy nalot. VVC jest zazwyczaj zakażeniem endogennym drożdżakami pochodzącymi z końcowego odcinka przewodu pokarmowego, które początkowo powodują kolonizację okolic anogenitalnych, a następnie prowadzą do rozwoju zakażenia.

W związku z tym przed przystąpieniem do leczenia rVVC zalecane jest wykonanie badania mykologicznego oraz ocena biocenozy pochwy. W leczeniu VVC zastosowanie znajdują liczne leki o działaniu miejscowym, a także doustne leki ogólnoustrojowe. Najpowszechniej stosowaną grupą leków są preparaty azolowe, które dostępne są do stosowania zarówno miejscowego, jak i ogólnego.

Preparaty miejscowe, pochodne azolowe do leczenia CVV, zalecane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne przedstawia tab. 1.

Leki doustne, wskazane do leczenia VVC to: *flukonazol*, *itronazol*, *nystatyna*, *posakonazol*, *worikonazol* [8].

Należy zaznaczyć, że u kobiety w ciąży oraz w okresie laktacji przeciwwskazane jest leczenie ogólnoustrojowe preparatami doustnymi, ze względu na toksyczny wpływ leków przeciwmykotycznych na rozwój płodu, a także na możliwości przechodzenia do pokarmu kobiecego. Z tego względu kobiety w ciąży oraz w okresie połogu powinny stosować azolowe preparaty miejscowe, które nie wykazują działania teratogennego.

Spośród leków azolowych wysoką skutecznością w leczeniu VVC charakteryzuje się klotrimazol, którego działanie antymikotyczne w stosunku do *C. albicans* jest zbliżone do ketokonazolu i ekonazolu. Oprócz tego szczepy *C. albicans* odporne są na nystatynę, a w większości przypadków wrażliwe na klotrimazol.

Klotrimazol jest także szeroko stosowany w leczeniu rVVC, szczególnie w leczeniu podtrzymującym, w przypadku którego Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca stosowanie klotrimazolu w postaci tabletek dopochwowych 100 mg dwa razy w tygodniu lub 500 mg raz w tygodniu.

DROŹDZAKOWE ZAPALENIA ŻOŁĘDZI

I NAPLETKA PRĄCIA

Drożdżakowe zapalenia żołądki i napletka prącia (*candidabalanitis*) jest zakażeniem grzy-

biczym męskich narządów płciowych, które występuje 10-krotnie rzadziej niż VVC [9]. Do najczęstszych objawów *candidabalanitis* zalicza się świąd, pieczenie i bolesność prącia. Na powierzchni prącia dochodzi do powstania owrzodzeń, grudek bądź białawych nalotów, które mogą dotyczyć także worka mosznowego. Do czynników ryzyka *candidabalanitis* zalicza się zaburzenia immunologiczne, cukrzycę, niedostateczną higienę oraz stulejkę. Zaobserwowano, iż znacznie rzadziej dochodzi do rozwoju *candidabalanitis* u mężczyzny po zabiegu obrzezania [10,11].

W leczeniu *candidabalanitis* zalecane jest stosowanie miejscowych leków przeciwgrzybiczych, a tylko w ciężkich przypadkach rekomendowane jest doustne podanie flukonazolu w dawce 150 mg. Z preparatów miejscowych lekiem o szerokiej dostępności, zalecanym w leczeniu *candidabalanitis* jest klotrimazol w postaci 1% kremu, stosowany 2 razy dziennie do momentu ustąpienia dolegliwości. Spośród pozostałych leków miejscowych można wymienić mikonazol oraz nystatynę [12].

GRZYBICE POWIERZCHOWNE

Grzybica stóp (*tinea pedis*) jest to zakażenie dotyczące podeszwy stóp oraz okolic międzypalcowych.

Pochodne azolowe rekomendowane do leczenia kandydozy pochwy i sromu

Tabela 1

Substancja czynna	Postać leku (zawartość leku)	Dawkowanie
Klotrimazol	krem (1%)	1 x 5 g na dobę przez 7-14 dni
Klotrimazol	tabletki dopochwowe (100 mg)	1 x na dobę przez 7 dni
Klotrimazol	tabletki dopochwowe (100 mg)	2 x na dobę przez 3 dni
Ekonazol	krem dopochwowy (10 mg/g)	14 dni
Ekonazol	globulki dopochwowe (50 mg)	1 x na dobę przez 15 dni
Ekonazol	globulki dopochwowe (150 mg)	1 x na dobę przez 3 dni
Mikonazol	krem (2%)	1 x 5 g na dobę przez 7 dni
Mikonazol	globulki dopochwowe 100 mg	1 x na dobę przez 7 dni
Mikonazol	globulki dopochwowe 200 mg	1 x na dobę przez 3 dni
Mikonazol	globulki dopochwowe 1200 mg	jednorazowo
Butakonazol	2% krem	1 x 5 g na dobę przez 1 lub 3 dni

Do najczęstszych czynników etiologicznych wywołujących zakażenie zalicza się: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* oraz *Epidermophyton floccosum*. Zazwyczaj do zakażenia dochodzi poprzez obuwie bądź bezpośredni kontakt stóp z wilgotną posadzką. Szczególnie narażone na rozwój grzybicy stóp są osoby pracujące w wilgotnych i ciepłych pomieszczeniach, noszące nieprzepuszczające powietrza obuwie, np. kalosze. Ze względu na częste występowanie tego zakażenia u sportowców zwane jest ono niekiedy „stopą atlety”.

Najczęstszą zgłaszaną przez pacjentów dolegliwością jest świąd, pieczenie lub ból stóp, natomiast do głównych objawów przedmiotowych grzybicy stóp zalicza się: zmiany rumieniowo-złuszczające, pęcherzykowe lub wysiękowe na powierzchni stóp, nadmierne rogowacenie i łuszczenie się skóry w okolicy zmian. W większości przypadków grzybicy stóp wystarczające jest leczenie powierzchniowe preparatami miejscowymi przeciwgrzybiczymi w postaci kremów, maści, sprayu bądź proszku.

Do najpowszechniej stosowanych leków zaliczamy pochodne imidazolowe – klotrimazol, ketokonazol, ekonazol oraz terbinafinę, nystatynę i cyklopiroks [13]. Wykazano, iż miejscowe stosowanie klotrimazolu w postaci 1% maści 2 razy na dobę jest tak samo skuteczne jak doustne terapia flukonazolem 150 mg raz w tygodniu w leczeniu nie tylko grzybicy stóp, ale także grzybicy pachwin oraz skóry gładkiej. Nie odnotowano różnic statystycznych pomiędzy tymi formami leczenia zarówno w skuteczności eradykacji pierwotnego czynnika etiologicznego, jak i w profilu bezpieczeństwa – oba leki były dobrze tolerowane [14].

NOWE ZASTOSOWANIE KLOTRIMAZOLU

MALARIA

W ostatnich latach opisano właściwości przeciwmalaryczne klotrimazolu, który szybko i sku-

tecznie hamuje wzrost zarodźców *Plasmodium falciparum*. Stężenie klotrimazolu powyżej 2 μM hamuje replikację zarodźca malarii już w czasie pojedynczego cyklu wewnątrzerytrocytarnego. Ponadto po 24-godzinnej ekspozycji na stężenie klotrimazolu wynoszące 2,5 μM dochodzi do całkowitej eliminacji pasożytów. Krótki okres półtrwania leku oraz jego dobra tolerancja sugerują potencjalną możliwość wykorzystania klotrimazolu w krótkich kursach leczenia malarii. Ze względu na wciąż narastającą oporność zarodźców malarii na powszechnie stosowane leczenie, klotrimazol jako cząsteczka o całkowicie innej budowie może stanowić istotny punkt zwrotny w leczeniu zimnicy [15].

ANEMIA SIERPOWATA

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem klotrimazolu jest leczenie pacjentów z anemią sierpowatą. In vitro wykazano, iż za powstawanie sierpowatego kształtu erytrocytów odpowiedzialny jest proces patologicznej dehydratacji krwinek, który wywoływany jest przez aktywowane wapniem kanały potasowe (kanały Gardosa). Klotrimazol jest specyficznym inhibitorem kanałów Gardosa, dlatego podjęto próbę zastosowanie leku in vivo. Po podaniu dawki 20 mg klotrimazolu/kg/dobę uzyskano wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów potasowych, a tym samym zmniejszenie odwodnienia erytrocytów, co doprowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny [16].

PRÓBY STOSOWANIA W ONKOLOGII

Obecnie prowadzone są także liczne badania nad wykorzystaniem klotrimazolu w leczeniu przeciwnowotworowym. Wykazano, iż hamuje on proces glikolizy w komórkach raka sutka, raka płuca oraz gruczolakoraka jelita grubego, nie wpływając jednocześnie na metabolizm zdrowych tkanek [17,18].

Podsumowanie

Klotrimazol jest lekiem antymikotycznym, znany od lat 70. XX w., jednak w dalszym ciągu wykazującym wysoką skuteczność w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Spektrum aktywności klotrimazolu obejmuje grzyby jednokomórkowe, dermatofity, grzyby pleśniowe oraz dimorficzne, co powoduje, iż lek ten może być stosowany zarówno w leczeniu kandydoz, jak i grzybic powierzchniowych.

W ostatnim czasie prowadzone są liczne badania kliniczne nad innymi niż przeciwgrzybicze właściwościami klotrimazolu, m.in. w terapiach przeciwnowotworowych, przeciwmalarycznych oraz w leczeniu niedokrwiłości sierpowatej.

Piśmiennictwo:

1. Pharmindex. <http://pharmindex.pl>
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego ClotrimazolomGSK.
3. Viswanatha B, Sumatha D, Vijayashree MS. Ootomycosis in immunocompetent and immunocompromised patients: comparative study and literature review. *Ear Nose Throat J* 2012; 91(3): 114-121.
4. Satish HS, Viswanatha B, Manjuladevi M. A Clinical Study of Ootomycosis. *IOSR J Dental Med Sci* 2013; 5(2): 57-62.
5. Khan F, Muhammad R, Khan MR. i wsp. Efficacy of topical clotrimazole in treatment of ootomycosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2013; 25(1-2): 78-80.
6. Kolling WM., McPherson TB, McJunkin JL. The use of extemporaneously compounded 1% tetracaine to improve adherence with clotrimazole 1% topical solution in the treatment of ear infection: a case report. *Am J Otolaryngol* 2013; 34(6): 757-758.
7. Kuthan R. Kandydoza pochwy i sromu. *Lek w Polsce* 2014; 4: 32-41.
8. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu, *Ginekol Pol* 2011; 82: 869-873.
9. Maysers P, Hort W, Pflieger-Bruss S.: Anogenitale Pilzkrankungen, *Hautarzt* 2005; 56(6): 531-539.
10. Rodin P, Kolotar B. Carriage of yeasts on the penis, *Br Med J* 1976; 1, 6018, 123-24.
11. Fakjian N, Hunter S., Cole GW i wsp. An argument for circumcision reversion of balanitis in the adult, *Arch Dermatol* 1990; 126(8): 1046-1047.
12. Edwards SK, Bunker C, Ziller F i wsp. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis, *Int J STD AIDS* 2014; 25, 615-626.
13. Porche D. Tinea pedis: a common male foot problem. *J Nurse Prac* 2006; 2(3): 152-153.
14. Crevits B, Picoto A, Staberg B i wsp. Comparison of efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidiasis. *Curr Ther Res* 1998; 59 (7): 503-510.
15. Borhade V, Pathak S, Sharma S i wsp. Clotrimazole nanoemulsion for malaria chemotherapy. Part II: Stability assessment, in vivo pharmacodynamic evaluations and toxicological studies. *Int J Pharm* 2012; 431 (1-2): 149-160.
16. Brugnara C, Gee B, Armsby CC i wsp. Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* 1996; 97(5): 1227-1234.
17. Penso J, Beitner R. Detachment of glycolytic enzymes from cytoskeleton of Lewis lung carcinoma and colon adenocarcinoma cells induced by clotrimazole and its correlation to cell viability and morphology. *Mol Genet Metabol* 2002; 76(3): 181-188.
18. Coelho RG, Calaça Ide C, Celestrini Dde M i wsp. Clotrimazole disrupts glycolysis in human breast cancer without affecting non-tumoral tissues. *Mol Gen Metabol* 2011; 103(4): 394-398.

dr n. med. Robert Kuthan
rkuthan@yahoo.com