

(33)

# Zakażenia grzybicze narządu wzroku – współczesne leki przeciwgrzybicze

## Fungal infections of the eye – current antifungal agents

Agnieszka Samsel<sup>1</sup>, Jadwiga Meszaros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Kęćcik

<sup>2</sup> Z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Rowiński

**Summary:** Antifungal agents used in ocular infections are presented. The most common etiology of fungal infections is described. Mechanisms and range of action, available drugs and the latest groups of antifungal agents during clinical trials are presented.

**Słowa kluczowe:** grzybice narządu wzroku – leki przeciwgrzybicze.

**Key words:** eye mycoses – antifungal agents.

### Wstęp

Grzybice narządu wzroku stanowią nasilający się problem terapeutyczny. Zakażenia te są coraz częściej rozpoznawane, zarówno ze względu na zwiększenie częstości zachorowań, jak również z powodu udoskonalenia metod diagnostycznych. U osób zdrowych zakażenia grzybicze, przebiegające głównie pod postacią grzybic powierzchniowych, dotyczą skóry i błon śluzowych. Rozpowszechnienie zakażeń grzybiczych związane jest jednak przede wszystkim ze zwiększaniem się liczby pacjentów z obniżoną odpornością. U nich grzybice zajmują zwykle więcej niż jeden narząd, przyjmując postać inwazyjną, często uogólnioną. Czynniki ryzyka tego typu zakażeń są przewlekła immunosupresja po przeszczepach narządowych, choroby nowotworowe (zwłaszcza układu chłonnego), agranulocytoza, AIDS, zabiegi chirurgiczne, długotrwałe leczenie kortykosteroidami, cytostatykami i antybiotykami, a także naruszenie naturalnych barier u pacjentów z obniżoną odpornością (żywienie pozajelitowe, hemodializa, inwazyjne procedury diagnostyczne i lecznicze) (1,4,5).

Zakażenia grzybicze narządu wzroku mogą mieć postać izolowaną lub towarzyszyć inwazyjnej grzybicy układowej. Dotyczą najczęściej gałki ocznej (rogówki, błony naczyniowej, wnętrza gałki ocznej) oraz narządów dodatkowych (powieki, spojówki, dróg łzowych, oczodołu) (11,12). Mogą mieć charakter zakażenia egzogenego (w wyniku urazu, operacji) lub endogennego (za pośrednictwem krwi lub w wyniku zakażenia przez sąsiadujących struktur) (1,4).

### Etiologia

Grzyby chorobotwórcze można podzielić na dwie duże grupy: drożdżopodobne oraz pleśniowe – tworzące grzybnię (tabela I). Wśród najczęstszych patogennych dla narządu wzroku wymienia się następujące:

1. drożdżopodobne: *Candida spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*,

2. pleśniowe: *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Fusarium spp.*

Wśród zakażeń grzybiczych dominują zakażenia *Candida*, a zwłaszcza *C. albicans*. Ich liczba stale wzrasta. Ostatnio jednak obserwuje się coraz częstsze zakażenia *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. krusei*, z opornością wielu szczepów na flukonazol (15). Coraz częstszą przyczyną grzybic są również zakażenia *Aspergillus*, *Fusarium* oraz *Blastomyces* i *Cryptococcus*. Grzyby te, zwłaszcza *Aspergillus*, w przeszłości opisywane jako kazuistyka, stanowią obecnie nasilający się problem u pacjentów z immunosupresją, powodując ciężkie grzybice inwazyjne (4,5).

*Candida* – jest składnikiem prawidłowej flory błon śluzowych. Chorobotwórczy staje się tylko w sprzyjających warunkach. Może teoretycznie wywołać zakażenie każdej struktury narządu wzroku, łącznie ze spojówką, rogówką, błoną naczyniową, ciałem szklanym. Zapalenie wnętrza gałki ocznej może być wynikiem zakażenia drogą krwipochodną lub podczas zabiegów chirurgicznych; krwipochodne może wskazywać na uogólnioną grzybicę przy współistniejących zaburzeniach odporności komórkowej (12).

*Aspergillus* – jest częstą przyczyną pourazowego zapalenia rogówki. Pourazowe lub pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej nie występuje z dużą częstotliwością, ale w przypadku błędnego rozpoznania i niewłaściwego leczenia grozi utratą wzroku. Krwipochodne zapalenie błony naczyniowej lub wnętrza gałki ocznej jest opisywane m. in. u narkomanów w przebiegu zapalenia wsierdza i inwazyjnej aspergillozy oraz po transplantacji narządów (4,5). U pacjentów z neutropenią i AIDS może rozwinąć się inwazyjne zapalenie zatok z tendencją do zajęcia oczodołu (11).

*Mucor* – powoduje zakażenia oczodołu w przebiegu nosowo-oczodołowej postaci mukormykozy. Występuje u pacjentów z cukrzycą, białaczką, hemodializowanych oraz po przeszczepach narządowych (11).

*Cryptococcus neoformans* – może powodować zapalenie spojówek, siatkówki i naczyniówki oraz wnętrza gałki ocznej, rzadko – zapalenie rogówki.

lokalizacja zakażenia location of infection	etiologia etiology
powieki eyelids	<i>Candida spp.</i> , <i>Blastomyces spp.</i> , <i>Sporothrix schencki</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i>
spojówki conjunctiva	<i>Candida spp.</i> , <i>Sporothrix schencki</i> , <i>Rhinosporidium seeberi</i> , <i>Blastomyces spp.</i>
rogówka cornea	<i>Fusarium spp.</i> , <i>Bipolaris spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Alternaria spp.</i>
zapalenie błony naczyniowej i wnętrza gałki ocznej uveitis and endophthalmitis	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Blastomyces dermatidis</i> , <i>Candida spp.</i> łącznie z <i>C.glabrata</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucor spp.</i> , <i>Rhizopus spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Sporotrix schencki</i>
narząd łzowy: gruczoł łzowy i drogi łzowe lacrimal apparatus: lacrimal gland and drainage system	<i>Blastomyces spp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Sporothrix schencki</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Pityrosporum pachydermatis</i>
oczodół orbit	<i>Mucor spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Rhizopus spp.</i>

Tabela I. Lokalizacja i etiologia zakażeń grzybiczych w okulistyce (10,11).

Table I. Location and etiology of fungal infections in ophthalmology.

**Histoplasma capsulatum** – endemicznie występuje w Stanach Zjednoczonych. Opiswane są dwie formy zajęcia narządu wzroku. Rzadsza postać to zapalenie błony naczyniowej lub zapalenie całej gałki ocznej w przebiegu aktywnej histoplazmozy. O wiele częstszy jest zespół domniemanej histoplazmozy ocznej, z zajęciem tylnego odcinka błony naczyniowej u osób z pozytywnym testem skórnym na histoplazminę (11).

**Fusarium** – jest jedną z najczęstszych przyczyn grzybiczego zapalenia rogówki w wilgotnym i ciepłym klimacie (w południowej części Stanów Zjednoczonych), może też być przyczyną zapalenia wnętrza gałki ocznej.

**Coccidioides immitis** – występuje endemicznie w południowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych i w Europie Północnej. Może być przyczyną zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentów z upośledzeniem odporności.

### Diagnostyka

Etiologię grzybiczą można podejrzewać na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego, jednak aby rozpoznać czynnik etiologiczny i włączyć leczenie celowane, należy wykonać dodatkowe badania.

W zależności od lokalizacji zakażenia materiałem do badań mikrobiologicznych mogą być zeszkrobiny z naskórka, rzęsy, wymaz z worka spojówkowego, wydzielina z kanalików łzowych, bioptat z oczodołu, wymaz i zeszkrobiny oraz bioptat z rogówki, płyn komorowy i materiał zaaspirowany z komory szklistej. Identyfikacja grzyba opiera się na bezpośredniej ocenie preparatu barwionego (m. in. biela fluorowapniową, metodą Grama) oraz hodowli na odpowiednich pożywkach (agar z krwią, agar Sabouraud, agar z wyciągiem mózgowo-sercowym i in.) w temperaturze 20°, 30° i 37°. Hodowle często są długotrwałe i nie zawsze dają pozytywne wyniki (1).

Pomocne w rozpoznaniu są również testy serologiczne na obecność antygenów grzybiczych i przeciwciał, testy skórne oraz technika PCR do szybkiej identyfikacji grzybów w małych próbkach (11).

### Leki przeciwgrzybicze

Leki przeciwgrzybicze w zależności od miejsca działania w komórce grzyba dzielą się na kilka grup. Zawierają one leki już zarejestrowane oraz leki pozostające w trakcie prób klinicznych (3,7). Przedstawiono je w tabeli II. Miejscem działania leku może być ściana komórkowa grzyba, błona komórkowa lub wewnątrz komórki (tabela III).

### Polieny

Ich działanie polega na łączeniu się z ergosterolami błony komórkowej grzyba, co powoduje zwiększenie jej przepuszczalności oraz lizę komórki. Mają więc działanie bakteriobójcze, a ich spektrum działania jest najszersze w porównaniu ze spektrum wszystkich dostępnych leków przeciwgrzybiczych.

**Amfoterycyna B** jest antybiotykiem wyizolowanym ze *Streptomyces nodosus*. Ma szerokie spektrum działania: *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*. Pierwotna oporność na amfoterycynę jest bardzo rzadka. Działania niepożądane przy podaniu ogólnym są liczne i poważne: uszkodzenie nerek, zakrzepowe zapalenie żył, gorączka, nudności, wymioty, zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Wprowadzenie postaci lipidowej amfoterycyny B (AmBisome) pozwoliło zmniejszyć nefrotoksyczność oraz uzyskać większe stężenia leku w porównaniu z preparatami konwencjonalnymi. Amfoterycyna B podawana dożylnie i w iniekcjach do komory szklistej jest lekiem z wyboru w zapaleniu wnętrza gałki ocznej wywołanym przez *Aspergillus*, *Candida*, *C. neoformans*, *C. immitis* oraz *Histoplasma capsulatum* (11). Inne możliwe drogi podania to krople i maść do worka spojówkowego oraz – w grzybicach oczodołu – miejscowe irygacje roztworami wykonanymi z preparatów dożylnych. Opisywana jest również możliwość zastosowania iniekcji pod spojówkę i do komory przedniej (6,9,14). Wykorzystuje się do tego postać konwencjonalną (Fungizon) i liposomalną (AmBisome) amfoterycyny B, chociaż ta pierwsza okazała się toksyczna dla

grupa group	przedstawiciele drugs	możliwe drogi podania possible routes of administration		spektrum działania in vivo spectrum of activity in vivo
		miejscowo topically	ogólnie generally	
polieni	amfoterycyna B: a) konwencjonalna b) zawiesina koloidalna c) postać liposomalna	0,15-1,0% krople, maść: 5mg/g, iniekcje doszkliskowe: 5-7,5 ug/0,1 ml, iniekcje do komory przedniej, iniekcje pod spojówkę, irygacje oczodołu	a) Fungizon - inj. iv.- do 1 mg/kg/dz., zwykle 50 mg/dz. b) Amfocil - inj. iv. - do 1 mg/kg/dz. c) AmBisome - inj. iv.- 1-5 mg/kg/dz., min. 50 mg/dz., leczenie 7-14 dni, w postaci mózgowej - 2-3 miesiące	<i>Candida spp., Blastomyces spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus spp., Sporothrix, Fusarium, Mucor spp.</i>
	nystatyna	Nystatyna - zawiesina: 10000-30000 j.m./ml		<i>in vitro: Candida spp., Blastomyces spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus spp.,</i>
	natamycyna	5% Natacin - zawiesina		<i>Candida, Aspergillus, Fusarium, Penicillium, Blastomyces, Sporothrix</i>
Analogi nukleozydów (fluorowane pirymidyny)	flucytozyna		Ancotil - tabl. i inj.: 150-300 mg/kg/dz. w 4 dawkach, leczenie 4-12 tygodni	<i>Cryptococcus spp., Candida spp., Cladosporium, Aspergillus</i>
Azole	klotrimazol	1% Clotrimazol - maść		<i>Mikrosporium, Trichophyton, Epidermophyton, Blastomyces, Sporothrix, Pityrosporum, C.albicans (in vitro)</i>
	mykonazol	(1%, 10% krople)		j.w.
	ketokonazol		Ketokonazol, Ketozol - tabl.: 200-400 mg/dz., leczenie do kilku miesięcy	<i>Coccidioides spp., Blastomyces spp., Sporothrix, Aspergillus, Fusarium, Aspergillus, C.albicans, C.glabrata, C.krusei,</i>
	flukonazol	(krople, iniekcje do komory przedniej)	Diflucan-kaps., inj.: 200-400 mg/dz., kuracja 2-4 tygodnie. W profilaktyce: 100-200 mg/dz.	<i>Candida, Blastomyces, Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma, Mikrosporium, Trichophyton, Epidermophyton</i>
	itronazol		Orungal - tabl.: zapalenie rogówki 200 mg/dz. w 1 dawce przez 21 dni, grzybice układowe - 200-400 mg/dz. w 1-2 dawkach przez kilka miesięcy	<i>Candida - w tym C.glabrata i C.krusei, Cryptococcus, Coccidioides Blastomyces, Histoplasma, Aspergillus Mikrosporium, Trichophyton, Epidermophyton</i>
	vorikonazol			<i>Aspergillus, C.albicans, C.krusei, C.glabrata, Fusarium</i>
pneumokandyny - echinokandyny	caspofungina		<i>Candidas-inj.</i> : 1. dawka 70 mg/dz., następne - 50 mg/dz.	<i>Candida, Aspergillus, Coccidioides, Blastomyces dermatidis</i>
pradymicyny - benanomicyny	benanomicyna A	preparaty w trakcie prób klinicznych		<i>Candida spp., Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp., dermatofity</i>
nikkomicyny	nikkomicyna Z	preparaty w trakcie prób klinicznych		<i>Coccidioides, Blastomyces</i>
allylaminy i tiokarbamaty	naftyfina			<i>Microsporium, Trichophyton, Epidermophyton</i>
	terbinafina		tabl.	<i>in vitro: Aspergillus, Fusarium, Candida, Sporothrix</i>
sordariny		preparaty w trakcie prób klinicznych		<i>in vitro: Candida, Aspergillus, C. neoformans</i>
peptydy kationowe	histaniny, laktoferycyna, cekropiny, defensyny	preparaty w trakcie prób klinicznych		<i>Aspergillus spp., Candida spp., C.neoformans, Fusarium</i>

Tabela. II. Leki przeciwgrzybicze stosowane w okulistyce.

Table. II. Antifungal agents used in ophthalmology.

Uwaga! W przypadku leków podawanych ogólnie obowiązującej modyfikacja dawki w niewydolności nerek i wątroby.

miejsce działania place of action	mechanizm działania mechanism of action	grupa group
ściana komórkowa cell wall	hamowanie syntezy chityny inhibition of chitin synthesis	nikkomycyny nikkomycins
	przyłączenie do mannoprotein ściany komórkowej - liza komórki binding to cell wall mannoproteins - cell lysis	pradymycyny, bananomicyny pradymycins, bananomicins
	hamowanie syntezy $\beta$ -glukanu inhibition of $\beta$ -glucan synthesis	echinokandyny, pneumokandyny echinocandins, pneumocandins
błona komórkowa cell membrane	łączenie z ergosterolem - liza komórki complex with ergosterol - cell lysis	polieni, peptydy kationowe polyenes, cationic peptides
	hamowanie cytochromu P450 inhibition of fungal cytochrome P450	azole azoles
	hamowanie syntezy steroli inhibition of sterols synthesis	allylamiны, tiokarbamaty allylamines, thiocarbamates
wnętrze komórki inside the cell	hamowanie metabolizmu pirymidyny przez interferencję z syntezą RNA i białek inhibition of pyrimidine metabolism by interfering with RNA and protein synthesis	analogi nukleozydów (5-flucytozyna) analogues nucleoside (5-fluorocytosine)
	hamowanie syntezy białek inhibition of protein synthesis	sordariny sordarins

Tabela III. Mechanizm działania grup leków przeciwgrzybiczych (3).

Table III. Mechanism of action of antifungal agents.

na błonkę rogówki (11).

**Nystatyna** ma szerokie spektrum działania *in vitro*: działa na *Candida*, *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, ale z powodu słabej rozpuszczalności oraz toksyczności po podaniu parenteralnym nie jest stosowana w grzybicach uogólnionych. W okulistyce może być stosowana miejscowo – w zakażeniach spojówek i rogówki – w postaci zawiesiny wodnej w stężeniu 10-30000 j. m. /ml.

Obecnie trwają badania eksperymentalne nad zastosowaniem liposomalnej postaci nystatyny w aspergillozie układowej. Wstępne badania wykazały jej mniejszą toksyczność w porównaniu z postacią konwencjonalną (3,7).

**Natamycyna** ma bardzo szerokie spektrum działania: grzyby drożdżopodobne, niektóre pleśnie (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*) oraz *Blastomyces* i *Sporothrix*. Stosowana jest miejscowo pod postacią 5% zawiesiny, stanowiąc lek z wyboru w zapaleniu rogówki, szczególnie w przypadkach zakażeń *Fusarium* (11).

### Analogi nukleozydów

**Flucytozyna** (5-fluorocytosyna, Ancotil) hamuje syntezę białek grzyba poprzez przemianę do 5-fluorouracylu i wbudowywanie do białek. Jest selektywnie toksyczna dla grzybów. Stosowana jest ogólnie – doustnie i dożylnie. Działa na grzyby z rodzaju *Cryptococcus* i *Candida*. Stosowana jest jednocześnie z innymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. z amfoterycyną B w przypadkach zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanego *Candida*) ze względu na dość częsty rozwój oporności przy monoterapii (3).

### Azole

Działają poprzez przyłączenie do cytochromu P450 grzyba, co

powoduje obniżenie zawartości ergosteroli w błonie komórkowej.

**Klotrimazol** stosowany jest w grzybiczym zapaleniu brzegów powiek, spojówek, dróg łzowych i rogówki w postaci 1% maści. Działa na dermatofity (*Mikrosporium*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), drożdżaki oraz *Pityrosporum*. Leczenie powinno trwać długo, nawet do 4 miesięcy.

Zastosowanie podobne do klotrimazolu ma **mykonazol**. Może być podawany w kroplach w powierzchniowych zakażeniach gałki ocznej.

**Ketokonazol** działa na dermatofity (*Microsporium*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), drożdżaki (*Candida*, *Cryptococcus*) i grzyby dimorficzne (*Histoplasma*, *Coccidioides*). Stosowany jest ogólnie w grzybicach układowych, jak również w zapaleniu wnętrza gałki ocznej (12).

**Flukonazol** (Diflucan) działa na *Candida*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma* oraz dermatofity. Nie jest natomiast wskazany w przypadkach aspergillozy i mukormykozy. Dobrze penetruje do tkanek, w tym też do opon mózgowo-rdzeniowych. Jest dobrze tolerowany. Oprócz stosowania ogólnego w przypadkach zapalenia wnętrza gałki ocznej, zwłaszcza wywołanego *Candida* (2), opisuje się możliwość zastosowania miejscowego w kroplach i iniekcjach do komory przedniej. Obecnie w trakcie badań na zwierzętach sprawdzana jest skuteczność iniekcji doszkliskowych flukonazolu oraz jego postaci liposomalnej w leczeniu eksperymentalnego zapalenia wnętrza gałki ocznej (8). Jest szczególnie skutecznym lekiem w zakażeniach *C. albicans*, natomiast duży odsetek szczepów *C. glabrata* oraz *C. krusei* wykazuje oporność na flukonazol.

**Itrakonazol** jest skutecznym lekiem w przypadkach zakażeń *Candida* opornych na flukonazol, zwłaszcza wywołanych *C. glabrata* i *C. krusei*. Działa również na dermatofity (*Microsporium*, *Trichophy-*

ton, *Epidermophyton*), *Pityrosporum*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Sporotrix* oraz *Aspergillus*. Stosowany jest doustnie w wysokich dawkach w zapaleniu wnętrza gałki ocznej, jak również w grzybiczym zapaleniu rogówki, wywołanym przez *Aspergillus* i *Fusarium* (3,11). Dostępna jest również (w USA) postać dożylna. Obecnie trwają badania nad opracowaniem postaci doustnej itraconazolu o lepszej biodostępności.

W trakcie prób klinicznych są tzw. triazole III generacji, m. in. **vorikonazol** – budową zbliżony do flukonazolu, charakteryzujący się dobrą tolerancją i szerokim spektrum działania obejmującym *Aspergillus spp.* Okazał się skuteczny u zwierząt w zakażeniach *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* opornych na flukonazol. W okulistyce, jak dotąd, stwierdzono jego skuteczność w ocznych infekcjach *Fusarium* (3,13).

### Echinokandyny i pneumokandyny

Są to cykliczne substancje lipopeptydowe hamujące syntezę  $\beta$ -glukanu, będącego składnikiem ściany komórkowej grzyba. Komórki ssaków nie zawierają glukanu, w związku z czym leki te nie są toksyczne dla komórek człowieka. Wykazują dużą aktywność w stosunku do *Candida* i *Aspergillus* (3,7). Lekiem, który już niedługo będzie dostępny w Polsce (teraz w trakcie rejestracji), jest echinokandyna o nazwie **casprofungina** (preparat Cancidas firmy MSD, do iniekcji dożylnych), stosowana w aspergillozie i kandydiazie odpornej na inne leki lub przy nietolerancji zastosowanej terapii.

### Pradymicyny i benanomicyny

Mechanizm ich działania polega na łączeniu z mannoproteinami ściany komórkowej grzyba, co powoduje lizę komórki. Mają szerokie spektrum działania *in vitro* w stosunku do *Candida spp.*, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, łącznie ze szczepami opornymi na inne leki. Są w trakcie prób klinicznych (3,7).

### Nikkomycyny

Są kompetycyjnymi inhibitorami syntezy chityny wchodzącej w skład ściany komórkowej grzybów. Działają głównie na grzyby chitynowe, takie jak *Coccidioides* i *Blastomyces*. Ostatnio udało się wyprodukować rekombinowaną ludzką chitynazę, wykazującą skuteczność w kandydiazie i aspergillozie na modelach zwierzęcych (7).

### Allylaminy i tiokarbamaty

Są to syntetyczne substancje hamujące syntezę steroli błony komórkowej. Do grupy tej należy naftyfina, przeznaczona do leczenia infekcji skóry dermatofitami, oraz terbinafina (3). Terbinafina *in vitro* wykazuje aktywność w stosunku do *Aspergillus* i *Candida* oraz *Fusarium*.

### Sordariny

Są nową klasą potencjalnych leków przeciwgrzybiczych. Hamują syntezę białek poprzez działanie na tzw. czynnik wydłużania 2. Wykazują *in vitro* aktywność przeciwko *Candida spp.* oraz *Aspergillus spp.* i *C. neoformans* (3).

### Peptydy kationowe

Łączą się ze sterolami błony komórkowej, powodując lizę komórki. W skład tej grupy leków wchodzi substancje naturalne, produkowane w komórkach ssaków (takie jak np. defensyny, laktoferycyna, histaniny), owadów, bakterii i grzybów oraz peptydy synte-

tyczne. Spektrum ich działania obejmuje *Aspergillus*, *Candida*, *C. neoformans* i *Fusarium*. Ich przydatność kliniczna nie została jeszcze ostatecznie zdefiniowana, ale wyniki prób klinicznych są obiecujące (3,7).

Trwają również badania nad immunomodulacją za pomocą rekombinowanych cytokin oraz szczepionek przeciwgrzybiczych. Udało się także przenieść geny peptydów kationowych o aktywności przeciwgrzybiczej do komórek gruczołów ślinowych u zwierząt, co może stanowić ważny przełom w leczeniu grzybic błon śluzowych u pacjentów z obniżoną odpornością (3,7).

### Podsumowanie

Leczenie grzybic w okulistyce nadal stanowi nierozwiązany problem. Wybór leków do stosowania miejscowego jest niewielki, preparaty zaś podawane ogólnie mają ograniczoną skuteczność i muszą być podawane w wysokich dawkach, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Problemy te oraz dodatkowo rozwój lekooporności stwarzają konieczność poszukiwania leków o nowych mechanizmach działania, w postaciach zwiększających ich biodostępność i minimalizujących działania uboczne. W ciągu ostatnich lat osiągnięto ogromny postęp w farmakoterapii infekcji grzybiczych. Czas pokaże, które z leków będących obecnie w fazie prób klinicznych znajdą zastosowanie w okulistyce.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Adamski Z., Dembińska M., Bohdanowicz D., Philips R.: *Zakażenia grzybicze oka*. Mykologia Lekarska, 2000, 7 (4): 217-222. 2. Akler M. E., Vellend H., McNeely D. M. et al.: *Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis*. Clin. Infect. Dis., 1995, 20: 657-664. 3. Andriole V.: *Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999, 44, 151-162. 4. Anteby I., Kramer M., Rahav G., Benezra D.: *Necrotizing choroiditis-retinitis as presenting symptom of disseminated aspergillosis after lung transplantation*. European Journal of Ophthalmology, 1997, 7: 294-296. 5. Doft B. H., Clarkson J. G., Febell G. et al.: *Endogenous Aspergillus endophthalmitis in drug abusers*. Archives of Ophthalmology, 1980, 98, 859. 6. Goldblum D., Frueh B. E., Zimmerli S., Bohnke M.: *Treatment of postkeratitis fusarium endophthalmitis with amfotericin B lipid complex*. Cornea 2000, Nov., 19 (6), 853-6. 7. Groll A., Walsh T.: *Potential new antifungal agents*. Current Opinion in Infectious Diseases, 1997, 10, 449-458. 8. Gupta S. K., Dhingra N., Velpandian T., Jaiswal J.: *Efficacy of fluconazole and liposome entrapped fluconazole for C. albicans induced experimental mycotic endophthalmitis in rabbit eyes*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2000 Aug., 78 (4), 448-50. 9. Hirose H., Terasaki H., Awaya S. et al.: *Treatment of fungal corneal ulcers with amphotericin ointment*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 124, 836-838. 10. Jones D. B.: *Opportunistic fungal infections in ophthalmology. Fungal keratitis*. W: Chic E. D., Balows A., Furcolow M. L., eds.: *Opportunistic Fungal Infections*. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1975, 103. 11. Mandell G., Bennett J., Dolin R.: *Principles and practise of infectious diseases*. Wydanie 5, Vol. 2, section M., Eye Infections, 1251-78. 12. McDonnell P. J., McDonnell J. M., Brown R. H. et al.: *Ocular involvement in patients with fungal infections*. Ophthalmology, 1985, 92, 706. 13. Reis A., Sundmacher R., Tintelnot K., Agostini H., Jensen H. E., Althans C.: *Successful treatment of ocular invasive mould infection (fusariosis) with the new antifungal agent voriconazole*. British Jour-

nal of Ophthalmology, 2000, Aug., 84, (8), 932-3. 14. Seiff S. R., Choo P. H., Carter S. R.: *Role of orbital amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections*. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, 1999, Jan., 15 (1), 28-31. 15. Wingard J. R.: *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology*

patients. Clin. Infect. Dis., 1995, 20, 115-25.

Pozostałe piśmiennictwo (30 pozycji) u autorów.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.02.2002 r. (58)

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Agnieszka Samsel  
al. Dwudziestolatków 20 m. 51  
02-157 Warszawa

## k o m u n i k a t

# Cele i działalność redakcji filmów naukowych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Ostatnie lata przynoszą bardzo szybki postęp zarówno w metodach operacyjnych, jak i w konstrukcji i technologii sprzętu używanego w leczeniu chorób oczu. Nie zawsze istnieje możliwość bezpośredniego obserwowania tego procesu. Natomiast sfilmowanie operacji i odpowiedni komentarz pozwalają na poznanie szczegółów zabiegu i stanowią bardzo przydatny materiał dydaktyczny, który może być dowolnie powtarzany.

Z myślą o udostępnieniu i rozpropagowaniu filmów naukowych wśród okulistów polskich powstała redakcja filmów naukowych PTO. Jej redaktorem został prof. dr hab. med. Jerzy Toczowski, zastępcami – prof. dr hab. med. Wanda Romaniuk i prof. dr hab. med. Jerzy Nawrocki, a sekretarzem – dr n. med. Anna Matysik.

Redakcja przyjmuje do publikacji filmy, których treść dotyczy okulistyki lub dziedzin pokrewnych, zaakceptowane przez kierowników klinik lub członków komitetu redakcyjnego „Kliniki Ocznej”. Przesyłając film do rozpowszechniania, należy załączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Filmy, w których przedstawione badania mogą stanowić jakiekolwiek ryzyko dla chorego, muszą posiadać akceptację projektu badań wydaną przez właściwe terenowe komisje etyczne. Czołówka filmu powinna zawierać pełne imię i nazwisko autora (autorów), tytuł filmu, nazwę ośrodka, z którego film pochodzi, i nazwisko kierownika ośrodka. Filmy powinny mieć podkład dźwiękowy i napisy objaśniające treść filmu, w języku polskim lub angielskim. Do rozpowszechniania redakcja przyjmuje filmy w formacie VHS/PAL. Następnie mogą być one udostępniane również w formie dysków DVD. Redakcja nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do publikowanych filmów, autorzy nie otrzymują honorariów.

Pierwszy katalog filmów naukowych PTO ukazał się w roku 2000, a później – dwa następne. Obecnie redakcja dysponuje ok.

50 filmami nt. najnowszych technik operacyjnych w chirurgii zaćmy, ciała szklanego i siatkówki oraz rogówki. Odnotowujemy stały wzrost zainteresowania, co potwierdza liczba zamówień. Warto zaznaczyć, że wiele filmów zostało zakupionych nie tylko przez osoby prywatne, ale także instytucje, których działalność związana jest z okulistyką. Działamy bez dotacji państwowych i Polskiego Towarzystwa Okulistycznego.

Jako redakcja mamy świadomość, że przy tak dynamicznym rozwoju chirurgii okulistycznej w przyszłości wartość niektórych publikowanych pozycji będzie głównie historyczna. Filmy archiwalne dadzą jednak możliwość śledzenia i dokumentacji ewolucji poszczególnych zabiegów operacyjnych, a to także wydaje się cenne. Mamy nadzieję, że autorzy filmów na trwałe zapiszą się do pamięci okulistów w Polsce, a ich wysiłek przyczyni się do postępu i upowszechnienia najlepszych technik chirurgicznych.

W podsumowaniu pragniemy dodać, że redakcja podjęła starania o przyznanie filmom rangi publikacji w punktacji KBN, co byłoby oficjalnym uznaniem ich naukowej wartości.

Informujemy również, że filmy z dziedziny okulistyki, które spełniają warunki określone w regulaminie, mogą być przysyłane na adres redakcji filmów naukowych PTO w Lublinie.

Sekretarz redakcji  
Dr n. med. Anna Matysik

Adres redakcji:  
II Klinika Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie  
ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin, tel. /fax: (81) 532-61-49

Dystrybucja filmów:  
Wydawnictwo „Morpol”  
Plac Litewski 2, 20-080 Lublin, tel. /fax: (81) 532-80-20