
Leczenie grzybic górnych dróg oddechowych i ucha*

Treatment of fungal infections of upper respiratory tract and ear*

Piotr Kurnatowski, Agnieszka K. Kurnatowska

Katedra Biologii i Genetyki Medycznej, Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. P. Kurnatowski

Summary

Fungi, in comparison with other pathogenic factors, have high pathogenicity. The number of fungal species which are able to infect people is over 500. The upper respiratory tract and ear have permanent contact with external environment which makes their ontocenoses open to continuous exchange of microorganisms of which they consist. In etiology of inflammatory processes 21 species which belonging to 3 genera (*Zygomycota*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*) of fungi play important role. Administration of antifungal drugs can be: prophylactic, empiric preemptive and therapeutic. Physicians may prescribe antibiotics (mainly polyenes: amphotericin B, natamycin and nystatin) and chemotherapeutics (mainly azoles and fluoropyrimidins, pigments, chlorhexidine and chlorquinaldol). In ENT practice topical and systemic drugs can be administered. Topical lozenges include amphotericin B, clotrimazole, chlorhexidine or chlorquinaldol and oral gels: nystatin and miconazole. Some of drugs are in the form of suspension/solution, which can be used for inhalation, into the sinus, for swabbing or for lavage: amphotericin B, natamycin, nystatin, clotrimazol, flucytosine, miconazole, fluconazole, vorykonazole, caspofungin. It should be underlined that only a few of drugs can be absorbed from the digestive tract: flucytosine, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole, vorykonazole.

Hasła indeksowe: grzybice, leki, leczenie

Key words: mycoses, drugs, treatment

Otolaryngol Pol 2007; LXI (3): 280–285 © 2007 by Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

Grzyby wyróżniają się różnorodnością postaci morfologicznych, aktywnością fizjologiczną, licznymi cechami fenotypowymi i genetycznymi warunkującymi ich wysoką patogenność, co sprawia, że przebieg kliniczny i możliwości terapeutyczne, zwłaszcza grzybic narządowych, bardzo ściśle wiążą się z właściwościami określonego grzyba. Prevalencja grzybic narządowych – u chorych leczonych przez lekarzy różnych specjalności – wzrasta w postępie geometrycznym. Najwyższe zagrożenie dla życia stanowią wieloogniskowe i uogólnione inwazje grzybami, z których większość gatunków łatwo przekracza bariery biologiczne w organizmie człowieka, zajmując kolejne narządy [1].

Górne drogi oddechowe i ucho mają stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, co powoduje,

że ich ontocenozy są otwarte na ciągłą wymianę tworzących je mikroorganizmów. W części przypadków czynniki biotyczne biosfery mogą się w nich osiedlać, pozostając w stanie czasowej równowagi biologicznej z gospodarzem, w innych do ujawnienia się zmian chorobowych dochodzi dopiero pod wpływem czynników usposabiających. W grupie wysokiego ryzyka rozwoju grzybicy znajdują się przede wszystkim osoby, które otrzymują szerokowidmowe antybiotyki przeciwbakteryjne (powyżej 2), mają zakładane cewniki, przebywają na oddziałach intensywnej terapii, poddawane są zabiegom chirurgicznym, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej, z neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez okres powyżej 5 tygodni, są skolonizowane przez *Candida tropicalis*, otrzymują kor-

*Praca wykonana w ramach działalności statutowej UM w Łodzi: 503-1013-1

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

tykosteroidoterapię w dawce powyżej 1 mg/kg i występuje u nich neutropenia ($< 1 \times 10^9/l$) przez okres powyżej tygodnia, bądź leczeni są steroidami w dawce powyżej 2 mg/kg przez okres dłuższy niż 2 tygodnie. W grupie średniego ryzyka rozwoju grzybicy znajdują się pacjenci z umiarkowaną neutropenią ($0,1-0,5 \times 10^9/l$) utrzymującą się przez okres krótszy niż 3 tygodnie, zmniejszoną liczbą limfocytów ($< 0,5 \times 10^9/l$) i jednocześnie leczeni antybiotykami bądź ze zmniejszoną liczbą limfocytów ($< 0,5 \times 10^9/l-0,1 \times 10^9/l$) przez okres 3-5 tygodni, w starszym wieku, z centralnym kateterem żylnym, kolonizacją kilku narządów lub znaczną w jednym, a także z ostrą białaczką szpikową [2].

Liczba grzybów chorobotwórczych dla ludzi przekracza 500 gatunków; ważniejsze rodzaje wywołujące zarażenia górnych dróg oddechowych i ucha, zakwalifikowane są do 3 gromad: *Zygomycota* (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*), *Basidiomycota* (*Rhodotorula*, *Sporobolomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*) i *Ascomycota* (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Blastomyces*, *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Cladophialophora*, *Alternaria*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Saccharomyces*) [3].

W etiologii zapaleń błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych ważne są grzyby z rodzajów: *Alternaria*, *Aspergillus* (*A.fumigatus*), *Candida* (*C.albicans*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.pseudotropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.tropicalis*), *Cladosporium*, *Cryptococcus*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus* i *Trichophyton* [4-6]. Zapalenie zatok może również mieć charakter alergii na grzyby, głównie z rodzaju *Aspergillus*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Cladosporium*, *Drechslera* i *Penicillium* [7].

Zapalenia błony śluzowej gardła i tkanki adenoidalnej mogą wywoływać różne gatunki grzybów z rodzajów *Aspergillus* (*A.niger*), *Candida* (*C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *C.parapsilosis*, *C.zeylanoides*), *Geotrichum* (*G.candidum*), *Penicillium*, *Rhodotorula* lub *Saccharomyces* (*S.cerevisiae*, *S.lactis*, *S.delbrueckii*) [8].

Zapalenia krtani o etiologii grzybiczej rzadko występują jako postaci izolowane; najczęściej towarzyszą zmianom zlokalizowanym w innych odcinkach dróg oddechowych. Czynniki etiologicznymi w Polsce są zazwyczaj grzyby z rodzajów: *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* i *Mucor* [9, 10].

Czynniki etiologicznymi grzybic uszu mogą być różne gatunki, zwłaszcza rodzaju *Absidia*, *Mu-*

cor, *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*. Według większości autorów w 51-98% przypadków są to grzyby zaliczone do rodzaju *Aspergillus* (najczęściej *A.niger*), zaś u 1-38% chorych – do rodzaju *Candida* (najczęściej *C.albicans*) [11].

Podawanie leków przeciwgrzybiczych może mieć charakter: profilaktyczny, empiryczny wyprzedzający i leczniczy.

Profilaktyczne stosowanie terapii przeciwgrzybiczej zalecane jest u chorych z grupy najwyższego ryzyka rozwoju grzybicy, np. u biorców szpiku – auto- i allogenicznego, po przeszczepach narządów, w czasie intensywnej chemioterapii nowotworów – AML, w zarażeniu wirusem HIV oraz u pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Większość autorów zaleca stosowanie w profilaktyce flukonazolu, itraconazolu oraz nystatyny, w przypadkach zasiedlania przewodu pokarmowego przez grzyby z rodzaju *Candida*. U pacjentów, u których wcześniej rozpoznano zakażenie grzybicze, w profilaktyce najczęściej stosuje się amfoterycynę B, worykonazol lub kaspofunginę [12-14].

Terapia empiryczna włączana jest wówczas, gdy u chorych brak potwierdzenia (mikologicznego, histologicznego lub serologicznego) etiologii zarażenia, a występuje przez 4-7 dni gorączka, nie odpowiadająca na chemioterapię przeciwbakteryjną o szerokim zakresie działania. Stosowana bywa u pacjentów z wykrytą obecnością grzybów w wielu miejscach, obarczonych licznymi czynnikami ryzyka rozwoju grzybicy, a także u osób z neutropenią. Wskazaniem klinicznym są też „chwijny stan” lub pogorszenie stanu wcześniaka ze zmianami skórnymi, z których uzyskano wzrost grzyba lub z obecnością grzybów w moczu. Zaleca się, aby terapię prowadzić przez cały czas, jak długo utrzymuje się neutropenia lub istnieją inne czynniki ryzyka, a w przypadkach wystąpienia nacieków zapalnych w narządach do czasu zakończenia diagnostyki [15, 16].

Dotychczas lekiem z wyboru w terapii empirycznej była amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej – AmBD – (1mg/kg/24 h; podawana dożylnie przez 4-10 tygodni), którą nadal stosuje się u chorych z ostrymi białaczkami, z gorączką neutropeniczną w okresie chemioterapii. Początkowa dawka testująca – 1 mg amfoterycyny B rozpuszczonej w 50 ml 5% roztworu glukozy – powinna być podawana przez 1-2 h, natomiast u dzieci o masie ciała mniejszej od 30 kg dawka ta musi być o połowę niższa. Podczas testowania konieczna jest szczegółowa obserwacja kliniczna chorego oraz wykonywanie

co 30 min pomiaru temperatury ciała, tętna i ciśnienia krwi. Przy optymalizacji dawki pojedynczy wlew nie może zawierać więcej niż 50 mg leku/24 h i powinien trwać 4–6 h. Działania niepożądane leku mogą ujawnić się w czasie dożylnego kroplówki lub tuż po jej zakończeniu; są to: dreszcze, podwyższona temperatura ciała oraz wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, potem mogą wystąpić objawy nefrotoksycznego działania amfoterycyny B. Wymaga to uważnego monitorowania leczenia, m.in. 2 razy w tygodniu kontroluje się stężenie elektrolitów oraz stężenia kreatyniny w surowicy, jeżeli przekracza 250 $\mu\text{mol/l}$ – leczenie trzeba przerwać. Lek ten wzmacnia też działanie nefrotoksyczne innych leków, np. aminoglikozydów, preparatów przeciwnowotworowych; może wywoływać zaburzenia elektrolitowe (np. znaczącą utratę jonów potasu) [1].

Ze względu na mniejszą toksyczność i większą skuteczność antybiotyk ten (amfoterycynę B) podaje się w trzech postaciach na bazie lipidów (LFABs): LAmB – liposomalnej; ABLC – lipidowego kompleksu; ABCD – rozproszonego roztworu koloidalnego [17, 18].

Aktualnie zalecanymi lekami w terapii empirycznej są worykonazol lub kaspofungina. Worykonazol – dostępny w postaci dożylniej (200 mg) lub doustnej: w tabletkach (50 mg, 200 mg) i w proszku do sporządzania zawiesiny (40 mg/ml). Jest wysoce aktywny wobec różnych gatunków *Aspergillus* – także opornych na inne leki. Pierwszy lek przeciwgrzybiczy, który w porównaniu z amfoterycyną B ma korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z uogólnioną aspergilozą: 71% vs 58% w leczeniu amfoterycyną B; lek jest lepiej tolerowany niż amfoterycyna B. Jednakże wyodrębniono następujące grupy ubocznego niekorzystnego działania worykonazolu: zaburzenia widzenia (u 1/3 leczonych) – ustępujące samoistnie, w ciągu 60 min; reakcje skórne, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz stężenia bilirubiny, inne: gorączka i dreszcze (ok. 1/3), zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (11–22%), układu oddechowego (11%), krążenia (5%), ostra niewydolność nerek (4%), hipokaliemia (9%), hipomagnezemia (4%), hiperglikemia (3%), wzrost stężenia kreatyniny (95%). W toku leczenia amfoterycyną B większość zestawionych tu objawów złej tolerancji leku występuje statystycznie istotnie częściej ($p < 0,0001$), np. ostra niewydolność nerek (48%). Dawkowanie: dożylnie – 6 mg/kg m.c., co 12 godz. Po 24 h 4 mg/kg m.c., co 12 godz. (pacjenci powyżej 12 r.ż.);

doustnie – 400 mg/12 h, potem 200 mg/2x/24 h (pacjenci ≥ 40 kg mc); połowa tych dawek zleca się pacjentom < 40 kg m.c. Nie zaleca się stosowania leku u dzieci poniżej 2 r.ż. Informacje dodatkowe: bardzo szybko wchłania się po podaniu *per os* (1–2 h); pH soku żołądkowego nie ma wpływu na wchłanianie worykonazolu; lek powinien być przyjmowany *per os* 1 godz. przed posiłkiem lub 1 godz. po posiłku; w 80% jest wydalany z moczem, w postaci metabolitów. Lek musi być stosowany do czasu, gdy liczba neutrofilów wzrasta do ponad $0,5 \times 10^9/\text{l}$, potem – w dalszym ciągu – do ustąpienia objawów klinicznych i zmian w tomografii komputerowej (TK) [1].

Kaspofungina jest półsyntetyczną pochodną pneumokandyny i uszkadza ścianę komórki grzyba, co odróżnia ten lek od wielu innych preparatów przeciwgrzybiczych, o receptorach w błonie cytoplazmatycznej grzyba. Działa hamująco na wzrost *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* oraz *Candida sp.*, *Pneumocystis carini*, *Coccidioides immitis* i *Histoplasma capsulatum*; oporność nabyta nie została opisana. Wskazania do stosowania preparatu Cancidas to leczenie grzybic narządowych, a zwłaszcza uogólnionej, u osób powyżej 18 r.ż., wcześniej leczonych bez właściwego efektu innymi lekami. Dawkowanie: 70 mg/24 h w pierwszej dobie, potem – 50 mg/24 h wyłącznie w kroplówkach dożylnych, trwających 1 godzinę, przez kolejnych 14 dni, z możliwością przedłużenia kuracji. Konieczna jest w okresie leczenia szczegółowa kontrola parametrów biochemicznych krwi oraz ocena mikologiczna. Fiolka preparatu zawiera 50 mg substancji (odpowiada to 55,5 mg octanu kaspofunginy) lub 70 mg liofilizowanego proszku do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, przez dodanie w sposób jałowy 10,5 ml wody do wstrzykiwań (stężenie 7 mg/ml); następnie przygotowuje się roztwór do infuzji w worku lub butelce, o objętości 250 ml, używając 0,9% NaCl (trwałość: 24 h w 25°C i 48 h w 2°C do 8°C). Preparatu Cancidas nie należy stosować w jednej kroplówce z innymi lekami oraz podawać w roztworach glukozy. Lek jest dobrze tolerowany, tylko pojedynczy pacjenci zgłaszali (w badaniach ochotników) podwyższenie ciepłoty ciała, krótkotrwałą wysypkę, nudności lub wymioty. Lek nie hamuje enzymów układu cytochromu P-450, ale wykazuje interakcję z cyklosporyną [1].

Terapia lecznicza włączana jest wówczas, gdy zarówno wyniki badań mikologicznych, jak i obraz kliniczny stwarzają podstawy do rozpoznania grzybicy.

Tabela I. Zakres aktywności leków przeciwgrzybiczych o działaniu ogólnym [1, 19]

Nazwa leku	Rodzaje szczepów grzybów hamowanych <i>in vitro</i>
Amfoterycyna B	<i>Aspergillus, Blastomyces, Candida, Cryptococcus, Coccidioides, Fusarium, Geotrichum, Histoplasma, Mucor, Paracoccidioides, Penicillium, Rhodotorula, Sporothrix</i>
Flucytozyna	<i>Aspergillus, Candida, Cladosporium, Cryptococcus, Phialophora</i>
Ketokonazol	<i>Aspergillus, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Epidermophyton, Histoplasma, Malassezia, Microsporium, Paracoccidioides, Pityrosporum, Rhodotorula, Trichophyton</i>
Itrakonazol	<i>Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Epidermophyton, Histoplasma, Malassezia, Microsporium, Paracoccidioides, Sporothrix, Trichophyton</i>
Flukonazol	<i>Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Epidermophyton, Histoplasma, Microsporium, Paracoccidioides, Rhodotorula, Trichophyton</i>
Mikonazol	<i>Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Epidermophyton, Microsporium, Trichophyton</i>
Worykonazol	<i>Acremonium, Alternaria, Bipolaris, Blastomyces, Cladophialophora, Cladosporium, Coccidioides, Conidiobolus, Cryptococcus, Curvularia, Exophiala, Exserohilum, Histoplasma, Paecilomyces, Phialophora, Scopulariopsis, Sporotrix, Trichosporon</i>
Kaspofungina	<i>Aspergillus, Candida</i>

Przed wyborem leku przeciwgrzybiczego celowe jest oznaczenie gatunku grzyba wyodrębnionego od chorego, ponieważ na niektóre leki, np. flukonazol, odporne są wszystkie szczepy *C.krusei* i *C.glabrata* oraz 23–36% szczepów *C.tropicalis* i *C.parapsilosis*, itrakonazol – niektóre szczepy *C.glabrata* i *C.tropicalis*, zaś na amfoterycynę B została wykryta wobec nie wszystkich szczepów *C.glabrata*, *C.albicans*, *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis* i *C.guilliermondii*, *Sporotrix schenki*, *T.beigellii*, *Malassezia furfur*, *Fusarium spp.* oraz *Cryptococcus neoformans* [19].

Dlatego też wskazane jest oznaczenie wrażliwości (mykogram) wyizolowanego szczepu na leki przeciwgrzybicze.

Do dyspozycji lekarza pozostają antybiotyki (głównie polienowe: amfoterycyna B, natamycyna i nystatyna) oraz chemioterapeutyki (głównie pochodne azolowe: ekonazol, 5-fluorocytozyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, klotrimazol, mikonazol, worykonazol; pochodne fluoropirymidyny: flucytozyna; barwniki – pochodne trifenyłometanu: zieleń brylantowa, fiolet krystaliczny; chlorhexydyna, chlorchinaldol [1].

Większość wspomnianych preparatów wykazuje działanie fungostatyczne (m.in. nystatyna, flucytozyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol), nieliczne – fungostatyczne i grzybobójcze (np. worykonazol), lub tylko – grzybobójcze (np. natamycyna). Korzystne jest działanie przeciwbakteryjne pochodnych imidazolu, np. klotrimazolu, ekonazolu, mikonazolu [19].

W praktyce laryngologicznej wykorzystuje się leki działające miejscowo i ogólnie. Miejscowo

można je zastosować jako tabletki do ssania: amfoterycynę B, klotrimazol, chlorheksydynę lub chlorchinaldol, a także do smarowania w postaci żelu: nystatynę i mikonazol. Wiele preparatów występuje w postaci zawiesiny/roztworu, które można podawać w inhalacji jako krople do nosa, do przepłukiwania zatok (podczas punkcji lub zabiegu Proetza), do pędzlowania lub płukania: amfoterycyna B, natamycyna, nystatyna, klotrimazol, flucytozyna, mikonazol, flukonazol, worykonazol, kaspofungina, 0,2% Chlorheksydyna [1].

Przed podaniem, w trakcie leczenia i po leczeniu lekami działającymi ogólnie (amfoterycyna B, flucytozyna, flukonazol, itrakonazol, kaspofungina, ketokonazol, mikonazol, worykonazol) konieczne jest wykonanie następujących badań: morfologia pełna, badanie ogólne moczu, profil wątrobowy (ASPAT, ALAT, fosfataza alkaliczna, GGTP, bilirubina), test ciążowy [1].

Należy podkreślić, że wśród wymienionych powyżej leków wchłaniają się z przewodu pokarmowego tylko flucytozyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, worykonazol [1, 19].

Flucytozyna oprócz drogi doustnej (tabl. 500 mg), może być podawana *i.v.* (10 mg/ml – flakony 250 ml), w dawce 150–200 mg/kg m.c./24h w dawce podzielonej (co 4 godz.); w długotrwałym leczeniu (kandydoza układu oddechowego 30–60 dni, aspergiloza – 60–360 dni) podaje się w skojarzeniu z Amfoterycyną B (synergizm). Flukonazol występuje w postaci tabletek (50 mg, 100 mg, 150 mg) oraz roztworu *i.v.* (flakony 50, 100 ml), które podaje się w dawce 400 mg (pierwszego dnia), następnie 200 mg – w grzybicach układowych, zaś w dawce

50–100 mg – w grzybicach błon śluzowych przez okres 2–8 tygodni. W skojarzeniu z Amfoterycyną B występuje antagonizm, zaś z flucytozną i mikonazolem – synergizm. Itrakonazol może być podawany tylko doustnie (tabl. 100 mg), po obfitym posiłku, zazwyczaj w dawce 100–200 mg dziennie przez okres od 3 tyg. (przy zmianach błon śluzowych) do 7 miesięcy (grzybica układowa). U osób ze zmniejszonym wydzielaniem soku żołądkowego zaleca się przyjmowanie leku wraz z napojami typu „cola”. Ketokonazol zaleca się przyjmować w trakcie posiłku, popijając sokiem owocowym, w dawce 200 mg (tabl. 200 mg) w grzybicach błon śluzowych przez okres 3–4 tyg., zaś w układowych – kilka miesięcy. Mikonazol występuje w postaci żelu do jamy ustnej (20 mg/g); stosowany jest w ilości 62 mg (pół łańcuchowej miarki żelu) 4 razy na dobę (żel należy kilka minut trzymać w jamie ustnej, a następnie połknąć) przez okres 7 dni powyżej ustąpienia objawów [19].

Leki przeciwgrzybicze wykazują szereg interakcji z innymi lekami, m.in. z pochodnymi sulfonilomocznika (przeciwcukrzycowe), antagonistami H₂, erytromycyną, antykoagulantami, insuliną, kortykosteroidami, alkoholem czy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, co należy uwzględnić przed rozpoczęciem leczenia [19].

Podjęcie leczenia przeciwgrzybicze należy eliminować grzyby ze wszystkich ognisk inwazji, podawać różne postaci tego samego leku w zależności od lokalizacji zmian, stosować leki działające miejscowo kilka razy dziennie, prowadzić je przez okres 4–6 tygodni, a w przypadku grzybic narządowych nawet do kilkunastu miesięcy!!! Ocenę wyników leczenia przeprowadzamy po 1. i 8. tygodniu od zakończenia terapii [1].

W przypadku zajęcia zatok przynosowych stosuje się ich operacyjne otwarcie i usunięcie zmian patologicznych [1].

Odrębnego postępowania wymaga alergiczne grzybicze zapalenie nosa i zatok przynosowych (AFS). Trzeba pamiętać, że choroba nie jest infekcją grzybiczą *per se*, lecz raczej procesem zapalnym, związanym z nadwrażliwością. Z tego względu leczenie lekami przeciwgrzybiczymi nie przynosi efektów. W tych przypadkach poza postępowaniem operacyjnym konieczna jest, ze względu na nawroty, opieka pooperacyjna. Wskazane jest podawanie doustne kortykosteroidów (przez okres do 1 roku) i preparatów przeciwhistaminowych oraz związana z alergenem immunoterapia (dobre wyniki do 3 lat; odległe – po 10 latach nie są tak bardzo obiecujące: brak różnic w jakości życia, w poziomach IgE), do-

nosowe stosowanie leków przeciwzapalnych i steroidów. Należy oznaczać poziom całkowitego IgG co miesiąc, przez okres 6 miesięcy po zabiegu i w przypadku jego wzrostu, czemu jednocześnie zazwyczaj towarzyszy pogorszenie stanu klinicznego, należy zwiększyć dawkę kortykosteroidów. Jeżeli w trakcie leczenia pojawiają się ostre objawy nieżyty nosa i zatok, czasowo należy zwiększyć dawkę kortykosteroidów i jeśli są wskazania włączyć antybiotyki. W przypadku nawrotu AFS należy wykonać reoperację i ponownie rozpocząć steroidoterapię, którą przeciętnie stosuje się przez rok [7].

Oprócz typowego leczenia przeciwgrzybiczego poszukiwane są inne metody terapeutyczne; jedną z nich jest immunoterapia. O ile w grzybicach powierzchniowych dotyczących błon śluzowych jamy ustnej, gardła, czy przełyku decydujące znaczenie ma odporność komórkowa, o tyle w grzybicach wieloogniskowych i inwazyjnych główną rolę odgrywają neutrofile. W warunkach doświadczalnych czynnik martwicy nowotworu (TNF-alfa), interferon gamma (IFN-gamma), interleukina 8 (IL-8) i czynnik stymulujący tworzenie granulocytów (GM-CSF) są zdolne do wzmagania wewnątrzkomórkowego niszczenia *C. albicans* przez neutrofile. W przypadkach aspergilozy podawanie interferonu gamma prowadzi do zwiększonego zewnątrzkomórkowego niszczenia strzępek kropidlaka. IFN gamma, G-CSF i M-CSF są obecnie uważane za najbardziej obiecujące czynniki do dalszych badań nad immunoterapią infekcji grzybiczych [1].

PIŚMIENNICTWO

1. Kurnatowska A, Kurnatowski P, red. Mikologia medyczna. Łódź: Promedi; 2006.
2. Richardson M, Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. Current medical lecture. London: 2001.
3. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, 2000.
4. de Shazo RD, O'Brien M, Chapin K, i wsp. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 1181–1189.
5. Hamilos DL, Lund VJ. Etiology of chronic rhinosinusitis: the role of fungus. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004; 113: 27–31.
6. Egami T. Mycosis in the ear, nose and throat. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2003; 44: 277–283.
7. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. Laryngoscope 2001; 111: 1006–1019.

8. Kurnatowski P, Kurnatowska AJ, Loga G, Radwan B. Prevalencja zakażeń oraz charakterystyka grzybów wyodrębnionych z ontocenozy gardła. *Otolaryngol Pol* 1997; 51: 405–407.
9. Józefowicz-Korczyńska M, Kurnatowski P. Obraz kliniczny w grzybicach krtani. *Mikol Lek*. 2005; 12: 145–8
10. Vrabec DP. Fungal infections of the larynx. *Otolaryngol Clin North Amer* 1993; 26: 1091–1114.
11. Filipiak A. Grzybicze zapalenie ucha. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna. Łódź, 1997.
12. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001; 61(supl.1): 13–25.
13. Richardson MD, Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. *Curr Med Literat*, London 2001.
14. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, i wsp. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662–678.
15. Bennett JE, Powers J, Walsh T, i wsp. Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36(supl.3): S117–120.
16. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 105–112.
17. Tollemar J, Ringden O. Lipid formulations of amphotericin B. *Drug Safety* 1995; 13: 207–218.
18. Kurnatowski P, Kurnatowski M. Amfoterycyna B: postać konwencjonalna i pochodne lipidowe. *Zakażenia* 2005; 5: 58–60.
19. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A.: *Leki współczesnej terapii*. Warszawa: Split Trading, Wydawnictwa Fundacji Büchnera; 2001.

Adres autora:

Piotr Kurnatowski

ul. Zamorska 46

93-478 Łódź

pkurnatowski@wp.pl

tel. + 603 16 30 31; fax + 42 63 93 371

Praca wpłynęła: 30.01.2007