

Mykózy a antimykotika

doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D., MDDr. Lucie Svobodová

Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc

V článku je shrnuta základní charakteristika mykóz a specifikování jejich původci se zaměřením na ty, s nimiž se lze v praxi běžně setkat. Ke stanovení nebo potvrzení klinicky suspektní mykotické infekce je nezbytným předpokladem správný odběr vzorků, jehož zásady jsou podrobně rozebrány. Dále je uveden přehled a stručná charakteristika metod, používaných v současné době v laboratořích lékařské mykologie, včetně jejich limitů z hlediska rychlosti a spolehlivosti vyšetření. Rovněž je podán aktuální přehled registrovaných antifungálních přípravků, jejich lékových forem pro celkovou i lokální aplikaci a stručně zhodnocen současný stav laboratorního testování citlivosti k antimykotikům.

Klíčová slova: mykózy, odběr vzorků, diagnostika, antimykotika.

Mycoses and antifungals

In the article, basic characteristics of mycoses and etiological agents' specification are presented, with emphasis on infections frequently occurring in medical practice. Proper sampling is crucial for determination or verification of clinically suspected fungal infections. Guidelines for the collection of clinical specimen for mycological examination are described in detail. Further, an overview and brief characterization of diagnostic methods currently used in mycology laboratories are given and their limits in terms of speed and reliability are specified. Finally, a recent overview of registered antifungal drugs including their forms of administration is also presented and the current status of antifungal susceptibility testing is briefly evaluated.

Key words: mycoses, sampling, diagnostic methods, antifungal drugs.

Interní Med. 2011; 13(11): 445–449

Onemocnění a jejich původci

S mykózami, tj. invazivními infekcemi vyvolanými mikroskopickými houbami, se může lékař během své praxe setkat poměrně často. Většinou se jedná o méně závažná onemocnění sliznic nebo kůže a jejích adnex, vzácněji o hluboké mykózy postihující vnitřní orgány nebo celé orgánové systémy. Etiologicky se uplatňuje řada zástupců dvou základních morfologických forem mikromycet, tj. kvasinkovitých a vláknitých hub.

Z **kvasinkovitých mikroorganizmů** způsobují mykózy nejčastěji příslušníci rodu *Candida*. S nejvyšší frekvencí bývá izolován druh *C. albicans*, běžně se vyskytují i *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* a *C. krusei*.

Slizniční infekce se nejčastěji nacházejí v dutině ústní. Svým vzhledem je typický akutní zánět, známý jako soor, který postihuje hlavně novorozence, staré osoby, pacienty trpící závažným základním onemocněním (AIDS, zhoubné nádory) a projevuje se bělavými pseudomembránami, obvykle na jazyku. Naopak klinický obraz ostatních forem je většinou necharakteristický. Nejčastější je chronická atrofická kandidóza, přítomná až u 60 % lidí se zubní protézou.

Kandidy často vyvolávají zánět i na vulvovaginální sliznici, alespoň jednu epizodu prodělá během svého života až 75 % žen, nejčastěji během těhotenství. Projevuje se obvykle jako erytém v oblasti vulvy, na poševní sliznici jako pseudomembranózní či katarální zánět,

případně jako pustulóza. V širším slova smyslu jde o pohlavně přenosné onemocnění, u mužů může být postižena oblast glans penis v podobě balanitidy nebo balanopostitidy.

Na kůži způsobují kandidy intertrigo, mokvající erytematózní plochy lokalizované nejčastěji v tříselech nebo intergluteální oblasti, ale jeho projevem mohou být také interdigitální eroze. Kandidové onychomykózy tvoří 5–10 % všech infekcí nehtové ploténky, vyskytují se obvykle na prstech rukou a často jim předchází paronychium.

Nejzávažnější formu povrchové mykotické infekce představuje chronická mukokutánní kandidóza. Je důsledkem vrozené poruchy aktivity T-lymfocytů, tvorby faktorů potřebných k aktivaci makrofágů nebo některých endokrinopatií a projevuje se těžkými perzistentními nebo rekurentními infekcemi kůže, nehtů a sliznic způsobených vesměs *C. albicans*.

Systémové kandidózy jsou klinicky podstatně hůře diagnostikovatelné, zpravidla je nelze odlišit od jiných infekčních chorob. Postiženy mohou být různé partie trávicího traktu (ezofagitida, gastritida, intestinální kandidóza). Plicní infekce jsou obvykle důsledkem hematogenního rozsevu, a protože nemají ani specifický radiologický nálezní, bývají během života pacienta prokázány jen zřídka. Rovněž většina případů onemocnění ledvin vzniká na základě šíření kvasinek krevním oběhem, uvádí se, že renální infekce bývá zjiště-

na až u 80 % pacientů s diseminovanou formou nákazy (1). Kandidóza dolních močových cest se objevuje obvykle v důsledku zavedení močového katétru nebo v souvislosti s cukrovkou. Kvasinky jsou dále nejčastějšími mykotickými agens endokarditid, mohou však být příčinou také myo- a perikarditid. Endoftalmitidou, která může vést až ke slepotě, trpí se stoupající frekvencí intravenózní narkomani. Vzácně se vyskytuje kandidová meningitida, peritonitida, osteomyelitida a artritida, často jako důsledek hematogenní infekce. Ta se může projevovat jako prostá kandidémie, často spojená se zavedeným venózním katétre, nebo jako akutní či chronická diseminovaná kandidóza.

Kvasinkové infekce mají v naprosté většině případů endogenní charakter, etiologické agens kolonizuje nejčastěji sliznici dutiny ústní. U nozokomiálních mykóz je však významný i exogenní přenos rukama ošetřujícího personálu.

Mezi další, častěji se u nás vyskytující kvasinkovité mikroorganizmy patří lipofilní druh *Malassezia furfur*, původce onemocnění pityriasis versicolor. Hlavním příznakem jsou hyper- nebo naopak hypopigmentované skvrny na povrchu kůže, kryté jemnými šupinkami (2). Závažné systémové infekce, zejména plic a CNS, může způsobit kvasinka *Cryptococcus neoformans* (1, 3).

Z **vláknitých hub** jsou u nás nejčastějšími původci povrchových mykotických infekcí dermatofyta, v případě systémových aspergily.

Mezi dermatofyty se řadí příslušníci tří rodů, *Trichophyton*, *Epidermophyton* a *Microsporum*. Z nich běžně způsobuje humánní mykózy kolem 10 druhů, nejčastěji *T. rubrum*. Některá dermatofyta jsou antropofilní, adaptovaná na lidský organizmus, jiná zoofilní nebo geofilní, kdy se infekce na člověka přenáší ze zvířat (např. psů, koček), resp. z půdy.

Dermatofyta, vzhledem ke schopnosti užívat keratin, mohou vyvolat onemocnění kůže a jejích adnex (např. tinea capitis, tinea corporis, tinea pedis). Na kůži se nejčastěji projevují jako vícečetná, okrouhlá, světle červená, ohraničená ložiska, často pokrytá šupinami epidermis (2). U lézí způsobených zoofilními či geofilními dermatofyty je na okrajích patrná výrazná zánětlivá reakce s tvorbou puchýřků a pustulek. Postižení vlasů se může projevit jako nenápadná, olupující se ložiska až po značně rozsáhlé bezvlasé oblasti. Infekce vousů se může rovněž vyskytovat v nenápadné povrchové formě, ale i v podobě abscesů uložených v podkoží. Onychomykóza se objevuje na jednom, ale i více nehtech, nejčastěji začíná žlutavým zabarvením jeho volného okraje, ploténka postupně ztrácí lesk a ztlušťuje se, často se pod ní tvoří hyperkeratózy.

Spóry vláknitých hub rodu *Aspergillus* se běžně vyskytují v ovzduší, proto jsou nejčastěji infikovány plíce a paranazální dutiny. Etiologicky dominuje druh *A. fumigatus*. Často fatálně končí plicní infekci, invazivní aspergilózu (s formou bronchoinvasivní, angioinvasivní nebo nekrotizující) vyvolávají zmíněné mikromycety u těžce imunokompromitovaných pacientů s hematologickými chorobami a neutropenií. Klinické příznaky nejsou specifické a včasná diagnostika obtížná (4). Naopak hypersenzitivní reakce na aspergilové antigeny, přítomné v bronších v souvislosti s astmatem nebo cystickou fibrózou, jsou podkladem alergické bronchopulmonální aspergilózy. Nemoc se nejčastěji manifestuje epizodickými záchvaty dušnosti bronchospastického charakteru se sípavým dýcháním, kašlem a expektorací menšího množství nahnědlého sputa (3). U imunokompromitovaných jedinců po prodělané tuberkulóze nebo sarkoidóze mohou aspergily osídlit preformované dutiny a vytvořit aspergilom s predilekční lokalizací v horních plicních lalocích. Pacientům obvykle nečiní subjektivní obtíže, a bývá proto odhalen až při rentgenovém vyšetření, jen u části pacientů na sebe může upozornit hemoptýzou. Infekce paranazálních dutin se může projevovat podobně jako postižení plic širokou škálou příznaků, od nejzávažnější invazivní sinoorbitální aspergilózy u imunokompromitovaných pacientů, přes chro-

nickou nekrotizující aspergilózu u nemocných léčených kortikosteroidy nebo s diabetes mellitus, alergickou sinusitidu u atopických pacientů až po aspergilom u imunokompromitovaných osob s chronickým zánětem dutin (1). Nejčastějším projevem hematogenní diseminace aspergilové infekce, především u pacientů s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk, je aspergilóza mozku s projevy nitrolební hypertenze nebo meningeálního dráždění s parézami nervů a poruchami vědomí (3).

Vzácná, ale často fatálně končící onemocnění imunokompromitovaných pacientů, tzv. zygomykózy, jsou způsobena vláknitými houbami z čeledi *Mucoraceae*, hlavně příslušníky rodů *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* a *Absidia*. Patogeneze infekce je podobná aspergilové, proto jsou nejčastěji postiženy plíce (bronchopneumonie, endobronchiální zygomykóza, mycetom) a paranazální dutiny s případnou invazí do mozkové tkáně (rinocerebrální zygomykóza). Podle recentní evropské studie Skiady, et al. je prvně zmíněná lokalizace infekce sdružena zejména s hematologickými malignitami, druhá s cukrovkou (5).

Pravděpodobnost zachytu importovaných endemických a tropických mykóz (např. histoplazmózy, blastomykózy, kokcidiodomykózy, sporotrichózy) je v běžné praxi velmi nízká a podezření na ně vzniká především na základě kvalitně odebrané anamnézy, zaměřené na cestovatelské aktivity pacienta. Informace o možnostech diagnostiky lze v takovém případě zjistit konzultací mykologické laboratoře nebo v dostupné literatuře (1, 6).

Odběr materiálu na mykologické vyšetření

Ke stanovení nebo potvrzení klinicky suspektní mykotické infekce je správný odběr biologického materiálu nezbytným předpokladem. Jeho nevhodný způsob, stejně jako špatné skladování před transportem a prodleva při jeho dodání do laboratoře, mohou mít za následek chybný výsledek nebo jeho falešnou interpretaci. Zejména u hůře prokazatelných systémových mykóz by laboratoř měla mít k dispozici také informace zakládající klinické podezření na houbovou infekci.

K obecným zásadám správného odběru a zaslání materiálu patří zejména požadavek sterility nástrojů i odběrových souprav. Dále je nutno získat vzorek ze správného místa, v dostatečné kvantitě a bez vnější kontaminace, proto je nutné v určitých případech provést před odběrem očištění příslušné lokality. Nezbytný

je podrobný popis odebraného materiálu na žádance, specifikace jako např. punktát, výpotek, hnis, šupiny nebo stěr z rány je nedostatečná. Nejvhodnější doba pro odběr je před zahájením léčby antimykotiky, v opačném případě je třeba o této skutečnosti laboratoř informovat, stejně jako o terapii pacienta kortikosteroidy, imunosupresivy nebo cytostatiky. Důležitá je i verifikace výsledku opakovaním vyšetření, což platí pro sérologické, kultivační i genetické způsoby detekce původců mykóz.

Odběr vzorků kůže, nehtů a vlasů. Kožní šupiny se odebírají seškrabem pomocí sterilního skalpelu po předchozím očištění místa 70 % čistým etylalkoholem, což zvyšuje pravděpodobnost pozitivního nálezu při mikroskopickém vyšetření a snižuje nebezpečí kontaminace kultivačních médií bakteriemi a spórami vláknitých hub, přítomnými na kůži. Odběr se provádí především z okrajů postižené oblasti. Ložiska se sekrecí se stírají suchým tampónem; suché léze bez šupin naopak zvlhčeným, vhodné je předtím provést „zdrsnění“ povrchu sterilním skalpelem. U dermatomykóz s tvorbou puchýřků a paronychii se ložisko nabodne sterilní jehlou, tekutina odebere stěrem na suchý tampón nebo pomocí bakteriologické kličky a materiál se přímo inokuluje na kultivační půdy. Při výběru infikovaných vlasů je třeba se zaměřit na vzhledově změněné nebo ulámané, přičemž lze využít jejich fluorescenci ve Woodově světle. Pro vyšetření se získává především folikulární část, ve vyšších partiích vlasu jsou houbové elementy prokazatelné jen zřídka. Při odběru vzorku z infikované nehtové ploténky je třeba věnovat pozornost zejména podnehtovým hyperkeratózám. Předtím je vhodné odstříhnout distální část nehtu nebo odstranit první část naškrábaného detritu, které často obsahují spóry vzdušných kontaminantů, a materiál získat nejlépe z rozhraní zdravé a změněné části ploténky. Zaslání odstřížených částí nehtů je naprosto nevhodné. Pokud byla ložiska ošetřena lokálními antimykotiky, je nutné s odběrem vyčkat až několik týdnů.

Odběr ze zevního zvukovodu se provádí krouživým výtěrem na suchý či zvlhčený tampón, případně výškrabem detritu lancetou do Petriho misky nebo zkumavky.

Odběr ze sliznic. Léze se stírají šroubovitým pohybem suchého tampónu, výhodou zaslání v transportním médiu (ale bez aktivního uhlí) je možnost zhotovení mikroskopického preparátu. V případě pseudomembranózního zánětu v dutině ústní jsou vhodnější seškraby povlaků. Vaginální sekret se nejlépe získává z laterální stěny pochvy.

Krev. Na kultivaci se odebírá při vzestupu teploty celkem třikrát ve 30minutových intervalech, vždy po důkladné dezinfekci místa vpichu, nejprve 70% alkoholem, poté některým z jódových preparátů. Obě látky se nechají působit 1 minutu. Před venepunkcí se dále doporučuje kontrolní stěr z dekontaminované lokality na suchý tampón. Stříkačkou se odebere dětem 1–5, dospělým 10 ml krve, která se aplikuje do speciálních hemokultivačních nádobek. Před vstříknutím krve do lahvičky je třeba dezinfikovat zátku a vyměnit jehlu za sterilní. Není-li možný okamžitý transport do laboratoře, uchovávají se nádobky při 30–37 °C, případně při pokojové teplotě.

Pro krev na sérologické vyšetření jsou dnes k dispozici odběrové soupravy s vakuovým systémem pro objemy 4–10 ml, obsahující aktivátory koagulace. Zkumavky se před odesláním ponechávají při pokojové teplotě.

Ke genetickému vyšetření se častěji než sérum používá plná krev. Odebírá se do zkumavky s protisrážlivým prostředkem, kterým však nesmí být heparin. Nejvhodnějším antikoagulans je EDTA. Doporučovaný objem krve závisí na věku pacienta a pohybuje se v rozmezí 2–10 ml. Do laboratoře se zasílá na chladicí vložce nebo na ledu.

Mozkomíšní mok. Odběr se provádí do sterilní zkumavky lumbální punkcí po důkladné dezinfekci místa vpichu a neprodleně transportuje do laboratoře. Pro adekvátní výsledek obvykle stačí 1 ml, výhodnější je však odebrat pokud možno alespoň 3 ml.

Sputum. Získává se ráno, nalačno, v množství alespoň 3 ml, optimálně 10–15 ml, do širokohrdlé nádoby s kónickým dnem a pevným uzávěrem. Současně je účelné odebrat stěr z oblasti kořene jazyka, případně provést výplach dutiny ústní, čímž se zjistí stav mykoflóry v oblasti orofaryngu. Ústa se vyplachují 10 ml destilované vody, kterou pacient zhruba minutu kloktá a pak vyplivne do nádoby s pevným uzávěrem. Vzorky by měly být doručeny do laboratoře maximálně do 2 h po odběru, v opačném případě musí být uloženy do chladničky. Nezpracují-li se však v intervalu 12 h, jsou z hlediska správné interpretace výsledků bezcenné. Při suspektní houbové infekci se doporučuje odebrat nejméně 3 vzorky sputa během 24 h. Je třeba dbát na to, aby byl získán skutečně sekret dolních dýchacích cest, do laboratoře jsou místo něj často zasílány pouze sliny. U pacientů bez produktivního kašle je nutné sputum indukovat nebo zvolit bronchoalveolární laváž (BAL), resp. výplach bronchů.

Moč. Odebírá se obvykle střední proud ranní moči, jako prevence častých kontaminací je však

nezbytné předchozí omytí zevního ústí uretry mýdlovým roztokem, opláchnutí vodou a osušení sterilním čtverečkem mulu. Poté pacient vymočí 5–10 ml přímo do nádoby s pevným uzávěrem, pro cílené mykologické vyšetření je však vhodnější větší objem, 25–50 ml. Nepřípustné je přelévání moči z jiné nádoby. Při odběru cévkováním je sice minimalizováno riziko kontaminace, nevýhodou je však možnost poškození pacienta zanesením infekce do měchýře. Proto se uvedený způsob používá zejména za situace, kdy se pacient není schopen sám vymočít (např. před a po operaci), dále při hypertrofii prostaty nebo u psychicky nemocných. Je-li nutné bezpečně zajistit sterilitu, může lékař získat moč i suprapubickou punkcí. Pro pacienta nepředstavuje zmíněný odběr žádné riziko, nedoporučuje se však u obézních osob, žen s jizvou po střední laparotomii a při nedostatečné náplni měchýře. Moč se odesílá do laboratoře nejpozději do 2 h, předtím se musí skladovat v chladničce.

Stolice. Vzorek se získá po defekaci do čisté podložní mísy pomocí speciálního kontejneru, který je opatřený šroubovacím víčkem s lopatičkou. Hmotnost odebrané tuhé stolice by měla být asi 1 g (velikost lískového ořechu), v případě tekuté je vhodný objem 1 ml, přičemž do odeslání, ke kterému by nemělo dojít později než za 1 h, se uchovává v chladničce. Rektální výtěry, obvyklé v bakteriologii, lze doporučit jen při monitorování osídlení střevní sliznice kvasinkami, prováděném hlavně u pacientů s neutropenií.

Vzorky z oka. Při podezření na mykotickou keratitidu se odebírají seškraby z centrální části i okrajů ložiska, nejlépe pomocí očního skalpelu, s následným přenesením částec tkáně na 2–3 podložní sklíčka pro mikroskopické vyšetření a na mykologickou kultivační půdu (obvykle Sabouraudův agar). Alternativně lze zaslat odebranou tkáň ve zkumavce v 1 ml sterilní destilované vody. Stěr na tampón je v tomto případě nevhodný.

Při podezření na mykotickou endoftalmitidu je nutné získat stříkačkou nitrooční tekutinu ze sklivce, při malém objemu je možné jej zvětšit pomocí fyziologického roztoku.

Hnis. Neadekvátnějším způsobem odběru je aspirace do stříkačky. Poté se punkční jehla vymění za novou a po opatrném vypuzení vzduchu se hrot zabodne do gumové zátky. Hnis lze přepravit i ve zkumavce. Nejméně vhodné je použití tampónu; je-li nutné uvedený způsob odběru použít, je třeba získat výtěr z co nejhlubších partií léze.

Vzorky tkání. Měly by být odebrány ze středu i okrajů podezřelého ložiska a každý ulo-

žen do samostatné nádoby. Větší části se připravují v Petriho miskách, menší ve zkumavkách s 1–2 ml sterilní vody jako prevenci vyschnutí. Tkáň nesmí být v žádném případě vložena do formalínu.

Diagnostika

Metody **přímé diagnostiky** jsou založeny na průkazu houbových buněk nebo jejich částí.

K technikám, jejichž hlavní výhodou je rychlost získání výsledku, patří **mikroskopické vyšetření**. U materiálu odebraného ze sliznic a vnitřního prostředí se většinou využívají barvené preparáty (nejčastěji podle Grama), jejichž příprava a vyhodnocení trvá jen několik minut. Pro šupiny kůže, její adnexa, pitevní a bioptické vzorky se volí louhový preparát, který umožňuje detekci houbových elementů rozvolněním vrstev tkáňových buněk. Uvedený proces však trvá déle, účinek louhu se projeví až po několika hodinách.

Hlavní nevýhodou mikroskopického vyšetření je malá záchytnost, což se negativně projevuje hlavně při odhalování systémových mykóz. Proto byly vyvinuty **další metody rychlé diagnostiky**, detekující ve vyšetřovaných tekutinách (krev, BAL apod.) během několika hodin s vysokou mírou specifity a citlivosti přítomnost mykotických antigenů nebo nukleových kyselin. Klinicky nejvýznamnějším prokazovaným antigenem je aspergilový galaktomanan, v mykologických laboratořích se však sérum může testovat i na přítomnost kandidového mananu a kryptokokového galaktoxylomananu. Mimoto byla vyvinuta komerční souprava k vyšetření houbového beta-glukanu, pomocí níž lze detekovat širší spektrum původců systémových mykóz, u nás je ale využívána v rutinní praxi zatím jen zřídka. Ani zmíněnou metodou však není možné prokázat původce zygomykóz, jejichž rychlá detekce zůstává největším problémem v laboratorní diagnostice systémových infekcí. Metody průkazu houbových nukleových kyselin jsou v současné době stále ve stadiu vývoje, proto dosud není, na rozdíl od detekce antigenů, k dispozici obecně uznávaná metodika, a tedy ani odpovídající komerční souprava. Některé naše laboratoře mají k dispozici vlastní techniky vesměs na bázi polymerázové řetězové reakce, které, jsou-li delší dobu používány, lze v místních podmínkách považovat za spolehlivé (7). Problémem detekce houbových antigenů i nukleových kyselin jsou především falešně pozitivní výsledky (4).

Základní diagnostickou metodou u lékařské mykologii zůstává **kultivační vyšetření**. Mikroskopické houby, způsobující mykotické

infekce v naší oblasti, jsou většinou nutričně nenáročné, na půdách však vyrůstají pomaleji než naprostá většina bakterií. Proto jsou i výsledky mykologického vyšetření k dispozici později. Možnosti rychlé detekce systémových mykóz rozšiřují v této oblasti diagnostiky automatizované hemokultivační systémy. Vysokou záchytnost v nich mají kvasinkovité mikroorganismy, u vláknitých hub je naopak nízká. Časové rozpětí potřebné k nárůstu mikromycet je podstatně širší než u bakterií. V případech kvasinek to bývá nejméně 24–48 h, u vláknitých hub způsobujících systémové mykózy obvykle 2–7 dní, dermatofyta vyžadují 1–4 týdny. Dále je nutno připočítat časový interval nutný pro druhovou identifikaci, případně stanovení citlivosti k antimykotikům.

Z hlediska interpretace výsledků vyšetření je významné, že kvasinky, na rozdíl od vláknitých

hub, jsou poměrně běžnou součástí komenzální mikroflóry zdravých lidí na kůži a sliznicích. Uvádí se, že jsou přítomny v dutině ústní a distálních partiích gastrointestinálního traktu u 30–50 % běžné populace a ve vagíně zhruba 20 % dospělých žen (1).

Nepřímá diagnostika houbových infekcí je založena na průkazu **antifungálních protilátek**. Vzhledem k tomu, že se proti původcům mykóz uplatňuje zejména buněčný typ imunity, má detekce imunoglobulinů jen omezený význam. Interpretaci výsledků navíc komplikuje fakt, že protilátky proti kandidám mohou být v určité kvantitě prokazatelné také u zdravého jedince jako důsledek komenzální přítomnosti těchto kvasinek na sliznicích. Invazivní aspergilóza se zase vyskytuje převážně u neutropenických pacientů, větší význam

tak mají protilátky při průkazu aspergilomů nebo alergických onemocnění aspergilové etiologie (8).

Léčba

K léčbě mykóz se používají antimykotika dostupná v nejrůznějších lékových formách, vhodných k lokálnímu i celkovému podávání. Fundovaný přehledový článek o využití antimykotik v terapii systémových mykóz publikovali Ráčil, et al. (9), lokální léčbou se zabývala řada jiných klinických lékařů, zejména z řad dermatologů (10, 11).

Antimykotika se dělí do několika skupin. Jejich přehled včetně dostupných lékových forem, registrovaných v České republice automatizovaným informačním systémem léčivých přípravků (AISLP), je podán v tabulce (12).

Tabulka 1. Přehled registrovaných systémových a lokálních antimykotik (zdroj: AISLP, stav k 31. 12. 2010)

Skupina	Generický název	Obchodní názvy	Léčba mykóz		Lékové formy	
			SYS	LOK		
azoly	ketokonazol	NIZORAL	ANO	ANO	tablety, krém, šampon	
	flukonazol	APO-FLUCONAZOL, DIFLUCAN, FLUCONAZOL, FORCAN, MYCOMAX, MYCOSYST, MYKOHXAL	ANO	ANO	infuzní roztok, tobolky, perorální suspenze, sirup	
	itakonazol	ITRAKONAZOL, PROKANAZOL, SPORANOX	ANO	ANO	infuzní roztok, tobolky, perorální roztok	
	vorikonazol	VFEND	ANO	ANO	infuzní roztok, tablety, perorální suspenze	
	posakonazol	NOXAFIL	ANO	ANO	perorální suspenze	
	klotrimazol	AKNECOLOR, CANDIBENE, CANDIMAX, CANESTEN, CANIFUG, CLOTRIMAZOL-AL, CLOTRIMAZOL-HBF, CLOTRIMAZOLUM, IMACORT, IMAZOL, JENAMAZOL	NE	ANO	krém, krém-emulze, pasta, roztok, sprej, vaginální tablety, vaginální krém	
	ekonazol	PEVARYL, GYNO-PEVARYL	NE	ANO	krém, vaginální globule	
	bifonazol	CANESPOR, MYCOSPOR	NE	ANO	krém, mast, roztok	
	oxikonazol	MYFUNGAR	NE	ANO	krém	
	fentikonazol	LOMEXIN	NE	ANO	vaginální tobolky, vaginální krém	
	flutrimazol	MICETAL	NE	ANO	krém, gel, sprej	
	mikonazol	KLION D	NE	ANO	vaginální tablety	
	polyeny	amfotericin	FUNGIZONE*, AMPHOCIL, ABELCET	ANO	NE	infuzní roztok
		nystatin	FUNGICIDIN, MACMIROR COMPLEX, POLYGYNAX	NE	ANO	mast, vaginální tobolky, vaginální globule, vaginální mast
natamycin		PIMAFUCIN, PIMAFUCORT	NE	ANO	krém, mast, vaginální globule	
echino-kandiny	kaspofungin	CANCIDAS	ANO	NE	infuzní roztok	
	mikafungin	MYCAMINE	ANO	NE	infuzní roztok	
	anidulafungin	ECALTA	ANO	NE	infuzní roztok	
alylaminy	terbinafin	ATIFAN, LAMISIL, MYCODEKAN, TERBINAFIN, TERBINAFINI, TERBISTAD, TERFIMED	NE	ANO	tablety, krém, gel, roztok, sprej	
	naftifin	EXODERIL			krém, roztok	
morfoliny	amorolfin	LOCERYL			lak na nehty	
hydroxy-pyridony	ciklopiroxol amin	BATRAFEN, DAFNEGIN, POLINAIL, STIEPROX	NE	ANO	krém, roztok, šampon, vaginální globule, vaginální krém, lak na nehty	
nenasycené mastné kyseliny	kyselina undecylenová a její deriváty	MYCO-DECIDIN, MYKOSEPTIN	NE	ANO	mast, roztok, sprej	

Pozn. SYS = systémové, LOK = lokální, *pouze jako mimořádný dovoz

Nejpočetněji je zastoupena skupina **azolů**, používaná celkově i lokálně. Z hlediska chemické struktury se rozlišují vývojově starší imidazolové a novější triazolové deriváty. Jejich mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy ergosterolu, nezbytné součásti cytoplazmatické membrány hub. Nejstarší z nich je mikonazol, registrovaný již jen v kombinaci s metronidazolem k terapii vaginálních mykóz. V celkové léčbě se nejčastěji používá flukonazol, účinný zejména na kandidy a kryptokoky, mezi lokálními antimykotiky má podobnou pozici klotrimazol. K novým širokospektrým triazolům patří hlavně vorikonazol, považovaný za lék volby u invazivní aspergilózy, a posakonazol, který je významný účinkem na původce zygomykóz.

Ze skupiny **polyenů**, narušujících vazbou na ergosterol permeabilitu cytoplazmatické membrány hub a majících ze všech antimykotik nejširší spektrum účinku, se používají tři: amfotericin B, nystatin a natamycin. První z nich je, jako konvenční deoxycholat (cAmB) nebo vázaný na lipidovém nosiči, k dispozici v podobě infuzních roztoků a je považován za „zlatý standard“ systémové antimykotické terapie. V nedávné době vznikl problém s dostupností cAmB, kterému nebyla pod názvem Amphotericin B obnovena registrace, vzniklá situace se zatím řeší mimořádným dovozem stejného preparátu s označením Fungizone. Účinek amfotericinu B je fungicidní, nevýhodou jsou však významné nežádoucí účinky, zejména nefrotoxicita. Zbývá dva zástupci se používají k léčbě kožních a vaginálních infekcí, často v kombinaci s antibiotiky a/nebo kortikosteroidy.

Nejnovější skupinou komerčně dostupných antimykotik jsou **echinokandiny** určené pro léčbu systémových mykóz, zejména způsobených non-*albicans* kandidami, případně kmeny *C. albicans* rezistentními k flukonazolu. Nejdéle se používá kaspofungin, nedávno byly registrovány anidulafungin a mikafungin. Na rozdíl od předchozích skupin narušují syntézu glukanů v buněčné stěně. U kandid, na rozdíl od vláknitých hub, působí fungicidně. Mají minimální nežádoucí účinky a dobrou snášenlivost.

Ostatní skupiny antimykotik jsou určeny k léčbě povrchových mykóz. Nejznámější jsou **alylaminy**, inhibující syntézu ergosterolu v cytoplazmatické membráně, ale v časnější fázi než azoly. Součástí řady komerčních preparátů je terbinafin, látka se širokým spektrem účinku, jehož farmakokinetické vlastnosti však limitují klinické použití jen na dermatologii. Lékové formy jej umožňují použít celkově i topicky. Na podob-

ném principu, ale pouze lokálně, působí amorolfin, jediný zástupce **morfolinů**. Ciklopiroxolamin, chemicky patřící mezi **hydroxypyridony**, mění na rozdíl od předchozích skupin permeabilitu cytoplazmatické membrány a narušuje tak transport bílkovin do nitra buněk. Jeho výhodou je účinek na široké spektrum hub, navíc i na gram-pozitivní koky, dobrý průnik do hlubších vrstev kůže a nehtů a protizánětlivý účinek.

Na rozdíl od terapie antibiotiky trvá léčba antimykotiky delší dobu, a je tedy podstatně nákladnější. Z hlediska optimálního a racionálního využití moderních širokospektrých přípravků je proto pochopitelné úsilí specializovaných center s nejvyšší incidencí pacientů se systémovými mykózami o jejich plnou úhradu mimo paušál (13).

Testování citlivosti k antimykotikům, především jako pomoc při volbě léčebné strategie u systémových mykóz, dlouho hrálo z důvodu absence standardizovaných postupů jen podružnou roli. Tato situace se především zásluhou amerického Ústavu pro klinické laboratorní standardy od roku 1997 postupně mění. Interpretací kritéria (breakpointy), která vyjadřují korelaci laboratorních hodnot minimálních inhibičních koncentrací s klinickým výsledkem léčby a která jsou k dispozici u naprosté většiny antibiotik, jsou v současné době u antimykotik stanovena jen pro kandidy a omezena na flukonazol, itraconazol a vorikonazol. Nedávno byly definovány také pro echinokandiny, jsou však nezávazné a otevřené k diskusi, navíc je u nich místo hodnocení „rezistentní“ dočasně zaveden mírnější termín „necitlivé“ (14). Mimoto se u systémových mykóz zmíněný vztah *in vivo* – *in vitro* opírá o širší klinické zkušenosti jen v případě flukonazolu. U ostatních antimykotik stále není možno objektivně stanovit míru, jakou se laboratorně zjištěná rezistence podílí na případném selhání léčby. Testování citlivosti k antimykotikům je proto doporučováno jen v určitých klinických situacích, léčebná rozhodnutí by měla být stále usměrňována spíše podle klinické odpovědi na terapii. Pro vláknité houby zatím nebyla stanovena žádná interpretační kritéria. Navíc u topické léčby dermatomykóz nedefinovaným množstvím antimykotik (masti, krémy, roztoky) je i orientační (kvalitativní) testování citlivosti zcela zbytečné.

Závěr

Onemocnění vyvolaná mikroskopickými houbami se v důsledku nárůstu populace s různě závažnými imunodeficity stávají stále

častější příčinou infekčních komplikací, lokálních i systémových. Vzhledem k tomu, že řada zejména systémových mykóz se neprojevuje specifickými klinickými příznaky a má přitom vysokou míru mortality, je při diagnostické rozvaze potřebné včas myslet i na tuto příčinu nemoci. Laboratorní potvrzení houbové etiologie a účinnost následných opatření jsou do značné míry závislé na kvalitně odebraném materiálu a na těsné spolupráci klinického lékaře a mykologa. Znalost spektra nejčastějších původců, možností jejich mikrobiologické detekce a specifické léčby je pro úspěšnou likvidaci infekce základním předpokladem.

*Tato práce byla podporována výzkumným zá-
měrem MŠMT ČR čís. MSM6198959223 a vnitřním
grantem IGA UP čís. LF_2010_002.*

Literatura

1. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection. Blackwell Science Ltd. 1997. 249 s.
2. Vosmik F, Skořepová M. Dermatomykózy. Praha: Galén 1995.
3. Haber J, a kol. Systémové mykózy a jejich léčba. Praha: Galén 1995.
4. Bartáková H, Cetkovský P, Drgoňa L, a kol. Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky. Vnitř Lék 2007; 53(Suppl): 34 s.
5. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.
6. Tomšíková A. Nebezpečí importovaných mykóz. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 1998.
7. Hamal P. Molekulárně genetické metody v lékařské mykologii: současný stav a perspektivy. Klin Mikrobiol inf Lék 2007; 13: 136–144.
8. Hamal P. Možnosti a limity v diagnostice viscerálních mykóz. Zprav. klin. Farmakol. Farmac. 1997; 11: 33–36.
9. Ráčil Z, Kocmanová I, Weinbergerová B, a kol. Terapie invazivních mykóz. Interní Med. 2008; 10: 167–171.
10. Diamantová D. Léčba mykóz. Interní Med. 2003; 5: 8–10.
11. Skořepová M. Současné možnosti terapie onychomykóz. Farmakoterapie 2007; 3: 249–252.
12. Automatizovaný informační seznam léčivých přípravků. <http://www.aislp.cz/cs/>.
13. Haber J, Čermák J, Indrák K, a kol. Stanovisko odborných společností k indikaci a použití antimykotik se systémovým účinkem. Klin Mikrobiol inf Lék 2003; 9: 294–300.
14. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for yeasts; third informational supplement. CLSI document M27-S3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2011

doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
petr.hamal@fnol.cz

