

Terapeutické využití specifických antimykotik

PharmDr. Petr Horák

Nemocniční lékárna FN Motol a Katedra lékárenství IPVZ, Praha

Během posledních dekád narůstá incidence především systémových mykotických onemocnění. Souvisí to jak s rozvojem pandemie HIV/AIDS, tak i s rozvojem léčby řady onemocnění s postižením imunitního systému. Proto byla v posledních letech do praxe uvedena řada nových léčiv a lékových skupin, případně byly přehodnoceny způsoby aplikace a indikace u léčiv již dříve zavedených. Rovněž na poli léčby topických mykotických onemocnění došlo k zavedení nových postupů a také jim je věnován tento článek.

Klíčová slova: antimykotika, systémové mykózy, topické mykózy, plísňe, kvasinky.

Clinical use of specific antifungals

The incidence of systemic fungal infections especially has been growing in last decades. It is related to the expansion of HIV/AIDS pandemic and also to the development of therapy of many diseases that affect immunity. It has resulted in the development of new drugs and new therapeutic classes, or changes in the administration and indications of formerly known drugs. Moreover, new therapeutic approaches have also been employed in the therapy of topical mycoses, and this article is devoted to them, too.

Key words: antifungals, systemic mycosis, topical mycosis, molds, candidas.

Pediatr. praxi 2011; 12(4): 242–246

Antimykotika představují lékovou skupinu s neustále narůstajícím významem. Zejména v oblasti systémových mykotických onemocnění došlo k dramatickému nárůstu počtu nemocných za posledních 20 let, přičemž historie této lékové skupiny je asi 60 let dlouhá (1). Léčiva na léčbu mykóz lokálních se používají odedávna, ve 20. století ovšem došlo teprve k rozvoji antifungálních léčiv se specifickým působením.

Léková skupina antimykotik je co do absolutního počtu léčiv i jednotlivých skupin členěných podle mechanismu účinku podstatně chudší než skupina antibiotik. Na tom se podílí kromě kratšího času intenzivního výzkumu na poli antimykotik i fakt, že organizmus houby je eukaryotní a nalezení klíčové cílové struktury pro zásah léčiva, která by současně nebyla zasažena i u hostitele – člověka, je podstatně složitější. (Z tohoto pohledu je možné říci, že houba je člověku příbuznější než bakterii.)

Z hlediska indikací je hlavním kritériem třídění antimykotik rozdělení na antimykotika pro léčbu systémových a lokálních mykóz. Mechanismy účinku i chemické struktury léčiv jsou v některých případech podobné nebo stejné u léčiv s místním i systémovým účinkem (např. azoly), v jiných případech jsou specifické pro jednu z těchto skupin (např. echinokandiny podávané pouze pro systémový účinek) (2).

Přehled hlavních skupin antimykotik Polyenová antimykotika

Polyenová antimykotika představují jednu z nejstarších skupin specifických antimykotik a nejstarší skupinu dosud podávanou pro sys-

témový účinek. Mechanismem působení je vazba molekuly antimykotika na ergosterol obsažený v buněčné membráně houby s následnou poruchou semipermeability (2). Skupina je tvořena třemi léčivy: nystatinem, natamycinem a amfotericinem B. Jedná se o léčiva podávaná lokálně a v případě amfotericinu i pro systémový účinek. Lokální působení natamycinu a nystatinu je využíváno v topických přípravcích (mast, krém, vaginální globule a kapsle). Pro vaginální podání bývají kombinovány s antibiotiky, resp. chemoterapeutiky.

Amfotericin B představoval více než 50 let zlatý standard v léčbě systémových mykotických onemocnění. Přes jeho dobrou účinnost je dnes systémové použití klasického, tzv. konvenčního amfotericinu B opouštěno. (Výrobce přípravku na konci roku 2009 ukončil v ČR registraci (3)). Důvodem je především jeho vysoká toxicita – a to jak akutní, způsobená především uvolněním eikosanoidů a provázená slabostí, horečkou, třesavkou, hypokaliemií, tak chronická s kumulativní nefrotoxitou (4). Zlepšení toxicityního profilu přineslo zavedení tzv. lipidových formulací amfotericinu B, tj. u nás užívaného tzv. lipid komplexu a koloidní disperze (cholesterylsulfát komplexu) a v zahraničí využívané lipozomální formy. Tyto lipidové formy díky změně farmakokinetiky (navázání molekul amfotericinu B na lipidové struktury vede ke vzniku větších partikulí, které jsou z krve eliminovány monocyto-makrofágovým systémem, čímž je zabráněno vysokým nárazovým hladinám) mají nefrotoxicitu sníženou (2). Z hlediska možných inkompatibilit při podání lipidových formulací je

třeba myslet na to, že jsou rozkládány veškerými iontovými roztoky (5).

Z výše uvedeného je patrné, že pro systémový účinek je třeba parenterálního podání. Polyenová antimykotika jsou nicméně podávána i ústy, zde však mají účinek lokální, a dále v gastrointestinálním traktu (GIT). K tomuto účelu jsou v zahraničí dostupné např. pastilky s natamycinem či suspenze s amfotericinem. U nás je v případě potřeby dostupný nystatin pro individuální přípravu léčivých přípravků (6).

Azolová antimykotika

Azolová antimykotika svou historii píšou od 60. let. První zástupci skupiny se vyznačují strukturou založenou na imidazolu (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol aj.), novější preparáty na triazolu (itakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol). Zatímco imidazoly jsou dnes léčivy, s výjimkou ketokonazolu, výhradně pro lokální užití, ve skupině triazolů byla objevena řada vysoce účinných léčiv, která zásadně zlepšují prognózu pacientů se systémovým mykotickým onemocněním (2, 7).

Mechanismus účinku azolových antimykotik spočívá v inhibici biochemické kaskády vzniku ergosterolu potlačením funkce enzymu lanosteroldemethylázy. Vedle chybění ergosterolu se na následné nestabilitě buněčné membrány podílí i kumulace aberantních lipidů vzniklých z lanosterolu. Azoly patří mezi léčiva metabolizovaná prostřednictvím cytochromu P450, zejména subtypu 3A4. Z toho vyplývá interakce s řadou léčiv. Mezi léčiva, u nichž připadá často do úvahy současná podání, patří mj.

antiretrovirotika, imunosupresiva, warfarin, deriváty sulfonylurey aj. Itrakonazol dále působí jako inhibitor střevního p-glykoproteinu, což vede např. k až několikanásobným nárůstům hladin digoxinu. Mezi obvyklé skupinové nežádoucí účinky patří alergie, elevace jaterních transamináz, GIT obtíže u perorálně podávaných (7). Azolová antimykotika jsou zpracovávána do řady lékových forem pro topické použití (krémy, pasty, vaginální tablety a čípky) i pro systémové použití (i. v. infuze, kapsle, suspenze a roztoky pro perorální použití).

Mezi základní léčiva patří pro **lokální použití** např. mikonazol, klotrimazol, bifonazol, ekonazol, ketokonazol, pro **systémové podání** itraconazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol a ravukonazol. Ketokonazol, jako jediný zástupce imidazolových antimykotik podávaný celkově, by vzhledem ke svým nežádoucím účinkům (ovlivnění tvorby pohlavních hormonů a kortikosteroidů, neuro- a gastrotoxická aj.) měl být používán co nejméně a nikoli dlouhodobě.

Echinokandiny

Echinokandiny (kaspofungin, anidulafungin a mikafungin) jsou poslední skupinou antimykotik, která byla počátkem 21. století uvedena na trh. Jejich mechanismus účinku je zcela odlišný od starších skupin antimykotik a je unikátní svým působením na buněčnou stěnu. Konkrétně se jedná o inhibici syntézy β-D- (1,3)-glukanu jako esenciální složky buněčné stěny hub. Echinokandiny jsou skupinou léčiv využívaných výhradně pro systémová mykotická onemocnění, podávány jsou výlučně parenterálně. Chemicky se jedná o cyklické lipopeptidy. Jejich nasazení připadá v úvahu zejména pro kandidové a aspergilové infekce. Výhodou je dobrá farmakokinetika (podávání jednou denně s využitím úvodní nasycovací dávky u kaspofunginu a anidulafunginu) a přijatelný toxicitní profil s menším počtem lékových interakcí oproti azolům (2, 9).

Allylaminy

Allylaminy jsou léčiva podávaná lokálně i systémově (terbinafin), případně pouze lokálně,

(naftifin). Nicméně i v případě systémově podávaného terbinafinu nejsou indikacemi systémové, ale výhradně superficiální mykózy. Ve spektru účinnosti jsou infekce způsobené dermatofyty, především onychomykózy. Jejich nežádoucími účinky jsou (mezi preparáty zkřížená) alergie, vzácně jaterní toxicita, neutropenie až pancytopenie vyžadující přerušení léčby, rovněž vzácně Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (2, 10).

Mechanismus účinku spočívá, podobně jako u azolů, v inhibici syntézy ergosterolu, zde se ale odehrává na jiném kroku této biochemické kaskády (inhibice skvalenepoxidázy) (9).

Ciklopirox

Ciklopirox, resp. jeho triethanolaminová sůl, ciklopiroxolamin, působí inhibicí transportu klíčových látek uvnitř buněk hub. Je podáván výlučně lokálně, formou krémů, roztoků, vaginálních krémů a globulí a šamponu. Jeho výhodou je kromě působení na dermatofyty a kvasinkové mikroorganismy také působení na řadu G+ a G- bakterií, a dokonce trichomonády. Z nežádoucích účinků lze zmínit možnou alopecii, vzácnou diskoloraci vlasů, zčervenání obličeje, pruritus (2, 9).

Morfoliny

Morfoliny, zastoupené amorolfinem, jsou také aplikovány pouze lokálně, a to formou laku na nehty. Působí na kvasinky, dermatofyty, dimorfní houby aj., z bakterií pouze na aktinomycety (9).

Dále se mezi terapeutiky mykotických onemocnění vyskytují u atypických původců léčiva jiných skupin, např. kotrimoxazol, resp. antiprotozoika.

Příčiny zvýšení incidence oportunních mykóz v posledních dvaceti letech

Příčin nárůstu oportunních systémových mykotických onemocnění v posledních dvou až třech dekádách je několik: rozvoj pandemie HIV/AIDS, rozvoj transplantologie a onkologie, neonatologie a dalších oborů. Zlepšení péče o tyto

nemocné (rozvoj protivirových a chemoterapeutických léčiv a režimů, vývoj podpůrných léčiv umožňujících razantnější léčbu atd.) umožnilo provádět např. transplantace u pacientů, u nichž by to bylo dříve nemyslitelné, případně úspěšně a dlouhodobě léčit pacienty s např. hematologickými malignitami. Všichni tito pacienti jsou ovšem vulnerabilní z hlediska rozvoje oportunní systémové i lokální mykózy. Pro vysokou úmrtnost pacientů se systémovou mykotickou infekcí představuje rozvoj této skupiny léčiv klíčový faktor v možnostech dalšího posunu možností léčby o kriticky nemocné pacienty (11).

Obecně lze označit za vnímavé pacienty s porušenou imunitou a poškozenými bariérovými funkcemi organismu. Problémem je také přerůstání mikroskopických hub po podání širokospektrých antibiotik. Klíčovými patogeny v našich podmínkách jsou především *Candida* spp. a *Aspergillus* spp., méně často *Cryptococcus* spp., *Pneumocystis jiroveci*, z topických pak dermatofyty, *Candida* spp., *Malassezia*. U systémových mykóz vidíme přibližně toto zastoupení infekčních původců: *Candida* spp. (60 až 80 %), *Aspergillus* spp. (15 až 30 %), *Cryptococcus* (2 %) (12) aj. Významné jsou i další rody jako *Zygomycetes*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., které se navíc vyznačují vysokou odolností i vůči moderním antimykotikům a z toho vyplývající špatnou prognózou nemocných.

Systémová mykotická onemocnění nejsou rozhodně zanedbatelná ani co do počtu nemocných. Z epidemiologických dat vyplývá, že např. v USA působí rod *Candida* 8 % všech nozokomiálních infekcí krve, a je tedy čtvrtým nejčastějším původcem (13).

Vybraná mykotická onemocnění Kandidózy

Kandidové infekce se mohou manifestovat jako systémová invazivní onemocnění (kandidová endophtalmitis, kandidémie, peritonitida, nefritida, jaterní, ledvinné a slinivkové abscesy, meningitidy a pneumonie) (11), případně jako mukokutánní forma (kožní, orofaryngeální, esofageální a vulvovaginální kandidóza) (14).

Tabulka 1. Vliv potravy na vstřebávání azolových antimykotik (2, 7, 8)

Léčivo	Vliv potravy na absorpci	Obchodní název (per os formy)
Flukonazol	Nezávislé na potravě	Diflucan, Apo-Fluconazol, Fluconazol Pharmix, Forcan, Mycomax, Mycosyst, Mykohexal
Itrakonazol cps.	Podat bezprostředně po jídle	Sporanox, Prokanazol, Cladostad, Itraconazol Mylan
Itrakonazol sol.	Nalačno	Sporanox
Vorikonazol	Nalačno	Vfend
Posakonazol	Po tučném jídle nebo nutričním doplňku	Noxafil
Ketokonazol	Po jídle, při snížené tvorbě žaludeční kyseliny s kolou nebo džusem	Nizoral

Candida spp. je komensálně žijící součást mikroflóry člověka, přezívající v různých tělesných kompartmentech (ústa, střeva, vagina aj.). Predispozičními faktory kandidových infekcí jsou antibakteriální terapie, chirurgický výkon v břišní dutině, diabetes mellitus, porušení bariérových vlastností kůže a sliznic, gravidita, neutropenie a poruchy T-buněčné imunity (HIV a transplantovaní pacienti) (8). V současné době se navyšuje podíl infekcí způsobených non-albicans kmeny (především *C. krusei* a *C. glabrata*) jako následek selekčního tlaku vyplývajícího z používání flukonazolu, který má vůči uvedeným kmenům nižší účinek než na *C. albicans*.

Kožní a slizniční kandidózy jsou obvykle způsobeny *C. albicans* nebo *C. parapsilosis*. K léčbě jsou používány lokální preparáty azolové (ekonazol, klotrimazol) řady ve vhodné lékové formě (pasta, lotio, sprej). Onychomykózy kandidového původu s lehčím průběhem lze léčit topickými (tekutými) azolovými přípravky, těžší formy po ověření diagnózy systémově působícím flukonazolem (11, 13, 14).

Orofaryngeální kandidóza (soor) je často prvním příznakem nemoci u pacientů s dosud nediodagnostikovanou HIV infekcí. Vyskytuje se ovšem i u pacientů s jinou predispozicí (novorozenci, pacienti s cytotoxickou léčbou aj.). Léčba je kromě vlekých a komplikovaných infekcí lokální, za použití azolových antimykotik, případně polyenů (6).

Esofageální kandidóza, která je po pneumocystové pneumonii druhou nejtypičtější mykotickou infekcí AIDS pacientů, je pro nedostupnost jícnu lokální aplikací a nutnost prolongované terapie řešena systémovou aplikací azolových antimykotik. Zde je opět preferován itraconazol před ketokonazolem, zejména u AIDS pacientů, kteří častěji trpí achlorhydrií. Kyselé pH je totiž pro absorpci ketokonazolu nezbytné. Dlouhodobé užívání ketokonazolu je pro jeho nežádoucí účinky nevhodné (8, 14, 15).

Vulvovaginální kandidóza je jedním z nejčastějších mykotických onemocnění. Během svého života zažije alespoň jednu epizodu 75 % žen. Před menarché je vulvovaginální kandidóza relativně vzácná, poté její výskyt prudce roste. Odhaduje se, že u pětadvacetiletých žen již 50 % z nich alespoň jednu epizodu tohoto onemocnění zažilo (17). U vulvovaginální kandidózy je třeba rozlišovat nekomplikovanou a komplikovanou formu (cca 10 % případů) a rekurentní formu. Nekomplikovaná forma dobře reaguje na kratší lokální léčbu nystatinem, natamycinem a především azoly (které jsou v této indikaci

o něco účinnější) ve formě vaginálních tablet, čípků a krémů, případně jednorázové podání flukonazolu per os. U komplikované formy by měla lokální terapie trvat aspoň deset až 14 dní, případná perorální dávka flukonazolu by měla být jednou až dvakrát zopakována. U rekurentní formy se po iniciální léčbě užívá obvykle 6 měsíců trvající udržovací léčba flukonazolem (18). U non-albicans původců je užívána kyselina boritá (15).

Invazivní kandidóza u dětí zůstává zásadním problémem. Její výskyt je u dětí dokonce vyšší než u dospělých. V zásadě se u dětských pacientů vyskytuje ve dvou hlavních skupinách: u nedonošenců a u dětí s hematologickými malignitami a/nebo podstupujícími transplantaci kostní dřeně.

U nedonošených se její výskyt zvyšuje s klesající porodní hmotností; u dětí s velmi nízkou porodní hmotností dosahuje 12 až 15 %. Kandidové infekce u nedonošených také představují cca dvě třetiny celkového výskytu kandidových infekcí u dětí.

Rizikové faktory pro kandidózu u dětí jsou z velké části obdobné jako u dospělých: podávání kombinací antibiotik, imunosuprese, fungální kolonizace, vysoké hladiny glukózy, podávání parenterální výživy, intubace; dále nízká porodní hmotnost. U nedonošených dětí se kombinuje několik významných faktorů, které podporují vznik kandidových infekcí: nezralost imunitního systému, potřeba parenterální terapie a výživy, příp. mechanické ventilace, medikace podporující či umožňující kvasinkové infekce (supresory žaludeční acidity, kortikoidy, širokospektrá antibiotika) (19).

Přenos kvasinek na nedonošené se děje zpravidla buď z vaginální mikroflóry matky, nebo z rukou personálu. Zejména u druhého nejčastějšího kvasinkového patogenu na novorozeneckých odděleních, *C. parapsilosis*, je významným faktorem centrální katétr, což souvisí s jeho schopností tvorby biofilmu na cizorodých materiálech (20).

Nebezpečí plynoucí z invazivních kandidových infekcí pro nedonošené vedou k intenzivnímu studiu možností profylaxe flukonazolem, liposomálním amfotericinem aj. (21, 22).

Důsledné dodržování hygienických pravidel při péči o nedonošené zůstává klíčovým aspektem, je třeba si uvědomit, že až 29 % personálu na svých rukou nosí *Candida* spp. V té souvislosti je třeba zdůraznit nutnost nošení rukavic, protože ani důsledné mytí a dezinfekce nepřináší uspokojivé výsledky (23). Důležitou roli hraje také včasné odstranění centrálního přístupu v případě suspektní infekce (24).

Terapie invazivní kandidózy u nedonošených spočívá především v podávání lipidových formulací amfotericinu (5 mg/kg/den) (19). Velmi slibné jsou také výsledky kaspofunginu (25).

Léčba hematoonkologicky nemocných dětí s mykotickými infekcemi je velmi zásadní pro prognózu těchto pacientů. Vzhledem k širšímu věkovému rozsahu u těchto pacientů je možné uplatnit všechny dnes dostupné moderní farmakologické prostředky (azoly 2. generace, echinokandiny, lipidové formulace amfotericinu), ovšem právě s přihlédnutím k věkové skupině. Volba konkrétního preparátu a jeho dávky záleží kromě samozřejmě podmínek citlivosti infekčního agens také na znalosti farmakokinetiky u dané věkové kategorie a případných lékových interakcích. Příkladem může být mikafungin, který je (na rozdíl od kaspofunginu) povolen i pro léčbu novorozenců. U něho se ukazuje, že u novorozenců je třeba vyššího dávkování (dětí do 30 dní 10 mg/kg/den, starší 1–4 mg/kg/den) (26). Určitým rizikem u mikafunginu je riziko jaterních nádorů. Toto riziko bylo sledováno na zvířatech v rámci předklinických testů, v klinickém použití u lidí nebylo ale nikdy potvrzeno (27). Echinokandiny mají také výhody v menším počtu lékových interakcí než azoly, jednou ze zásadních výjimek je interakce s ciklosporinem.

Invazivní infekce způsobené vláknitými houbami

Invazivní infekce způsobené vláknitými houbami jsou méně časté, ale o to závažnější. Vyskytují se především u pacientů s porušenými imunitními a bariérovými mechanismy: nedonošenců, pacientů léčených cytostatiky (zejména u akutních leukemií), pacientů s transplantací kostní dřeně (častěji u allogenní), s vrozenými poruchami krvetvorby a imunodeficitu, cystickou fibrózou a při úrazech. Podle pacientovy dispozice lze částečně vysledovat i nejčastější lokalizaci (klouby a pojivové tkáně u posttraumatických aspergilóz, dýchací cesty a gastrointestinální trakt u nedonošenců). Zatím chybí specifická data u dětské populace tam, kde byly popsány případy infekcí po podání specifických léčiv s vlivem na imunitu, především anti-TNF terapie (léčiva s působením proti tumor nekrotizujícímu faktoru).

Nejčastějším původcem v rámci této skupiny je *Aspergillus* spp., dále vzácně zygomycety (28).

Aspergily jsou oportunní patogeny vyskytující se běžně v prostředí. Vyskytuje se asi 900 druhů této vláknité houby, z nichž nejvíce infekci působí *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*. Aspergilózy mohou vyvolávat velkou škálu příznaků od benigní kolonizace (která je přesto považována za kolonizaci infekční) po závažné diseminované formy, které zůstávají významnou příčinou úmrtnosti neutropenických pacientů.

Zásadními klinickými manifestacemi aspergilové infekce jsou zejména tyto patologické stavy: alergická bronchopulmonární aspergilóza, aspergilom a invazivní aspergilóza (29).

Alergická bronchopulmonární aspergilóza je v podstatě pneumonií s projevy závažného astmatu provázeného elevací IgE, bolestí na hrudi, poklesem hmotnosti. Hlavní příčinou je alergie na aspergily, proto klíčové v léčbě je použití kortikosteroidů ve spojení s itraconazolem. U dětí se vyskytuje u pacientů s cystickou fibrózou, u astmatiků jen vzácně (30, 31, 32).

Plicní aspergilom reprezentuje ohraničený útvar vznikající v preexistující plicní kavitě (vzniklé např. TBC, nádory atd.). Projevuje se bolestmi na hrudi, hemoptýzou (50–80 % pacientů), dyspneou. Pacient léta nemusí žádnými příznaky trpět, nebezpečí ovšem spočívá ve vzniku masivní hemoptýzy vyžadující urgentní chirurgický výkon. Závažnou komplikací je také empyém nebo bronchopleurální fistula (12).

Invazivní aspergilóza je závažným onemocněním s limitovanou odpovědí na léčbu. Významné je včasné zahájení terapie. Podle recentních studií je lékem volby vorikonazol, který prokazuje lepší výsledky než dřívější lék první volby, tj. amfotericin. Vorikonazol mimo svůj skupinový mechanismus účinku vykazuje také zábranu konidiace aspergilů (tento účinek byl popsán i u posakonazolu a ravukonazolu) (33). Léčivý druhý řady jsou posakonazol, kaspofungin, mikafungin a lipidové formulace amfotericinu (12, 34, 35).

Kryptokokové infekce

Kryptokokové infekce jsou způsobeny oportunním patogenem *Cryptococcus neoformans*. Invazivní onemocnění vyvolává u imunosuprimovaných pacientů, vulnerabilní jsou z tohoto pohledu především pacienti s AIDS. Infekce nejtypičtěji napadá plíce a centrální nervový systém, nicméně postiženy mohou být i jiné orgány, např. ledviny (36), lymfatický systém (37) aj. Terapie spočívá v podávání

amfotericinu, u AIDS pacientů je poté indikována dlouhodobá sekundární profylaxe flukonazolem (29).

Pneumocystová pneumonie

Pneumocystová pneumonie je opět onemocněním především HIV pozitivních pacientů, ale i u jiných stavů spojených s imunosupresí (transplantace, léčba cytostatiky, anti-TNF preparáty aj.). Způsobuje ho mikroskopická houba *Pneumocystis jiroveci*, dříve řazený k prvokům. (Dříve používaný název *P. carinii* dnes náleží mikroskopické houbě působící infekce u hlodavců.) Pneumocystová infekce může manifestovat i do jiných částí těla, zejména u pacientů užívajících preventivně inhalační pentamidin (7). Z toho důvodu se v léčbě užívá pentamidin jen i. v. Lékem volby je kotrimoxazol, v dávkování 15–20 mg/kg/den (u dětí starších 2 měsíců), případně pentamidin i. v., tedy se systémovým účinkem. Protože se jedná o vysoce závažné onemocnění, aplikují se i primárně preventivní režimy (u pacientů s CD4+ T-lymfocyty < 200 bb./μl, nebo orofaryngeální kandidózou). Alternativními léčivými jsou zde atovaquon ev. kombinace dapson – trimethoprim (38). Zejména u pacientů s HIV je podstatnou součástí terapie také podání kortikoidů, existují také sporadické zprávy o úspěšnosti léčby kaspofunginem, a to jak samostatně, tak v kombinaci se sulfomethoxazolem (39).

Dermatofytózy

Dermatofytózy (tinea) jsou onemocnění způsobená dermatofyty (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Microspora spp.*) na různých částech těla, a to i u dětí. Léčba je většinou topickými přípravky s obsahem azolů, allylaminů, polyenů, cyklopiroxu a amorfinu. Pro nejmenší děti je určen ekonazol a naftifin (tinea corporis). Systémová léčba se týká především onychomykóz (vždy, pokud je zasaženo více než 25 % nehtové ploténky) (29) a tinea capitis. U onychomykóz i tinea capitis se s výhodou mají topická a systémová léčba doplňovat. K systémové léčbě je indikován terbinafin pro děti od dvou let, flukonazol u mladších, lokálně lze použít např. ekonazol, klotrimazol, naftifin, u starších dětí i bifonazol aj. (20, 21, 41, 42).

Literatura

1. Borovanský A. Farmaceutická chemie VI. Antiinfektiva – Antimykotika, antivirotika. Farmaceutická fakulta VŠVF, Brno 1993: 15–41.
2. Lexi-Drugs. In Lexi-Complete iPhone edition, [cit. 20. 4. 2010].

3. Databáze registrovaných léčivých přípravků a PZLÚ SÚKL. Dostupné na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [cit. 20. 4. 2010].
4. Haber J. Amphotericinum B. Remedica 1994; 4(5): 274–283.
5. Bing CM. Extended Stability for Parenteral Drugs. American Society of Health-System Pharmacists, 2005: 230.
6. Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé přípravky v magistraliter receptuře I. – Nystatin. Prakt. lékáren. 2010; 6(1): 30–35.
7. Helms RA (ed.). Textbook of therapeutics, 8. vyd., Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 2172–2193.
8. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. Mikroverze ČR, verze 2010.2, [cit. 20. 4. 2010].
9. Sweetman SC (ed.). Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition. Pharmaceutical Press, 2009: 3694.
10. McEvoy GK (ed.). AHFS Drug Information 2007. American Society of Health-System Pharmacists. 2007: 3824.
11. Harrison's Practice. In Lexi-Complete iPhone edition, [cit. 20. 4. 2010].
12. Zazula R, Schindler I, Spálený A, et al. Současný pohled na mykotické plicní infekce. Interní Med. 2005; (7–8): 349–353.
13. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 30: 108–117.
14. Skořepová M. Léčba kožních mykóz. Practicus 2008; 4: 12–16.
15. DiPiro JT (ed.). Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach. 6th Edition. McGraw Hill, 2005: 2802.
16. Armour D, Cairns C (ed.). Medicines in the Elderly. Pharmaceutical Press, 2002: 428.
17. Sobel JD, Faro S, Force RW. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178(2): 203–211.
18. Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2009; 64: 354–356.
19. Kaufman D. Neonatal Candidiasis: Clinical Manifestations, Management, and Prevention Strategies. Journal of Pediatrics 2010; 156(4) (Suppl 2): S53–S68.
20. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. Early Hum Dev (2011), doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.017 (v tisku).
21. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. J Pediatr 2005; 147(2): 166–171.
22. Arrieta AC, Shea K, Dhar V, et al. Once-weekly liposomal amphotericin B as *Candida* prophylaxis in very low birth weight premature infants: a prospective, randomized, open-label, placebo-controlled pilot study. Clin Ther, 2010; 32(2): 265–271.
23. Kaufman D. Strategies for Prevention of Neonatal Invasive Candidiasis. Seminars in Perinatology 2003; 27(5): 414–424.
24. McDonell M. Fungal infections in the newborn. Semi Neonatol, 1996; 1: 141–145.
25. Wiley JM. Fungal Infections in Pediatric Immunocompromised Patients: Epidemiology, Principles of Treatment, and Promising Antifungal Agents. Journal of Pediatrics 2010; 156(4): 74–83.
26. Watt K, Benjamin DK. Pharmacokinetics of antifungal agents in children. Early Hum Dev (2011), doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.014 (v tisku).
27. Ráčil Z, Kocmanová I, Mayer J. Micafungin – nový echinokandin. Farmakoterapie 2009; 2: 165–172.
28. Castagnola E, Faraci M, Fioredda F. Invasive mould infections in newborns and children. Early Hum Dev (2011), doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.015 (v tisku).
29. Infectious Diseases. In Lexi-Complete iPhone edition [cit. 20. 4. 2010].
30. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2009; 10(1): 37–42.

31. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*, 2006; 7(1): 67–72.
32. Hatziaorou E, Walsh TJ, Tsanakis JN. Aspergillus and the paediatric lung. *Paediatr Respir Rev*, 2009; 10(4): 178–185.
33. Haber J, Mallátová N. Voriconazol. *Farmakoterapie* 2005; 5: 443–462.
34. Haber J, Mallátová N. Posakonazol. *Remedia* 2007; 17(1): 50–59.
35. Haber J, Mallátová N. Lipidový komplex amphotericinu B – jeho role mezi ostatními antimykotiky v léčbě invazivní kandidózy. Analýza klinických studií. *Remedia* 2007; 17(5): 511–523.
36. Ramdial PK, Sing Y, Deonarain J, et al. Pediatric Renal Cryptococcosis: Novel Manifestations in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Era. *Int J Surg Pathol*. (2010).
37. Natukunda E, Musiime V, Ssali F, et al. A Case of Cryptococcal Lymphadenitis in an HIV-Infected Child. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26: 1–4.
38. Mišunová L. Mykotické infekce u HIV pozitivních pacientů. *Alergie* 2009; 2: 141–149.
39. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(1): 41–59.
40. Kuklová I. Mykózy kůže a nehtů. *Med. pro praxi* 2006; 3: 129–131.
41. Ginter-Hanselmayer G, Seebacher C. Treatment of tinea capitis – a critical appraisal. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011; 9(2): 109–114.
42. Skořepová M. Dermatofytózy u dětí. *Pediatr. praxi* 2008; 9(3): 178.

Článek doručen redakci: 28. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2011

PharmDr. Petr Horák

Nemocniční lékárna FN Motol a Katedra lékárenství IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
horak@hospitalpharmacy.cz
