

Quo vadis v antimykotické léčbě gynekologických obtíží na začátku třetího tisíciletí?

doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.¹, doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.^{2,3}, PharmDr. Petr Jílek, CSc.³,
MUDr. Jan Kestřánek¹, MUDr. Vojtěch Matula¹

¹Klinika porodnictví a gynekologie, Fakultní nemocnice a LF UK v Hradci Králové

²Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice a LF UK v Hradci Králové

³Katedra biologických a lékařských věd, FaF UK v Hradci Králové

Zatímco u akutní ataky vulvovaginální kandidózy je vysoce efektivní jednorázová antimykotická léčba, u chronického vulvovaginálního diskomfortu kvasinkového původu mívá aplikace antimykotik pouze přechodný účinek. Z dlouhodobého hlediska je u chronických stavů výhodné spíše ovlivňovat kvalitu poševního prostředí a k dispozici máme celou řadu prostředků. Pochva a zevní genitál jsou silně estrogen dependentní oblastí a nabízí se tak i možnost hormonální intervence.

Klíčová slova: vulvovaginální kandidóza, chronický vulvovaginální discomfort, *Candida albicans*, terapie.

Quo Vadis in the antifungal treatment of gynecological problems at the beginning of the third millennium?

While acute episodes of vulvovaginal candidiasis is a highly efficient single antifungal therapy for chronic vulvovaginal discomfort yeast origin tends to have only a temporary application of antifungal effect. In the long term, chronic conditions more favorable to influence the quality of the vaginal environment, and there we have many resources. Vagina and external genitalia are strongly estrogen areas and thus offers the possibility of hormonal interventions.

Key words: vulvovaginal candidiasis, chronic vulvovaginal discomfort, *Candida albicans*, therapy.

Dermatol. praxi 2011; 5(2): 81–85

Úvod a přehled problematiky

I když jsou v dnešní době onemocnění mykotického původu považována za jeden z nejčastějších důvodů návštěvy gynekologické ambulance, tak obraz mykotické kolpitidy s charakteristickými zánětlivými projevy vídáme stále méně. O to častěji řešíme klinicky méně čitelné situace a zejména u chronických pacientek s rekurentními obtížemi je častá zřejmá diskrepance mezi subjektivním vnímáním a tomu neodpovídajícím klidovým nálezem. Jednou z vysvětlujících příčin je minimální nebo nulová odezva systémové imunity. Současné poznatky naznačují, že v kontrole mikrobioty hraje zásadní roli lokální imunita vulvovaginálního kompartmentu, o níž však dosud víme velmi málo. Většina publikovaných studií používá hodnocení jen několika parametrů a velkým problémem je i metodika odběru. Vывozování obecně platných závěrů a poznatků je potom problematické. Pozornost je nutné zaměřit i k mikroorganismům – kvasinkám, které v poševním kompartmentu balancují mezi komenzalizmem a oportunním parazitizmem. Kvasinky této oblasti představují bezprecedentní případ, neboť jsou ovlivňovány hormony. Právě ve vztahu ke steroidním hormonům lze očekávat v tomto kompartmentu

interaktivitu na více úrovních (1). Na fakultativní patogenitu kvasinky *Candida albicans* navazuje i možnost jejího bezpříznakového nosičství v pochvě. Asymptomatická kolonizace se uvádí až u 30–40%. Stejně mikroorganismy mohou jednak bezpříznakově osídlit pochvu zdravé ženy, zároveň však mohou být i smrtelným nebezpečím pro imunokomprimovaného pacienta na oddělení JIP.

V oblasti pochvy a zevního genitálu jsou nejčastěji příčinou obtíží příslušníci rodu *Candida*, vzácněji se může jednat i o jiné kvasinky, jako je *Saccharomyces cerevisiae* (2, 3). Dominující zůstává polymorfní *C. albicans* (ve formě kvasinky, pseudomycelia a mycelia), méně frekventovaně se vyskytuje *C. glabrata* (pouze kvasinky) a *C. tropicalis* (kvasinky a pseudomycelium). Klinicky se jedná nejčastěji o vulvovaginální kandidózu (VVK). Vedle její akutní sporadické formy (AVVK), kterou onemocní minimálně jednou za život okolo až 90% ženské populace, se může jednat i o rekurentní vulvovaginální kandidózu, definovanou ≥ 4 kultivačně potvrzenými atakami za 1 rok (RVVK). Skutečná prevalence RVVK bude nejspíše mnohem nižší, než se dosud předpokládalo a vlastní pilotní studie naznačují i nižší incidenci než 5% (dosud nepublikováno). Naše hypotéza

vychází z dlouhodobého sledování souboru pacientek s chronickým vulvovaginálním discomfortem, které byly odesílány na ambulanci naší kliniky z oblasti celého královéhradeckého regionu jako suspektní rekurentní onemocnění mykotického původu a jsou expertně monitorovány skupinou tvořenou erudovaným gynekologem, mikrobiologem a imunologem. Mykotický původ obtíží se ukázal v řadě případů jako pouhá domněnka. Původ byl přisuzován kvasinkám, aniž bylo provedeno seriózní mikrobiologické vyšetření. Výsledkem je pak opakovaná aplikace antimykotik proti „virtuálnímu“ etiologickému agens a selhávání terapie. Termín mykotická kolpitida by měl být používán pro případy, kde je viditelná zánětlivá odezva. To, že používáme termín vulvovaginální kandidóza, vytváříme širší hranice chápání této problematiky, ve kterém bychom měli umět respektovat i možnost bezpříznakového nosičství, resp. komenzální existence kvasinek (4). Zatímco akutní vulvovaginální kandidóza nepředstavuje terapeutický problém, je její rekurentní forma (v odborném písemnictví pravidelně zmiňována od osmdesátých let minulého století) z managementu mnohem obtížnější. Tyto ženy bývají velmi frustrované a často vyhledávají změnu gynekologa.

Naléhavou otázkou a výzvou současnosti i nejbližší budoucnosti je trend postupující liberalizace přístupu k lékům s lokálním antimykotickým účinkem bez nutnosti lékařské preskripce. Antimykotická léčba u gynekologických obtíží není vždy přiměřená a v mnoha případech je pravděpodobně i zbytečná. Naše sdělení tak reaguje i na určitý kvalitativní posun v chápání této problematiky.

Současné možnosti léčby vulvovaginálního diskomfortu mykotického původu

Antimykotická a protizánětlivá léčba

Prvořadou otázkou je, zda vůbec léčit? K dispozici dnes máme celé armamentárium topických a systémových antimykotik (19). Do nástupu azolových derivátů to byly klasické prostředky (boraxglycerin a genciánová violet) a polyenové preparáty. Azolová antimykotika mohou být aplikována topicky i systémově. Z první generace imidazolových preparátů se hojně používá ekonazol, mikonazol a klotrimazol (Canesten GYN). Jejich výhodou je i signifikantní účinek na G+ koky a korynebakterie. V současné době se velmi často používají triazolové preparáty flukonazol a itrakonazol. Jejich předností je perorální aplikace, což většina žen preferuje, a proto i vzhledem k vhodnému farmakologickému profilu představují lék volby AVVK. U některých „non-albicans“ kandid, zvláště *C. krusei* a *C. glabrata*, je však třeba u flukonazolu zmínit možnost terapeutického selhání. Z ostatních léčebných prostředků je u nás dostupný ciklopiroxolamin, jód vázaný na polyvinylpyrolidón (Betadine) a některé kombinované přípravky jako Klion D (mikonazol + metronidazol), Macmiror komplex (nystatin + nitrofurantel), Polygynax (nystatin + neomycin + polymyxin B) (20).

Zatímco u AVVK je patrná tendence ke zkracování léčebného režimu (i jednorázové podání, např. Canesten GYN) souběžně se zvyšováním dávky, u RVVK bývá doporučováno delší terapeutické schéma (jeden až dva týdny). V souladu s tím byly i výsledky naší studie, která neprokázala významný rozdíl mezi jednodenním a třídním podáváním itrakonazolu (5). V kontrastu s dlouhodobým nebo trvalým léčebným efektem u pacientek s AVVK je však efekt antimykotické léčby u pacientek s RVVK pouze přechodný. Zatímco během následujících 6 měsíců zrelabovala pouze jedna pacientka s AVVK, ve skupině pacientek s RVVK to bylo 69,2 % pacientek (5). Ve skutečnosti přibližně u 50 % pacientek s RVVK se rekurentní epizoda vulvovaginitidy objevuje již od několika dnů

až po 3 měsíce po ukončení domněle úspěšné léčby (5, 12). Vzhledem k délce trvání terapie u pacientek s rekurentní vulvovaginitidou a k její lepší snášenlivosti je doporučována perorální aplikace, popř. její kombinace s místní léčbou. V případě selhání terapie azolovými antimykotiky u infekcí vyvolaných *non-albicans* kvasinkami (*C. glabrata*) může být úspěšný boraxglycerin nebo genciánová violet. Většina pacientek s RVVK vyžaduje dlouhodobou terapii, která se skládá z indukční a udržovací léčby (21, 22). Udržovací terapie spočívá v několikaměsíčním profylaktickém podávání triazolových antimykotik. Její snahou je zabránit další atace aplikací antimykotika v nadcházejícím cyklu po menzes. Jednorázová profylaxe je logická zejména u pacientek, u kterých dochází k atace v závislosti na antibiotické léčbě. Kontroverzní je kombinované podávání topického antimykotika a perorálního nystatinu, které je doporučováno ke snížení rizika reinfekce z rekta (20). Terapeutické studie zahrnující souběžnou eradikaci kandid ze zažívacího traktu se ukázaly většinou jako neúspěšné. Na druhé straně molekulárně-biologické studie, které typizovaly kmeny pocházejících z rekta a pochvy, nevyklučují alespoň v některých případech oprávněnost takového přístupu. Podobná nejednost a stejně nepřesvědčivé výsledky existují i v názorech na současné přeléčení sexuálních partnerů pacientek (20). Selhání tohoto přístupu je v souladu s pohledem na VVK jako na onemocnění, které nelze ve většině případů považovat za pohlavně přenosné a souběžná terapie proto není považována za přínosnou.

Léčba chronického vulvovaginálního diskomfortu mykotického původu

U chronických obtíží je nutné komunikovat už od samého začátku s pacientkou o léčebném záměru a postupu. S ohledem na bezpříznakové vaginální nosičství u části populace by nemělo být cílem léčby vymýcení kvasinek za každou cenu, ale naopak i možnost navození určité tolerance. Na prvním místě je vždy nutné klást důraz na příznivé ovlivnění kvality života a ne na snahu o vytvoření sterilního prostředí tam, kde primárně neexistuje. Část pacientek se může upnout k závěrům mikrobiologického vyšetření a pozitivní kultivační záchyt pro ně znamená vždy nemoc a obtíže. Do jaké míry jsou takové informace a pocity sugestivní a podílejí se tak na subjektivním vnímání „nemoci“ je otázkou. Kruciólní tedy zůstává, zda se jedná skutečně o RVVK. Její diagnóza by měla být stanovena na základě opakované mikrobiologické verifi-

kace ve spolupráci s mikrobiologickou laboratoří (možnost mikrobiologického monitoringu a u opakovaných obtíží myslet též na nemykotická agens) (23). Snahou je získat maximum relevantních informací. Zjišťujeme přítomnost rizikových faktorů pro vznik VVK a zejména v souvislosti s první atakou pátráme po spouštěcím momentu. V případě RVVK se v naprosté většině případů jedná o jinak zcela zdravé ženy, které mohou být však velmi frustrované. Logická je proto psychologická nadstavba a předcházení možným poruchám sexuálního soužití.

Úprava a nastavení životního prostředí

Vychází jednak z omezení příjmu cukrů a na druhé straně zvýšení příjmu potravin s probiotiky. Skutečnost, že laktobacily mohou bránit rozvoji patogenní mikroflóry, podporuje možnost nasazení adjuvantní terapie zaměřené na rekonstrukci přirozených mikrobiálních a fyziologických poměrů vaginálního ekosystému. Vaginální mikroflóra pacientek s RVVK však nevykazuje signifikantní odchylky od normální zdravé populace a většina žen, u nichž se kvasinky vyskytují v pochvě, problémy s RVVK nemá (16). V každém případě by však pacientky měly být obeznamený s charakterem tohoto onemocnění.

Péče o tělesnou hygienu

V rámci péče o pacientky s RVVK je na místě otázka intimní hygieny. Nároky na snesitelnost hygienických prostředků jsou v této oblasti větší než na jiných částech těla a sami doporučujeme přípravky, které mají antipruriginózní a zklidňující účinek, což je vnímáno velmi pozitivně. Navíc působí též protizánětlivě a některé z nich bakteriostaticky a mykostaticky.

Oblečení, životní styl

Oblast zevního genitálu je z hlediska vzniku diskomfortu velmi vulnerabilní, a proto těmto pacientkám zásadně doporučujeme volnější styl a přírodní materiály. Naopak těsné oblečení a umělé materiály jsou považovány za predispoziční faktor pro RVVK. Důležitou součástí životní správy je i přiměřená pohybová aktivita a sport.

Hormonální léčba

V souvislosti se sníženou produkcí progesteronu, kterou se nám podařilo ve sledovaném souboru pacientek s RVVK prokázat, koresponduje i možnost léčebné aplikace gestagenů, která u některých pacientek zaznamenává úspěch (24). Je však třeba zdůraznit, že se musí jednat o jejich dlouhodobé podávání. Dobré zkušenosti máme s cyklickou aplikací medroxyprogesteron

acetátu (Provera tbl.), nejčastěji od 15. do 24. dne cyklu 2×5 mg per os. Jeho depotní forma (Depo-Provera 150 mg i.m. – 1× za 3 měsíce) je ve vztahu k příznivému ovlivnění vulvovaginálního dyskomfortu ještě účinnější, nicméně její aplikace je limitována vedlejšími příznaky, které některé pacientky velmi špatně tolerují (6, 24). Rozhodneme-li se pro aplikaci gestagenů, nemůžeme očekávat okamžité zlepšení a v jejím úvodu (3–4 měsíce) ji doplňujeme cyklickou profylaxí triazolových antimykotik (24).

Imunoterapie

Představuje samostatnou oblast, jež si zasluhuje větší pozornost i v budoucnosti. Podrobné imunologické vyšetření a snaha pátrat po identifikaci příslušného defektu či alteraci imunity nepřináší požadovaný výsledek. Ženy trpící RVVK nemají významné odchylky ani při podrobném hodnocení parametrů jejich systémové imunity a u většiny z nich nenacházíme ani podklad pro atopickou reaktivitu jako je zvýšený imunoglobulin (25). Zatímco se ještě nedávno RVVK dávala do souvislosti s lokální alergickou reakcí nebo imunodeficitem (26), v dnešním pohledu dominuje role nepřiměřeně reagujícího epitelu a jím aktivovaných efektorů přirozené imunity (27). Jedná se o neutrofilní, spíše nežánětovou infiltraci vulvovaginální sliznice způsobenou přítomností kandid v kontextu ostatní mikrobioty, hormonálního statutu, nutričních faktorů a zřejmě i psychosomatických vlivů. Současné poznatky naznačují, že se případné rozdíly v imunitní reaktivitě u žen s RVVK budou týkat nejspíše faktorů přirozené imunity; například genetické rozdíly (polymorfismus) struktur reagujících s kvasinkami, tzv. Toll-like receptorů, pomocí nichž buňky přirozené imunity (neutrofile, makrofágy, dendritické buňky) identifikují charakteristické mikrobiální znaky. Studie zkoumající vliv modulace specifické protikvasinkové imunity u žen s RVVK (různé formy imunizace či hyposenzibilizace kvasinkovými antigeny) nepřinesly vždy přesvědčivé ani reprodukovatelné výsledky. S ohledem na současnou představu o minimální roli specifických efektorů imunity (protilátky, lymfocyty T), selhávání specifické imunoterapie nepřekvapuje a lze počítat s její omezenou působností, a tedy i příznivým vlivem jen u některých pacientek.

Enzymoterapie, podpůrná léčba

Jako slibné doplnění antimykotické léčby se jeví Wobenzym (pankreatin, trypsin, chymotrypsin, bromelain, papain, amyláza, lipáza, rutin) 2×8 drg. po dobu 10 týdnů. Podpůrná léčba je

založena na dlouhodobé suplementaci stopových prvků a vitaminoterapii. Jako racionální se jeví zejména podávání zinku.

Psychoterapie

Vzhledem k tomu, že se v případě chronického vulvovaginálního diskomfortu jedná o dlouhodobé obtíže, má správný psychologický přístup zcela zásadní význam. Vždy bychom se měli zamýšlet i nad individuálním stupněm vnímání obtíží. Smysl této otázky vyvstává zejména v souvislosti s možností bezpříznakového nosičství. Zejména v případě chronického diskomfortu je třeba zohledňovat i psychosomatické hledisko. Prokážeme-li, že se skutečně jedná o RVVK, je třeba pacientku co nejvíce poučit. Na to může potom ona sama navázat celou řadou opatření – životní styl, oblékání, strava atd., což může mít jenom a jenom pozitivní účinek.

Samostatnou kapitolu představují frustrované pacientky, které uvádějí pocit trvalého vulvovaginálního diskomfortu navzdory všem pokusům o jeho odstranění nebo alespoň zmírnění. Vzhledem k příznivému ovlivnění kvality života se v těchto případech nabízí i možnost přechodné aplikace antidepresiv (ne méně než 3–4 měsíce). Měli bychom samozřejmě volit takové preparáty, které nebudou pacientku omezovat po stránce jejího životního stylu. Proto jsou indikovány zejména léky skupiny SNRI (milnacipran – Ixel), resp. NDRI (bupropion SR – Wellbutrin SR). Při podání dnes nejvíce používaných antidepresiv skupiny SSRI je nutné myslet i na možný výskyt nežádoucích účinků, a to v tomto případě zejména snížení sexuální apetence (29). Na druhé straně, překvapivě, některé z těchto léků vykazují signifikantní in vitro antimikrobní efekt v laboratorních podmínkách, ale jeho klinický dopad v reálných podmínkách zůstává neznámý.

Závěr

Zatímco akutní ataka vulvovaginální kandidózy není z hlediska léčebného zvládnutí problematická a k dispozici máme celé armamentárium účinných antimykotik, je naopak problematika rekurentní vulvovaginální kandidózy a potažmo chronického vulvovaginálního diskomfortu spletitá a lze říci, že tyto pacientky představují narůstající problém. Nejčastěji je jakákoliv obtíž řešena aplikací antimykotik. V tomto sdělení upozorňujeme na nutnost flexibilního chápání této problematiky, které vede k určitému kvalitativnímu posunu. U rekurentních obtíží by měla být logickou konsekvencí snaha o mikrobiologické potvrzení vyvolávajícího agens a v některých případech i o mikroskopické moni-

torování. Správný léčebný přístup je individuální a měl by zohledňovat zejména kvalitu života. Tím spíše by se naše léčba neměla omezovat pouze na opakované pokusy o úplné vymýcení těchto mikroorganismů, což je v podstatě i výraz nepochopení celé této problematiky. Opakovaná aplikace antimykotik se mívá účinkem a jejich reálná potřeba by měla být mnohem nižší. Edukace našich chronických pacientek by měla začínat upozorněním na kmenzální povahu kvasinek v pochvě a oblasti zevního genitálu. V některých případech je i logická preference alternativních léčebných přístupů.

Práce byla podpořena Centrem základního výzkumu č. LC 531 MŠMT ČR.

Literatura

1. Špaček J, Jílek P, Buchta V, et al. Protihoubová imunita a její mechanismy ve vztahu k vulvovaginální kandidóze. *Čs Gynek* 2004; 69: 133–140.
2. Buchta V, Špaček J, Jílek P. Mykotické infekce ženského genitálu I. Epidemiologie a mikrobiologie. *Gynekolog*, 1997; 2: 67–70.
3. Sobel JD, Vazquez J, Lynch M, et al. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae* – epidemiology, clinical aspects and therapy. *Clin Infect Dis.*, 1993; 16: 93–99.
4. Špaček J, Buchta V, Veselský Z, et al. Interakce kvasinek s hostitelem ve vztahu k urogenitálnímu traktu, vulvovaginální kandidóza, urologické aspekty mykotických onemocnění. *Čs Gynek* 2003; 68: 432–439.
5. Špaček J, Buchta V. Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vaginal candidosis: Comparison of the therapeutic effectiveness and occurrence of relapses in one-day and three-day regimens. *Mycoses* 2005; 48: 165–171.
6. Špaček J, Buchta V, Jílek P, et al. What does it mean the diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis? 9th World Congress for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Urology and Dermatology, November 19–26, 2005, Maceio, Brazil, Book of Abstracts, p. 62.
7. Špaček J, Buchta V, Jílek P, et al. Clinical aspects and luteal phase assessment in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Eur J Obst Gyn Repr Biol* 2007; 131: 198–202.
8. Špaček J, Buchta V, Jílek P, et al. Assessment of progesterone production in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. 9th World Congress for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Urology and Dermatology, November 19–26, 2005, Maceio, Brazil, Book of Abstracts, p. 65.
9. Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 335–348.
10. Zdosek B, Hellberg, D, Fröman G, et al. Vaginal microbiological flora and sexually transmitted diseases in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Infection* 1995; 23: 81–84.
11. Ringdahl EN. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3306–3312, 3317.
12. Špaček J, Jílek P, Buchta V, et al. Současné názory na etiopatogenezi rekurentní vulvovaginální kandidózy. *Čs Gynek* 1999; 64: 114–117.
13. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 9: 876–883.
14. Špaček J, Jílek P, Buchta V, et al. The levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal

candidiasis during attack and remission and in healthy controls. *Mycoses* 2005; 48: 391–395.

15. Giraldo P, Von Nowaskonski A, Gomes FAM, et al. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 413–416.

16. Buchta V, Špaček J. Mikrobiologické nálezy u pacientek s rekurentní vulvovaginální kandidózou ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v letech 1995–2002. *Čs Gynek* 2004; 69: 7–15.

17. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1297–1300.

18. White DJ, Johnson EM, Warnock DW. Management of persistent vulvovaginal candidosis due to azole-resistant *Candida glabrata*. *Genitourin. Med.*, 1993; 69: 112–114.

19. Buchta V, Slezák R, Špaček J, Košťálová M, Vejsová M, Doležal M. Současné možnosti léčby kožních a slizničních mykóz. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(2): 72–75.

20. Buchta V, Špaček J, Jílek P. Mykotické infekce ženského genitálu III. Terapie. *Gynekolog* 1998; 7: 73–82.

21. Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 547–557.

22. Redecha M, Korbel M, Nižňanská Z, et al. Vulvovaginální kandidóza. *Gynekológia pre praxi* 2007; 5: 117–123.

23. Kestřánek J jr., Buchta V, Špaček J, et al. Problematika vulvovaginálního dyskomfortu z hlediska mezioborové spolupráce. *EMI* 2008; 57: 23–27.

24. Špaček J, Buchta V, Jílek P, et al. Gestagens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Chemother* 2007; 19(Suppl 3): 101, 3rd Trends in Medical Mycology. 28–31 October 2007, Turin, Italy.

25. Jílek P, Špaček J, Buchta V, et al. Systémová imunita u pacientek s rekurentní vulvovaginální kandidózou. *Čs Gynek* 2005; 70: 453–459.

26. Clancy R, Corrigan E, Dunkley M, Evers F. Recurrent vulvovaginal candidiasis – allergy or immune deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 349–350.

27. Fidel P, Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 107–111.

28. Skřivánek A, Dvořák V, Hlaváčková O, et al. Wobenzym in the complex treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. 10th World Congress for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Urology, Dermatology 2007. *Proceedings* (v tisku).

29. Pidrman V. Deprese u žen. In: Anders M, ed. *Deprese z různých úhlů pohledu*. Praha: Galén, 2006: 31–46.

Článek přijat redakcí: 7. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2011

doc. MUDr. Jiří Špaček, Ph.D.

Klinika porodnictví a gynekologie,
LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
spacekj@fnhk.cz
