

SYSTÉMOVÁ ANTIMYKOTIKA

Hanuš Rozsypal

III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Systémová antimykotika jsou určena pro léčbu systémových mykóz. Zahrnují polyeny, antimetabolity, azoly, echinokandiny i jiné skupiny. Hlavním představitelem polyenů je amfotericin B. Pro snížení jeho toxicity byly vyvinuty preparáty, v nichž je molekula amfotericinu B vázána na tukový nosič, a to lipozomy (lipozomální amfotericin B), cholesterolový nosič, s nímž tvoří lipidový komplex (ABLC), a tuky ve formě koloidní disperze (ABCD). Důležitou skupinou jsou azoly: starší azoly (imidazoly) zahrnují ketokonazol a mikonazol, nové azoly (triazoly) představují flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol a ravukonazol. Hlavním zástupcem nové skupiny – echinokandinů je kaspofungin, počítá se se zavedením dalších léků: micafunginu a anidulafunginu. V článku je uvedena charakteristika jednotlivých skupin, základních zástupců i některé důležité konkrétní indikace s uvedením dávek. Základní indikace jsou doloženy výsledky klinických studií. **Klíčová slova:** systémová antimykotika, terapie, polyeny, azoly, chinokandiny, kandidóza, aspergilóza, kryptokokóza.

SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS

Systemic antifungal agents are useful to treat systemic mycoses. Drugs include polyens, antimetabolites, azoles, echinocandins, and others. Main representative of polyens is amphotericin B. To reduce its toxicity, lipid-based formulations were developed. Amphotericin B molecule is bound to lipid vehicle, namely liposome (liposomal amphotericin B), cholesterol disks, with its forms of lipid complex (ABLC), and amphotericin B colloidal dispersion with cholesterol (ABCD). Important group is represented by azoles: older azoles (imidazoles) include ketoconazole and miconazole, newer ones (triazoles) include fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. Caspofungin is a representative of new group antifungals, other drugs – micafungin and anidulafungin – are expected. The article mentions single groups, principal representatives and some specific use with suggested dosing schedules. Main indications are documented by results of clinical studies.

Key words: systemic antifungal agents, therapy, polyens, azoles, echinocandins, candidosis, aspergillosis, cryptococcosis.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(1): 40–44

Úvod

Mykotická onemocnění jsou způsobena mikroskopickými houbami – mikromycetami, mezi něž patří především kvasinky a plísňe. Nejčastější těžké systémové mykózy zahrnují kandidózu, aspergilózu, kryptokokózu a mukormykózu. Přibližně od 80. let 20. století byl zaznamenán nárůst jejich výskytu a v tuto dobu se objevila i některá nová mykotická onemocnění. Hlavním důvodem bylo zvyšování počtu imunosuprimovaných osob, ať v důsledku léčby, zejména cytostatiky a postupy kolem transplantací, tak v rámci HIV infekce. Dalšími důvody zvýšení incidence mykóz se staly invazivní procedury, používání implantátů z umělých hmot a nepříznivě se odrazila i vysoká spotřeba širokospektrých antibiotik. Přesto bylo v posledních letech dosaženo určitého zlepšení v trendech výskytu mykotických infekcí i ukazatelích mortality. Stalo se tak díky profylaktickým postupům u pacientů s malignitami a po transplantaci a úspěšné léčbě antiretrovirotyky u HIV infikovaných osob.

Kandidóza je nejvýznamnější systémovou mykotickou infekcí, jež negativně ovlivňuje morbiditu a mortalitu pacientů na jednotkách intenzivní péče, hematologických a transplantacních centrech. Přesné počty onemocnění ztěžuje různý způsob prezentace epidemiologických dat – v evropských zemích se uvádí incidence 2–5 případů hematogenní kandidové infekce na 100 000 obyvatel, resp. podle typu zdravotnického zařízení 0,27–5,2 na 10 000 pacientodní.

Počty případů ze Spojených států amerických jsou přibližně dvojnásobné (1–3). Aspergilóza je druhou významnou systémovou mykózou s letalitou 25–90%, jež postihuje pacienty s hematologickými onemocněními, zejména neutropenií, vzniká po transplantaci kostní dřeně i orgánů, vyskytuje se i u non-neutropenických pacientů na jednotkách intenzivní péče. Výskyt se uvádí v procentech v rizikových skupinách pacientů – např. po alogenní transplantaci kostní dřeně je výskyt 4,5–28%, po transplantaci jater 7–42% a ledvin 0–14% (4, 5).

Výsledky vyšetření získané s časovou prodlevou a vysoká letalita systémových mykóz vyžaduje specifický přístup k léčbě. Řídí se stupněm diagnostické jistoty: při riziku infekce se indikuje málo zatěžující, ale méně účinná profylaxe, možná infekce (na základě klinického stavu a rizikových faktorů) se řeší již účinnější empirickou léčbou, pravděpodobná infekce (na základě suspektních nálezů laboratorních a zobrazovacích vyšetření) je důvodem k nasazení preemptivní (včasné) léčby a prokázaná (jistá) infekce umožňuje nasadit specifickou (cílenou) agresivní léčbu.

K léčbě systémových mykóz slouží systémová antimykotika. Podle chemického složení se rozdělují na polyeny, antimetabolity, azoly, echinokandiny a ostatní (např. allylaminy, morfoliny, griseofulvin). Mechanismus účinku vychází z odlišností fungální a lidské buňky: polyeny, azoly a allylaminy poškozují buněčnou membránu mikromycet, echinokandiny

a pneumokandiny inhibují syntézu buněčné stěny a antimetabolity představované flucytosinem blokuje proteosyntézu a méně syntézu DNA v mykotické buňce.

1. Polyeny

Polyenová antimykotika zahrnují amfotericin B, nystatin a natamycin. Jediný amfotericin B se používá pro systémovou terapii a dodnes slouží jako „zlatý standard“ systémové antimykotické terapie, k němuž se vztahuje účinnost ostatních antimykotik v dané indikaci.

Amfotericin B

Chemické vlastnosti: Konvenční amfotericin B má lipofilní povahu, jeho koloidní disperze s deoxycholátem sodným umožňuje rozpustnost ve vodě. Byly připraveny preparáty amfotericinu B, u nichž je molekula amfotericinu B vázána na tukový nosič, a to lipozomy (lipozomální amfotericin B, AmBisome), cholesterolový nosič, s nímž tvoří lipidový komplex (ABLC, Abelcet) a tuky ve formě koloidní disperze (ABCD, Amphocil) (tabulka 1).

Mechanismus účinku: Fungicidní účinek spočívá v porušení permeability membrány mikromycet. Amfotericin B se váže se na strukturální složky buněčné membrány (ergosterol), a tak poškozují její celistvost. Navíc indukuje tvorbu volných kyslíkových radikálů, které se peroxidací membránových lipidů podílejí na destrukci membrány.

Spektrum účinku: Amfotericin B je antimykotikum s širokým spektrem účinku a nízkým výskytem rezistencí. Jako jediný působí i proti zygomycetám a protozoím (např. leishmaniím). Rezistentní mohou být kmeny *Pseudoallescheria boydii*, vzácně některé druhy kandid, zejména *C. lusitanae*.

Farmakokinetika: Amfotericin se jen minimálně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Po aplikaci se oddělí deoxycholát a volný amfotericin B, který se pak v 90–95% váže na bílkoviny plazmy a proniká do tkání. Odtud se jen pomalu uvolňuje, takže eliminační poločas činí kolem 15 dnů. Je pomalu vylučován v nezměněné formě žlučí do střeva. Během léčebné kúry se kumuluje v těle. Farmakokinetika je významně změněna vazbou na tukový nosič, jednotlivými preparáty je dosahováno lepší cílené distribuce. Redukce nefrotoxicity u amfotericinů vázaných na lipidový nosič dovoluje vyšší dávkování.

Indikace a kontraindikace: Je základním lékem systémových a orgánových mykóz (6). Amfotericin na lipidových nosičích jsou indikovány v případě selhání léčby konvenčního amfotericinu B, jeho intolerance i přes odpovídající premedikaci, potřebě vyšších dávek k dosažení terapeutického efektu, preexistující nebo navozené renální insuficience a u pacientů, kde nelze zajistit potřebnou hydrataci s doplněním minerálů (např. z kardiálních důvodů). Amfotericin opakovaně prokázal účinnost v léčbě systémové kandidózy a kandidémie. Rozsáhlá studie na 556 případech invazivní mykotické infekce léčebných lipidovým komplexem amfotericinu B opravňuje zařazení amfotericinů na lipidovém nosiči do druhé linie po selhání předchozí léčby konvenčním amfotericinem, u pacientů s projevy nefrotoxicity a preexistujícím renálním selháním (7). Randomizované studie s pacienty s invazivní aspergilózou porovnávaly konvenční amfotericin B s amfotericinem vázaným na lipidový nosič (8, 9) a různá dávkování lipozomálního amfotericinu B, přičemž prokázaly alespoň stejný efekt lipidových amfotericinů a jejich nižší toxicitu (10).

Nežádoucí účinky jsou časně a pozdní. Akutní toxicita se projevuje během aplikace infuze nebo za několik hodin po ní horečkou, třesavkou, nauzeou a zvracením, bolestmi hlavy, svalů a kloubů patrně uvolněním prozánětlivých cytokinů a dalších působků. Tyto nežádoucí účinky lze zmírnit premedikací nesteroidních antirevmatik (paracetamolu, ibuprofenu), antihistaminik, event. kortikoidů. Podstatou nefrotoxicity je vazba amfotericinu B na cholesterol membrán tubuloglomerulárního aparátu ledvin. Vlivem zvýšené permeability pro některé ionty a porušení koncentrační schopnosti tubulů dochází k vyšší pasáži takto proniklých iontů do distálního tubulu a zpětnovazebným mechanismem (přes macula densa a renin-angiotenzinový

systém) k renální vazokonstrikci, snížené perfuzi, snížení glomerulární filtrace a kortikální ischemii. Důsledkem může být renální tubulární acidóza se ztrátami sodíku, draslíku, event. hořčíku, a nakonec renální selhání. Tomuto stavu lze čelit dostatečnou hydratací a substitucí draslíku (11). Hematotoxicity se projevuje anémií, která vzniká zejména v důsledku inhibice sekrece erythropoetinu a přímého toxického účinku na kostní dřeň, méně leukopenií a trombocytopenií. Po transfuzi leukocytů může dojít rozvoji těžké plicní reakce s dušností. Aplikace může vyvolat flebitidu, proto je třeba amfotericin B podávat ředěný, současně aplikovat heparin a střídát místa vpichu. Podání amfotericinu B v těhotenství je vcelku bezpečné (kategorie B), riziko rozhodně vyváží nebezpečí plynoucí ze systémové mykózy.

Interakce nejsou významné, i když je nutné zvážit současnou léčbu nefrotoxicitními léky (aminoglykosidy, nefrotoxicí cytotatika, cyklosporin A).

Dávkování: Konvenční amfotericin B: 0,3–1 mg/kg. den (1x denně) i. v. Délka podání je limitována kumulací v těle – maximální kumulativní dávka je asi 4 g. Amfotericiny vázané na lipidový nosič se podávají v dávkách 3–5x vyšších (denní dávky uvedeny v tabulce 1). S flucytosinem lze dávku amfotericinu B snížit až o třetinu, protože flucytosin usnadňuje penetraci amfotericinu do mykotické buňky.

2. Antimetabolity

Antimetabolity jsou reprezentovány flucytosinem (Ancotil).

Flucytosin

Chemicky je flucytosin fluorovaná pyrimidinová báze 5-fluorocytosin (5-FC).

Mechanismus účinku: Flucytosin je jako falešný pyrimidinový analog vestavěn do ribozomální a transferové RNA, čímž blokuje proteosyntézu, a současně zasahuje do syntézy DNA inhibicí enzymu thymidylát syntetázy. Flucytosin je do buňky aktivně transportován (prostřednictvím membránové cytosin-permeázy) a až v ní přeměněn na aktivní metabolity (mezi nimi deaminací na 5-fluorouracil). Účinek je fungistatický, flucytosin ale vykazuje postantifungální efekt na kandidy.

Spektrum účinku: Působí na kandidy, kryptokoky a např. původce chromomykóz. Účinek proti aspergilům je nejistý. Mimo to se velmi snadno a časně vyvíjí rezistence k flucytosinu.

Farmakokinetika: Lék má hydrofilní povahu, prakticky se neváže na plazmatické bílkoviny, má vysokou biologickou dostupnost a širokou orgánovou distribuci.

Nežádoucí účinek: Hlavním nežádoucím účinkem (zvláště při plazmatických hladinách nad 100 mg/l) je hematotoxicita, která se vysvětluje pře-

měnou malého množství fluorocytosinu účinkem střevních bakterií na cytotoxický (myelotoxický) 5-fluorouracil.

Indikace: Využívá se v kombinační léčbě kandidózy, kryptokokózy, vzácněji jiných mykóz.

Dávkování: Obvykle se podává 600–800 mg/kg. d (ve 4 dávkách denně) i. v., popř. p. o.

3. Azoly

Azoly se dostaly do klinické praxe v roce 1967, zásadní zlepšení léčby a profylaxe systémových mykóz přinesl začátkem 80. let perorální ketokonazol. Mikonazol se již nepoužívá. V systémové terapii mykóz se dnes nejvíce uplatňují flukonazol (Diflucan, Mycomax), itraconazol (Sporanox, Prokanazol), vorikonazol (Vfend), méně ketokonazol (Nizoral, Oronazol), v blízké budoucnosti snad i posakonazol (Noxafil). Systémové azoly jsou buď imidazoly, a nebo triazoly. Starší azoly jsou představovány imidazoly s molekulou se dvěma atomy dusíku v pětičlenném kruhu (ketokonazol, mikonazol), jež mají méně vyjádřenu antifungální specifitu, a tím větší nežádoucí účinky. Novější azoly – triazoly, jejichž heterocyklus obsahuje tři atomy dusíku (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol), jsou zbaveny některých závažných nežádoucích účinků. Novější azoly se někdy rozdělují na generace: do první patří flukonazol, itraconazol a do druhé vorikonazol, posakonazol, ravukonazol. Fyzikálně chemické, farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti se vzájemně liší zejména v důsledku jejich rozdílně velké molekuly a různě vyjádřené lipofilie (flukonazol a vorikonazol mají malou molekulu, flukonazol je navíc hydrofilní).

Mechanismus účinku azolů spočívá v inhibici syntézy ergosterolu, který je hlavní strukturální komponentou buněčné membrány mikromycet. C14 alfa demetyláza katalyzující přeměnu lanosterolu na ergosterol je závislá na působení fungálního cytochromu P450. Heterocyklus s dusíkovými atomy v molekule azolu se váže na koenzym – hem – cytochromu P450 a blokuje tak jeho katalytickou funkci. Nedostatek ergosterolu a akumulace aberantních sterolů v membráně vedou k úhynu buňky, účinek je v podstatě fungistatický.

Spektrum účinku azolů se směrem k novějším stále rozšiřuje. Flukonazol působí na kandidy a kryptokoky, různým endemickým mykózám apod. *Candida krusei* a aspergily jsou pravidelně rezistentní, některé kmeny kandid (např. *C. glabrata*) vyvíjí rezistenci. Vorikonazol i další azoly 2. generace jsou účinné i proti flukonazol-rezistentním kvasinkám *C. krusei*, naopak je zaznamenána zkřížená rezistence azolů u určitého podílu kmenů *C. glabrata*. Itraconazol, vorikonazol, posakonazol a méně ravukonazol jsou účinné také proti aspergilům.

Farmakokinetika: Azoly jsou obecně lipofilní, flukonazol je na rozdíl od ostatních spíše hydrofilní, z čehož vyplývají odlišné farmakokinetické vlastnosti. Flukonazol a vorikonazol mají vysokou biologickou dostupnost, itraconazol se vstřebává nespolehlivě. Tento nedostatek byl částečně vyřešen roztokem pro perorální použití, jehož vehikulum je derivátem cyklodextranu. Itraconazol v tobolkách i ketokonazol jsou slabě alkalické, proto vyžadují přítomnost žaludeční šťávy, a tedy užívání po jídle, naopak itraconazol v suspenzi se užívá nalačno. Flukonazol je prakticky všechn vylučován močí v nezměněné formě, ostatní azoly podléhají biotransformaci jaterními cytochromy P-450.

Nežádoucí účinek: Azoly ovlivňují syntézu steroidních hormonů – kortizolu a androgenů. U ketokonazolu je zejména při dlouhodobém podávání zaznamenáván klinicky významný antiandrogenní efekt: gynekomastie, oligospermie a impotence; ve vysokých dávkách (400 mg denně) ohrožuje závažným poškozením jater (v extrému až nekrotickou hepatocytů). Novější azoly ovlivňují cytochrom P-450 mnohem méně a jejich bezpečnostní profil je relativně příznivý.

Interakce: Antacida a H-2 antagonisté nepříznivě ovlivňují resorpci, novější zástupci jsou méně náchylní. Téměř všechny azoly (vyjma flukonazolu) jsou substráty i inhibitory cytochromových enzymů hepatocytu, speciálně izoenzymu CYP3A4. V důsledku kompetice o tento enzym se zvyšují koncentrace antidiabetik (derivátů sulfonylurej), warfarinu, fenytoinu, benzodiazepinů (s významným prohloubením a prodloužením účinku), digoxinu, blokátorů kalciového kanálu i jiných antiarytmik, cyklosporinu, vinkristinu, většiny statinů (nejvíce lovastatinu) a některých antihistaminik, zejména terfenadinu a astemizolu (s rizikem prodloužení intervalu QT a vznikem arytmií typu torsades de pointes). Tím, že vorikonazol je nejen substrátem, ale i inhibitorem určitých izoenzymů, u pacientů po transplantaci je nutné redukovat dávku cyklosporinu a takrolimu.

Indikace azolů jsou velmi široké (6). Flukonazol je základní lék systémové kandidózy a kryptokokózy. Klinické studie s non-neutropenickými pacienty ukázaly srovnatelnou účinnost amfotericinu B a flukonazolu v léčbě kandidémie (12). Podobný výsledek přinesla retrospektivní studie s 476 pacienty s kandidemií, z nichž přibližně polovina byla neutropenických. Ani u nich výsledek léčby nezáležel na tom, zda byl použit konvenční amfotericin či flukonazol (13). Další prospektivní studie z let 1996–1999 zahrnující 826 epizod kandidémie bez neutropenie posloužily jako podklad metaanalýzy, jejíž závěr vyzněl pro stejnou účinnost obou léků, ale nižší toxicitu flukonazolu (14). Ze studií a závěru

expertů vyšlo v tomto smyslu i základní doporučení pro léčbu systémové kandidózy z roku 1997 (15). Randomizovaná, zaslepená, komparativní studie u 219 non-neutropenických pacientů s kandidemií dovolila konstatovat, že vysoko dávkovaný flukonazol je vysoce účinný, vede k rychlejší eradikaci kandidy a kombinace s amfotericinem B není antagonistická (16). Flukonazol je základním lékem pro terapii kryptokokózy, včetně kryptokokové meningitidy u AIDS, a to v kombinaci s amfotericinem B nebo za příznivých podmínek v monoterapii (17, 18). O použití itraconazolu v léčbě invazivní aspergilózy jsou omezené údaje (19). Naopak vorikonazol se zařadil mezi léky první volby aspergilózy. Randomizovaná studie z roku 2002 na 274 pacientech prokázala lepší efekt vorikonazolu oproti konvenčnímu amfotericinu B v léčbě invazivní aspergilózy. Podíl přežití po 12 týdnech byl 71 % ve skupině léčené vorikonazolem a 57,9 % léčených amfotericinem B. U vorikonazolu se objevilo podstatně méně závažných nežádoucích účinků (13 % vs. 24 %) (20).

Kontraindikací je u některých azolů těžké jaterní postižení. Při renální insuficienci nelze podávat nitrožilní formu vorikonazolu (vzhledem ke kumulaci vehikula), ale lze přejít na perorální formu.

Dávkování: Flukonazol se podle indikace a tíže onemocnění podává v dávkách 100–200–400 mg/den, tj. 3–6–12 mg/kg. den p. o., popř. i. v. Studie prokázaly výbornou účinnost a bezpečnost i vysokých dávek flukonazolu (21). Na kryptokokovou meningitidu lze podávat až 1200 mg/den. Itraconazol se obvykle podává v dávkách 2x 100–200 mg/d (3–5 mg/kg. d) p. o. s jídly, suspenze pak bez závislosti na jídle. Dávku itraconazolu v suspenzi nelze navyšovat vzhledem k nefrotoxicitě vehikula (cyklodextranu). Vorikonazol se obvykle zahajuje parenterální formou, nasycovací dávka je 6 mg/kg/12 hod. i. v. prvních 24 hodin, udržovací dávka činí 4 mg/kg/12 hod. i. v. Dávkování perorálního vorikonazolu se určuje podle váhy pacienta: nad 40 kg: nasycovací dávka prvních 24 hodin: 400 mg/12 hod. p. o., udržovací dávka: 200 mg/12 hod. p. o.; pod 40 kg: nasycovací dávka prvních 24 hodin: 200 mg/12 hod. p. o., udržovací dávka: 100 mg/12 hod. (jednu hodinu před jídlem nebo jednu hodinu po jídle).

4. Echinokandiny

Hlavním zástupcem skupiny je kaspofungin (Cancidas), v roce 2008 se u nás počítá i s registrací micafunginu (Mycamine) a anidulafunginu (Ecalta, v USA Eraxis).

Mechanismus účinku se podstatně liší od polyenů i azolů, což předurčuje léky z této skupiny do kombinací s jinými antimykotiky. Spočívá v inhibici fungální β -(1,3)-glukan syntetázy, což vede

k depleci glukanu v buněčné stěně, její osmotické nestabilitě a lýze buňky. Účinek je u kandid (jako jediný) fungicidní a u plísní fungistatický.

Spektrum účinku kaspofunginu je široké, vedle kandid a aspergillů je účinný i na *Saccharomyces cerevisiae* a na cysty *Pneumocystis jirovecii*. Není účinný na kryptokoky. Echinokandiny brání kandidám v tvorbě biofilmu na umělém povrchu (např. katétru). Mají dlouhý postantifungální efekt (5–6 hodin po jednohodinové expozici).

Farmakokinetika: Vzhledem k velké molekule kaspofungin není resorbován z gastrointestinálního traktu. Biotransformace probíhá v játrech, však mimo cytochromový systém P-450. Zatímco v játrech, slezině, plicích dosahují echinokandiny stejných koncentrací jako v plazmě, v moči, mozkomíšním moku a sklivci jsou hladiny zanedbatelné.

Nežádoucí účinky: Lék je velmi dobře tolerován, rovněž lékové interakce nejsou významné.

Indikace: Kaspofungin se zařadil k lékům první volby v léčbě invazivní kandidózy a kandidémie. Studie s 224 pacienty s invazivní kandidózou stratifikovaných podle neutropenie a Apache II skóre prokázala, že kaspofungin je stejně účinný a ve specifikované skupině dokonce účinnější než konvenční amfotericin B (22). Studie s novými echinokandiny ukazují jejich potenciál pro léčbu systémové kandidózy. Micafungin byl v dvojité slepé randomizované studii s 392 pacienty s kandidemií stejně účinný jako lipozomální amfotericin (23) a anidulafungin byl ve studii se 145 pacienty s kandidemií shledán minimálně stejně účinný jako flukonazol (24). Echinokandiny lze použít i jako alternativní léky invazivní aspergilózy po selhání, resp. při kontraindikaci amfotericinu B. Zdůvodnění léčby kaspofunginem a micafunginem v první linii však zatím vychází jen z deskriptivních studií (25, 26). Lze je použít v empirické antimykotické léčbě, a to i v kombinacích s dalšími antimykotiky, např. vorikonazolem (27). Hlavní překážkou širšího užití je zatím velmi vysoká cena.

Dávkování: Nelineární farmakokinetika vyžaduje podání vysycovací dávky. První den se podává 70 mg, další dny 50 mg denně, u pacientů s hmotností nad 80 kg 70 mg/den. Dávka se redukuje u pacientů s významnou jaterní lézí na 35 mg/den.

5. Allylaminy

Allylaminy jsou představovány terbinafinem (Lamisil) a naftifinem (Exoderil), z nichž první je významným prostředkem léčby kožních mykóz.

Mechanismus účinku: Tato léčiva inhibují skvalenepoxidázu, čímž v buněčné membráně dochází k deficienci ergosterolu a akumulaci skvalenu. Tím allylaminy působí fungicidně.

Spektrum účinku: Působí na řadu plísní, ale je méně účinný na kvasinky.

Farmakokinetika: Terbinafin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu, váže se na tkáň bohaté na tuky a keratin.

Nežádoucí účinky: Mohou vést k nauze, dyspeptickým obtížím, závažnější dysgeusii (která se upraví do 4 týdnů po vysazení). Vzácně byly zaznamenány hepatální léze, trombocytopenie a granulocytopenie.

Dávkování: Terbinafin se podává 250 mg denně p. o. – u dermatomykóz na rukou 2 měsíce, na nohou 3 měsíce, u trichomykóz 2 měsíce, u onychomykóz 12 měsíců.

6. Ostatní

Griseofulvin

Griseofulvin je antimykotikum odvozené od produktu plísně *Penicillium griseofulvens*. Zasahuje do funkce intracelulárních mikrotubulů a brání tvorbě mitotického vřeténka. Působí na řadu dermatofyt, ale ve většině původních indikací byl pro pomalý

Tabulka 1. Srovnání konvenčního amfotericinu B s amfotericiny na lipidovém nosiči

Amfotericin B	Obchodní název	Částice, lipidový nosič	Velikost částic	Denní dávka
konvenční	Amphotericin B, Fungizone	micely	< 25 nm	0,3–1 mg/kg
lipozomální	AmBisome	lipozomy	80–90 nm	3–5 mg/kg
koloidní disperze (ABCD)	Amphotec	disky (cholesterol-sulfátu)	122 nm	3–4 (-8) mg/kg
lipidový komplex (ABLC)	Abelcet	pentle	500–5000 nm	5 mg/kg

nástup účinku a nežádoucí účinky nahrazen. Lze jej použít v léčbě tinea capitis působené rodem *Microsporum*.

Vyvíjená antimykotika

Vývoj systémových antimykotik pokračuje. Je studován účinek nových skupin – pradimicinů (např. benanomycinu A), nikkomycinů (např. nikkomycinu Z) či derivátů sordarinu (28).

Závěr

Skupina systémových antimykotik byla v posledních letech obohacena o nové azoly a echinokandiny, které v klinických studiích pro-

kázaly stejnou nebo lepší účinnost ve srovnání s konvenčními preparáty, a tak významně zlepšily možnosti léčby systémové kandidózy, invazivní plicní aspergilózy a dalších těžkých mykotických infekcí. Není vyloučeno, že léčebný arzenál bude v blízké budoucnosti rozšířen o další skupiny antimykotik – pradimiciny, nikkomyciny, deriváty sordarinu či lipozomální nystatin.

MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

III. klinika infekčních a tropických nemocí
1. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: rozsypalh@volny.cz

Literatura

- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (4): 1829–1835.
- Richet H, Roux P, Des Champs C, et al. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8 (7): 405–412.
- Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (8): 985–990.
- Alangaden GJ, Wahiduzzaman M, Chandrasekar PH and the Bone Marrow Transplant Group. Aspergillosis: The most common community-acquired pneumonia with gram-negative Bacilli as copathogens in stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Clin Infect Dis.* 2002; 35 (6): 659–664.
- Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (1): 52–59.
- Haber J, Čermák J, Indrák K, et al. Stanovisko odborných společností k indikaci a použití antimykotik se systémovým účinkem. *Klin mikrobiol inf Léč* 2003; 9 (6): 294–300.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (6): 1383–1396.
- Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2002; 35 (4): 359–366.
- Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol.* 1998; 103 (1): 205–212.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (10): 1289–1297.
- Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horký D, Scheer P, Štěpánek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis.* 2002; 186 (3): 379–388.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N Engl J Med.* 1994; 331 (20): 1325–1330.
- Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med.* 1998; 104 (3): 238–245.
- Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses.* 2001; 44 (5): 125–135.

- Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis.* 1997; 25 (1): 43–59.
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003; 36 (10): 1221–1228.
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group.* *N Engl J Med.* 1997; 337 (1): 15–21.
- Witt MD, Lewis RJ, Larsen RA, et al. Identification of patients with acute AIDS-associated cryptococcal meningitis who can be effectively treated with fluconazole: the role of antifungal susceptibility testing. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 (2): 322–328.
- Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. *EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group.* *J Infect.* 1998; 37 (2): 173–180.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (6): 408–415.
- Granger W, Presteril E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A. Treatment of *Candida albicans* fungaemia with fluconazole. *J Infect.* 1993; 26 (2): 133–146.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (25): 2020–2029.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007; 369 (9572): 1519–1527.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356 (24): 2472–2482.
- Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36 (5): 372–379.
- Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006; 53 (5): 337–349.
- Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2003; 98 (2): 292–299.
- Haber J. Nová antimykotika – jaká jsou a co přináší. *Remedia* 2005; 15 (3): 247–258.