

Nové možnosti léčby orální kandidózy u dětí pomocí magistraliter připravovaných léčiv

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA^{1,2}, MUDr. Vladimír Ščigel, Ph.D., MBA³, MUDr. Kateřina Horáčková^{2,4}

¹Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

²Fragnerova lékárna U Černého orla, Praha

³Stomatologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁴Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Léčba orální kandidózy u novorozenců a kojenců je stále aktuálním problémem. Donedávna se toto onemocnění terapeuticky nejčastěji řešilo hlavně použitím magistraliter připravovaných léčivých přípravků do dutiny ústní obsahujících nespecificky působící antimykotika. Orální gely a suspenze obsahující specifické antimykotikum nejsou sice v ČR registrované, avšak v průběhu posledních pěti let došlo k obohacení portfolia pro individuální přípravu substancemi nystatinu a mikonazolu, které lze s úspěchem pro léčbu orální kandidózy u novorozenců, kojenců, dětí i dospělých použít. Příspěvek si klade za cíl seznámit lékaře s možnostmi léčby orální kandidózy pomocí magistraliter připravovaných léčiv a podává přehled o dostupných přípravcích. Zaměřuje se na nové substance – nystatin a mikonazol – a uvádí aktuální předpisy receptur, které je možné k léčbě orální kandidózy (soor) použít, a jež by tak mohly zcela nahradit donedávna hojně předepisované přípravky s genciánovou violetí. Prezentované receptury byly vytvořeny autory článku, kteří je prověřili i v praxi, léčivé látky pro magistraliter přípravu jsou aktuálně k dispozici k běžné preskripci a dosud jsou i plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Klíčová slova: kandidóza, novorozenci, receptury magistraliter, individuální příprava, mikonazol, nystatin, genciánová violet.

New options for treating oral candidiasis in children by using compounded medications

Oral candidiasis treatment in neonates and infants is still a current issue. Until recently, the therapeutic solution of this disease has been consisting mainly in using extemporaneously prepared medicinal products in the oromucosal cavity containing non-specific antifungal agents. Although oromucosal gels and suspensions containing specific antifungal agents are not available as registered products in the Czech Republic, during the past five years got to enrichment of the portfolio for compounding with new substances. Nystatin and miconazole are newly available for compounding and even they can be successfully used for the treatment of oromucosal candidiasis in neonates, infants, children and adults. The paper aim is to inform physicians of treatment possibilities, oromucosal candidiasis compounded preparations. The paper provides an overview of the available products. It focuses on the new substances - nystatin and miconazole - and presents the current magistral formulas that can be used for the treatment of oromucosal candidiasis (thrush) and that could thus completely replace the widely prescribed preparations with gentian (methyl) violet. Presented formulas were created by the authors, who also checked in practice, the active substance for the extemporaneous preparation are currently available for routine prescription and yet fully covered by public health insurance.

Key words: candidiasis, neonates, magistral formulas, extemporaneous preparation, miconazole, nystatin, gentian (methyl) violet.

Pediatr. praxi 2015; 16(3): 168–171

Úvod

Orální kandidóza je mykotické onemocnění způsobené nejčastěji kvasinkami kmenů druhu *Candida albicans*. Rozeznává se několik typů orálních kandidóz. U dětí a imunokompromitovaných pacientů se nejčastěji vyskytuje pseudomembranózní orální kandidóza, označována běžněji jako „soor“ nebo „moučnivka“. Manifestuje se jako bílé a většinou seškrupulejné povlaky na sliznici tvrdého a měkkého patra, na jazyku a tvářové sliznici, postižená místa jsou zarudlá a mohou být i bolestivá. Orofaryngeální kandidóza se projevuje také poruchou chuti, pálením, zvýšenou citlivostí a pocitem suchosti sliznice, provází ji nepříjemný pocit v ústech a potíže s řečí a příjmem potravy. U novorozenců se častěji jedná o primární infekci (1, 2). Onemocnění nezářídka re-

cidivuje, příčinou mohou být infikované prsní bradavky, dudlíky apod.

Možnosti léčby

Léčba orální kandidózy je především lokální. Topické formy působí přímým kontaktem a mají fungistatické nebo fungicidní účinky. Jejich nevýhodou je delší doba léčby (1–3 týdny, dle použitého léčiva), nutnost časté aplikace (obvykle 4x denně) a někdy nepříjemná chuť. Jejich použití vyžaduje náležitou pacientovu compliance.

K léčbě orálních či orofaryngeálních kandidóz se používají antimykotika nespecifická nebo specifická. Lokálně aplikovaná antimykotika pak mohou být vstřebatelná, částečně vstřebatelná nebo se nevstřebávají vůbec (2). **Nespecificky působící antimykotika** zahrnují léčiva různých chemických struktur, která vykazují i další účinky

Tabulka 1. Přehled antimykoticky účinných léčiv dostupných pro magistraliter přípravu

Nespecifická antimykotika
■ Tetraboritan sodný (vstřebat.)
■ Methylrosanilinium-chlorid (vstřebat.)
■ Chlorhexidin-diglukonát (vstřebat.)
Specifická antimykotika
■ Nystatin (nevstřeb.)
■ Mikonazol (částečně vstřebat.)
■ Klotrimazol (částečně vstřebat.)

antiseptické, případně antimikrobiální. Některá z nich jsou pro svoji nespecifičnost a poměrně slabý antimykotický účinek dnes v terapii opouštěna a mají být považována za obsoletní. Prakticky mohou být zcela nahrazena specificky působícími antimykotiky, kterým se v současné době dává v terapii orální kandidózy u dětí i dospělých přednost. V tabulce 1 je uveden

přehled antimykoticky účinných léčiv, která lze použít k léčbě kandidózy a jež jsou dostupná pro magistraliter přípravu v České republice.

Strategií léčby orální kandidózy se může- me částečně inspirovat v zahraničí (1). Britský národní institut pro zdraví a péči NICE do- poručuje pro lokální léčbu u dětí orální gel s mikonazolem jako lék první volby u dětí od 4 měsíců, aplikovat po dobu 7 dnů (po vymizení příznaků pokračovat další 2 dny), u dětí do 4 měsíců orální suspenzi nystatinu, stejně jako u dětí, kde je mikonazol nevhodný (jaterní dysfunkce, současně podání dalších léčiv s interakčním potenciálem). V případě, že po 7 dnech dojde jen k částečnému zlepšení, pokračuje se v aplikaci mikonazolu dalších 7 dnů. Jestliže neměla léčba mikonazolem i přes dobrou spolupráci žádný nebo jen ma- lý efekt, je vhodné zkusit aplikaci nystatinu. V případě rozsáhlých, závažných nebo opa- kovaných kandidóz musí být dítě léčeno na specializovaném pracovišti.

V zahraničí jsou běžně k dispozici průmy- slově vyráběné léčivé přípravky obsahující **specifická antimykotika** pro orální použi- tí ve formě hydrofilního gelu nebo viskózní vodné suspenze. Na českém trhu však takové přípravky chybí. Samozřejmě nelze používat ty hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP), které vůbec nejsou na sliznici určeny, např. antimykotika v perorálních či vaginálních ta- bletách, kožní pasty apod. Dříve jsme se mohli setkat např. s doporučením drtit perorální tablety s obsahem ketokonazolu, smíchat s vo- dou a aplikovat na sliznici dutiny ústní nebo dokonce podávat starším dětem a dospělým vaginální tablety s obsahem klotrimazolu orálně, tedy k „vycucání“. Obojí představuje non lege artis postup, navíc je třeba se zmí- nit o silně hořké chuti výše uvedených léko- vých forem, která má za následek odmítání dětskými (i dospělými) pacienty při potřebě opakovaného podání.

Tím, že nebyly k dispozici vhodné pří- pravky průmyslově vyráběné, řešila se terapie častěji pomocí magistraliter připravovaných přípravků (IPLP), z nichž ještě donedávna do- minovaly barviva a sloučeniny bóru. Teprve v průběhu posledních 5 let, kdy se pro ma- gistraliter přípravu stává dostupných stále více léčivých látek, se situace mění a do popředí se dostávají specifická antimykotika **nystatin** a **mikonazol**, která tak vytlačují dřívější (tehdy jediné možné) používání nespecifických an- timykotik, u dětí pak především genciánové violeti.

Přehled léčiv dostupných pro magistraliter přípravu

Genciánová violet

Genciánová violet, methylrosanilinium chlorid (methylviolet, pyoktanin), je fialové tri- fenylmetanové barvivo. Vykazuje účinky slabě antimykotické a antiseptické, mírně adstringent- ní. Aplikuje se na kůži ve formě roztoků vod- ně-ethanolových, na sliznice pak jako roztoky vodné či vodně-glycerolové. Dnes se používají maximálně 1% koncentrace, a to jen na kůži do- spělých, s respektováním kontraindikací (aplika- ce na rozsáhlejší plochy, otevřené rány, genitálie, do bérkových vředů, intertriginózních míst) (3). Na sliznice se aplikují maximálně 0,5% roztoky. U novorozenců a kojenců je sice možné použi- tí vodného roztoku v koncentracích 0,1–0,3%, u starších dětí maximálně 0,5%, ale pouze na malé plochy (tečkování); při velkoplošné aplikaci hrozí nebezpečí následných slizničních nekrot.

Často se diskutuje kancerogenita genciáno- vé violeti, ale u člověka zatím nebyla prokázána a příslušné studie nebyly u lidí provedeny (4).

Přípravky s obsahem methylrosanilinium chloridu byly vypuštěny ze standardizovaných receptur v Německu již v roce 1996 (5). V plat- ném Českém lékopise (6) jsou stále uvedeny 0,5% a 1% roztoky. Dřívější oblíbená aplikace genciánové violeti na kandidová ložiska v dutině ústní byla dána snadnou finanční dostupností (hlavně pro nemocniční pracoviště) a také i tím, že nebylo možno tuto terapii u nejmenších dětí adekvátně nahradit (7). V neposlední řadě se přes intenzivní zabarvení sliznic velmi špatně hodnotí průběžný efekt léčby. S ohledem na nynější dostupnost specificky působících an- timykotik pro magistraliter přípravu je možno **použití genciánové violeti k léčbě orální kan- didózy považovat za obsoletní.**

Sloučeniny bóru

Představiteli boritých sloučenin jsou hlavně kyselina boritá a tetraboritan sodný (borax). K terapii orální kandidózy se používal tetrabo- ritan sodný (*Natrii tetraboras*, borax) jako 3–20% roztok v glycerolu („borax-glycerin“), někdy ja- ko alternativa ke genciánové violeti, protože nezbarvuje tkáň ani okolí (pacienti jej občas označují jako „bezbarvá genciána“). Jeho nízká účinnost byla kompenzována použitím vyšších koncentrací. Rostoky borax-glycerinu vykazova- ly hodnoty pH kolem 5,8 – tedy slabě kyselé – a to možná také přispívalo u kandidózy k jistě- mu terapeutickému efektu. Jelikož sloučeniny bóru se obecně vyznačují výraznou toxicitou,

zejména u dětí (silná kumulace v organismu, zvýšená citlivost ke sloučeninám bóru), je proto třeba před jejich použitím důrazně varovat (3, 8, 9). Z důvodu možné toxicity po lokálním vstřebání jsou sloučeniny bóru u dětí do 10 let kontraindikované. Z toho vyplývá, že **použití borax-glycerinu u dětí je naprosto nevhodné** a v indikaci kandidózy **je z výše uvedených důvodů zcela obsoletní.**

V Německu je dle DAC/NRF aktuál (září 2014) použití kyseliny borité a tetraboritanu sodného jako účinných látek ve většině případů zakázáno (dutin ústní, rinologika, otologika, dermato- logika, vaginália), jelikož vykazují reprodukční toxicitu.

Chlorhexidin

Guanidinový derivát chlorhexidin, pro IPLP dostupný jako diglukonát, v podobě 20% (m/V) roztoku, vykazuje inhibiční efekt na růst kvasinek rodu *Candida* již při concen- traci 0,2%. Ovšem běžně používané vodné roztoky 0,12–0,2% působí antimykoticky jen málo významně a používají se spíše pro své antibakteriální a antiplakové účinky. Nicméně nejvyšší antimykotická účinnost chlorhexidinu byla zaznamenána právě u druhu *Candida albi- cans*, u ostatních druhů je jeho účinek variabilní, většinou slabší (4, 10).

Pro svojí výrazně hořkou chuť se u dětí chlorhexidin obvykle nepoužívá. Literatura varu- je před použitím u dětí mladších 2 měsíců z dů- vodu zvýšené resorpce a rizika iritace (11). U lehčí formy moučnivky je možné u dětí starších 4 let použít 0,5% glycerolový roztok chlorhexidinu (12), viz předpis č. 1.

Předpis č. 1.

Chlorhexidin-glycerol 0,5% roztok

Rp.	
Chlorhexidini digluconatis sol. 20%	0,5
Glyceroli 85 %	ad 20,0
M. f. sol.	
D. S. K vytírání dutiny ústní 2x denně.	

Nystatin

Nystatin se řadí do skupiny polyeno- vých antibiotik s antifungálním účinkem. Nejvýznamněji se uplatňuje jeho fungicidní efekt na kvasinky rodu *Candida*, *Rhodotorula* a *Trichosporon*. Aplikuje se orálně (glycerolové nebo vodné suspenze) nebo perorálně (dě- lené prášky, perorální vodné suspenze či ge- ly). Zaujímá důležité místo v terapii i profylaxi slizniční kandidózy novorozenců a kojenců.

Nystatin se po orální či perorální aplikaci prakticky nevstřebává, neuplatňují se u něj interakce s jinými léčivými. Projevy přecitlivělosti jsou vzácné.

V přípravcích se nejčastěji používá koncentrace 100 tisíc IU v 1 g. Terapeuticky se dává obvykle v množství 1 ml suspenze 4x denně (odpovídá dávce nystatinu 100 tisíc IU pro dospělé), u nedonošenců nebo novorozenců s nízkou porodní hmotností 0,5–1 ml 4x denně, nebo 0,5 ml 6x denně, těmto se však ústa spíše vytírají. Profylakticky se podává novorozencům po dobu prvních čtyř dnů života 1 ml 1x denně (odpovídá 100 tisíc IU). Nevýhodou nystatinu je jeho slabě hořká chuť.

V ČR nejsou t.č. k dispozici žádné HVLP s obsahem nystatinu pro orální podání, ale od roku 2010 je k dispozici substance pro magistraliter přípravu. Pro orální aplikaci se připravují suspenze, buď glycerolové, nebo vodné.

Glycerolová nystatinová suspenze (převzata z NRF (5) a publikována i v naší literatuře (4, 13, 14) je pro přípravu jednodušší, má delší použitelnost (3 měsíce v chladničce), ale obsahuje nižší koncentraci nystatinu (poloviční, tj. 50 tisíc IU/g). Přípravkem se pomocí vatové tyčinky vytírají ústa, 4–6x denně. Nelze ji podávat novorozencům a nedonošencům (kvůli hypertonicitě glycerolu (5)). Přípravek tak slouží spíše jen pro profylaxi slizniční kandidózy u kojenců, neboť tím, že je glycerol výrazně hyperosmolární a při kontaktu se sliznicí dutiny ústní se projeví jeho hygrokopický účinek, ukázalo se v praxi, že nemálo dětí a někdy i dospělých ji netoleruje. Proto doporučujeme připravovat **vodné suspenze nystatinu** s přísadou glycerolu, buď izotonické a nekonzervované (pro nedonošence, novorozence a kojence – viz předpis č. 2 Nystifor RSP), nebo izotonické, konzervované a s přísadou mátové silice (pro děti od 3 let a dospělé – viz předpis č. 3 Nystador RSP).

Předpis č. 2. Nystifor RSP (nystatinová izotonická suspenze) (4)

Rp.	
Nystatini (6 660 IU/mg)	
Methylcellulosi	aa 0,6
Glyceroli 85 %	1,2
Aq. purif.	ad 40,0
M.f. susp.	
D. ad vitr. ampl. Adde syringam mensuram.	
D. S. 4x denně 0,5–1 ml přípravku na lžičku, namáčet vatovou tyčinkou a vytírat ústa.	

Předpis č. 3. Nystador RSP (nystatinová suspenze s mátovou silicí) (4)

Rp.	
Nystatini (6 660 IU/mg)	0,6
Hypromellosi (z. v. 100 000)	0,24
Glyceroli 85 %	1,2
Menthae piperitae etherol.	gutt. IV
Aq. conserv.	ad 40,0
M.f. susp.	
D. ad vitr. ampl. Adde syringam mensuram.	
D. S. 4x denně 1 ml přípravku do úst, 1 min. v ústech, poté vyplivnout.	

Přípravky, jak je uvedeno v subskripci receptu, se adjustují do širokohrdlé lékovky s přidanou odměrnou dávkovací stříkačkou. Pacient si odměří množství 1 ml, vytlačí na lžičku, vpraví do úst, kde jej minimálně 1 minutu podrží a převaluje, aby mohl dojít ke kontaktnímu působení. Teprve poté se přípravek vyplivne, resp. spolkne. U novorozenců, kojenců a malých dětí se odměřený přípravek (0,5–1 ml) na lžičce nabírá vatovou tyčinkou a ústa rovnoměrně vytírají. Délka léčby je 8–10 dnů, čemuž odpovídá i předepsané množství. Přípravek je nutné aplikovat zásadně po jídle, resp. po kojení, jinak je léčba nedostatečná. U kojících žen lze také doporučit potírání prsních bradavek před kojením. Vodné suspenze s nystatinem je zapotřebí uchovávat v chladničce a před upotřebením protřepat.

V případě, že by dané množství 1 ml bylo pro pacienta nepřijatelné, lze zvýšit koncentraci nystatinu a snížit tak celkové množství aplikovaného přípravku (např. při obsahu 500 tisíc IU/g pak pacient aplikuje jen 0,2 ml).

Po léčbě nystatinovými přípravky někdy dochází k recidivám. V případě, že byl nystatin použit jako léčivo první volby, byly dodržovány podmínky aplikace (viz výše), doporučují se následně přípravky s mikonazolem.

Mikonazol

Mikonazol je imidazolové antymykotikum účinné proti celé řadě patogenních hub a rovněž vykazující účinky proti některým grampozitivním bakteriím. V porovnání s nystatinem je jednoznačně účinnější proti všem druhům kvasinek (rod *Candida*, druhy *albicans*, ale i non-*albicans*), orální gel s mikonazolem vykazuje vyšší účinnost než nystatinová suspenze, vyléčení nastává během kratší doby a je nižší výskyt recidiv (15, 16). Mikonazol však vykazuje vyšší toxicitu, protože se částečně vstřebává. Přestože je biologická dostupnost po orálním podání nízká (25–30%) (17), může mikonazol interagovat s některými léčivými inhibicí biotransformačních

enzymů cytochromu P450 (např. s warfarinem či s metronidazolem) (11).

V ČR také není dostupný žádný registrovaný HVLP s obsahem mikonazolu, ale od konce roku 2013 je k dispozici substance léčiva ve formě baze (*Miconazolum*), takže je možná magistraliter příprava. Mikonazol se tedy uplatní v léčbě orální nebo orofaryngeální kandidózy, proto se z něj připravují orální gely. Výhodou je, že mikonazol na rozdíl od slabě hořkého nystatinu či výrazně hořkého klotrimazolu je prakticky bez chuti. Z tohoto důvodu zcela nahradil možné orální podání klotrimazolu, neboť ten je z chuťových důvodů pro použití do dutiny ústní nevhodný, a pro dětské i dospělé pacienty nepřijatelný.

Mikonazol je v zahraničí dostupný jako 2% orální gel, i publikované práce (17) uvádějí magistraliter přípravu 2% orálního gelu. Dávkování 2% přípravku je u dětí od 2 let a dospělých 2,5 ml 4x denně, u kojenců od 4 měsíců a dětí do 2 let pak 4x denně 1,25 ml. Dále se doporučuje dolní věkovou hranici zvýšit o 1–2 měsíce pro kojence předčasně narozené, nebo vykazující pomalý nervosvalový vývoj (17). Délka léčby je obvykle 7–8 dnů.

V naší praxi používáme a již se nám osvědčila příprava **4% mikonazolového gelu** s dávkováním polovičním, jelikož množství 2,5 ml pro dospělé, resp. 1,3 ml pro děti do dutiny ústní představuje poměrně velký objem viskózního gelu a u pacientů jsme se setkali s určitou neochotou přípravek užívat. Naopak podání množstvím 1,3 ml pro dospělé (odpovídá 50 mg mikonazolu), resp. 0,6 ml pro děti (odpovídá 23 mg) je přijatelné. Receptura je uvedena jako rozpis č. 4. Přípravek obsahuje jinou viskozitu gelotvorné látky než v případě již publikovaného předpisu (17). Chuť je korigována citronovou silicí, která dává přípravku výbornou chuť, ta však může být v případě potřeby nahrazena jinou (mátovou apod.) nebo vypuštěna. Konzervační voda umožňuje uchovávání přípravku při teplotě místnosti a po stejnou dobu, jako přípravek publikovaný v (17), tj. po dobu minimálně 2 měsíců. V případě použití čišťené vody (*Aq. purificata*) je nutné podmínky změnit, na uchovávání v chladničce a s použitelností 14 dnů.

Předpis č. 4. Orální gel s mikonazolem 4%

Rp.	
Miconazoli	0,8
Hypromellosi (z. v. 100 tis.)	0,3
Glyceroli 85 %	3,0
Citri etherol.	gutt. I
Aq. conserv.	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. 4x denně 0,6 ml po dobu 7 dnů.	

Způsob aplikace přípravku je obdobný jako u orálních suspenzí s nystatinem. Přípravek může být po určitém setrvání v ústech spolknut, to je však třeba uvést v signatuře, aby lékárník označil lékovku bílou etiketou. Rozpis na 20 g představuje léčbu pro jednoho dětského pacienta s dávkou 4x denně 0,6 ml na dobu 7–8 dnů; u dospělých předepíšeme množství alespoň 40 g.

Závěr

Při léčbě orálních kandidóz jsme u dětí i dospělých odkázáni především na magistraliter připravované přípravky z důvodu nedostupnosti vhodných léčiv průmyslově vyráběných. Tím, že jsou dnes běžně pro přípravu v lékárnách k dispozici substance nystatinu a mikonazolu, je možné vytvoření vhodných receptur a následná příprava pacientovi magistraliter. Aplikace nespecifických antimykotik jako genciánové violeti a tetraboritanu sodného tak může být jednoznačně považována za nevhodnou, zastaralou a zdraví ohrožující, stejně jako non-lege artis používání vyráběných perorálních či vaginálních antimykotických tablet k orální aplikaci. Autoři věří, že tento příspěvek zvýší informovanost pediatrů, otorinolaryngologů či lékařů dalších

odborností, kteří se s léčbou orálních kandidóz setkávají a umožní tak svým pacientům poskytnout účinnou a zároveň farmakoekonomicky výhodnou orální antimykotickou léčbu.

Literatura

1. Candida – oral – NICE CKC. Last revised in July 2013. Dostupné na území Velké Británie: <http://cks.nice.org.uk/candida-oral>
2. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). BMJ Clin Evid 2009; 18: 1304 (Online).
3. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing 1999: 416 s.
4. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. 1. vyd. Praha: Česká stomatologická komora v nakladatelství Havlíček Brain Team 2012: 343 s.
5. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2011/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag 2011.
6. Český lékopis 2009, dopl. 2014. CD-ROM. el. verze. Praha: Grada Publishing, a. s., 2014.
7. Dortová E, Dort J. Kožní a slizniční kandidóza u novorozence a kojence. Pediatr praxi 2012; 13 (3): 153–154.
8. Čapková Š, Kohoutová V. Nebezpečí zevní léčby kožních onemocnění v dětském věku. Čs pediat. 1994; 49 (1): 38–43.
9. Schillinger BM, Berstein M, Goldberg LA, Shalita AR. Boric acid poisoning. J Amer Acad Dermatol 1982; 7 (5): 667–673.
10. McCourtie J, MacFarlane TW, Samaranyake LP. Effect of chlorhexidine gluconate on the Adherence of candida species to denture acrylic. J Med Microbiol 1985; 20:97–104.

11. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 16. ed., Lexi-Comp: Hudson 2010: 361–363.
12. Sklenář Z. Riziková léčiva v pediatrické dermatologické magistraliter receptuře a jejich vhodné alternativy. Pediatr Praxi 2010; 11 (4): 232–235.
13. Sklenář Z. Využití nystatinu v individuální přípravě léčivých přípravků v České republice. Farm. Obzor 2010; 79 (10): 203–206.
14. Hašek J. Orofaryngeální kandidóza. Prakt lékař 2015; 11 (1): 8–12.
15. Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. Antimycotics Study Group. Infection 1996; 24 (2): 136–139.
16. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group. Pediatr Infect Dis J 1997; 16 (3): 288–293.
17. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. Prakt lékař. 2013; 9 (4–5): 192–195.

Článek doručen redakci: 8. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2015

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA

Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com
