

Současné možnosti léčby kožních a slizničních mykóz

doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.^{1,5}, doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.², doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.³, MUDr. Marie Košťálová, Ph.D.⁴, Mgr. Marcela Vejsová^{1,5}, doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.⁶

¹Ústav klinické mikrobiologie, LF UK a FN v Hradci Králové

²Stomatologická klinika, LF UK a FN v Hradci Králové

³Porodnická a gynekologická klinika, LF UK a FN v Hradci Králové

⁴Klinika nemocí kožních a pohlavních, LF UK a FN v Hradci Králové

⁵Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

⁶Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Infekce kůže a slizničních povrchů patří k nejčastěji se vyskytujícím onemocněním vyvolaným parazitickými houbami, zvláště pokud jde o dermatofytózy, onychomykózy a vulvovaginální kandidózu. Terapie těchto mykotických infekcí vychází z etiologického agens, rozsahu postižení a celkové dispozice pacienta. V případě lokálních infekcí je k dispozici široká škála antifungálních preparátů, zejména ze skupiny azolových antimykotik, které zaručují vysoké procento úspěšnosti léčby. Pokud mykóza zasahuje rozsáhlejší plochy nebo hrozí průnik do hlubších tkání nebo krevního řečiště, doporučuje se podávání systémových antifungálních preparátů. Postavení griseofulvinu v dermatologii je dnes omezeno na vybrané indikace (tinea capitis u dětí). Ketokonazol je ve většině indikací nahrazen triazolovými antimykotiky (itraconazol, flukonazol), zvláště u dlouhodobých léčebných režimů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem závažných vedlejších účinků (hepatitis). V případě onychomykózy je preferována systémová léčba terbinafinem a itraconazolem, popřípadě možnost její kombinace s topickými formami léků (amorolfín nebo ciklopiroxolamin). Vzhledem k tomu, že většina slizničních mykóz je vyvolána citlivými druhy kandid, převážně *Candida albicans*, lékem volby zůstává flukonazol nebo jiné, obvykle lokální, azolové antimykotikum. Terapeutický režim může být individualizován, ve smyslu dávkování, délky terapie a výběru vhodného antimykotika, zejména s ohledem na formu slizniční infekce a/nebo imunologický statut pacienta. Cílem práce je podat přehled v současnosti dostupných terapeutických možností u kožních a slizničních mykotických infekcí.

Klíčová slova: kožní mykózy, slizniční mykózy, onychomykózy, antimykotika, terapie, dermatofyty, kvasinky.

Current therapy of skin and mucosal mycoses

Superficial fungal infections are common, particularly dermatophytoses, onychomycoses, and vulvovaginal *Candida* infections. Most of these mycoses are treated with topical antimycotic drugs unless the infection involves an extensive area or is resistant to initial therapy. The use of griseofulvin in dermatology is limited to a few indications (tinea capitis in children), ketoconazole is replaced by other triazole drugs with a better pharmacological profile (no risk of idiopathic hepatitis) in most indications. Onychomycosis – one of the most difficult-to-treat dermatomycosis largely requires systemic therapy with terbinafine or itraconazole which can be combined with topical drugs such as amorolfine and ciclopirox olamine. Fluconazole is a drug of choice in the majority of cases of oropharyngeal and vulvovaginal infections caused by *Candida albicans* and other susceptible yeasts. The therapeutic regimen of refractory mucosal mycoses should be modified in terms of dosage, duration of therapy, and choice of an adequate antifungal drug according to etiological agents and/or immune status of the patient. The goal of this review is to provide an overview of currently available therapeutic options for the treatment of common skin and mucosal fungal infections.

Key words: therapy, fungi, skin infections, onychomycosis, antifungals, therapy, dermatophytes, yeasts.

Dermatol. praxi 2009; 3(3): 109–118

Léčba houbových infekcí vychází z klinické formy onemocnění a vlastností etiologického agens a z nich vyplývajících možností, které nabízí současné armamentárium antifungálních léků s ohledem na klinický efekt a bezpečnost daného antimykotika, v neposlední řadě na jeho nákladovou efektivitu (1). Z praktického hlediska terapeutického přístupu rozlišujeme dvě hlavní skupiny houbových infekcí. První reprezentují systémové, orgánové mykózy vyvolané primárně patogenními nebo oportunními houbami, z nichž

především ty oportunní představují v intenzivní medicíně stále větší problém a u vysoce rizikových pacientů se stávají významnou příčinou morbidit a mortality (2). Do druhé skupiny se řadí kožní a slizniční infekce, které jsou, v porovnání se systémovými mykózami, obvykle spojeny s relativně zdravým hostitelem nebo pouze s lokální dispozicí (3). Jsou tedy pravidelně předmětem zájmu primární lékařské péče a to nejen specialistů. V terapii kožních a slizničních mykóz je k dispozici široká nabídka účinných antifungálních preparátů,

takže jsou jako celek tyto infekce dobře léčitelné a bezprostředně neohrožují zdraví a život pacienta jako v případě systémových infekcí (tabulka 1). K tomu nepochybně přispívá i jejich podstatně snadnější a dostupnější diagnostika, která se může v řadě případů opřít o charakteristický klinický obraz. Na druhé straně se v posledních letech stále častěji setkáváme s nespecifickými či atypickými projevy těchto onemocnění, zvláště u chronicky nemocných pacientů s různými fyziologickými a imunologickými odchylkami a deficity, které

Tabulka 1. Přehled hlavních skupin antifungálních látek k léčbě kožních a slizničních infekcí*

Antifungální látka	Léková forma		Obchodní preparát*
	Topická	Systémová	
POLYENOVÁ ANTIBIOTIKA			
natamycin (pimaricin)	crm, glo, tbl, lot, ung	–	Pimafucin
nystatin	ung, vag. glb/tbl, sol.	–	Fungicidin, Macmiror Complex ^y
AZOLOVÁ CHEMOTERAPEUTIKA			
Imidazolové deriváty			
bifonazol	crm, sol, ung	–	Canespor 1x denně
ekonazol	sup. vag, crm, sol, spr, pst, lot	–	Pevaryl, Gyno-Pevaryl
fentikonazol	vag. cps, vag. crm	–	Lomexin
flutrimazol	crm, gel, spr	–	Micetal
ketokonazol	crm, shp, plv, sol	tbl	Nizoral
klotrimazol	crm, spr	–	Canesten, a dal.
mikonazol	vag. tab	–	Klion-D ^z
oxikonazol	crm, plv	–	Myfungar
Triazolové deriváty			
flukonazol	plv	cps, i. v.	Diflucan a dal.
itrakonazol	sol	cps, i. v.	Sporanox a dal.
MORFOLINOVÉ DERIVÁTY			
amorolfín	crm, lac	–	Loceryl
PYRIDINOVÉ DERIVÁTY			
ciklopiroxolamin	crm, lot, lac	–	Batrafen a dal.
ALLYLAMINOVÉ DERIVÁTY			
terbinafin	crm, spr, gel	tbl	Lamisil a dal.
naftifin	crm, sol	–	Exoderil
Ostatní antifungální látky			
chlorhexidin	sol, crm, lot, lac	tbl	Corsodyl, Septoford, Skinsept a dal.
genciánová violet	lot	–	magistra liter
kyselina boritá	glo	–	magistra liter
polykresulen	sol	–	Vagothyl
povidon-jód	gel, vag. sup, sol	–	Betadine, Jodisol
undecylová kys.	ung		Mykoseptin
Vysvětlivky: cps – kapsule, crm – krém, gel – gel, glo – globule, lac – lak, lot – emulze, plv – prášek, pst – pasta, shp – šampon, sol – roztok, spm – pěna, spr – sprej, sup – čípek, tbl – tableta, ung – mast			
* – v ČR registrované přípravky a lékové formy			
^x – určených pro léčbu slizničních a kožních infekcí; uvedeny jen originální přípravky			
^y – nystatin v kombinaci s nitrofurantelem			
^z – mikonazol v kombinaci s metronidazolem			
Pozn. tiokarbamátové deriváty (tolciklát a tolnaftát), flucytosin a griseofulvin (!) nejsou v Česku registrovány			

mohou být v diferenciální diagnostice až zavádějící. Diagnostické problémy potom nezřídka korelují s nedostatečnou úspěšností léčby takových pacientů. O to více nabývá na významu nejen samotný proces diagnózy, ale i uvážlivý výběr vhodné antifungální terapie.

1. Epidemiologie

1.1 Kožní mykózy

Dermatomykózy jsou nejčastější houbové infekce postihující celosvětovou populaci, odhady se pohybují kolem 15–20%. Dominantními pů-

vodci jsou patogenní druhy dermatofytů, z nichž některé vykazují omezený geografický výskyt a většina vysoký stupeň parazitární adaptace (4). Nacházíme mezi nimi specialisty napadající pouze člověka a/nebo zvířata. V našich podmínkách jsou nejčastěji identifikovanými původci *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* a *Microsporum canis*. Klinické formy dermatofytózy se nazývají tinea s upřesněním lokalizace na těle (např. *t. corporis*, *t. capitis*, *t. cruris*, *t. barbae*, atd.). Nejčastější formy dermatofytické infekce postihují mezprstí a plosky nohou. Ostatní místa vlhké zapádky s násled-

nou macerací kůže bývají také často postižena dermatofyty. Rizikovými skupinami v obou případech jsou vojáci, sportovci, horníci, zahradníci. Diagnostika je zpravidla snadná, postavená na mikroskopickém vyšetření (louhový preparát), kultivaci a na obvykle charakteristickém klinickém obrazu. V případě nesprávné diagnózy a na jejím základě indikované terapie, která se neopírá řádně provedené mykologické vyšetření, je její následná náprava, zejména u onychomykózy, značně ztížena. Důsledkem neadekvátní terapie může být ztráta charakteristických projevů infekce a/nebo její neobvyklý průběh, popřípadě snížení viability původce, které následně ztěžují kultivační záchyt a stanovení správné diagnózy. Je-li to přípustné, v těchto případech je vhodné nebo i nutné přerušit léčbu (zvláště lokální) na omezenou dobu, abychom tím zvýšili pravděpodobnost pozitivního záchytu etiologického agens.

Vedle dermatofytů však nesmíme zapomenout i na jinou etiologii dermatomykóz, zejména pokud jde o onychomykózy. Přes dominanci dermatofytů pravidelně můžeme identifikovat jako původce kvasinky (*Candida*) nebo jiné vláknité houby (*Scytalidium*, *Scopulariopsis*, *Fusarium*, *Aspergillus* aj.) (5, 6). Pro strategii léčby kožních mykotických infekcí a její výsledek je klíčová přesná identifikace etiologického původce vzhledem k tomu, že ne všechny antifungální preparáty jsou širokospektré (tabulka 2). Kožní kandidóza postihuje predominantně malé a velké kožní záhyby, kde okluze, vlhko a macerace vytvářejí optimální růstové podmínky. Kandidové dermatomykózy jsou často spojovány s přidruženými interními onemocněními nebo jinými stavy narušujícími fyziologické funkce organismu a mohou být prvním příznakem např. u diabetes mellitus (7). Jejich klinický obraz může být typický, ale většinou neumožňuje odlišení od jiných dermatofytických infekcí. Obecně lze na základě klinických projevů rozlišit jen některé původce kožních mykotických infekcí, např. bílé onychomykózy.

Samostatnou, ale v Česku oproti tropickému pásmu relativně vzácnou skupinou, jsou původci houbových infekcí nejsvrchnějších vrstev kůže a vlasů, reprezentovaní především lipofilními druhy kvasinek rodu *Malassezia* (dříve *Pityrosporum* spp.), která je součástí mikrobioty kůže (8). Mohou vyvolat pityriázu, folikulitidu a pravidelně se rovněž podílejí na vzniku lupovitosti vlasové pokožky (9, 10).

1.2 Slizniční mykózy

V případě infekcí slizničních povrchů je důležité si uvědomit, že většina potenciálních patogenů je součástí přirozené mikrobioty člověka

Tabulka 2. Charakteristika a spektrum aktivity vybraných antifungálních léků k terapii kožních a slizničních infekcí

Antimykotikum	Chemická	Léková	Spektrum aktivity				Poznámka
	skupina	forma	<i>Candida albicans</i>	<i>Non-C. albicans</i> *	<i>Malassezia</i>	Dermatofyty	
flukonazol	triazol	p. o.; i. v.	+++	+	++	++	neúčinkuje na většinu vláknitých hub a některé vzácnější kvasinky
itrakonazol	triazol	p. o.; i. v.	+++	++	+++	++	inhibuje aspergily a jiné vláknité houby
ketokonazol	imidazol	p. o.; top.	++	++	++	++	jako flukonazol; nutno zvážit jeho dlouhodobé podávání vzhledem k riziku závažných vedlejších účinků
terbinafin	allylamin	p. o.; top.	+	+	+	+++	fungicidní na dermatofyty; variabilní aktivita proti kandidám, ale dobrá proti <i>C. parapsilosis</i>
griseofulvin*	benzofuran	p. o.; top.	-	-	-	++	účinkuje jen na dermatofyty
amorolfín	morfolin	top.	++	++	++	++	
ciklopirox	pyridinon	top.	++	++	++	+++	inhibuje některé G+ bakterie
tolnaftát*	tiokarbamát	top.	-	-	+	++	účinkuje na původce <i>erythrasma</i> <i>Corynebacterium minutissimum</i>
amfotericin B	polyen	i. v.; p. o	+++	+++	+	+	topická orální nevstřebatelná suspenze
flucytosin*	pyrimidin	p. o.; i. v.	++	++	-	+	variabilní účinek na kvasinky, ale velmi dobrý na <i>C. glabrata</i> a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ; vývoj sekundární rezistence

* – jiné druhy kandid než *C. albicans*; * – antimykotikum není v Česku registrováno

Tabulka 3. Antimykotika pro systémovou terapii kožních infekcí *,^y

Antimykotikum	Dávkování	Délka terapie	Poznámka
flukonazol	150–300 (400) mg p. o./d 3–8 mg p. o./kg/d 1 týden (1 pulz)	2 až 6 týdnů	obvykle lék 2. volby u infekcí vyvolaných citlivými druhy dermatofytů a kvasinek
itrakonazol	200–(400) mg p. o./kg/d 4–6 mg p. o./kg/d po 1 týden (1 pulz)	1 až 2 (4) týdny	<i>t. capitis</i> vyvolaná <i>M. canis</i> může vyžadovat dvojnásobné prodloužení léčby/více pulzů; pozor na lékové interakce a variabilní vstřebávání (pH v žaludku)
ketokonazol	200 mg p. o./kg/d	2 až 5 dnů	léčba <i>t. versicolor</i> (pityriáza) nebo folikulitida vyvolaná <i>M. furfur</i> ; nedoporučován u dermatofytů; zvážit jeho dlouhodobé podávání vzhledem k riziku závažných vedlejších účinků (hepatitis)
terbinafin	62, 5 mg p. o./d: < 20–40 kg 125 mg p. o./d: 20–40 kg 250 mg p. o./d: > 40 kg	1 až 2 týdny 2 až 4 týdny	<i>t. capitis</i> vyvolaná <i>Microsporum</i> spp. vyžaduje delší léčbu než infekce vyvolané rodem <i>Trichophyton</i>
griseofulvin	10–20 mg p. o./kg/d 20–25 mg p. o./kg/d 15 mg p. o./kg/d (ultramikrotrinizovaný)	6 více týdnů 2 až 4 týdny 6 až 8 týdnů	hlavní indikace: <i>tinea capitis</i> u dětí nižší dávkování a kratší léčebný interval u nekomplikovaných forem; působí jen na dermatofyty

^x – kromě onychomýkóz, ^y – upraveno dle citace [3] a [59]

a zvířat, což platí zejména o kvasince *Candida albicans* a jiných druzích kandid. Onemocnění vyvolané touto kvasinkou je nejčastějším důvodem návštěvy gynekologa (alespoň jedenkrát u více než dvou třetin ženské populace) a současně tak představuje i nejčastější důvod k antifungální léčbě. Potenciální původce nacházíme tedy i u zdravých jedinců, kde tvoří přirozenou, i když minoritní součást komenzálního společenstva (11). K rozvoji infekce dochází pod vlivem jak systémových (HIV infekce, útlum buňkou zprostředkované imunity nemocí a/nebo léčbou, širokospektrá antibiotika, iradiace, kouření aj.), tak lokálních predispozičních faktorů (iritace cizorodými látkami, lokální infekce, narušení bariérových funkcí aj.). V některých případech nejsou ani důkladným vyšetřením zjištěny žádné pre-

dispoziční a rizikové faktory, např. u idiopatické formy vulvovaginální kandidózy (12). Na rozdíl od kůže, kde můžeme hovořit o jednotném, víceméně uniformním prostředí, které se liší obvykle jen stupněm vlhkosti a keratinizace, slizniční povrchy vykazují mnohem větší rozrůzněnost podmínek (pH, dostupnost kyslíku, rezidentní mikrobiota) a také odlišné specifické obranné mechanismy charakteristické pro danou lokalitu (kompartment). Nabídka a dostupnost vhodných léků a forem pro terapii slizničních mykotických infekcí v orální dutině, vagíně nebo zažívacím traktu je v porovnání s dermatomykózami omezená (tabulka 2). Podobně jako u kožních mykóz je způsob jejich léčby do značné míry dán rozsahem a průběhem infekce, etiologickým agens, ale (v mnohem větší míře než u mykóz kůže)

také vyhodnocením rizika možného průniku houby do okolních tkání s ohledem na základní onemocnění a celkový stav pacienta.

2. Antifungální terapie
2.1 Přehled léčby kožních infekcí

K terapii kožních infekcí se používají léky z několika strukturně odlišných skupin. K dispozici jsou v různých lékových formách (tabulky 1 a 5). Historicky nejstarší jsou keratolytické preparáty, které mají jen omezený antimykotický efekt a uplatňují se spíše jako podpůrné prostředky, které usnadňují průnik antimykotika k místu infekce. Vlastní éra antifungální terapie se datuje uvedením griseofulvinu do klinické praxe v druhé polovině 50. let minulého století, ačkoliv byl izolován již v roce v roce 1939 (13). I přes jeho

Tabulka 4. Terapie kožních infekcí vyvolaných *Malassezia* spp. *,**

Antimykotikum	Pityriáza (tinea versicolor)	Folikulitida**	Seboroická dermatitida
flukonazol	150 mg/týden po 4 týdny 300 mg/týden po 2 týdny 400 mg/d a zopakovat po týdnu		
itrakonazol	200 mg/d 5 až 7 dnů	200 mg/d 5 až 7 dnů	200 mg/d 7 dnů
ketokonazol	200 mg p.o./d 5 až 7 dnů 400 mg p.o./týden po 2 týdny 2% šampon (5–10 minut)/d 2–6 týdnů	2% šampon (5–10 minut) 2x denně 200 mg p.o./d 5 až 7 dnů	2% šampon (5–10 minut)/2% gel 1–2x denně po 2 týdny 200 mg/d po 4 týdny***
terbinafin	1% krém		250 mg/d po 4 týdny
ciklopiroxolamin	0,1% roztok		1% šampon 2x týdně po 4 týdny
selenium disulfid	2,5% šampon (5–10 minut) 4x d po 1 až 4 týdny	2,5% šampon (5–10 minut) 4x d po 1 týden	2,5% šampon (5–10 minut) 2–3x týdně
Zn pyrition	šampon (5–10 minut) – 1x 2 až 3 dny		šampon (5–10 minut) – 1x 2 až 3 dny

x – upraveno dle citace [3], [59] a [60]

* – pokud je to možné (lokalizované léze) začíná se topickou léčbou, při recidivě nebo při postižení velkého rozsahu kůže je preferována celková terapie

** – nízké dávky topických steroidů mohou být prospěšné (např. 1% hydrokortison 2x denně)

*** – zvážit dlouhodobé podávání ketokonazolu vzhledem k riziku závažných vedlejších účinků (hepatitis)

některé nedostatky – úzké spektrum zahrnující pouze dermatofyty, dostupný prakticky jen v perorální formě – si griseofulvin u některých klinických forem, zvláště *tinea capitis* u dětí, uchováva jednu z předních pozic v indikaci léčby (tabulka 3). Tomu rovněž přispělo vylepšení jeho lékové formy (mikrokrytalický griseofulvin), která zvýšila jeho efektivitu. K tradičním, dnes už spíše vytlačovaným a zastaralým přípravkům patří tiokarbamátové deriváty – tolnaftát a tolcihlát, se kterými se můžeme setkat většinou už jen jako součástí sprejových deodorantů na nohy a obuv. Průlom v léčbě kožních mykóz nastal s nástupem azolových derivátů koncem 60. a začátkem 70. let (14). Na trhu se objevila celá řada imidazolových preparátů, obvykle jako lokálně aplikovatelné formy (krémy, lotia, zasypy) (tabulka 1). Všechny jsou širokospektré a vyznačují se podobným farmakologickým profilem, pokud jde o účinnost léčby, výskyt a frekvenci vedlejších účinků. Mnohé z nich (např. bifonazol, ekonazol, klotrimazol) jsou dodnes součástí standardní nabídky antimykotik v dermatologii. Koncem 70. a v průběhu 80. let k nim přibýly perorálně podávané léky – imidazolový derivát ketokonazol a triazolové flukonazol a itrakonazol. Zvláště itrakonazol si vybudoval velmi silnou pozici, zejména díky širokému spektru aktivity a velmi dobrým výsledkům při léčbě onychomikóz. Jedním z mála konkurentů, který v některých ohledech itrakonazol dokonce překonává (fungicidní efekt na mnohé druhy dermatofytů), je zástupce allylaminových derivátů – terbinafin, který je dostupný v perorální i lokální formě (tabulka 6). Vedle uvedených skupin antimykotik, přichází při léčbě kožních houbových infekcí v úvahu i další velmi účinné a širokospektré látky jako je ciklopiroxolamin, amorolfín či allylaminům příbuzný butenafin.

Výběr vhodného antimykotického preparátu je ovlivněn několika kritérii – etiologií infekce, rozsahem a charakterem postižení kůže, snášenlivostí resp. preferencí lékové formy pacientem s ohledem na místo postižení a v neposlední řadě cenou léčby, která často zahrnuje období několika týdnů či dokonce měsíců. Např. u infekcí vyvolaných dermatofyty je obvykle preferována lokální terapie, ale v případě *tinea barbae*, *t. capitis* nebo *t. pedis* (zejména mokasinový typ) a *t. unguium*, lze očekávat komplikace (relapsy) a celkově větší refrakternost vůči terapii, a proto je upřednostňována perorální aplikace (tabulka 3). Na snášenlivosti (compliance) příslušné antimykotické terapie pacienty se může vedle lékové formy významně podílet i délka a frekvence podávání daného preparátu. Tady získávají výhodu léky s ověřenou aplikací jednou denně, jako je např. bifonazol, ekonazol nebo oxikonazol (tabulka 5).

Relativně největší terapeutický problém představují onychomikózy. Proto je nutné vycházet při jejich léčbě z pečlivě stanovené diagnózy, vyloučení nežádoucích lékových interakcí a dodržování léčebného režimu. Ten je dlouhodobý – kontinuální nebo intermitentní. Sestává se z podávání systémového antimykotika (per os), které může být doplněno (kombinováno) lokální aplikací jiného preparátu (tabulka 6). Vzhledem k relativně častějšímu výskytu relapsů nehtových infekcí se doporučuje pokračovat v terapii i po vymizení klinických příznaků a negativním mykologickým vyšetření.

Specifický přístup k léčbě si vyžadují infekce vyvolané *Malassezia* spp. a vzácnými druhy vláknitých hub jako jsou zástupci rodů *Fusarium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium* (tabulka 4) (6, 10, 15, 16).

2.2 Přehled léčby slizničních infekcí

Terapie slizničních houbových infekcí se opírá o relativně širokou nabídku antimykotických léků, i když ta v porovnání s možnostmi léčby kožních mykóz poněkud zaostává, zejména pokud jde o rozmanitost léků ve smyslu chemické struktury. Zásadním požadavkem je dostupnost vhodné a bezpečné lékové formy. Obecně platí, že akutní, nekomplikované případy vyvolané citlivými druhy hub se léčí krátkodobými režimy obvykle vyššími dávkami, které jsou v krajním případě jednorázové, např. u léčby kandidové vulvovaginitidy (tabulka 7). Naproti tomu chronické a refrakterní formy infekcí vyžadují dlouhodobější režimy nebo dokonce chronicky se opakující léčebné kúry (tabulka 8).

Tradiční používání širokospektrých prostředků pro lokální aplikaci, jako je genciánová violet nebo borax glycerin, nacházejí uplatnění spíše jako obecná dezinfekce dané lokality než specificky cílená terapie houbové infekce. Avšak existují výjimky, které se mohou stát za určitých okolností poslední možností, jak zasáhnout rezistentního původce jako je tomu v případě VVK vyvolanou kvasinkou *C. glabrata* (17). Podobnou úlohu mohou zastat některé jódové přípravky (povidon-jód) nebo ve stomatologii hojně používaný chlorhexidin (18). Celkově však lze konstatovat, že terapii slizničních mykóz opatřovala azolová antimykotika ať už podávaná lokálně (krémy, čípky, roztoky, suspenze) nebo systémově (perorálně). Platí to zejména o triazolových derivátech flukonazolu a itrakonazolu, které jsou k dispozici také jako orální suspenze a vykazují dvojitý účinek – kontaktní po dobu jejich setrvání v ústech a systémový po jejich polknutí (v případě itrakonazolu se jedná o lékovou formu s nejvyšší biologickou dostup-

ností). Rovněž suspenze polyenových antibiotik (amfotericin B, nystatin, natamycin – pimaricin) mohou alternativu pro léčbu orální kandidózy (19, 20). Vzhledem k tomu, že se nevstřebávají ze zažívacího traktu, lze je také využít pro selektivní dekontaminaci střevního prostředí (21).

Nejširší výběr terapeutických možností u slizničních mykóz je v léčbě vulvovaginální kandidózy (tabulky 7 a 8). I přes celkově příznivou situaci mají jednotlivé preparáty své limity ve smyslu kompletní eradikace etiologického agens, zejména u chronických forem. Zvláště rekurentní VVK vyžaduje pečlivý a trpělivý přístup lékaře (včetně psychologického), protože se většinou jedná o onemocnění komplexní, multifaktoriální povahy, u kterého často nelze najít a určit jeho příčinu ani vyvolávající moment a u něhož lze navíc využít i jiné léčebné postupy – desenzibilizační léčbu (autovakcína) a hormonální terapii (gestageny).

Na rozdíl od dermatomykóz se přihlíží u slizničních infekcí častěji při volbě terapie k etiologii infekce, zejména vzhledem k velmi častému používání flukonazolu a jeho omezenému spektru účinku na citlivé, ale co do počtu dominující druhy kandid (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, a další) (tabulka 2). Flukonazol je stále velmi oblíbený kvůli příznivým farmakologickým vlastnostem (velmi dobré vstřebávání, distribuce, minimum nežádoucích účinků, široká škála lékových forem, široký terapeutický index) a je všeobecně lékem volby infekcí vyvolaných citlivými kvasinkami. Mezi ně nepochybně patří *C. albicans*, ale už ne druhy primárně rezistentní nebo s variabilní citlivostí k flukonazolu jako je *C. krusei*, *C. glabrata* aj., včetně pravidelně se vyskytujících rezistentních kmenů samotné *C. albicans* u HIV pozitivních pacientů. V těchto případech nabývá na významu spolupráce a případná konzultace s mikrobiologickou laboratoří. Zároveň vyvstává otázka, zda rutinně testovat citlivost na antimykotika či nikoli. Rozhodujícími kritérii jsou etiologie a průběh infekce, popř. celkový stav pacienta, zvláště jeho obranyschopnost. Gynekolog může s vysokou pravděpodobností (obvykle větší než 85 %) očekávat jako původce VVK *C. albicans* všeobecně citlivou ke všem běžným antimykotickým lékům. Proto nemusí (s výjimkou epidemiologických důvodů) požadovat testy citlivosti a čekat na výsledky z laboratoře, ale může bezprostředně zahájit léčbu. Jiná situace je u orálních forem kandidózy u onkologických nebo HIV pozitivních pacientů, vyvolaných kvasinkami se sníženou citlivostí (*C. glabrata*, *C. inconspicua*) nebo rezistencí k některým antifungálními lékům

Tabulka 5. Topická terapie kožních infekcí*

Antimykotikum	Léková forma	Dávkování
bifonazol	1% crm, sol, ung	1× denně
ekonazol	1% crm, pst, liq, lot	1–2× denně
ketokonazol	1% crm/1 % shp	1× denně/2× týdně
klotrimazol	1% crm, sol, lot, spr, plv	2× denně
mikonazol	2% crm, gel, spr, lot	2× denně
oxikonazol	1% crm, plv, lot	1–2× denně
sulkonazol	1% crm, lot	1–2× denně
amorolfín	0,5% crm	1–2× týdně
ciklopirox-olamin	1% crm, lot	2× denně
butenafin	1% crm	1–2× denně
naftifin	1% crm, gel	1–2× denně
terbinafin	1% crm, sol	1–2× denně
natamycin	2,5% gtt, sol, crm	3–4× denně
nystatin	ung, pst	2× denně
tolnaftát	1% lot, crm, plv	2× denně
undecylenová kys. a její deriváty	ung, sol, plv	1× denně

x – upraveno dle citace (3) a (59). Zkratky viz tabulka 1.

(*C. krusei*, *C. norvegensis*). Navíc tyto pacienti mají systémovou predispozici, a tak se u nich mohou snáze prosadit i méně virulentní kmeny kandid než *C. albicans*. U HIV pozitivních osob se může vyvinout sekundární rezistence k flukonazolu, pravidelně také u jinak všeobecně citlivé *C. albicans*, v důsledku dlouhodobé a přerušované terapie, která následně vyžaduje úpravu dávkovacího režimu podle aktuální citlivosti kmene (22). V těchto případech je rozumné monitorovat citlivost kvasinkových izolátů kvůli optimalizaci léčby (AIDS) a/nebo její případné změně (23).

Součástí terapie orální a orofaryngeální kandidózy (a profylaxe jejich recidiv u trvale disponovaných jedinců) by měla být rovněž úprava ústní hygieny, je-li tato nedostačující, a také dekontaminace infikovaných zubních protéz z metylmetakrylátu. Velmi vhodná je také aplikace antimykotik v kombinaci s nespecificky účinkujícími slizničními antiseptiky typu hexetidin, chlorhexidinu či polyvinyl-jódu (18). Taková kombinovaná terapie se ukazuje být nezbytnou zejména u imunokompromitovaných jedinců.

3. Antifungální látky

3.1 Griseofulvin

Přirozené antibiotikum produkované kmeny *Penicillium griseofulvum*, *P. janczewski* a další, které patří mezi benzofuranové deriváty (13). Působí fungistaticky, a to pouze na dermatofyty – parazitické zástupce rodu *Trichophyton*, *Microsporum* a *Epidermophyton*. Mechanismus účinku spočívá v zásahu mitotického aparátu na úrovni mitotického vřeténka a v následném

poškození syntézy nukleových kyselin, které vede k poruchám vrcholového růstu hyfových vláken (24).

Vzhledem k obvykle dlouhodobému podávání by se měla indikace griseofulvinu opírat o kultivační záchyt, tj. mykologický průkaz dermatofytické houby. Griseofulvin se kumuluje v keratinizovaných tkáních. Podává se takřka výhradně v perorální formě, nejlépe se vstřebává po jídle bohatém na tuky. Účinnost vstřebání byla vylepšena u mikrotinizované a později ultramikrotinizované formy, jejichž použití umožnilo významně snížit dávkování. Griseofulvin je celkově dobře snášen, z relativně ne příliš častých nežádoucích účinků je popisována bolest hlavy, nauzea, gastrointestinální dyskomfort, fotosenzitivita a kožní vyrážka (25). Jen vzácně jsou zaznamenávány vážnější poruchy jako je toxická epidermální nekrolýza; u predisponovaných jedinců může zhoršit projevy systémového lupus erythematosus a akutní intermitentní porfyrie. I když je griseofulvin karcinogenní pro pokusná zvířata, nebyly tyto nálezy potvrzeny u lidí.

Griseofulvin je považován za první skutečné antimykotikum v dermatologii, ale dnes zůstává významným lékem jen u několika přesně vymezených indikací, nejčastěji tinea capitis u dětí způsobených mikrosporii (26). Postupně je ze své pozice vytlačován výhodnějšími antifungálními preparáty jak ve smyslu širšího spektra, tak příznivějšího farmakologického profilu. Griseofulvin může být ekonomicky výhodnou variantou v porovnání s moderními triazoly nebo terbinafinem (27).

Tabulka 6. Vybrané režimy terapie nehtových infekcí vyvolaných houbami*

Antimykotikum	Dávkování	Délka terapie	Poznámka
terbinafin	250 mg p. o./den 1 týden (1 pulz)	2 až 4 měsíce (1–4 pulzy)	infekce nehtů na noze vyžaduje 12 týdnů a více
	250 mg p. o./den	6 až 12 týdnů	
flukonazol	150 mg až 450 mg p. o. 1x týdně	3 až 6 měsíců	infekce nehtů na noze vyžaduje 6–12 měsíců
itrakonazol	2 x 200 mg p. o./den 1 týden (1 pulz)	2 až 4 měsíce (1–4 pulzy)	1 pulz = 1 týden léčby a 3 bez léč- by; infekce nehtů na noze vyžaduje 3 pulzy/12 týdnů; monitorovat ja- terní funkce
	200 mg p. o. denně	3 až 6 měsíců	
griseofulvin	500–1000 mg p. o./den	12 až 18 měsíců	dnes není doporučován kvůli rela- tivně častým relapsům a dlouhodo- bému podáváníí; v Česku není regis- trován
ciklopirox	8 % lak 1x týdně	48 týdnů	
amorolfín	5 % lak 1–2x týdně	6 a více měsíců	
amorolfín + terbinafin	5 % lak 1x týdně 250 mg/den	15 měsíců 6 až 12 týdnů	
amorolfín + itrakonazol	5 % lak 1x týdně 200 mg/den	24 týdnů 6 až 12 týdnů	
terbinafin + ciklopirox	250 mg/den	16 týdnů	
	8 % lak/den	9 měsíců	
itrakonazol ⇄ terbinafin	2 x 200 mg p. o./den 250 mg p. o./den	2 pulzy 1–2 pulzy	následná terapie

x – upraveno dle citace (3), (59) a (61)

Dávkování a délka terapie u griseofulvinu vychází z klinické formy dermatofytózy, věku pacienta (dospělý vs. dítě) a lékové formy (mikro-
tinizovaná nebo ultramikro-
tinizovaná (tabul-
ky 3 a 6). Nejsvícenější, a proto také i nejdelší
je léčba tinea capitis, která vyžaduje dvou- až
tříměsíční léčebnou kúru. V případě tinea un-
guium (dermatofytická onychomykóza) a tinea
pedis není griseofulvin dostatečně účinný (vy-
soké procento relapsů), a proto není v těchto
indikacích dnes doporučován.

3.2 Azolová antimykotika

Jedná se o syntetické azolové deriváty s ši-
rokým spektrem účinku, podobným farmakolo-
gickým profilem a většinou i podobným terape-
utickým efektem. Skupina se dělí podle počtu
atomů dusíku v heterocyklu na imidazolové (se
dvěma dusíky), převážně topické, a novější, tri-
azolové (se třemi dusíky), většinou systémové
látky. Převládající fungistatický účinek vyplývá
z inhibice biosyntézy ergosterolu – klíčové kom-
ponenty buněčné membrány hub – na úrovni
24 α -demethylázy, v důsledku čehož dochází
k poruchám tvorby buněčné membrány a ná-
sledně k zástavě růstu (14). Bifonazol inhibuje bio-
syntézu ergosterolu na dvou úrovních. Inhibuje
HCG-CoA reductázu a již výše zmíněnou 24 α fa
demetylázu. Tím je zabezpečen jeho fungicid-
ní účinek. S výjimkou ketokonazolu se všechny

imidazoly používají lokálně, obvykle jedenkrát
denně, a to zejména k terapii jasně ohraničených
ložisek, nebo jako doplněk celkové (orální) terapie
jinými antimykotiky v případě torpidních forem
infekcí, u nichž lze očekávat vysoký podíl relapsů
(onychomykózy, chronické formy kandidóz) (ta-
bulka 5). Naproti tomu triazolové preparáty, až na
terkonazol, se aplikují výhradně celkově, perorálně
nebo intravenózně – v druhém případě ale jen
u systémových infekcí. Léková forma je předurču-
je k léčbě rozsáhlejších postižení kůže a sliznice,
když hrozí riziko průniku houby do hlubších tkání
(zvláště u imunosuprimovaných pacientů) nebo
je preferována pacientem.

Místně podávané preparáty jsou obvykle
spojeny jen s minimálním výskytem nežádou-
cích účinků, ale u některých pacientů se může-
me setkat s nedodržováním léčebného režimu
(tzv. non-compliance). Výhodou je pak aplikace
jednou denně. V současnosti je známo více než
deset imidazolových antimykotik pro lokální apli-
kaci (29). Některá jsou dostupná jen v určitých
zemích, jiná (bifonazol, ekonazol, klotrimazol,
mikonazol adal.) jsou dodnes používána celo-
světově více jak třicet let.

Samostatné postavení má ketokonazol,
první širokospektré perorální antimykotikum,
které je na trhu již od druhé poloviny 70. let
minulého století. Dříve byl hojně používán
i jako lék proti systémovým infekcím, dnes je

jíž v této indikaci překonaný moderními triazo-
lovými deriváty. Jeho použití se dnes omezuje
jen na terapii převážně akutních forem kožních
a slizničních infekcí vyvolaných dermatofyty,
původcem pityriázy a citlivými druhy kandid
(30, 31). Vzhledem k nepříliš specifické vazbě na
cytochromový systém demethylázy hub je jeho
zvláště dlouhodobé podávání, spojené s vyšším
rizikem nežádoucích reakcí (včetně lékových),
a proto je nutné jeho indikaci v takových přípa-
dech pečlivě zvážit (výskyt idiopatické hepatiti-
dy se popisuje v poměru od 1 : 15 000 do 1 : 1 000
jedinců) (32, 33). Dnes je postupně vytlačován
triazolovými preparáty (itrakonazol, flukona-
zol), tedy bezpečnější a efektivnější alternativou,
a zůstává spíše ekonomičtější zálohou ve 2. li-
nii. Z mikrobiologického hlediska je potřebné
vyločit jako původce druhy hub, které nejsou
ve spektru účinku ketokonazolu (což platí i pro
většinu dalších imidazolů), tj. zejména vláknité
plísňe jiné než dermatofyty a necitlivé či varia-
bilně citlivé druhy kandid (*C. glabrata*, *C. krusei*,
a další). Ketokonazol lze použít jako účinný lék
proti *Malassezia* spp. – etiologickým agens pity-
riázy a pityrosporumové folikulitidy, který se podílí
i na rozvoji na seboroické dermatitidy (zvýšené
a mastné šupení ve vlasech a na predilekčních
místech v obličeji a na trupu) (tabulka 4).

V léčba akutní, sporadické kandidové vulvo-
vaginitidy (VVK) se používají jak místní, tak pero-
rální preparáty, které u nekomplikovaných forem
vedou k vysokému procentu úspěšnosti – 80 %
až 90 % (tabulka 7). Obecně lze vedle zlepšené
a rozšiřující se nabídky léčebných přípravků vy-
sledovat tendenci ke zkracování délky terapie,
často doprovázené současným zvyšováním cel-
kové dávky, popř. obsahu daného antifungálního
léku (nad 2 %). Standardní léčebná kúra azolový-
mi antimykotiky (krém, mast, gel, čípek) u akutní
sporadické VVK obvykle spočívá v aplikaci 5 g
přípravku na den po dobu 3 až 7 dnů s možností
prodloužení na 14 dnů (tabulka 7) (34, 35).

V terapii orofaryngeálních forem kandidózy
(OFK) představují klasické imidazolové preparáty
překonanou etapu, zejména proto, že k dispozici
jsou dnes účinnější a z hlediska farmakologie
a lékové formy vhodnější triazolová antimykot-
ika. Příkladem je mikonazol a klotrimazol, které
byly v některých zemích k dispozici jako pastilky
a jejichž pravidelná (5x denně) lokální orální
aplikace vedla k dobrým výsledkům u mírných
a středně vážných forem OFK (36). Ketokonazol
byl dalším krokem vpřed jakožto širokospekt-
rý perorální lék s vysokým léčebným účinkem,
avšak limitován lékovými interakcemi, variabil-
ní absorpcí v závislosti na aciditě žaludečního

obsahu a v neposlední řadě zvýšeným rizikem vývoje fatální hepatitidy. V léčbě slizničních mykotických infekcí dnes dominují triazolové deriváty flukonazol a itraconazol. Situaci usnadňuje i to, že jsou k dispozici nejen v perorální (a intravenózní) formě, ale také jako orální suspenze, která umožňuje mnohem cílenější působení – nejdříve přímý kontakt při převalování v ústech a po spolknutí systémový účinek.

Oba triazoly se liší některými farmakologickými charakteristikami. Flukonazol má velmi příznivý farmakologický profil, tj. vytváří vysoké koncentrace v tělesných tekutinách i tkáních, velmi dobře se distribuuje a má nízký výskyt nežádoucích účinků i lékových interakcí v porovnání s itraconazolem. Na druhé straně flukonazol nepokrývá celé spektrum původců kožních a slizničních mykóz. Proto je žádoucí, zvláště u kvasinkové etiologie, druhově identifikovat původce a předejít tak možným komplikacím vyplývajícím z nedostatečné citlivosti nebo rezistence u některých druhů. Naproti tomu itraconazol má širší spektrum účinku, které zasahuje celou řadu vláknitých hub, včetně aspergilů. To ho předurčuje k terapii onychomikóz, u kterých se etiologie neomezuje jen na dermatofyty a kvasinky (37). Itraconazol se v relativně vysokých koncentracích deponuje v keratinizovaných tkáních a to dlouhodobě (38). Této vlastnosti se využívá u tzv. pulzní terapie onychomikózy, která spočívá v přerušovaném podávání itraconazolu v týdenních intervalech (1 pulz = 1 týden + 3 týdny pauza) a která přináší velmi dobré výsledky. Na druhé straně nelze u itraconazolu pominout zvýšené množství potenciálních lékových interakcí, které mohou komplikovat zejména dlouhodobou léčbu polymorbidních pacientů užívajících velké množství různých farmak (39). Velké rozdíly v biologické dostupnosti itraconazolu po orální aplikaci u jednotlivých pacientů by neměly v případě kožních infekcí hrát tak významnou roli jako u terapie systémových mykóz (40).

Pokud jde o rezistenci, je primárně vymezena spektrem aktivity obou triazolových antimykotik, a tedy znalostí (identifikace) druhové etiologie infekce. Na druhé straně, v případě dlouhodobého, přerušovaného nebo opakovaného (např. relapsující formy VVK) podávání nelze vyloučit vývoj sekundární rezistence, zvláště u kandid izolovaných z pacientů s AIDS. Ačkoliv oba triazoly jsou si strukturně podobné, zkřížená rezistence není absolutní a v řadě případů může být itraconazol účinný tam, kde flukonazol selhává (41). To ale zřejmě souvisí s častějším a širším používáním flukonazolu v klinické praxi, zejména

Tabulka 7. Terapie akutní sporadické vulvovaginální kandidózy*

Antimykotikum	Léčebný režim		
ekonazol	glo	1 × 50 mg	14 dnů
	glo	1 × 150 mg	3 dny
flukonazol	cps	150 mg	jednorázově
itraconazol*	cps	2 × 100 mg	3 dny
	cps	2 × 200 mg	1 den
ketokonazol	tbl	2 × 200 mg	5 dnů
klotrimazol	crm	1 % – 5 g	7–14 dnů
	crm	10 % – 5 g	jednorázově
	tbl	500 mg	jednorázově
	tbl	1–2 × 100 mg	7 až 3 dny
mikonazol	crm	2 % – 5 g	7 dnů
	sup	1 × 1200 mg	jednorázově
	sup	1–2 × 100 mg	7 až 3 dny
oxikonazol	tbl	600 mg	jednorázově
terkonazol	crm	0,4 %–0,8 % – 5 g	7 až 3 dny
	sup	1 × 80 mg	3 dny
	sup	1 × 160/240 mg	jednorázově
natamycin	tbl	1 × 25 mg	20 dnů
	tbl	2 × 25 mg	10 dnů
	glo	100 mg	3 až 6 dnů
nystatin	tbl	1 × 100 tis. IU	7 až 21 dnů
ciklopirox-olamin	crm	1 × 5 g	6–14 dnů
	glo	100 mg	6 dnů
kyselina boritá**	glo	2 × 600 mg	7 dnů
		1 × 600 mg	14–21 dnů
povidon-jód	sup	1–2 × 200 mg	14 dnů

x – upraveno dle citace (62)
* – podávat po jídle nebo nápoji s kyselým pH (kola, džus apod.)
** – alternativa u infekcí vyvolaných *Candida glabrata*

Tabulka 8. Terapie recidivující vulvovaginální kandidózy*

Léčivo / Obchodní preparát	Léčebný režim
flukonazol	cps 150 mg / 1× měsíčně po 6 měsících
	cps 150 mg 1.–3. den + 150 mg týdně po 6 měsících
itraconazol**	cps 2 × (2 × 100) mg / 1× měsíčně po 6 měsících
	cps 200 mg 5 dnů + 200 mg 2× týdně po 6 měsících
ketokonazol	tbl 2 × 200 mg po 14 dnů, 2 × 200 mg po 5 dnů s nástupem menzes opakovaně 6 měsíců
klotrimazol	tbl 500 mg 1× týdně 6 měsíců
	sup 200 mg 5 dnů + 200 mg 2× týdně 6 měsíců
terkonazol	glo 1 × 80 mg 6 dnů
genciánová violet	sol 1× týdně do vymizení příznaků
kyselina boritá	glo 2 × 600 mg 7 až 14 dnů
povidon-jod	sup 1 až 2 × 200 mg 14 dnů

Vysvětlivky: viz tabulka 1
* – na základě dostupných lékových forem v ČR
** – podávat po jídle nebo nápoji s kyselým pH (kola, džus apod.)

v nemocnicích. Každopádně tato skutečnost může znamenat zvážení možnosti zvýšení dávky itraconazolu (nedoporučuje se více než 400 mg per os/den), prodloužení terapeutického intervalu nebo, pokud je to možné, kombinaci s lokální aplikací jiného antimykotika.

Oba triazolové preparáty lze použít v terapii onychomykózy, ale v praxi je využíván téměř výhradně itraconazol (tabulka 6). Obecně u onychomykózy je nutné prodloužit délku léčby (více u infekce nehtů na nohou než na ruce), popřípadě zvýšit i denní dávku. Opět je vhodné uvažovat o kombinované léčbě, zvláště u torpidních případů a relapsů (tabulka 6). Flukonazol i itraconazol hrají zásadní roli také v moderní terapii VVK, a to u její akutní i rekurentní formy (42). U triazolových (včetně terkonazolu) a řady imidazolových antimykotik lze akutní, sporadické formy VVK zvládnout jednodenním léčebným režimem nebo dokonce jednorázovou dávkou (34, 44) (tabulka 7). Perorální triazoly jsou vhodné pro dlouhodobou léčbu, nejsou totiž, pro řadu pacientek s VVK, spojeny s nepříjemným způsobem aplikace jako u lokální forem imidazolových preparátů. Avšak je důležité mít na paměti, že samotná antifungální léčba obvykle neodstraní příčinu relapsů u žen s RVVK. Je potřeba takto postiženým a obvykle dlouhodobě frustrovaným pacientkám vysvětlit, že jsme schopni tuto infekci kontrolovat (léčit jednotlivé epizody), ale ne vyléčit, pokud se nepodaří odstranit pravou příčinu jejich nemoci (34). RVVK je onemocnění multifaktoriální, které vyžaduje trpělivý a komplexní přístup k diagnostice a léčbě, včetně zvážení alternativních možností na základě pečlivého vyšetření (úprava mikrobioty probiotiky, desenzibilizační léčba auto/vakcínou, substituční terapie gestageny) (34, 43).

Zcela nepostradatelné místo zaujímají triazolová antimykotika v léčbě OFK, zejména u vážně nemocných pacientů s oslabenou imunitou. Oba léky jsou k dispozici v orální suspenzi, což umožňuje výše zmíněný dvojitý efekt na houbu, a tedy jsou maximálně výhodné zejména u pacientům s těžkými formami infekce se zvýšeným rizikem průniku do hlubších tkání a krevního řečiště. Vzhledem ke snížené nebo narušené imunitě se u vysoce rizikových osob (pacienti s hemoblastózami, HIV pozitivní jedinci) pravidelně setkáváme se vzácnějšími kvasinkami (*C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. norvegensis*), které mají sníženou citlivost nebo rezistenci k první generaci triazolů reprezentovanou flukonazolem a itraconazolem. V případech takto komplikovaných a rizikových forem OFK lze podle aktuální *in vitro* citlivosti k antimykotikům a stavu pacienta sáhnout po alternativních preparátech – polyenových antibioticích (amfotericin B, nystatin, včetně jejich lipidových formulací), nejnovějších systémových triazolech (vorikonazol, posakonazol) nebo echinokandinech (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin), popřípadě k terbinafinu.

3.3 Allylaminové deriváty

Syntetické látky typu allylaminu jsou reprezentovány terbinafinem a naftifinem, někdy je k nim přiřazován strukturně podobný butenafin (45, 46, 47). Podobně jako azolová antimykotika interferují s biosyntézou ergosterolu, ale v jiném kroku – inhibici skvalenové epoxidázy. Protože tento enzym není cytochrom P-450 dependentní, mají allylaminy méně vedlejších účinků a lékových interakcí. Podstatným rozdílem jsou však jejich farmakodynamické vlastnosti. Působí fungicidně na řadu druhů dermatofytů rodu *Trichophyton*, avšak fungistaticky na příslušníky rodu *Microsporum*. Vedle toho obsáhnou i různé další vláknité houby a kvasinky, i když v tomto případě je výsledný efekt variabilní v závislosti na druhu. Tyto vlastnosti se spolu s dlouhodobou depozicí v keratinizovaných tkáních podobně jako u itraconazolu příznivě odrážejí ve vysokém procentu nejen klinického vyléčení, ale také mykologické eradikace, což významně snižuje počet relapsů (38). Tímto způsobem je terbinafin jedním z nejvýznamnějších hráčů na poli terapie dermatomykóz a onychomykóz zvláště (48). Jeho hlavní devízou je smrtící efekt, který může být navíc potencován kombinací s jiným antimykotikem, dále relativně široké spektrum účinku a také skutečnost, že je dostupný v perorální i topické formě (tabulka 6) (49, 50, 51).

Nekomplikované, rozsahem malé léze dermatofytózy, zvláště tinea pedis, lze zvládnout lokální léčbou v rozmezí od jednoho (!) do sedmi dnů. Rozsáhlejší a odolnější mykotické infekce (onychomykózy, t. barbae, t. capitis) je nutné léčit systémově a dlouhodobě. To platí i o infekcích vyvolaných rodem *Microsporum* (*M. canis*, *M. audouinii*), které vyžadují, zejména při t. capitis, vyšší dávkování (až dvojnásobné oproti trichofytické formě) a prodloužení léčebné kúry. I v těchto případech je tedy důležitá druhová identifikace etiologického agens, v případě t. capitis mimo jiné i z epidemiologických důvodů (antropofilní druhy se běžně šíří interhumánním kontaktem, u zoofilních je to méně běžné).

Nežádoucím účinkům allylaminů je vystaveno jen malé procento pacientů. Z vážnějších se můžeme setkat s poškozením nebo ztrátou chuti. Rezistence je popisována jen vzácně a zdá se, že zatím nemá velký klinický dopad.

3.4 Polyenová antibiotika

Přirozená antibiotika produkovaná kmeny půdních vláknitých bakterií rodu *Streptomyces*. Patří vůbec k prvním systémovým antimykotikům uvedeným do klinické praxe již koncem 50. let minulého století. Všechna se vážou na ergosterol plazmatické membrány hub, kterou poškozuji

a způsobují ireverzibilní ztráty iontů a nízkomolekulárních látek. Výsledkem je smrt houbové buňky, ačkoli tento efekt je zpochybňován v klinických podmínkách. Spektrum účinku polyenů je extrémně široké a zasahuje všechny významné zástupce patogenních hub (52). Navíc i některé prvoky (*Naegleria*, *Leishmania*). Dodnes nacházejí uplatnění intravenózní amfotericin B – při terapii život ohrožujících mykóz – a topické formy nystatinu a natamycinu (pimaricin). Velkým nedostatkem všech polyenů je jejich značná toxicita (nephrotoxicita), proto u amfotericinu B a nystatinu byly vyvinuty liposomální lékové formy (u prvního z nich i další dvě lipidové formulace), které výrazně snížily výskyt a intenzitu závažných účinků konvenčních forem. V praxi se všechny tři polyeny uplatňují v léčbě kožních a slizničních infekcí okrajově a to nejen kvůli toxicitě, ale i omezenému klinickému účinku (kožní kandidózy) v porovnání s jinými preparáty (53). Oblíbený a terapeuticky nejvíce ceněný je natamycin při místní léčbě keratomykóz, zánětu vnějšího zvukovodu a angulární cheilitidy.

3.5 Ostatní antimykotika

Thiokarbamatové deriváty

Patří k nim tolnaftát a tolciát, které jsou dostupné pouze jako topické léky. Jedná se rovněž o inhibitory syntézy ergosterolu s relativně širokým spektrem účinku, které se v klinické praxi používají již několik desetiletí. Ačkoliv nemohou svými farmakologickými vlastnostmi soutěžit s azolovými antimykotiky, představují levnou variantu zejména u lehčích a nekomplikovaných forem t. pedis (54, 55). Jsou také součástí různých hygienických prostředků pro pravidelné ošetřování nohou a obuvi. Obdobnou aktivní sloučeninou je liranaftát. V Česku nejsou přípravky s obsahem těchto léčivých látek registrované.

Morfolinové deriváty

Jsou zastoupené jediným, zato velmi účinným topickým lékem – amorolfinem. Jedná se o širokospektré antimykotikum s převážně fungistatickým účinkem, který je opět důsledkem narušení biosyntézy ergosterolu. Je dostupný v řadě lékových forem, včetně laku na nehty, jehož aplikace jednou až dvakrát do týdne může pomoci zvládnout nekomplikované infekce jednotlivých nehtů (56). Amorolfin je vhodným kandidátem doplňkové nebo kombinované léčby onychomykózy při užití systémového antimykotika (tabulka 6) (49, 51).

Ciklopirox

Širokospektrý preparát, který se používá ve formě soli s olaminem. Má podobný profil jako

amorolfín, ale s jiným mechanismem působení, jímž je inhibice proteosyntézy (57). Vzhledem k tomu, že má i signifikantní účinek na některé bakterie, je vhodný zejména u chorob, u nichž lze očekávat nebo je prokázána smíšená etiologie (např. paronychium, angulární cheilitida) (58).

Práce byla podpořena projektem Národního programu výzkumu č. ZB06104 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Převzato z Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 72–75.

Literatura

- Doležal M, Buchta V. Aktuální pohled na skupinu antymykotik. Praktické lékařství 2006; 2: 10–14.
- Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 487–495.
- Weeks J, Moser SA, Elewski BE. Superficial cutaneous fungal infections. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. Clinical Mycology, Oxford University Press, 2003: 367–389.
- Hainer BL. Dermatophyte infections. Am Fam Physician 2003; 67: 101–108.
- Gupta AK, Elewski BE. Nondermatophyte causes of onychomycosis and superficial mycoses. Curr Top Med Mycol 1996; 7: 87–97.
- Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. New fungal nail infections. Curr Opin Infect Dis 2007; 20: 142–145.
- Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Mayser P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus—results of two independent investigations. Mycoses 2007; 50 Suppl 2: 14–19.
- Morishita N, Sei Y. Microreview of Pityriasis versicolor and Malassezia species. Mycopathologia 2006; 162: 373–376.
- Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. Malassezia species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 133–142.
- Gupta AK, Ryder JE, Nicol K, Cooper EA. Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. Clin Dermatol 2003; 21: 417–425.
- Špaček J, Buchta V, Veselský Z, Kalousek I. Interakce kvasinek s hostitelem ve vztahu k urogenitálnímu traktu, vulvovaginální kandidóza, urologické aspekty mykotických onemocnění. Čes Gynek 2003; 68 (6): 432–439.
- Fidel PL Jr, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 335–348.
- Finkelstein E, Amichai B, Grunwald MH. Griseofulvin and its uses Internat J Antimicrob Agents 1996; 6: 189–194.
- Fromtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. Clin Microbiol Rev 1988; 1: 187–217.
- Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, Lynde CW, Hofstadter S, Summerbell RC. Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. J Cutan Med Surg 2001; 5: 206–210.
- Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 217–224.
- Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by Candida glabrata: use of topical boric acid and flucytosine. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1297–1300.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidosis: a review. Oral Dis 2001; 7: 11–17.
- Blomgren J, Berggren U, Jontell M. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis. Acta Odontol Scand 1998; 56: 202–205.
- Hood S, Evans J, Bond J, Wilkins E, Denning D. The treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients with oral amphotericin B suspension. AIDS Patient Care STDS 1998; 12: 625–627.
- Normand S, François B, Dardé ML, et al. Oral nystatin prophylaxis of Candida spp. colonization in ventilated critically ill patients. Intensive Care Med 2005; 31: 1508–1513.
- Chavanet P, Lopez J, Grappin M, et al. Cross-sectional study of the susceptibility of Candida isolates to antifungal drugs and in vitro-in vivo correlation in HIV-infected patients. AIDS. 1994; 8 (7): 945–950.
- Redding SJ, Smith J, Farinacci G, et al. Resistance of Candida albicans to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: documentation of in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis. Clin Infect Dis 1994; 18: 240–242.
- Borgers M. Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. Rev Infect Dis 1980; 2: 520–534.
- Araujo OE, Flowers FP, King MM. Griseofulvin: a new look at an old drug. DICP 1990; 24: 851–854.
- González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007 17; (4): CD004685.
- Dastghaib L, Azizzadeh M, Jafari P. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis: griseofulvin versus fluconazole. J Dermatolog Treat 2005; 16: 43–46.
- Blank H, Roth FJ. The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin. Arch Dermatol 1969; 79: 259–263.
- Doležal M. Pokroky ve vývoji antifungálních léčiv. Česka Slov Farm 2002; 51: 226–235.
- Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994; 330: 263–272.
- Rheney CC, Saddler CM. Oral ketoconazole in cutaneous fungal infections. Ann Pharmacother. 1998; 32 (6): 709–711.
- Stricker BHC, Block APR, Bronkhorst FB, Van Parys GE, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. J Hepatol 1986; 3: 399–406.
- Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. Hepatology 1997; 25: 103–107.
- Buchta V, Špaček J, Jilek P. Mykotické infekce ženského genitálu III. Terapie. Gynekolog 1998; 7: 73–82.
- Sobel JD. Therapeutic consideration in fungal vaginitis. In: Chemotherapy of Fungal Diseases. Ryley JF, ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1990: 365–383.
- Shechtman LB, Funaro L, Robin T, Bottone EJ, Cuttner J. Clotrimazole treatment of oral candidiasis in patients with neoplastic disease. Am J Med 1984; 76: 91–94.
- Haría M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. Drugs 1996; 51: 585–620.
- Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 441–472.
- Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1998; 18: 83–97.
- De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. Drugs 2001; 61 Suppl 1: 27–37.
- Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of Candida albicans infections: a review. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 429–437.
- De Punzio C, Garutti P, Mollica G, Nappi C, Piccoli R, Genazzani AR. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 106: 193–197.
- Špaček J, Buchta V, Jilek P, Kalousek I, Kestřánek J, Matula V. Gestagens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis. J Chemother 2007; 19 (Suppl 3): 101.
- Weisberg M. Terconazole – a new antifungal agent for vulvovaginal candidiasis. Clin Ther 1989; 11: 659–668.
- Monk JP, Brogden RN. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. Drugs 1991; 42: 659–672.
- Jain S, Sehgal VN. Terbinafine, a unique oral antifungal: current perceptions. Int J Dermatol 2000; 39: 412–423.
- Syed TA, Maibach HI. Butenafine hydrochloride: for the treatment of interdigital tinea pedis. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 467–473.
- Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 39–65.
- Harman S, Ashbee HR, Evans EG. Testing of antifungal combinations against yeasts and dermatophytes. J Dermatolog Treat 2004; 15: 104–107.
- Avner S, Nir N, Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. J Dermatolog Treat 2005; 16: 327–330.
- Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. Br J Dermatol 2007; 157: 149–157.
- Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1205–1225.
- Muzyka BC, Glick M. A review of oral fungal infections and appropriate therapy. J Am Dent Assoc 1995; 126: 63–72.
- Fuerst JF, Cox GF, Weaver SM, Duncan WC. Comparison between undecylenic acid and tolnaftate in the treatment of tinea pedis. Cutis 1980; 25: 544–546, 549.
- Gomez EC, Huntley AC, Isseroff R, Tanji J. Efficacy of tolciclate solution in patients with tinea pedis. Clin Ther 1986; 8: 694–699.
- Haría M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. Drugs 1995; 49: 103–120.
- Gupta AK, Skinner AR. Ciclopirox for the treatment of superficial fungal infections: a review. Int J Dermatol 2003; 42 (Suppl. 1): 3–9.
- Kokjohn K, Bradley M, Griffiths B, Ghannoum M. Evaluation of in vitro activity of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. Int J Dermatol 2003; 42 (Suppl. 1): 11–17.
- Hay RJ. Dermatophytosis and other superficial mycoses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol. 2, 6th edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp. 3051–3062.
- Swinyer LJ, Decroix J, Langner A, Quiring JN, Blockhuys S. Cutis. Ketoconazole gel 2% in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis. 2007; 79: 475–482.
- Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. Dermatol Ther. 2007; 20: 31–46.
- Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. Clinical Mycology, Oxford University Press, 2003: 143–187.

doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie, FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
buchta@fnhk.cz