

Zakład Mikrobiologii Weterynaryjnej Instytutu Biologicznych Podstaw Chorób Zwierząt  
Akademii Rolniczej w Lublinie  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin  
e-mail: grazyna.ziolkowska@ar.lublin.pl

GRAŻYNA ZIÓLKOWSKA, STANISŁAW TOKARZEWSKI

### **Aktualne problemy w leczeniu i profilaktyce infekcji grzybiczych u ptaków**

---

Current problems in treatment and prevention of mycotic infections in birds

**Streszczenie.** Ostatnie dziesięciolecia dwudziestego wieku przyniosły wiele odkryć w zakresie leczenia mikologicznego. W medycynie weterynaryjnej pula leków jest nadal ograniczona, brak także szczegółowych informacji odnośnie ich klinicznego stosowania, zwłaszcza w przypadku grzybic ptaków. W pracy przedstawiono zasadnicze przyczyny utrudniające uzyskanie doskonałego leku przeciwgrzybiczego, mechanizmy działania współczesnych preparatów, a także skuteczne metody leczenia najczęściej występujących u ptaków grzybic.

**Słowa kluczowe:** grzybice, ptaki, leki przeciwgrzybicze

#### WSTĘP

Grzyby jako czynniki wywołujące infekcje znane były od bardzo dawna. Już w V wieku p.n.e. Hipokrates opisał zmiany grzybicze na śluzówkach, które nazwał *stomatis aphantosa*, obecnie określane jako pleśniawka. Od tego czasu zarówno *Candida albicans* – czynnik etiologiczny tej infekcji, a także szereg różnego rodzaju grzybów był odpowiedzialny za wiele typów chorób, niekiedy nawet zagrażających życiu.

Mimo że grzyby jako patogeny zostały rozpoznane znacznie wcześniej niż bakterie, rozwój skutecznej antygrzybiczej terapii postępował znacznie wolniej. W 1665 r. pleśniawka jamy ustnej na tle infekcji *Candida albicans* była uznawana za chorobę śmiertelną. Leczenie sporotrichozy jodkiem potasu opisane w 1903 r. było pierwszym potwierdzonym doniesieniem o skutecznej chemioterapii antygrzybiczej. Pierwszy lek antygrzybiczy – nystatyna został wprowadzony do leczenia w 1949 r., natomiast preparaty azolowe dopiero w 1969 r.

Uzyskanie swoistego, o wysokiej skuteczności preparatu antygrzybiczego jest bardzo trudne i wymaga długotrwałych badań zarówno podstawowych, jak i klinicznych. Idealny lek przeciwgrzybiczy powinien cechować się wysoką skutecznością kliniczną, potwierdzoną ujemnymi badaniami mikologicznymi i niskim odsetkiem nawrotów oraz nosicielstwa. Terapia powinna trwać możliwie krótko, przy braku objawów ubocznych oraz interakcji z innymi lekami [Odom 1996]. W uzyskaniu tak wysokich standardów przeszkodę stanowią morfologiczne i fizjologiczne właściwości grzybów. Przede wszystkim komórki grzybów, podobnie jak komórki gospodarzy, są eukariotyczne, a więc czynniki toksyczne dla grzyba mogą również oddziaływać (w różnym stopniu) na organizm gospodarza. Powolny wzrost grzybów oraz wytwarzanie przez nie form wielokomórkowych utrudnia ustalenie dawki preparatu przeciwgrzybiczego, a także ocenę jej skuteczności zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Zróżnicowanie morfologiczne grzybów i zdolność wytwarzania wielu form zarodnikowych oraz przetrwalnikowych powoduje, że dobry lek powinien działać na wszystkie formy grzyba.

Kolejną przeszkodą dla skutecznego oddziaływania leku jest budowa oraz skład ściany komórkowej grzybów. Zasadniczy element ściany, jakim jest chityna (polimer N-acetylo-D-glukozaminy) w znacznym stopniu utrudnia wnikanie do wnętrza substancji zbędnych dla komórki, w tym również leków.

Grzyby mają ponadto zdolność wytwarzania szeregu enzymów hydrolitycznych, proteolitycznych czy też lipolitycznych, które z jednej strony umożliwiają szerzenie się infekcji, z drugiej zaś chronią drobnoustroje przed działaniem leku. Wysoki stopień adaptacji grzybów do zmieniających się warunków środowiska (obecność leku) odpowiedzialny jest prawdopodobnie za obniżenie aktywności leku, skutecznego w pierwszym etapie terapii.

Częsta lokalizacja grzybic w okolicach mało unaczynionych, do których lek trudno przenika, jak również powstające zmiany martwicowe, gdzie lek słabo dyfunduje albo ulega inaktywacji, są przyczyną braku efektów terapeutycznych preparatów wysoko aktywnych w warunkach *in vitro*. Przykładem tego typu infekcji może być grzybica płytki paznokciowej, grzybica głęboka skóry owłosionej czy aspergiloza płuc.

Dodatkowym utrudnieniem w terapii grzybic jest narastająca lekooporność w populacji tych drobnoustrojów [Maleszka i Baran 2000]. Progresa grzybic oportunistycznych, a zwłaszcza o charakterze inwazyjnym, na ogół zagrażających życiu, którą obserwuje się od lat 50. XX wieku, była bezpośrednią przyczyną podjęcia szeroko zakrojonych badań w zakresie opracowania preparatów o wysokiej skuteczności grzybobójczej i zrozumieniu mechanizmów ich działania oraz podstaw racjonalnego prowadzenia terapii przeciwgrzybiczej.

Przełomem w tym zakresie było wprowadzenie do lecznictwa w roku 1958 przez Jamesa Gentlesa gryzeofulwiny, a następnie na przełomie lat 60. i 70. preparatów imidazolowych [Hryniewicz-Gwóźdź i in. 2003].

Współcześnie stosowane specyfiki można podzielić na trzy grupy: antyseptyki przeciwgrzybicze, antybiotyki przeciwgrzybicze i chemioterapeutyki przeciwgrzybicze. Antyseptyki przeciwgrzybicze to najczęściej dezynfekcyjne środki odkażające, wykazujące również pewne działanie przeciwgrzybicze. Pozostałe dwie grupy leków mają obecnie podstawowe znaczenie w terapii mikologicznej. Duża ich część ma zastosowanie jedynie w lecznictwie zewnętrznym, a znacznie mniejsza może być zalecana również do leczenia ogólnego.

## ANTYBIOTYKI POLIENOWE

Wśród antybiotyków polienowych najszerze zastosowanie w leczeniu grzybic systemowych znalazła amfoterycyna B i nystatyna. Są to makrolidy polienowe zbudowane z zamkniętego pierścienia zawierającego dużą liczbę wiązań podwójnych i grup hydroksylowych. Wiążą się one ze sterolami błon komórkowych, co prowadzi do zwiększenia przepuszczalności dla jonów potasu oraz aminokwasów. W wyniku tego procesu dochodzi do zaburzeń metabolizmu komórek grzyba i jej śmierci [Vanden Bossche i in. 2003].

**Nystatyna**

Otrzymywana ze *Streptomyces noursei*. W pH 6–7 słabo rozpuszcza się w wodzie (4 mg/L) i nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. Wykazuje szerokie spektrum aktywności zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, obejmujące *Candida* spp., *A. fumigatus*, *C. neoformans* i *Trichosporon beigelii*. Preparat jest słabo aktywny dla dermatofitów. MIC 90 i MFC 90 dla *Candida* spp. wynosi 2 mg/L, a dla *A. fumigatus* około 8 mg/L [Johnson i in. 1998].

Nystatyna jest stosowana do leczenia grzybic błon śluzowych, przewodu pokarmowego oraz skóry. Przy podawaniu parenteralnym wykazuje wysoką toksyczność. Obecnie opracowano jej formę liposomalną, która *in vitro* jest bardziej aktywna niż wolna nystatyna [Vanden Bossche i in. 2003].

**Amfoterycyna B**

Wprowadzona do lecznictwa w 1955 r., nadal uznawana jest za skuteczny preparat w leczeniu grzybic uogólnionych. Określa się ją nawet mianem „złotego standardu” w leczeniu tych zakażeń. Produkowana przez *Streptomyces nodosus* nie jest rozpuszczalna w wodzie i praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Podawana jest przede wszystkim dożylnie jako kompleks z dezoksychohanem sodu (Fungizon). Miejscowo stosowana jest w przypadku powierzchniowych infekcji *Candida*. Spektrum jej aktywności jest bardzo szerokie i obejmuje: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Phialophora*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. i dermatofity. Równolegle wykazano obecność grzybów o naturalnej oporności na ten lek (*Aspergillus terreus*, *Trichosporon beigelii*, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum* oraz szczepy rodzaju *Candida*), a także powstawanie szczepów o oporności nabytej, głównie wśród klinicznych izolatów *Candida* pochodzących od ludzi. Oporność ta powstaje prawdopodobnie na skutek obniżania się zawartości ergosterolu w błonach komórkowych grzybów na skutek chronicznych lub nawracających infekcji [Adamski i Deja 2005].

Ze względu na wysoką toksyczność związaną z możliwością interakcji leku nie tylko z ergosterolem grzybów, ale również z cholesterolem ludzi i zwierząt, dochodzi do uszkodzenia nerek, supresyjnego oddziaływania na szpik kostny oraz całego szeregu innych dolegliwości, jak zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki), bóle głowy, anemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, migotanie komór, utrata wagi itp. Opisano także przypadki antagonizmu między azolami a AmB. Istnieje hipoteza, że azole powodując obniżenie zawartości ergosterolu w błonach komórkowych grzybów, obniżają możliwość oddziaływania AmB, dla której punktem docelowym jest właśnie ergosterol, co odbija się niekorzystnie na efektach leczenia [Baran 2001].

Poszukiwanie mniej toksycznych pochodnych AmB pozwoliło opracować tzw. liposomalną formę preparatu. Liposomalna amfoterycyna B (AmBisome) jest wbudowana w lipidową błonę liposomów o średnicy do 100 nm, zbudowanych z uwodornionej fosfatydylocholine, distearylofosfatydyloglicerolu i cholesterolu. Obecnie dostępne są trzy formy lipidowe AmB: kompleks lipidowy (Abelcet), forma liposomalna (AmBisome) oraz roztwór koloidalny w siarczanie cholesterolu (Amphocil). Lipidowe formy AmB zwiększają jej penetrację do tkanek i redukują objawy uboczne [Kołodziej i Białynicki-Birula 2003]. Wskazaniem do stosowania AmB są ciężkie układowe zakażenia grzybicze.

#### AZOLE

Preparaty te stanowią największą i najczęściej stosowaną grupę leków przeciwgrzybiczych. Obejmują dwie klasy preparatów: imidazole (klotrimazol, mikonazol, ketokonazol i enilikonazol) oraz triazole (flukonazol, itrakonazol i worikonazol). Podstawowy mechanizm ich działania polega na hamowaniu biosyntezy ergosterolu – ważnej składowej błony komórkowej grzybów. Preparaty poprzez przyłączanie się do cytochromu P450 selektywnie hamują proces demetylacji lanosterolu. W konsekwencji dochodzi do kumulacji lanosterolu w błonie komórkowej grzyba, zaburzeń w jej strukturze i funkcjonowaniu, a w efekcie zniszczenia komórek [Vanden Bossche i in. 2003].

Istotną wadą preparatów jest ich zdolność wchodzenia w reakcje również z cytochromem P450 ssaków (w różnym stopniu, w zależności od rodzaju preparatu i właściwości osobniczych gospodarza, np. od gatunku zwierzęcia) [Hektor 2005].

#### **Klotrimazol i mikonazol**

Najstarsze historycznie pochodne imidazolowe stosowane są szeroko do chwili obecnej zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej. Charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwgrzybiczą, szczególnie w leczeniu infekcji miejscowych. Wykazano bowiem, że leki te, co związane jest prawdopodobnie z ich strukturą chemiczną, mają wyjątkową właściwość, obok hamowania syntezy ergosterolu – cechy typowej dla azoli, bezpośrednio oddziałują litycznie na błonę komórkową grzybów [Brasseur i in. 1983]. Badania farmakokinetyczne preparatów przeprowadzone na myszach, szczurach i ludziach wykazały, że stymulują one aktywność enzymów wątroby, co prowadzi do szybkiego metabolizmu i inaktywacji leków. Dlatego też klotrimazol i mikonazol nie są skuteczne przy podawaniu doustnym [Vanden Bossche i in. 2003].

Spektrum aktywności antygrzybiczej tych preparatów jest szerokie i obejmuje: dermatofity, *Candida* spp., *A. fumigatus* i *Cryptococcus neoformans*. Ze względu na niskie koszty oraz szeroki wachlarz różnego typu preparatów tego rodzaju dostępnych na rynku, znalazły szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej [Hektor 2005].

#### **Ketokonazol**

Jedyny preparat imidazolowy, który stosuje się doustnie podczas leczenia grzybic systemowych. Jest to związek o wysokich właściwościach lipofilnych, szybko wiążący się z białkami osocza (do 99%), co prowadzi do wysokiej jego koncentracji w tkance tłuszczowej i wysiękach ropnych [Schafer-Korting i in. 1991]. Wchłanianie ketokonazolu po podaniu doustnym jest bardzo szybkie, szczególnie w kwaśnym środowisku żołądka. Lek metabolizowany jest w wątrobie na szereg nieaktywnych związków. Po podaniu

doustnym jego stężenie we krwi jest wysokie, ale zależy od gatunku zwierzęcia, np. podając dawkę 10 mg/kg: u psów uzyskuje się stężenie we krwi 8,9 mg/L, u królików 1 mg/L, a u szczurów 16,5 mg/L [Vanden Bossche i in. 2003]. Badania tego typu u ptaków są nieliczne i dotyczą głównie gołębi oraz papug kakadu. Wykazano, że najwyższe stężenie leku występuje we krwi odpowiednio 0,5 i 5 godz. po podaniu leku, a okres jego półtrwania wynosi 2–2,8 godz. u gołębi i 3,8 godzin u papug [Kollias i in. 1986].

Spektrum aktywności ketokonazolu obejmuje grzyby drożdżopodobne, dermatofity i grzyby dimorficzne, przy słabym oddziaływaniu na grzyby pleśniowe. Skuteczność ketokonazolu w porównaniu z itraconazolem czy flukonazolem jest ograniczona, ale ze względu na jego niski koszt oraz dobrze poznane mechanizmy działania i dawkowanie znajduje zastosowanie do chwili obecnej.

### **Flukonazol**

Azolowy preparat z grupy triazoli, pomimo małej skuteczności antygrzybiczej wykazywanej w badaniach *in vitro*, jest niezwykle skuteczny w leczeniu wielu grzybic narządowych. Uwarunkowane to jest przede wszystkim (odmiennie od pozostałych azoli) dobrą rozpuszczalnością leku w wodzie i bardzo niską jego zdolnością wiązania białek (10–12%), co umożliwia z kolei łatwą dystrybucję w organizmie pacjenta, w tym również do płynu mózgowo-rdzeniowego [Ripa i in. 1993]. Główną drogą eliminacji leku są nerki (70% leku) [Vanden Bossche i in. 2003].

Flukonazol wykazuje działanie fungistatyczne i jest powszechnie zalecany przy infekcjach układu moczowego oraz innych układów, wywoływanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*, *Candida* i *Cryptococcus*. Ze względu na swoją niską toksyczność jest często stosowany jako alternatywa dla amfoterycyny B. Duży problem stanowi jednak wysoki odsetek szczepów opornych na ten lek [Troke 1993].

### **Itrakonazol**

Pochodna triazolowa, preparat jest związkami wybitnie lipofilnym, wykazującym wysokie powinowactwo do białek surowicy (99%), ale jego penetracja do płynu mózgowo-rdzeniowego i innych płynów tkankowych jest ograniczona [Schafer-Korting i in. 1991]. Lek cechuje się natomiast wysoką zdolnością do koncentracji w określonych narządach organizmu gospodarza (płuca, wątroba, kości, mięśnie, skóra, paznokcie), przy czym koncentracja ta przewyższa stężenie leku we krwi. Stanowi to klucz do wyjaśnienia skuteczności terapii z zastosowaniem itraconazolu [Willem i in. 2001].

Itrakonazol metabolizowany jest głównie w wątrobie, przy czym jego główny metabolit zachowuje aktywność antygrzybiczą [Vanden Bossche i in. 2003]. Lek wykazuje szerokie spektrum aktywności, obejmujące większość grzybów patogennych, w tym grzyby pleśniowe i dermatofity. Jego przewaga nad flukonazolem polega na możliwości stosowania dawek pulsacyjnych (długo utrzymująca się koncentracja w narządzie docelowym) oraz aktywność w stosunku do większości izolatów *Aspergillus* spp. i *Candida* spp. opornych na flukonazol [Hektor 2005].

### **Worikonazol**

Pochodna flukonazolu, mająca dodatkową grupę metylową, co zmienia w sposób wyraźny właściwości leku. Preparat cechuje się szerokim zakresem działania. Jego skuteczność kliniczną stwierdzono wobec *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Cryptococcus neoformans* i szeregu innych grzybów. Worikonazol

zalecany jest szczególnie przy leczeniu aspergilozy płucnej, a także w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i kandydozy opornych na flukonazol oraz ciężkich zakażeń wywołanych przez *Fusarium* i *Scedosporium* [Adamski i Deja 2005].

Lek jest dobrze tolerowany, działania niepożądane są rzadkie i obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, funkcjonowania wątroby, bóle głowy oraz zaburzenia rytmu serca. Wszystkie prowadzone badania preparatu dotyczą głównie ludzi. U zwierząt vorikonazol ze względu na wysoką cenę i stosunkowo krótki okres dostępności na rynku (maj 2002 r.) stosowany jest sporadycznie.

Vorikonazol podaje się głównie we wlewach dożylnych lub doustnie. Na lek podany *per os* nie ma wpływu pH żołądka, jedynie pokarmy bogatołuszczowe, które zmniejszają jego wchłanianie. Specyfik szybko penetruje do tkanek i jest jedynym preparatem, który osiąga wysokie stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym, dając możliwość wyleczenia aspergilozy tego układu.

#### ECHINOKANDINY

Jest to nowa grupa leków o odmiennym mechanizmie działania. Punktem docelowym preparatów jest ściana komórkowa grzyba. Powodują one zaburzenia syntezy  $\beta$  1–3 glukanu, ważnej składowej ściany komórkowej niewystępującej u ssaków [Kurtz i in. 1996].

Tabela 1. Leki przeciwgrzybicze stosowane u ptaków  
Table 1. Antifungal agents applied with birds

Lek przeciwgrzybiczy Antifungal agents	Droga podania Applications	Wskazania Readings
nystadyna nystatine	doustnie, miejscowo/orally, locally	kandidoza układu pokarmowego candidosis of alimentary canal
amfoterycyna B amphotericin B	dożylnie, dotchawicowo, zamglawianie intravenous, intratrachea, haze	aspergiloza, kandydoza – ostre formy aspergillosis, candidosis – slowe cases
flucytozyna flucytosine	doustnie/orally	aspergiloza/aspergillosis
flukonazol flucanazole	doustnie (tabletki, roztwór wodny) orally (pills, water solution)	kandidoza/candidosis
ketonazol ketoconazole	doustnie/orally	aspergiloza, kandydoza aspergillosis, candidosis
mikonazol miconazole	zamglawianie/haze	aspergiloza, kryptokokoza aspergillosis, cryptococosis
klotrinazol clotrinazole	zamglawianie/haze	aspergiloza/aspergillosis
enilkonazol enilconazole	zamglawianie/haze	aspergiloza/aspergillosis
itakonazol itraconazole	doustnie (w karmie)/orally (in fodder)	aspergiloza, kandydoza aspergillosis, candidosis

Dzięki temu preparaty wykazują działanie grzybobójcze oraz cechują się nieznaczoną toksycznością dla pacjenta. Jedyną echinokandyną dopuszczoną obecnie do stosowania jest kaspofungina, a w końcowym etapie zatwierdzania leków do rozpowszechniania jest anidulafungina i mikafungina. Leki te zalecane są do stosowania dożylnego. Wykazują one szerokie spektrum przeciwgrzybicze, obejmujące rodzaj *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*. Gatunki *Cryptococcus* wykazują natomiast oporność na echinokandyny [Espinel-Ingroff 2003].

Racjonalna i skuteczna terapia przeciwgrzybicza, obok dostępu do zróżnicowanej puli leków, wymaga przede wszystkim prawidłowego rozpoznania i identyfikacji czynnika etiologicznego oraz wstępnego określenia (*in vitro*) jego wrażliwości na zalecane preparaty lecznicze. Najczęściej popełniane błędy w tym zakresie dotyczą nierozpoznanie grzybicy albo na skutek jej nietypowych objawów klinicznych, albo fałszywie ujemnych wyników badań mikologicznych, a także rozpoczęcie leczenia jedynie na podstawie objawów klinicznych choroby [Maleszka i Baran 2000].

W przypadku infekcji grzybiczych właściwe rozpoznanie kliniczne możliwe jest jedynie z uwzględnieniem prawidłowej diagnostyki laboratoryjnej. Badanie diagnostyczne wymaga bezpośrednich badań mikroskopowych pobranej próbki materiału, ale przede wszystkim badań hodowlanych, pozwalających wyizolować i zidentyfikować czynnik chorobotwórczy. W przypadku grzybów drożdżopodobnych i dimorficznych przydatne są również badania histopatologiczne, immunologiczne oraz biochemiczne.

Kolejny etap ustalania optymalnego postępowania leczniczego powinien dotyczyć określenia *in vitro* wrażliwości zarazka na preparaty antygrzybicze. Analogicznie jak w przypadku bakterii, do tego celu stosowane są dwie metody: dyfuzyjno-krążkowa oraz oznaczanie minimalnego stężenia hamującego (MIC) i minimalnego stężenia bójczego (MBC). Mimo wieloletnich doświadczeń i wiedzy zdobytej podczas określania tych parametrów dla bakterii, w przypadku grzybów napotyka się na poważne utrudnienia w tym zakresie. Dotychczas opracowano jedynie wystandaryzowaną procedurę określania wrażliwości dla grzybów z rodzaju *Candida* (NCCLS, M27-A) [NCCLS 1997] oraz dla grzybów strzępkowych (NCCLA, M35-A) [NCCLS 2002] bez dermatofitów. Przy czym należy zaznaczyć, że procedury te podlegają ciągłym modyfikacjom i doprecyzowaniu ze względu na różnice między różnymi rodzajami i gatunkami grzybów. Jednym z punktów krytycznych w testach wrażliwości grzybów jest określenie i standaryzacja inokulum (szczególnie trudności w przypadku grzybów strzępkowych). Interpretacja uzyskanych w testach *in vitro* wyników i ich wykorzystanie przy doborze właściwego preparatu i określenie skutecznej dawki oraz sposobu dawkowania wymaga uwzględnienia danych odnośnie farmakokinetyki poszczególnych preparatów leczniczych ( $C_{max}$ , czyli maksymalnego stężenia leku we krwi, czasu jego uzyskania oraz czasu utrzymywania się stężenia leku powyżej wartości MIC). Dopiero znajomość tych parametrów pozwoli na opracowanie optymalnej terapii. Ilustracją znaczenia farmakokinetyki poszczególnych leków mogą być badania skuteczności flukonazolu i itraconazolu na modelu myszy z doświadczalną kandydozą systemową. Określone *in vitro* wartości MIC flukonazolu i itraconazolu dla szczepu *C. albicans* wynosiły odpowiednio 0,125 i 0,0156  $\mu\text{g ml}^{-1}$ . Dawka efektywna ( $ED_{50}$ ) zapewniająca przeżycie 50% myszy po doustnym podaniu leków wynosiła natomiast 0,392 mg/kg dla flukonazolu i >320 mg/kg dla itraconazolu. Wykazano więc, że stosunkowo słabo skuteczny w badaniach *in vitro* flukonazol ( $\approx 10$  razy słabszy od itraconazolu) był około 1000 razy bardziej skuteczny *in vivo* [Yotsuji i in. 1997].

Dla ptaków takie badania prowadzono sporadycznie (głównie dla ptaków ozdobnych), a dobór leku i dawkowanie prowadzi się na podstawie danych uzyskanych dla ludzi i psów. Dlatego też leczenie nie zawsze przynosi oczekiwane rezultaty [Rochette i in. 2003].

Do grzybic najczęściej występujących u ptaków należy zaliczyć aspergilozę i kandydozę. Aspergiloza, określana również jako zapalenie płuc piskląt, jest głównie infekcją układu oddechowego. Od chorych ptaków najczęściej izoluje się *A. fumigatus*, chociaż występują również inne gatunki (*A. flavus*, *A. niger*). U młodych ptaków aspergiloza występuje w formie ostrej z wysokim odsetkiem śmiertelności w pierwszych dniach życia. U ptaków dorosłych dominuje postać chroniczna, cechująca się zmianami ziarninowatymi w płucach i workach powietrznych. Najczęściej chorują indyki oraz ptaki ozdobne (papugi, kanarki) oraz pingwiny, u których odnotowuje się wysoką śmiertelność. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą inhalacyjną, w pomieszczeniach zamkniętych, głównie zimą (zwiększenie zawartości spor grzyba w powietrzu).

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*, a przede wszystkim *C. albicans* mogą powodować infekcje głównie błon śluzowych u kurcząt, indyków, perliczek, kuropatw, bażantów, gołębi i papug. Kandidoza drobiu początkowo dotyczy układu pokarmowego i charakteryzuje się grubymi białawymi nalotami na błonach śluzowych oraz nadżerkami w żołądku i stanem zapalnym naturalnych otworów ciała.

Leczenie infekcji grzybiczych u ptaków stanowi poważny problem dla lekarzy weterynarii. Z jednej strony występują trudności z diagnostyką choroby i ustaleniem stadium infekcji, z drugiej zaś istnieje ograniczona wiedza na temat farmakokinetyki i właściwego dawkowania poszczególnych zalecanych preparatów. Dane na temat terapii antygrzybiczej dotyczą na ogół tylko ptaków ozdobnych.

Kliniczna postać aspergilozy w stadach hodowlanych drobiu nie podlega na ogół leczeniu. Istotną rolę odgrywają natomiast specyficzne antygrzybicze środki biobójcze stosowane w zapobieganiu tzw. inhalacyjnej postaci aspergilozy. Mimo że całkowita eliminacja grzybów ze środowiska bytowania ptaków jest niemożliwa, to jednak opracowanie i rygorystyczne przestrzeganie programów dezynfekcyjnych inkubatorów, kłujniaków, wylęgarni czy ferm hodowlanych w istotny sposób obniża możliwość infekcji [Rochette i in. 2003].

Do tego celu stosuje się preparaty azolowe, jak np. enilkonazol, mikonazol w postaci aerozolu lub dymu. W wylęgarniach zagrożonych aspergilozą cztery zamgławienia enilkonazolem eliminowało infekcję na 2 miesiące, a dwa dalsze przedłużało ten okres na około 4 miesiące. Skuteczność enilkonazolu odnotowano również na zakażonych fermach przepiórek japońskich, kurcząt i indyków. Według autorów badań sukces leczenia zależy przede wszystkim od wczesnego rozpoznania choroby i bezpośredniego rozpoczęcia terapii [Bream 1986, Redmann and Schildger 1989, Rochette i in. 2003].

W leczeniu klinicznych postaci aspergilozy – głównie u ptaków ozdobnych – wykorzystuje się najczęściej samą amfoterycynę B lub w połączeniu z flucytozyną. Leki podaje się dożylnie, dotchawicowo lub bezpośrednio w pole zakażone (worki powietrzne). U papug można również stosować roztwór do iniekcji dożylnych w postaci aerozolu [Orosz 2000]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że, odmiennie niż ma to miejsce u ssaków, toksyczność amfoterycyny B dla ptaków jest niska [Rochette i in. 2003].

Drugim lekiem z wyboru jest obecnie itraconazol, który podawany sam lub z amfoterycyną B daje bardzo dobre efekty terapeutyczne. Itraconazol stosowany był u papug i



ptaków wodnych w dawkach 10 mg/kg na dzień przez 10 dni [Orosz i in. 1995, Orosz 2000]. W leczeniu kandydozy u ptaków dobre wyniki uzyskiwano po terapii flukonazolem i ketokonazolem [Velasco 2000, Rochette i in. 2003].

Reasumując, o ile w medycynie ludzkiej można zalecić stosunkowo skuteczne leczenie, dysponując stosunkowo zróżnicowanym zestawem leków przeciwgrzybiczych oraz precyzyjnymi wynikami badań mikologicznych, a także uwzględniając rodzaj zakażenia i stan kliniczny pacjenta, to odnośnie zwierząt, a zwłaszcza ptaków, wymagane są dalsze badania, szczególnie w zakresie precyzyjnego określenia farmakokinetyki poszczególnych preparatów.

#### PIŚMIENNICTWO

- Adamski Z., Deja M. 2005. Nowości i przyszłość w terapii przeciwgrzybiczej. *Mikol. Lek.* 12, 115.
- Baran E. 2001. Interakcje leków przeciwgrzybiczych stosowanych ogólnie i innymi grupami leków. *Przeg. Mikol.* 3/4, 171.
- Brasseur R., Vandenbosch C., Van den Bossche H., Ruyschaert J. M. 1983. Mode of insertion of miconazole, ketoconazole and deacylated ketoconazole in lipid layers. *Biochem. Pharmacol.* 32, 2175.
- Bream G. 1986. The efficacy of enilconazole for the disinfection of hatcheries contaminated with *Aspergillus fumigatus*. *Israel J. Vet. Med.* 42, 108.
- Espinel-Ingroff A. 2003. *In vitro* antifungal activities of anidulafungin and micafungin licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12, 052 fungal isolates review of the literature. *Rev. Iberoam. Micol.* 20, 121.
- Hektor R. F. 2005. An overview of antifungal drugs and their use for treatment of deep and superficial mycoses in animals. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 20, 240.
- Hryniewicz-Gwóźdź A., Plomer-Niezgoda E., Baran W. 2003. Perspektywy rozwoju terapii przeciwgrzybiczej. *Mikol. Lek.* 10, 207.
- Johnson E. M., Ojwang J. O., Szekely A., Wallace T. L., Warnock D. W. 1998. Comparison of *in vitro* antifungal activities of free and liposome-encapsulated nystatin with those of four amphotericin B formulations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1412.
- Kollias G. V., Palgut J., Ross J. 1986. The use of ketoconazole in birds: preliminary pharmacokinetics and clinical applications. *Proceedings of the Annual Meeting of the Association of Avian Veterinarians*, Miami, USA, 103.
- Kołodziej T., Białynicki-Birula R. 2003. Lipidowe i liposomalne formy amfoteracyny B. *Mikol. Lek.* 10, 119.
- Kurtz M. B., Abruzzo G., Flattery A., Bartizal K., Marrinan J. A., Li W., Milligan J., Nollstadt K., Douglas C. M. 1996. Characterization of echinocandin-resistant mutants of *Candida albicans*: genetic, biochemical, and virulence studies. *Infect. Immun.* 64, 3244.
- Maleszka R., Baran E. 2000. Lecznictwo mikologiczne w końcu dwudziestego wieku. *Mikol. Lek.* 7, 47.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards 1997. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard NCCLS document M27-A. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, PA.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards 2002. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard NCCLS document M38-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.

- Odom R. B. 1996. New therapies for onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 35, suppl. 2, 26.
- Orosz S. E. 2000. Overview of *Aspergillosis*: Pathogenesis and treatment options. *Semin. Avian Exotic Pet Med.* 9, 59.
- Orosz S. E., Schroeder E. C., Cox S. K. 1995. The effects of formulation on the system availability of itraconazole in pigeons. *J. Avian Med. Surg.* 9, 255.
- Redmann T., Schildger B. 1989. Therapeutic use of enilconazole in broiler chicks with aspergillosis. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 96, 15.
- Ripa S., Ferrante L., Prenna M. 1993. Pharmacokinetics of fluconazole in normal volunteers. *Chemotherapy* 39, 6.
- Rochette F., Engelen M., Vanden Bossche H. 2003. Antifungal agents of use in animal health – practical informations. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 26, 31.
- Schafer-Korting M., Korting H. C., Amman F., Peuser R., Lukacs A. 1991. Influence of albumin on itraconazole and ketoconazole antifungal activity: results of a dynamic *in vitro* study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35, 2053.
- Troke P. 1993. *In vitro* and experimental *in vivo* activities of fluconazole against some fungi causing cutaneous mycoses [in:] *Cutaneous Antifungal Agents*, Rippon, J. W., Fromtling, R. A. (eds), Marcel Dekker Inc., New York, USA, 199.
- Vanden Bossche H., Engelen M., Rochette F. 2003. Antifungal agents of use in animal health – chemical, biochemical and pharmacological aspects. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 26, 5.
- Velasco M. C. 2000. Candidiasis and cryptococcosis in birds. *Semin. Avian Exotic Pet Med.* 9, 75.
- Willem L., van der Geest R., de Beule K. 2001. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 159.
- Yotsuji A., Shimizu K., Araki H., Fujimaki K., Nishida N., Hori R., Annen N., Yamamoto S., Hayakawa H., Imaizumi H., Watanbe Y., Narita H. 1997. T-8581, a new orally and parenterally active triazole antifungal agent: *in vitro* and *in vivo* evaluations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 30.

**Summary.** The last decades of the previous century brought numerous discoveries in the field of mycologic treatment. There is a limited number of therapeutics and a general lack of applicable clinical literature for their use in bird species. This paper presents essential obstacles on the way of obtaining an excellent antimycotic drug and the mode of action of modern agents and properties of their successful application in clinical practice in birds.

**Key words:** mycoses, birds, antifungal agents