

Leki przeciwgrzybicze i ich zastosowanie w terapii infekcji grzybiczych u ptaków

Prof. dr hab. Grażyna Ziółkowska,
dr n. wet. Stanisław Tokarzewski,
dr n. wet. Aneta Nowakiewicz
Zakład Mikrobiologii Weterynaryjnej, Instytut
Biologicznych Podstaw Chorób Zwierząt,
Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Leczenie infekcji grzybiczych u ptaków stanowi poważny problem dla lekarzy weterynarii. Trudności dotyczą diagnostyki, szczególnie na poziomie gatunku, oraz ograniczonej wiedzy w zakresie farmakokinetyki i właściwego doboru oraz dawkowania leków. Wśród dostępnych aktualnie na rynku preparatów antygrzybiczych jedynie mała ich część znalazła zastosowanie w zwalczaniu grzybic u ptaków (szczególnie u ptaków ozdobnych). Należą do nich nystatyna, amfoterycyna B, klotrimazol, enilkonazol, itraconazol, a ostatnio także worykonazol. W dużych fermach leczenia z użyciem antybiotyków lub chemioterapeutyków przeciwgrzybiczych u ptaków zakażonych grzybicą na ogół się nie stosuje.

SUMMARY

Antifungal drugs and their use for treatment mycoses in birds

The treatment of mycotic infections in birds constitutes a serious problem for veterina-

rians. There are diagnostic difficulties, particularly at species level, and problems due to limited knowledge regarding pharmacokinetics and appropriate dosage regimens for birds. Only a small percentage of currently marketed antifungal agents has been used in the treatment of fungal infections in birds (particularly in ornamental bird). They include nystatin, amphotericin B, clotrimazole, enilconazole, itraconazole, and recently also voriconazole. Antimicrobial treatment of clinical aspergillosis in poultry and birds in large farms is not usually practised.

Key words: mycoses, antifungal agents, birds

Wzrost częstości występowania zakażeń grzybiczych, nierzadko zagrażających życiu, obserwowany u ludzi i zwierząt, był bezpośrednią przyczyną podjęcia intensywnych badań nad opracowaniem preparatów skutecznych w ich zwalczaniu. Ze względu na fakt, że zarówno komórki grzybów, jak i potencjalnych gospodarzy (ludzi, ssaków, ptaków) są typu eukariotycznego, opracowanie skutecznej, a równocześnie bezpiecznej terapii (bez efektów ubocznych) nie jest łatwe. Specyfika budowy i metabolizmu grzybów, tj. zawartość chityny w ścianie komórkowej, znaczne zróżnicowanie morfologiczne (strzępki, pseudostrzępki, zarodniki różnego typu), bogaty, wysoce zróżnicowany i zmienny garnitur enzymatyczny, a także obserwowane zjawisko lekooporności, stanowią dodatkowe utrudnienia w tym zakresie.

Momentem przełomowym w farmakoterapii mikologicznej było wprowadzenie w latach

50. XX wieku gryzeofulwiny oraz amfoterycyny B i nystatyny, a następnie na początku lat 70. preparatów imidazolowych. W kolejnych latach opracowano lipidowe formy amfoterycyny B, nową generację leków z grupy triazoli (worykonazol, pozakonazol, rawukonazol) oraz osiągnięcie ostatnich lat – echinokandyny.

Współcześnie dostępne leki przeciwgrzybicze można podzielić ze względu na budowę chemiczną (tab. I), mechanizm działania (tab. II) oraz sposób oddziaływania (tab. III). Większość z nich znalazła zastosowanie w leczeniu miejscowym, a tylko nieliczne stosuje się ogólnie.

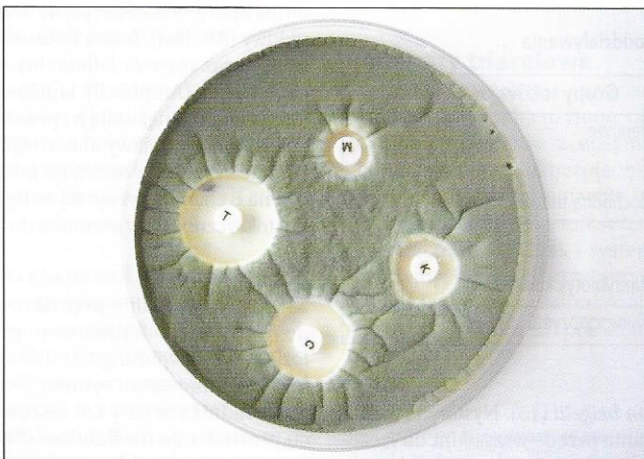
Antybiotyki polienowe

Są to makrolidy polienowe wytwarzane przez *Streptomyces spp.*, zbudowane z makrocyklicznego pierścienia laktonowego, zawierającego od 4 do 7 sprzężonych wiązań podwójnych. Ze względu na budowę chemiczną związki te są wrażliwe na światło i łatwo ulegają utlenieniu (33). Antybiotyki polienowe łączą się z ergosterolem błony komórkowej grzybów, powstające kompleksy kumulują się, powodując zwiększenie przepuszczalności błony, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki (36). Antybiotyki te łączą się ponadto z cholesterolem błon komórkowych pacjentów (ludzi lub zwierząt), co jest powodem znacznej toksyczności tych leków (2).

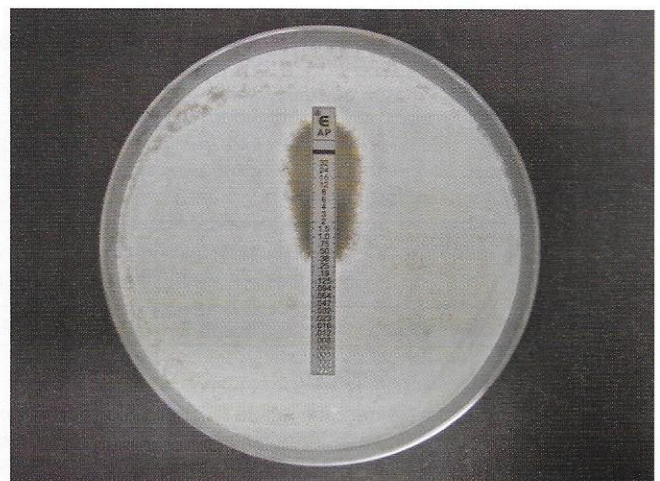
Z tej grupy leków przeciwgrzybiczych najszersze zastosowanie w praktyce klinicznej u ptaków znalazła nystatyna i amfoterycyna B.

Nystatyna

Słabo rozpuszcza się w wodzie (pH 6-7), nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Sto-



Ryc. 1. *Aspergillus fumigatus* – metoda dyfuzyjno-krażkowa (T – tioconazol, M – mikonazol, K – ketokonazol, C – klotrimazol).



Ryc. 2. *Aspergillus fumigatus* – E-test dla amfoterycyny B.

Tabela I. Leki przeciwgrzybicze – grupy, przedstawiciele

Grupa leków		Nazwa leku
Antybiotyki	polienowe	amfoterycyna B nystatyna natamycyna
	spiranowe	gryzeofulwina
	echinokandyny	kaspofungina anidulafungina mikafungina
Chemioterapeutyki	pochodne imidazolowe	klotrimazol ekonazol mikonazol enilkonazol ketokonazol
	pochodne triazolowe	flukonazol itronazol worykonazol pozakonazol rawukonazol
	pochodne alliloaminowe	terbinafina naftyfina
	pochodne morfoliny	amorolfina
	pochodne fluoropirydyny	flucytozyna (5-fluorocytozyna)

Tabela II. Leki przeciwgrzybicze – mechanizm działania

Mechanizm/miejsce	Grupa leków	Nazwa leku
Ściana komórkowa/ /inhibitory syntezy glukanowej	echinokandyny	kaspofungina anidulafungina mikafungina
Błona cytoplazmatyczna/ /hamowanie syntezy ergosterolu	imidazole	klotrimazol ekonazol mikonazol enilkonazol ketokonazol
	triazole	flukonazol itronazol worykonazol pozakonazol rawukonazol
	alliloaminy	terbinafina naftyfina
	morfoliny	amorolfina
Łączenie z ergosterolem	antybiotyki polienowe	amfoterycyna B nystatyna natamycyna
Hamowanie syntezy kwasów nukleinowych	pochodne fluoropirydyny	flucytozyna (5-fluorocytozyna)
Mechanizm złożony	spiranowe	gryzeofulwina

Tabela III. Podział leków przeciwgrzybiczych ze względu na sposób oddziaływania

Sposób oddziaływania	Grupy leków
Leki grzybobójcze	antybiotyki polienowe echinokandyny alliloaminy worykonazol (pochodna triazolowa)
Leki grzybostatyczne	imidazole triazole gryzeofulwina (antybiotyk spiranowy)
Antymetabolity	flucytozyna (5-fluorocytozyna)

sowanie leku ograniczone jest do skóry i błon śluzowych. Jest aktywna zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* w stosunku do szerokiego zakresu grzybów, obejmującego *Candida spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*

i *Trichosporon beigelii* (15). Nystatyna znalazła zastosowanie przede wszystkim do leczenia zakażeń wywołanych przez *Candida spp.*, dotyczących błon śluzowych jamy ustnej, przewodu pokarmowego, układu moczowo-

-płciowego, skóry, gałek ocznych, a także w profilaktyce zakażeń grzybiczych po leczeniu antybiotykami przeciwbakteryjnymi o szerokim zakresie działania. Lek nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego i przeciwprzywrotniowego. Obecnie prowadzone są badania nad opracowaniem liposomalnej formy nystatyny, co znacznie zwiększyłoby jej skuteczność i zakres działania (obiecujące wstępne badania kliniczne) (32).

Amfoterycyna B

Od wielu lat uznawana jest za „złoty standard” w leczeniu infekcji grzybiczych, a także za tzw. „lek ostatniej szansy” (32). Słabo rozpuszcza się w wodzie, nie wchłania się z przewodu pokarmowego, podawana jest na ogół dożylnie z dezoksychohanem sodu (Fungizone). Preparat może być stosowany również miejscowo w przypadku powierzchniowych infekcji grzybami z rodzaju *Candida*. Zakres działania leku *in vitro* jest szeroki i obejmuje grzyby z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, *Sporothrix*, dermatofity, a nawet cechujące się naturalną opornością *Scedosporium spp.* (25).

Ze względu jednak na wysoką toksyczność leku, związaną przede wszystkim z uszkodzeniem kanalików nerkowych i supresyjnym oddziaływaniem na szpik kostny, a także interakcją z innymi lekami (cyklosporyna, antybiotyki aminoglikozydowe, wankomycyna) należy zachować dużą ostrożność podczas jego aplikacji (12).

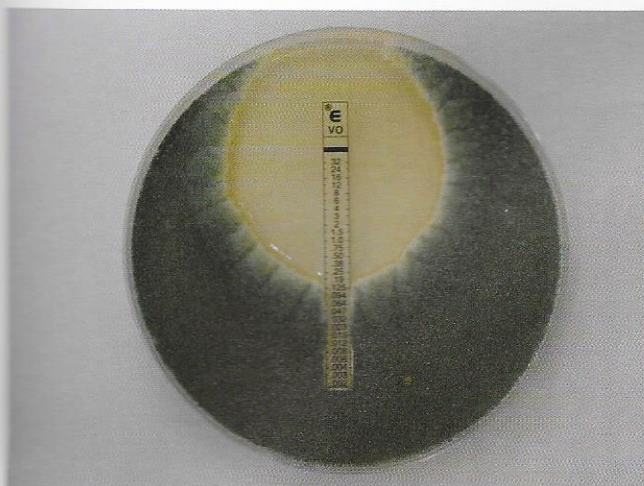
Zaobserwowano również pojawienie się, obok stosunkowo nielicznych szczepów cechujących się naturalną opornością na ten lek (*Aspergillus terreus*, *Trichosporon beigelii*, *Fusarium spp.* czy *Pseudoallerscheria boydii*), klinicznych izolatów *Candida spp.* cechujących się opornością nabytą (obniżenie zawartości ergosterolu w błonach komórkowych na skutek długotrwałego leczenia przewlekłych zakażeń) (12). Wstępne badania laboratoryjne sugerują ponadto interakcję amfoterycyny B z azolami, wyniki te nie znalazły jednak jak dotąd potwierdzenia klinicznego (20).

Wprowadzenie na rynek liposomalnej formy amfoterycyny B znacznie obniżyło jej toksyczność i podwyższyło bezpieczeństwo stosowania. Lek został wbudowany w dwuwarstwowy układ fosfolipidowy i przekazywany jest podczas terapii bezpośrednio do punktu uchwytu, tj. do ergosterolu. Obecnie dostępne są trzy formy lipidowe amfoterycyny B – kompleks lipidowy (Abelcet), forma liposomalna (AmBisome) oraz roztwór koloidalny w siarczanie cholesterolu (Amphocil). Lipidowe formy amfoterycyny B zwiększają jej penetrację do tkanki i redukują objawy uboczne (1, 16).

Na podkreślenie zasługuje fakt, że amfoterycyna B charakteryzuje się na ogół bardzo niską toksycznością w stosunku do ptaków (29).

Echinokandyny

Są to antybiotyki lipo-peptydowe, wytwarzane w procesie fermentacji przez *Glarea lozoyensis* (kaspofungina). Ich działanie polega na hamowaniu syntezy β-1,3 D-glukanu, składnika ściany komórkowej grzybów, co prowadzi do niestabilności osmotycznej komórek i ich śmierci (33). Preparaty te są podawane dożylnie, słabo przenikają do układu nerwowego, są metabolizowane



Ryc. 3. *Aspergillus fumigatus* – E-test dla worykonazolu.



Ryc. 4. Aspergiloza płuc u gęsi – guzki grzybicze.

w wątrobie, ale nie przez enzymy cytochromu P-450.

Zakres działania obejmuje *Candida spp.* (w tym szczepy *non-albicans*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Coccidioides spp.* Nie działają na grzyby z rodzaju *Cryptococcus*.

Antybiotyki te charakteryzują się niską toksycznością (działają na β -1,3 D-glukan, który nie występuje w komórkach ludzi i zwierząt) oraz brakiem interakcji z innymi grupami leków (nie działają na antybiotyk P-450).

Przedstawicielami antybiotyków tej grupy są: kaspofungina, mikafungina i anidulafungina (1, 13).

Chemioterapeutyki z grupy azoli

Są to najskuteczniejsze i najczęściej stosowane leki przeciwgrzybicze. Mechanizm ich działania polega na zaburzeniu syntezy ergosterolu – ważnego elementu błony komórkowej grzybów. Azole hamują działanie 14- α -demetylasy cytochromu P-450, dochodzi do zmniejszenia zawartości ergosterolu, a w konsekwencji zaburzeń czynnościowych błony komórkowej i zahamowania wzrostu komórek grzybów (37). Komórki grzybów namnażają się wolniej i stają się bardziej podatne na działanie fagocytów. Wadą azoli jest hamowanie aktywności innych enzymów cytochromu P-450 uczestniczących w syntezie hormonów u ludzi i zwierząt oraz biorących udział w metabolizmie innych leków (interakcje z lekami). Zakres działania azoli jest szeroki, ponadto mogą one wykazywać działanie przeciwbakteryjne i przeciwprzetrwotniacze (33).

Preparaty azolowe stanowią pochodne dwóch związków chemicznych: imidazoli i triazoli. Preparaty imidazolowe znajdujące zastosowanie w lecznictwie to między innymi klotrimazol, mikonazol, ketokonazol i enilkonazol.

Klotrimazol i mikonazol

Są to dwa pierwsze preparaty imidazolowe, które znalazły zastosowanie w leczeniu grzybic. Ze względu na stosunkowo wysoką skuteczność i niski koszt do chwili obecnej są wykorzystywane powszechnie w miejscowej terapii grzybic powierzchniowych wywołanych przez *Candida spp.*, dermatofity, *Aspergillus spp.* i *Cryptococcus spp.* Wadą preparatów jest generowanie szczepów opornych (29).

Enilkonazol

Stosowany jest głównie jako antygrzybiczy środek dezynfekcyjny do eradykacji grzybów ze środowiska bytowania zwierząt. Wykazuje wysoką aktywność również w fazie gazowej. Najwyższą skuteczność grzybobójczą wykazuje w stosunku do *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum* i innych dermatofitów, a także *Malassezia pachydermatis*, *Aspergillus spp.* i innych grzybów pleśniowych. Badania *in vivo* wykazały stosunkowo słabe działanie enilkonazolu na grzyby drożdżopodobne (37).

Ketokonazol

Preparat może być stosowany zarówno miejscowo, jak i ogólnie. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego farmakokinetyka zależy od gatunku zwierząt. U gołębi np. maksymalne stężenie leku obserwuje się we krwi po półgodzinie, a okres półtrwania wynosi 2-2,8 godziny, u papugi kakadu natomiast wartości te wynoszą odpowiednio 5 godzin i 3,8 godziny (37).

Lek charakteryzuje się wysoką skutecznością w stosunku do dermatofitów, *Malassezia spp.* oraz *Candida spp.* i wyraźnie niższą dla *Aspergillus spp.*, *Zygomycetes* czy innych grzybów pleśniowych. Ze względu jednak na stosunkowo niski koszt i dobrze poznaną farmakokinetykę znajduje zastosowanie w praktyce medycznej.

Preparaty triazolowe

Związki te, ze względu na wyższe powinowactwo do grzybiczych enzymów cytochromu P-450 w porównaniu z enzymami ssaków, charakteryzuje profil bezpieczeństwa znacznie przewyższający imidazole. Triazole znajdują szerokie zastosowanie w terapii zarówno powierzchniowych, jak i systemowych oraz inwazyjnych infekcji grzybiczych. Do grupy tej należą: flukonazol, itraconazol (I generacja) oraz worykonazol i pozakonazol (II generacja).

Flukonazol

Jest szeroko stosowany w formie doustnej lub dożylniej do zwalczania infekcji *Candida spp.* i *Cryptococcus neoformans*. Pomimo małej aktywności przeciwgrzybiczej w badaniach *in*

vitro, preparat cechuje się, dzięki właściwościom farmakokinetycznym, wyjątkową skutecznością terapeutyczną. Flukonazol dobrze rozpuszcza się w wodzie (inaczej niż pozostałe azole), słabo wiąże się z białkami (10-12%), szybko penetruje do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego. Lek eliminowany jest głównie przez nerki (około 70%) i słabo metabolizowany, dlatego ma duże zastosowanie w terapii układowych infekcji grzybiczych (13). Dużym problemem jest progresja oporności na flukonazol, dotycząca między innymi *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida dublinensis* i *Aspergillus spp.* (1).

Itrakonazol

Preparat o wybitnie lipofilnym charakterze, silnie wiążący się z białkami osocza (około 99%). Jego zdolność do penetracji płynów tkankowych, szczególnie płynu mózgowo-rdzeniowego, jest ograniczona. Wykazano natomiast zdolność do wysokiej koncentracji w tkankach i narządach wewnętrznych pacjentów (płuca, wątroba, nerki, kości, mięśnie, skóra, paznokcie), która na ogół przewyższa stężenie leku we krwi, co tłumaczy jego skuteczność terapeutyczną. Itrakonazol charakteryzuje zmieniana biodostępność, w dużym stopniu uzależniona (przy podawaniu doustnym) od zmian pH soku żołądkowego i rodzaju spożywanego pokarmu. Najwyższą skuteczność leku obserwano przy aplikacji dożylniej lub doustnej w postaci roztworów.

Zakres aktywności itraconazolu jest szeroki i obejmuje dermatofity, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne. Preparat jest skuteczny w stosunku do większości szczepów *Aspergillus spp.* i *Candida spp.* opornych na działanie flukonazolu. Ze względu na długo utrzymujące się stężenie terapeutyczne leku w tkankach możliwe jest jego stosowanie w formie „terapii pulsowej” (12, 37).

Worykonazol

Jest pochodną flukonazolu, która hamuje zależną od cytochromu P-450 demetylazę 14- α -lanosterolu, co zmniejsza zawartość ergosterolu w błonie komórkowej grzybów. Obecność dodatkowej grupy metylowej w cząsteczce zwiększa powinowactwo leku do demetylasy 14- α -lanosterolu grzybów (6, 14).



Ryc. 5. Aspergiloza płuc u gęsi – odlewy wapienne.



Ryc. 6. Aspergiloza płuc u gęsi – stadium początkowe.

Farmakokinetyka leku jest wysoce zróżnicowana i zależy od gatunku pacjenta, dlatego ekstrapolacja wyników uzyskanych np. w medycynie człowieka, dla zwierząt jest problematyczna (30).

Worykonazol charakteryzuje się bardzo szerokim, potwierdzonym klinicznie działaniem przeciwgrzybiczym, obejmującym obok grzybów z rodzaju *Candida* również *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium marneffei*, *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.* oraz szereg innych (26). W medycynie człowieka jest to „lek ratujący życie” w przypadku inwazyjnej aspergilozy, kandydozy lub bardzo ciężkich zakażeń wywołanych przez *Fusarium* i *Scedosporium* (27).

Racjonalna i skuteczna terapia przeciwgrzybicza, obok dostępu do zróżnicowanej puli leków, wymaga przede wszystkim prawidłowego rozpoznania i identyfikacji czynnika etiologicznego, często nawet na poziomie gatunku, oraz wstępnego określenia jego wrażliwości na dostępne preparaty lecznicze. Najczęściej popełniane błędy w tym zakresie to nierozpoznanie grzybicy na skutek jej nietypowych objawów albo fałszywie ujemnych wyników badań mikologicznych, a także rozpoczęcie leczenia jedynie na podstawie objawów klinicznych choroby.

W przypadku infekcji grzybiczych właściwe rozpoznanie wymaga nie tylko bezpośrednich badań mikroskopowych pobranych próbek, ale przede wszystkim badań hodowlanych, często kilkakrotnie powtarzanych (grzyby pleśniowe), pozwalających na izolację, a następnie identyfikację zarazka. Grzyby drożdżopodobne (*Candida*, *Malassezia*, *Cryptococcus*) oraz dwupostaciowe (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*) wymagają dodatkowo badań biochemicznych, histopatologicznych, serologicznych, a nawet molekularnych dla prawidłowej diagnostyki infekcji.

Kolejny etap ustalenia skutecznej, a zarazem bezpiecznej terapii powinien dotyczyć określenia *in vitro* wrażliwości gatunku grzyba zidentyfikowanego jako czynnik zakaźny na dostępne leki. Wstępną selekcję leków należy przeprowadzić na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących naturalnej oporności pewnych gatunków grzybów. Wia-

domo np., że *Candida krusei* i *Candida glabrata* są zazwyczaj odporne na flukonazol, a *Candida lusitanae* i *Aspergillus terreus* na amfoterycynę B (8).

Testy oceniające *in vitro* antygrzybicze właściwości poszczególnych leków są analogiczne jak w przypadku bakterii. Należy tu test dyfuzyjno-krażkowy i oznaczanie minimalnego stężenia hamującego (MIC) oraz minimalnego stężenia bójczego (MFC). Jednak w przypadku grzybów, ze względu na trudności ilościowej i jakościowej standaryzacji inokulum, różnicowane wymagania wzrostowe oraz dużą ich zmienność morfologiczną i fizjologiczną pod wpływem środowiska, opracowanie wystandardyzowanych i powtarzalnych procedur oceny wrażliwości jest poważnym wyzwaniem.

Dotychczas opracowano (NCCLS – The National Committee for Clinical Laboratory Standards/CLSI – The Clinical and Laboratory Standards Institute) rekomendowane techniki oceny wrażliwości dla grzybów z rodzaju *Candida* (M27) oraz ogólne wytyczne dla grzybów strzępkowych (bez dermatofitów) (M38). Procedury te podlegają ciągłym modyfikacjom, doprecyzowywaniu i ocenie międzylaboratoryjnej.

Interpretacja uzyskanych wyników oraz ich przydatność w ustalaniu skutecznej terapii wymaga jednak znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki nie tylko poszczególnych preparatów leczniczych, ale ich zróżnicowania w zależności od gatunku pacjenta (człowiek, inne ssaki, ptaki). Informacje z tego zakresu są fragmentaryczne i dotyczą głównie relacji człowiek-grzyb-lek przeciwgrzybiczy. Oporność kliniczną (breakpoints) oznaczono np. jedynie dla flukonazolu, itraconazolu i flucytozyny, i tylko w stosunku do szczepów *Candida spp.* Odnośnie do amfoterycyny B, pomimo jej długoletniego stosowania, zależności między testami wrażliwości *in vitro* a wynikami klinicznymi terapii nie udało się jak dotąd ustalić (12).

Szczególne wyzwanie dla lekarzy weterynarii stanowi leczenie infekcji grzybiczych u ptaków. Trudności diagnostyczne, szczególnie co do stadium zaawansowania infekcji i identyfikacji patogenów na poziomie gatunku (szczepu odporne), oraz ograniczona wiedza w zakresie farmakokinetyki i właściwego doboru i dawkowania leków (na ogół w oparciu o da-

ne określone dla ludzi i psów) są najczęstszą przyczyną nie zawsze zadowalających wyników terapii u ptaków.

Do najczęściej występujących grzybic w tej grupy zwierząt należy zaliczyć kandydiazę, aspergilozę oraz w pewnym stopniu kryptokozę.

Kandydiaza, określana również jako moniliaza lub pleśniawka, jest chorobą dotyczącą błon śluzowych przewodu pokarmowego (szczególnie wola) i układu oddechowego, występującą u wszystkich gatunków ptaków – hodowlanych, ozdobnych i drapieżnych. Dotyczy głównie osobników młodych (kandydiaza pierwotna), u starszych towarzyszy innym wyniszczającym chorobom lub jest następstwem długotrwałej antybiotykowej terapii antybakteryjnej. Czynnikiem etiologicznym infekcji jest głównie *Candida albicans*, ale ze zmian chorobowych mogą być również izolowane *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. rugosa*, *C. krusei* czy *C. lusitanae* (21, 35).

Do leczenia kandydiazy zalecane są: nystatyna, ketokonazol, itraconazol i flukonazol. Preparaty podaje się najczęściej *per os* z wodą lub karmą. Można również, zwłaszcza podczas infekcji układu oddechowego, stosować postępowanie wspomagające w formie zamglawiania amfoterycyną B lub enikonazolem (17, 29, 35) (tab. IV).

Zalecany schemat terapii w przypadku infekcji przewodu pokarmowego polega na podawaniu *per os* nystatyny w dawkach 100 000 J/kg masy ciała (m.c.) co 8-12 godzin przez 7-10 dni lub 200 000-300 000 J/kg m.c. co 12 godzin przez 7-10 dni (24). W przypadku szczepów opornych podaje się 2-5 mg/kg m.c. flukonazolu doustnie co 24 godziny przez 7-10 dni (17).

Dobre wyniki terapii uzyskiwano również po zastosowaniu itraconazolu (10 mg/kg m.c. co 12-24 godziny przez minimum 14 dni). U papużek falistych i żako mogą wystąpić efekty uboczne po podaniu flukonazolu, a u żako również itraconazolu (29).

Aspergiloza, nazywana często zapaleniem płuc piskląt, jest szeroko rozpowszechnioną i przynoszącą duże straty chorobą układu oddechowego. Od chorych ptaków izoluje się najczęściej *Aspergillus fumigatus*, a w ostatnich latach również *A. flavus*, *A. niger*, *A. glaucus* i *A. nidulans* (7, 18).

Tabela IV. Leki przeciwgrzybicze stosowane u ptaków

Grupa leków		Preparat	Droga podania	Wskazania
Antybiotyki polienowe		nystatyna	doustnie, miejscowo	kandidioza układu pokarmowego
		amfoterycyna B	dożylnie, dotchawicowo, zamgławianie	aspergiloza, kandidioza – ostre formy
Chemioterapeutyki	Pochodne imidazolowe	klotrimazol	zamgławianie	aspergiloza
		mikonazol	zamgławianie	aspergiloza, kryptokokoza
		enilkonazol	zamgławianie	aspergiloza
		ketokonazol	doustnie	aspergiloza, kandidioza
	Pochodne triazolowe	flukonazol	doustnie (tabletki, roztwór wodny)	kandidioza
		itronazol	doustnie (w karmie)	aspergiloza, kandidioza
		worykonazol	doustnie (tabletki)	aspergiloza, kandidioza
	Pochodne fluoropirydyny	flucytozyna (5-fluorocytozyna)	doustnie	aspergiloza

U młodych ptaków aspergiloza występuje w formie ostrej, z wysokim odsetkiem śmiertelności w pierwszych dniach życia. U ptaków dorosłych stwierdza się na ogół postać chroniczną, cechującą się zmianami ziarniniakowatymi w płucach i workach powietrznych, rzadziej w innych narządach. Najczęściej chorują indyki, ptaki ozdobne (papugi, kanarki), drapieżne (sokoły), gołębie oraz pingwiny (7, 18, 19). Do zakażenia dochodzi na ogół drogą inhalacyjną w pomieszczeniach zamkniętych, głównie zimą (fialokonidia w formie aerozolu) (23).

W zwalczaniu aspergilozy istotną rolę odgrywają preparaty biobójcze, eliminujące grzyby w środowisku bytowania ptaków. Mimo że całkowita eliminacja elementów infekcyjnych zarazka jest niemożliwa, opracowanie i rygorystyczne przestrzeganie programów dezynfekcyjnych inkubatorów, klujników, wylęgarni bądź ferm hodowlanych w istotny sposób obniża możliwość infekcji. Do tego celu stosuje się preparaty azolowe, jak enilkonazol lub mikonazol w postaci aerozolu albo dymu. Dla przykładu - w wylęgarniach zagrożonych aspergilozą cztery zamgławienia enilkonazolem eliminowały infekcję na dwa miesiące, a dwa dalsze przedłużały ten okres do czterech miesięcy (29). Skuteczność enilkonazolu odnotowano również w zakażonych fermach przepiórek japońskich, kurcząt i indyków (4, 11).

Klinicznych postaci aspergilozy w stadach hodowlanych na ogół się nie leczy. Terapię przeprowadza się natomiast u ptaków ozdobnych, drapieżnych (np. sokoły), gołębi - jako leczenie indywidualne, stosując do tego celu amfoterycynę B, itronazol, a ostatnio worykonazol.

Badania farmakokinetyki amfoterycyny B u indyków, sokołów i sów (28) pozwoliły ustalić, że optymalny (co potwierdzono klinicznie) schemat podawania leku to 1,5 mg/kg m.c. co 12 godzin w formie iniekcji dożylnych lub 1 mg/kg m.c. co 12 godzin dotchawicowo.

Inną formą aplikacji leku może być zamgławianie codziennie przez 15 minut roztworem amfoterycyny B o stężeniu 1 mg/ml przez 5-7 dni, z kilkudniową przerwą ze względu na potencjalną toksyczność preparatu.

Drugim lekiem z wyboru jest itronazol, który podawany sam lub z amfoterycyną B daje bardzo dobre efekty terapeutyczne. Dawki

rekomendowane dla ptaków to 10 mg/kg m.c. co 24 godziny przez 10 dni (22, 16). Farmakokinetyka itronazolu u różnych gatunków ptaków jest znacznie zróżnicowana (23, 34), mogą też wystąpić objawy uboczne, dlatego kliniczne zastosowanie leku winno być ściśle monitorowane i empirycznie dostosowane do pacjenta.

Najwyższą skutecznością wśród dostępnych preparatów antygrzybiczych cechuje się worykonazol. Badania jego farmakokinetyki i farmakodynamiki u różnych gatunków ptaków wykazały porównywalne parametry, ale proponowane schematy dawkowania znacznie różnią się między sobą (3, 5, 9, 10). Najczęściej powtarzający się schemat to doustna aplikacja 12,5 mg/kg m.c. worykonazolu co 12 godzin przez 3 dni, a następnie co 24 godziny przez 18-87 dni (31).

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że worykonazol jest najbardziej skutecznym i bezpiecznym lekiem do zwalczania aspergilozy u ptaków, ale ze względu na wysoki koszt terapii jego zastosowanie w praktyce klinicznej jest bardzo ograniczone.

Reasumując, należy stwierdzić, że z ogólnie dostępnej puli leków przeciwgrzybiczych nieliczne jak dotąd znalazły zastosowanie w praktyce weterynaryjnej. Również postępowanie lekarskie ze względu na fakt, że ma ono w przeważającej części charakter empiryczny, nie zawsze przynosi zadowalające wyniki.

Dopiero prawidłowa diagnostyka infekcji, poparta testami lekowności patogenów *in vitro* oraz znajomością farmakodynamiki i farmakokinetyki poszczególnych preparatów leczniczych w stosunku do różnych gatunków zwierząt, pozwoli na opracowanie i rekomendację optymalnych, wysoce skutecznych i bezpiecznych metod leczenia grzybic.

PIŚMIENNICTWO

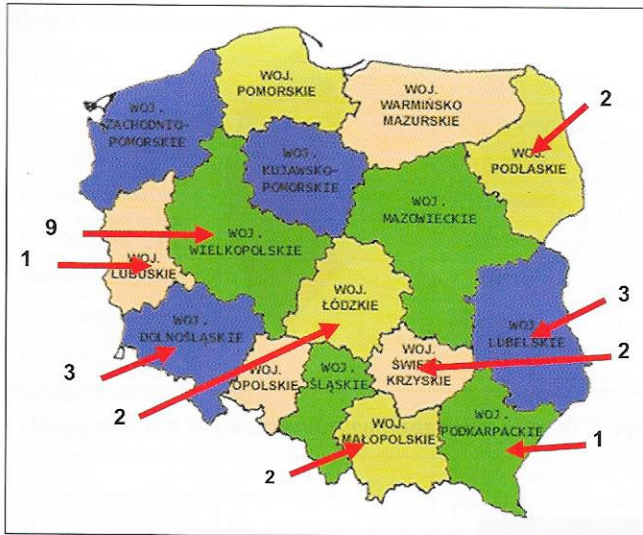
1. Adamski Z., Deja M.: Nowości i przyszłość w terapii przeciwgrzybiczej. Mikologia Lekarska, 2005, 12 (2), 115-121. – 2. Baran E.: Interakcje leków przeciwgrzybiczych stosowanych ogólnie z innymi grupami leków. Mikol. Lek. 2001, 3/4, 171-174. – 3. Beernaert L.A., Baert K., Marin P., Chiers K., De Backer P., Pasmans F., Martel A.: Designing voriconazole treatment for racing pigeons: balancing between hepatic enzyme auto induction and toxicity. Med. Mycol. 2008, 5, 1-10.

– 4. Bream G.: The efficacy of enilconazole for the disinfection of hatcheries contaminated with *Aspergillus fumigatus*. Israel J. Vet. Med. 1986, 42, 108-113. – 5. Burhenne J., Haefeli W.E., Hess M., Scope A.: Pharmacokinetics, tissue concentrations, and safety of the antifungal agent voriconazole in chickens. J. Avian Med. Surgery 2008, 22 (3), 199-207. – 6. Chen S.C.A., Sorrell T.C.: Antifungal agents. Med. J. Aust. 2007, 187, 404-409. – 7. Copetti M.V., Segabinazi S.D., Flores M.L., Alves S.H., Santurio J.M.: Pulmonary aspergillosis outbreak in Rhea americana in Southern Brazil. Mycopathologia 2004, 157, 269-271. – 8. Cowen L.E., Steinbach W.J.: Stress, drugs and evolution: the role of cellular signaling in fungal drug resistance. Eukaryotic Cell 2008, 7, 5, 747-746. – 9. Di Somma A., Bailey T., Silvanose C., Garcia-Martinez C.: The use of voriconazole for the treatment of aspergillosis in falcons (*Falco* species). J. Avian Med. Surgery 2007, 21 (4), 307-316. – 10. Flammer K., Nettifee Osborne J.A., Webb D.J., Foster L.E., Dillard S.L., Davis J.L.: Pharmacokinetics of voriconazole after oral administration of single and multiple doses in African grey parrots (*Psittacus erithacus timneh*). Am. J. Vet. Res. 2008, 69 (1), 114-121.

11. Hay R.J.: The role of chemoprophylaxis in the prevention of airborne infection by fungal pathogens. J. Hosp. Infect. 1991, 18 Suppl. A, 460-465. – 12. Hector R.F.: An overview of antifungal drugs and their use for treatment of deep and superficial mycoses in animals. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 2005, 20 (4), 240-249. – 13. Hryniewicz-Gwóźdź A., Plomer-Niezgoda E., Baran W.: Perspektywy terapii przeciwgrzybiczej. Mikol. Lek. 2003, 10 (3), 207-211. – 14. Johanson L.B., Kauffman C.A.: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin. Infect. Dis. 2003, 36 (5), 630-637. – 15. Johnson E.M., Ojwang J.O., Szekely A., Wallace T.L., Warnock D.W.: Comparison of *in vitro* antifungal activities of free and liposome-encapsulated nystatin with those of four amphotericin B formulations. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1998, 42, 1412-1416. – 16. Jones M.P., Orosz S.E., Cox S.K., Frazier D.L.: Pharmacokinetic disposition of itraconazole in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). J. Avian Med. Surgery 2000, 14, 15-22. – 17. Jones M.P.: Selected infectious diseases of birds of prey. J. Exotic Pet Med. 2006, 15 (1), 5-17.

cd. piśmiennictwa na str. 456

Ryc. – Zakład Mikrobiologii Weterynaryjnej



Ryc. 7. Lokalizacja stad, w których stwierdzono zakażenie cirkowirusem gęsim w latach 2002-2008.



Ryc. 8. Lokalizacja stad, w których stwierdzono zakażenie poliowirusem w latach 2007-2008.

w 6 badanych stadach gąsiąt w wieku 5-6 tygodni mieszane zakażenia wirusem choroby Derzsy'ego i cirkowirusem gęsim.

Metoda tripleks PCR jest metodą oryginalną i w dużym stopniu przyspiesza diagnostykę. Pozwala ona na szybkie odróżnienie choroby Derzsy'ego od innych chorób wirusowych, a co za tym idzie – podjęcie przez lekarza weterynarii i hodowcę działań ograniczających straty.

Analiza uzyskanych wyników świadczy o stałym występowaniu zagrożenia chorobą Derzsy'ego stad młodych gąsiąt, pomimo prowadzonej immunoprofilaktyki. Natomiast za-

każenia cirkowirusem i poliowirusem gęsim jak dotychczas nie stanowią większego problemu.

PIŚMIENNICTWO

1. Brown K.E., Greek S.W., Young N.S.: Goose Parvovirus – An Autonomus Member of the Dependovirus Genus? *Virol.*, 210, 283-291, 1995. – 2. Gough R.E.: *Diseases of Poultry*. 12th ed., 397-404, Blackwell Publishing, Iowa USA, 2008. – 3. Guerin J.L., Gelfi L., Dubois A., Vuillaume C., Boucraut-Boralan P., Pingret J.L.: A novel polyomavirus goose

hemorrhagic nephritis enteritis of geese. *J. Virol.*, 74, 4523-4529, 2000. – 4. Todd D.: Circoviruses: immunosuppressive threats to avian species: a review. *Avian Pathol.*, 29, 373-394, 2000.

Ryc. – W. Kozdrubi

cd. piśmiennictwa ze str. 462

18. Joseph V.: Aspergillosis in raptors. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 2000, 9 (2), 66-74. – 19. Kirchgesner M.: Amphotericin B. *J. Exotic Pet Med.* 2008, 17 (1), 54-56. – 20. Louie A., Kaw P., Banerjee P., Liu W., Chen G., Miller M.H.: Impact of the order of initiation of fluconazole and amphotericin B in sequential or combination therapy on killing of *Candida albicans* in vitro and in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45 (2), 485-494.

21. Moretti A., Piergili Fioretti D., Boncio L., Pasquali P., Del Rossi E.: Isolation of *Candida rugosa* from turkeys. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health*, 2000, 47 (6), 433-439. – 22. Orosz S.E., Frazier D.L., Schroeder E.C., Cox S.K., Schaeffer D.O., Doss S., Morris P.J.: Pharmacokinetic properties of itraconazole in blue-fronted Amazon parrots (*Amazona aestiva aestiva*). *J. Avian Med. Surgery* 1996, 10, 168-173. – 23. Orosz S.E.: Overview of aspergillosis: pathogenesis and treatment options. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 2000, 9 (2), 59-65. – 24. Orosz S.E., Schroeder E.C., Cox S.K., Doss S., Frazier D.L.: The effects of formulation on the system availability of itraconazole in pigeons. *J. Avian Med. Surgery* 1995, 9, 255-262. – 25. Ostrosky-Zeichner L., Marr K.A., Rex J.H., Cohen S.H.: Amphotericin B: time for a new „gold standard”. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37 (3), 415-425. – 26. Paluszewska M.: Worikonazol i kaspofungina – nowe leki przeciwgrzybicze. *Współczesna Onkologia* 2004, 8 (2), 58-64. – 27. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., Greenberg R.N., DuPont B., de la Torre-Cisneros J., Just-Nübling G., Schlamm H.T., Lutsar I., Espinel-Ingroff A., Johnson E.: Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, 1122-1131. – 28. Redig P.T., Duke G.E.: Comparative pharmacokinetics of antifungal drugs in domestic turkeys, red-tailed hawks, broad-winged hawks, and great horned owls. *Avian Dis.* 1988, 29, 649-661. – 29. Rochette F., Engelen M., Vanden Bossche H.: Antifungal agents of use in animal health – practical applications. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003, 26 (1), 31-53. – 30. Roffey S.J., Cole S., Comby P., Gibson D., Jezequel S.G., Nedderman A.N.R., Smith D.A., Walker D.K., Wood N.: The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog and human. *Drug Metab. Dispos.* 2003, 31, 731-741.

31. Schmidt V., Demiraj F., Di Somma A., Bailey T., Ungemach F.R., Krautwald-Junghanns M.E.: Plasma concentrations of voriconazole in falcons. *Vet. Rec.* 2007, 161, 265-268. – 32. Seweryn M., Hołowicki J., Wojnar J., Węgrzyn J., Lech-Marańda E., Sokołowski J.: Aktualne rekomendacje w leczeniu infekcji grzybiczych u pacjentów w neutropenii i nowotworowych zaburzeniach odporności. *Acta Haematologica Polonica*, 2006, 37 (2), 167-183. –

33. Szymańska M., Baranowski A., Płachta D.: Przegląd preparatów najczęściej stosowanych w leczeniu chorób grzybiczych. *Biul. Wydz. Farm. AMW*, 2007, 1, 1-23. – 34. Tell L.A., Craigmill A.L., Clemons K.V., Sun Y., Laizure S.C., Clifford A., Ina J.H., Nugent-Deal J.P., Woods L., Stevens D.A.: Studies on itraconazole delivery and pharmacokinetics in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005, 28, 267-274. – 35. Valesco M.C.: Candidiasis and cryptococcosis in birds. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 2000, 9 (2), 75-81. – 36. Vanden Bossche H., Dromer F., Improvisi I., Lozano-Chiu M., Rex J.H., Sanglard D.: Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med. Mycol.* 1998, 36 Suppl. 1, 119-128. – 37. Vanden Bossche H., Engelen M., Rochette F.: Antifungal agents of use in animal health – chemical, biochemical and pharmacological aspects. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003, 26 (1), 5-29.