

Specifická antimykotika a jejich použití u vybraných patologických stavů

PharmDr. Petr Horák

Nemocniční lékárna FN Motol a Katedra lékařství IPVZ

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.

Specific antifungals and their use in the therapy of selected diseases

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.

Prakt. lékař. 2010; 6(4): 182–186

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. echinokadiny 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 systémový 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, hypokalemií, tak chronická s kumulativní nefrotoxicitou (4). Zlepšení toxicitního 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 partikul, 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 orálně, příp. perorálně, zde však mají účinek lokální v ústech, případně 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 historií píší od 60. let. První zástupci skupiny se vyznačují strukturou založenou na imidazolu (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol aj.), novější preparáty na triazolu (itrakonazol, 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 lanosteroldemetylázy. 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 současné 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 léčivých 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.

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 aspergillové 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

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 jídle nebo nutričním doplňku	Noxafil
Ketokonazol	Po jídle, při snížené tvorbě žaludeční kyseliny s nápoji typu kola nebo džusem	Nizoral

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 trichomnádý. Z nežádoucích účinků lze zmínit možnou alopecii, vzácnou diskoloraci vlasů, zčervenání obličej, 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.

Vybraná mykotická onemocnění
Příčiny zvýšení incidence oportunních mykóz v posledních 20 letech

Příčin nárůstu oportunních systémových mykotických onemocnění v posledních dvou až třech dekadách je několik: rozvoj pandemie HIV/AIDS, rozvoj transplantologie a onkologie, neonatologie a dalších oborů. Zlepšením péče o tyto nemocné (rozvoj protivirových a chemoterapeutických léčiv a režimů, vývoj podpůrných léčiv umožňujících razantnější léčbu atd.) umožnil 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 přestavuje 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 bariérovými funkcemi organismu. Problémem je také přerůstání hub po podání širokospektrých antibiotik. Klíčovými patogeny v našich podmínkách jsou především *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *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.

Kandidózy

Kandidové infekce se mohou manifestovat jako systémová invazivní onemocnění (kandidová endophtalmitis, kandidemie, peritonitida, nefritida, jaterní, ledvinné a slinivkové abscesy, meningitidy a pneumonie) (11), případně jako mukokutánní forma (kožní, orofaryngeální, eozofageální a vulvovaginální kandidóza) (13).

Candida spp. je komensálsky žijící součást mikroflóry člověka, přežívající v různých tělesných kompartmentech (ústa, střeva, vagina). 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 kandidózy jsou obvykle způsobeny *C. albicans* nebo *C. parapsilosis*. K léčbě jsou pou-

žívány lokální preparáty azolové řady ve vhodné lékové formě (pasta, lotio, sprej). Onychomykózy kandidového původu s lehčím průběhem lze léčit topickými (tekutými) azolovými přípravky, těžší formě po ověření diagnózy systémově působícím azolem – itraconazolem nebo flukonazolem (ketokonazol je kontraindikován pro nutnost delšího podávání a s tím spojeným rizikem hepatotoxicity a dalších nežádoucích účinků, např. inhibice steroidogeneze) (11, 13, 14).

Orofaryngeální kandidóza je často prvním příznakem nemoci u pacientů s dosud nediagnostikovanou HIV infekcí. Vyskytuje se ovšem samozřejmě i u pacientů s jinou predispozicí (novorozenci, pacienti s cytotoxickou léčbou aj.) U starších pacientů se špatně padnoucí zubní protézou se mohou vyskytnout prolongované fisury ústních koutků (15). Léčba je kromě vlekých a komplikovaných infekcí lokální, za použití azolových antimykotik, případně polyenů (6).

Ezofageální kandidóza, která je po pneumocystové pneumonii druhou nejtypičtější mykotickou infekcí AIDS pacientů, je pro nedostupnost jícnu lokální aplikaci 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 (8, 14, 15).

Vulvovaginální kandidóza je jedním z nejčastějších mykotických onemocnění. Během svého života zažije alespoň jednu epizodu 75 % žen, aniž by měly jeden z výše uvedených predispozičních faktorů. U vulvovaginální kandidózy je třeba rozlišovat nekomplikovanou a komplikovanou formu (cca 10 % případů) a rekurentní formu. Zatímco nekomplikovaná forma dobře reaguje na kratší lokální léčbu nystatinem, natamycinem nebo azoly 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. Vulvovaginální kandidóza během gravidity by měla být rovněž považována za komplikovanou formu. Oproti dřívějším doporučením (požití nystatinu) se nyní léčba soustřeďuje na použití lokálních azolů, které jsou považovány za bezpečné a účinnější (6, 14). Rekurentní forma (více než 4 epizody za rok) se vyskytuje u méně než 5 % žen. Její terapie spočívá v počáteční indukční léčbě (minimálně 14 dní do klinické remise a mikrobiologické negativity) s pokračo-

vací 6měsíční terapií, spočívající např. v aplikaci 500 mg klotrimazolu jedenkrát týdně, alternativně 6 měsíců flukonazol jedenkrát týdně nebo itraconazol 400 mg jednou měsíčně. Rekurentní formy jsou léčeny i alternativními cestami, např. aplikací hormonální terapie progestiny (16). U non-albicans původců je užívána kyselina boritá (v zahraničí se aplikuje 600 mg v kapsli intravaginálně dva týdny) (14).

Vulvovaginální kandidóza je častým předmětem samoléčení spojeného s konzultací v lékárně. Pro tento účel je vhodné doporučit např. lokální aplikaci klotrimazolu (např. Canesten GYN) ve formě jednorázové tablety, případně vaginálního krému nebo kombinace. Krém umožňuje také léčbu partnera. Při konzultaci s pacientkou je třeba anamnesticky zjistit případné rizikové faktory a frekvenci opakování infekce a případně doporučit návštěvu gynekologa (zde je nutno také připomenout, že pacientky si často diagnostikují kandidózu, nicméně původce infekce může být zcela jiný).

Invazivní a diseminované formy kandidózy vyžadují intenzivní celkovou léčbu. Léčivý volby jsou amfotericin B, flukonazol a kaspofungin. Dlouhou dobu byl za zlatý standard považován amfotericin. Klinické studie nyní ukazují, že flukonazol je volbou zejména pro pacienty v relativně dobrém stavu bez závažných komplikací s infekcí způsobenou *C. albicans* a *C. lusitanae*. Amfotericin je volbou především pro ostatní non-albicans kmeny. Kaspofungin se ukazuje jako léčivo co do účinnosti přinejmenším srovnatelné s amfotericinem, ovšem s příznivějším toxikologickým profilem. Pokud se vyskytne rezistence na amfotericin, vždy by se měla zvážit záměna za kaspofungin (9, 16). Použití dalších echinokandinů limituje na jedné straně indikace pouze pro non-neutropenické pacienty (anidulafungin) a potenciální kancerogenita (mikafungin) (17). Na druhou stranu u mikafunginu byla prokázána účinnost i u dětských pacientů (18).

Aspergilové infekce

Aspergily jsou oportunní patogeny vyskytující se běžně v prostředí. Vyskytuje se asi 900 druhů této vláknité houby, z nichž nejvíce infekcí 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 (19).

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 klíčovým v léčbě je použití kortikosteroidů ve spojení s itraconazolem. 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 konidie aspergilů (tento účinek byl popsán i u posakonazolu a ravikonazolu) (20). Záložními léčivými jsou posakonazol, kaspofungin, mikafungin a lipidové formulace amfotericinu (12, 21, 22).

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. Terapie spočívá v podávání amfotericinu, u AIDS pacientů je poté indikována doživotní supresivní terapie flukonazolem (19).

Pneumocystová pneumonie

Pneumocystová pneumonie je opět onemocnění především HIV pozitivních pacientů. Způsobuje ho organizmus *Pneumocystis jiroveci*, dříve řazený k prvokům. Pneumocystová infekce může manifestovat i do jiných částí těla, zejména u pacientů užívajících preventivně inhalační pentamidin (7). Lékem volby je kotrimoxazol, 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 (23).

Dermatofytózy

Dermatofytózy (tinea) jsou onemocnění způsobená dermatofyty (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Microspora spp.*) na různých částech těla. Léčba je většinou topickými přípravky s obsahem azolů, allylaminů, polyenů, cyklopiroxi a amorolfinu. Systémová léčba se týká především onychomýkóz (vždy, pokud je zasaženo více než 25 % nehtové ploténky) (19). U onychomýkóz se s výhodou mohou topická a systémová léčba doplňovat. K systémové léčbě je indikován terbinafin, lokálně lze použít např. amorolfin ve formě laku či bifonazol se 40% ureou (20, 21).

Literatura

1. Borovanský A. Farmaceutická chemie VI. Antiinfektiva – Antimykotika, antivirotika. Brno: Farmaceutická fakulta VŠVF, 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 s.
6. Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé přípravky v magistraliter receptuře I. – Nystatin. Prakt. lékař. 2010; 6(1): 30–35.
7. Helms RA (ed.). Textbook of therapeutics. 8. vyd. Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 2172–2193 s.
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 s.
10. McEvoy GK (ed.). AHFS Drug Information 2007. American Society of Health-System Pharmacists, 2007: 3824 s.
11. Harrison's Practice. In: Lexi-Complete iPhone edition, [cit. 20. 4. 2010].
12. Zazula R, Schindler I, Spálený A, Vašáková M, Dutka J. Současný pohled na mykotické plicní infekce. Interní medicína pro praxi 2005; 7–8: 349–353.
13. Skořepová M. Léčba kožních mykóz. Practicus 2008; 4: 12–16.
14. DiPiro JT (ed.). Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach. 6th Edition. McGraw Hill, 2005: 2802 s.
15. Armour D, Cairns C (ed.). Medicines in the Elderly. Pharmaceutical Press, 2002: 428 s.
16. Buchta V, Špaček J, Jílek P. Mykotické infekce ženského genitálu. Dostupné na <http://www.gyne.cz/clanky/1998/298cl10.htm>, [cit. 18. 4. 2010].
17. Krämer I. Comparing echinocandins: a review. EJHP Practice, 2010; 16(2): 63–67.
18. Ráčil Z, Kocmanová I, Mayer J. Micafungin – nový echinokandin. Farmakoterapie 2009; 2: 165–172.
19. Infectious Diseases. In: Lexi-Complete iPhone edition, [cit. 20. 4. 2010].
20. Haber J, Mallátová N. Voriconazol. Farmakoterapie 2005; 5: 443–462.
21. Haber J, Mallátová N. Posakonazol. Remedica 2007; 17(1): 50–59.
22. Haber J, Mallátová N. Lipidový komplex amphotericinu B – jeho role mezi ostatními antimykotiky v léčbě invazivní kandidózy. Analýza klinických studií. Remedica 2007; 17(5): 511–523.
23. Mišunová L. Mykotické infekce u HIV pozitivních pacientů. Alergie 2009; 2: 141–149.
24. Kuklová I. Mykózy kůže a nehtů. Med. pro praxi 2006; 3: 129–131.
25. Litvik R. Lokální a systémová léčba onychomýkóz – doporučení pro praxi. Remedica 2009; 19(1): 9–13.
26. Skořepová M. Kožní mykózy a onychomýkózy. Dostupné na www.cls.cz/dokumenty2/os/t239.rtf, [cit. 20. 4. 2010].

PharmDr. Petr Horák

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

