

Lek. Maja Copik, prof. dr hab. n. med. Hanna Misiótek  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wydziału Lekarskiego  
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Hanna Misiótek

## Zastosowanie lipidowych form amfoterycyny B w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych

Inwazyjne zakażenia grzybicze stanowią narastający problem u najcięższej chorych pacjentów. Trudności w diagnostyce i niecharakterystyczny przebieg początkowego etapu infekcji powodują opóźnienie wdrożenia skutecznej terapii i zmniejszają jej skuteczność. Najczęstsze patogeny to drożdżaki i grzyby pleśniowe. Istnieje kilka strategii leczenia tych infekcji – profilaktyka, leczenie empiryczne i celowane, terapia wyprzedzająca i ratunkowa. Wyróżniamy kilka klas leków przeciwgrzybiczych. W niniejszym opracowaniu szczególną uwagę poświęcono lipidowym formom amfoterycyny B, omawiając wskazania do ich zastosowania i zalety dla określonych grup pacjentów.

Zakażenia grzybicze stają się poważnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Rosnąca liczba pacjentów w podeszłym wieku, poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym, szeroko i nie zawsze racjonalnie stosowana antybiotykoterapia, przedłużający się pobyt w oddziałach intensywnej terapii oraz stale zwiększająca się grupa osób o upośledzonej odporności powodują, że infekcje grzybicze, również inwazyjne, występują coraz częściej. Zakażenia te przebiegają niejednokrotnie bez uchwytanych objawów i są rozpoznawane późno, kiedy możliwości terapeutyczne, szczególnie w przypadku najcięższej chorych pacjentów, mogą się okazać już niewystarczające.

### Charakterystyka i ryzyko rozwoju zakażeń grzybiczych

Inwazyjne zakażenia grzybicze wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* lub przez grzyby pleśniowe (np. *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* spp., *Zygomycetes*). Te dwie grupy różnią się od siebie zarówno pod względem patomechanizmu infekcji, jak i postępowania, dlatego też zostaną omówione osobno.

Drożdżaki (*Candida*) to drobnoustroje oportunistyczne, wchodzące w normalnych warunkach w skład fizjologicznej flory człowieka. Zakażenia, jakie wywołują są więc najczęściej pochodzenia endogennego, możliwe jest również przeniesienie drobnoustroju przez personel medyczny lub zakażenie krzyżowe pomiędzy pacjentami. Wrota zakażenia to głównie uszkodzona i niedokrwiona błona śluzowa prze-

wodu pokarmowego, zwłaszcza jelit, ułatwiająca translokację, czyli przechodzenie drobnoustrojów przez barierę jelitową do układu krwionośnego. Dalej drogą krwiopochodną dochodzi do rozsianego zakażenia, którego ogniska znajdować się mogą w odległych narządach, np. w płucach, ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, śledzionie<sup>[1]</sup>. Potencjalnym źródłem kandydemii (obecność drożdżaków we krwi) może być także skolonizowany cewnik naczyniowy w żyłę centralnej, zwłaszcza utrzymywany przez dłuższy czas. To zagadnienie jest szczególnie istotne u pacjentów, u których nie występuje neutropenia, ponieważ dowiedziono, że w tej grupie częściej występują zakażenia odcewnikowe<sup>[2]</sup>.

Grzyby z rodzaju *Candida* są obecnie czwartą najczęstszą przyczyną zakażeń krwi w USA, a ósmą w większości rozwiniętych krajów europejskich<sup>[3]</sup>. Najczęściej izolowanym patogenem jest *Candida albicans*, jednakże powszechne stosowanie leków azolowych, szczególnie flukonazolu, spowodowało, że problemem staje się stale wzrastający odsetek udziału w zakażeniach grzybów z gatunków *C. glabrata* i *C. krusei* (wraz z innymi gatunkami określane nazwą *Candida non-albicans* – CNA), naturalnie opornych na flukonazol<sup>[1,4]</sup>.

Odmianą biologią charakteryzują się grzyby pleśniowe (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Scedosporium*, *Fusarium*). Infekcje przez nie wywoływane mają inny patomechanizm – są to przede wszystkim zakażenia egzogenne, których rezerwar i źródło zakażenia znajdują się głównie w środowisku (mury, gleba, kwiaty, odzież), a zachorowania dotyczą osób o obniżonej odporności. Wrota zakażenia stanowią zwykle

drogi oddechowe, z tego powodu najczęściej rozpoznawaną postacią inwazyjnej aspergilozy jest kropidlakowe zapalenie płuc. Pozostałe lokalizacje, do których kropidlak ma predylekcję, obejmują ośrodkowy układ nerwowy i zatoki oboczne nosa. Do zakażenia dochodzi przez ciągłość (z zajętego sitowia lub zatok obocznych nosa) albo poprzez krew, także jako zakażenia wtórne – rozsiew z zakażonego narządu do innego. W zależności od ryzyka rozwoju inwazyjnej aspergilozy wyróżnić można 3 grupy:

1. z niskim ryzykiem – w tej grupie znajdują się pacjenci z mukowiscydozą, chorobami tkanki łącznej lub innymi chorobami, które powodują obniżenie odporności, ale nie przyjmujący leków immunosupresyjnych;
2. ze średnim ryzykiem – do tej grupy zaliczyć można pacjentów onkologicznych z guzami litymi, pacjentów wymagających przewlekłego leczenia immunosupresyjnego, biorców przeszczepów narządowych, pacjentów po przeszczepie własnych komórek krwiotwórczych, chorych na cukrzycę, zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, zakażonych wirusem HIV, wyniszczonych;
3. z wysokim ryzykiem – takie ryzyko występuje u chorych poddawanych przeszczepom allogenicznym komórek krwiotwórczych, z przewlekłą neutropenią lub aktywnymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego<sup>[3]</sup>.

W początkowym stadium infekcji następuje kolonizacja i namnażanie się komórek grzyba w miejscu potencjalnej inwazji. Obecne na błonach śluzowych drożdżaki lub zarodniki grzybów pleśniowych wykazują pełną gotowość do inwazji. Jeśli kolonizacja wystąpi u pacjenta należącego do wspomnianych wyżej grup podwyższonego ryzyka, rozwój zakażenia staje się bardzo prawdopodobny<sup>[1,4]</sup>.

Różnica pomiędzy przedstawionymi wyżej rodzajami grzybów jest dobrze widoczna na podstawie zakażenia dolnych dróg oddechowych – jeżeli z materiału bakteriologicznego uzyskujemy grzyby pleśniowe, możemy być niemal pewni, że doszło do inwazyjnego zakażenia, natomiast kolonizacja drożdżakami, nawet w dużym mianie, rzadko oznacza zapalenie płuc wywołane przez *Candida* (do jego rozpoznania potrzebne jest badanie histopatologiczne wycinka płuca)<sup>[2]</sup>.

### Diagnostyka zakażeń grzybiczych

Skuteczność leczenia infekcji grzybiczych w dużym stopniu zależy od wczesnego rozpoznania i włączenia właściwych leków. W diagnostyce laboratoryjnej grzybic systemowych są stosowane klasyczne badania mikologiczne (posiew i identyfikacja mikroskopowa) oraz szybsze testy wykrywające biomarkery (antygeny ściany komórkowej, metabolity, kwasy nukleinowe grzybów). Ze względu na niecharakterystyczny obraz kliniczny początkowego etapu infekcji i możliwość opóźnionego rozpoznania, zaleca się aktywne poszukiwanie potencjalnego zakażenia. Z tego powodu należy wykonać u zagrożonych w największym stopniu chorych badania przesiewowe na obecność antygenów grzybiczych, takich jak galaktomanna, D-glukan (patrz niżej)<sup>[4]</sup>. Skuteczna i wczesna diagnostyka grzybic opiera się na jednoczesnej ocenie czynników ryzyka i objawów klinicznych (mogących wskazywać na grzybicę) oraz wyników badań obrazowych (np. tomografia komputerowa, która może wykazać zmiany charakterystyczne dla aspergilozy) i laboratoryjnych. Zostało opracowanych kilka skal bazujących na ocenie klinicznej pacjenta i pozwalających na tej podstawie przybliżyć prawdopodobieństwo rozwoju infekcji grzybiczej. Wśród skal tych wymienić można skalę 5-punktową *Candida score* (jej predykcyjną wartość ujemną, a więc zdolność wykluczenia inwazyjnej kandydozy u pacjentów ocenianych na mniej niż 3 punkty, określa się na 98%<sup>[5]</sup>), skalę opracowaną przez zespół Ostrosky-Zeichner lub model zaproponowany przez Michalopoulosa i wsp.<sup>[2]</sup>.

**Tabela 1. *Candida Score***

Ciężka sepsa	2 punkty
Chory poddany operacji	1 punkt
Całkowite żywienie pozajelitowe	1 punkt
Wieloogniskowa kolonizacja przez <i>Candida</i>	1 punkt

**Tabela 1. *Candida Score***

Ciężka sepsa	2 punkty
Chory poddany operacji	1 punkt
Całkowite żywienie pozajelitowe	1 punkt
Wieloogniskowa kolonizacja przez <i>Candida</i>	1 punkt

### Leki aktywne wobec grzybów

Choć dostępnych jest obecnie kilka klas leków przeciwgrzybiczych i można uznać, że nastąpił znaczny postęp w leczeniu inwazyjnych grzybic, śmiertelność z powodu zakażenia nadal jest duża, dotyczy bowiem głównie pacjentów ze znacznym spadkiem odporności<sup>[6]</sup>. Mimo stosowania właściwej terapii wiele infekcji wciąż ma tragiczne skutki, ponieważ o sukcesie w walce z zakażeniem decyduje nie tylko wybór odpowiedniego leku we właściwej dawce, ale przede wszystkim kondycja układu odpornościowego gospodarza<sup>[1,4]</sup>. Liczba preparatów przeciwgrzybiczych ciągle się zwiększa. Pod względem budowy cząsteczki oraz mechanizmów działania grzybobójczego lub/i grzybostatycznego preparaty te zaliczyć można do czterech głównych grup:

1. polieni – amfoterycyna B:
  - A) forma – klasyczna (deoksyholan amfoterycyny B),
  - B) formy lipidowe,
  - C) nystatyna;

2. azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol, rawukonazol);
3. analogi nukleozydowe (5-fluorocytozyna);
4. echinokandyny (kaspofungina, mikafungina, anidulafungina).

### Amfoterycyna B

Amfoterycyna B od dawna występuje na rynku, dlatego została już dobrze poznana i wielokrotnie zbadana. Należy do antybiotyków z grupy polienów i jest wytwarzana przez promieniowce *Streptomyces nodosus*. Amfoterycyna B wykazuje właściwości grzybobójcze lub grzybostatyczne w zależności od stężenia – powoduje nieodwracalne uszkodzenie błony komórkowej grzybów przez związanie się z ergosterolem, wchodzącym w skład ściany. Doprowadza to do zaburzeń elektrolitowych wewnątrz komórki grzybiczej na skutek zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej i w następstwie prowadzi do jej obumarcia. Amfoterycyna B nie wchłania się z przewodu pokarmowego, jeżeli jest podawana doustnie (np. jako składnik mieszanek służących do selektywnej dekontaminacji przewodu pokarmowego), natomiast w formie dożyłnej dobrze penetruje do narządów i tkanek, znacznie słabiej do ośrodkowego układu nerwowego. Stosuje się ją w dawce 0,3-0,5 mgkg<sup>-1</sup> na dobę do dawki ostatecznej 1-1,5 mgkg<sup>-1</sup> na dobę, którą osiąga się najczęściej w trzecim, piątym dniu leczenia. Frakcjonowane dawkowanie związane jest z objawami ubocznymi, które mogą występować w trakcie podawania. U chorych leczonych amfoterycyną B często pojawia się zespół objawów podobnych do prodromalnych objawów infekcji wirusowej – uczucie ogólnego rozbicia, gorączka, dreszcze, czasami tachykardia i hipotonia, związane z toksycznym działaniem leku lub względnie zbyt dużą dawką. Frakcjonowane podawanie po-

zwala w wielu przypadkach na zmniejszenie bądź uniknięcie powyższych objawów. Występowaniu tego typu objawów można także zaradzić poprzez zwolnienie tempa infuzji leku, czy też przez podanie dożylnie 500 mg paracetamolu albo hydrokortyzonu w dawkach 50-100 mg, bezpośrednio przed rozpoczęciem wlewu (przy braku przeciwwskazań). Mimo że amfoterycyna B wykazuje znaczną skuteczność w leczeniu grzybic, charakteryzuje się toksycznością, zwłaszcza w stosunku do nerek, co prowadzić może do kwasicy cewkowej i upośledzenia funkcji nerek. Należy podkreślić, że u większości chorych objawy są przemijające i ustępują po leczeniu, a prawidłowe nawodnienie chorego przed zastosowaniem leku zapobiega w znacznym stopniu występowaniu powikłań. Do innych działań niepożądanych klasycznych preparatów amfoterycyny B należą: uszkodzenie czynności wątroby, głęboka hipokaliemia i hipomagnezemia. Toksyczność amfoterycyny B ograniczała możliwość jej stosowania, zwłaszcza w terapii długotrwałej. Intensywne badania farmakologiczne prowadzone w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych doprowadziły do wynalezienia nowych, lipidowych form amfoterycyny B o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa nerkowego. Ich działanie terapeutyczne jest identyczne jak formy konwencjonalnej, ale działania niepożądane są mniej nasilone<sup>[7]</sup>. Dotyczy to przede wszystkim nefrotoksyczności, co umożliwia bezpieczne zastosowanie skutecznych dawek. Z tego powodu u grup pacjentów w dużym stopniu narażonych na uszkodzenie nerek, takich jak osoby starsze, z wcześniej występującym upośledzeniem czynności nerek, u pacjentów przyjmujących inne leki nefrotoksyczne, a także u dzieci, zastosowanie nowoczesnych form lipidowych jest szczególnie wskazane. Do preparatów lipidowych amfoterycyny B należą kompleks lipidowy, postać liposomalna oraz zawiesina koloidalna, czyli kompleks z siarczanem cholesterolu. Amfoterycynę B w po-

**Tabela 2.** Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych według IDSA<sup>[2,3,8]\*</sup>

Lek	Kandydemia ( <i>Candida albicans</i> )	Kandydemia ( <i>Candida non-albicans</i> )	Inwazyjna aspergiloza płucna	Podejrzenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów bez neutropenii	Podejrzenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów z neutropenią
Flukonazol	Leczenie I rzutu	Zalecane tylko przy potwierdzonej wrażliwości**	N/Z***	Leczenie I rzutu	N/Z***
Worykonazol	Leczenie I rzutu		Leczenie I rzutu	Leczenie I rzutu	Leczenie I rzutu
Amfoterycyna B klasyczna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna
Lipidowe formy amfoterycyny B	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Terapia alternatywna	Leczenie I rzutu
Echinokandyny	Leczenie I rzutu	Leczenie I rzutu	Terapia alternatywna	Leczenie I rzutu	Leczenie I rzutu
Terapia łączona	–	–	Terapia ratunkowa	–	–

\* Infectious Diseases Society of America, \*\* Flukonazol lub L-AMB zalecane w przypadku infekcji *C. parapsilosis*, \*\*\* Niezalecane

staci kompleksu lipidowego stosuje się w dawce 5 mgkg<sup>-1</sup> na dobę, formę koloidalną amfoterycyny B: 3-6 mgkg<sup>-1</sup> na dobę, a postać liposomalną: 3 mgkg<sup>-1</sup> na dobę.

### Strategie leczenia infekcji grzybiczych

Istnieje kilka strategii leczenia zakażeń grzybiczych, stosowanych i dobieranych indywidualnie w zależności od konkretnej sytuacji klinicznej i stanu pacjenta. Jak wspomniano wcześniej, połączenie odpowiedniej strategii z aktywnym poszukiwaniem infekcji i wnikliwą diagnostyką laboratoryjną może, według wielu autorytetów, przyczynić się do szybkiego wykrywania zakażeń, zwiększenia szansy powodzenia terapii przy użyciu mniejszej ilości leków przeciwgrzybiczych, a tym samym zmniejszenia ich toksyczności<sup>[1,4,5,9]</sup>.

- Terapia profilaktyczna – stosowana u chorych wysokiego ryzyka, bez objawów grzybicy. Wdraża się ją w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju grzybic inwazyjnych. Ze względu na możliwą selekcję szczepów opornych przez rozpowszechnienie profilaktyki, powinna być ona zarezerwowana jedynie dla wybranych grup pacjentów. Dopuszczalne jest stosowanie jej u pacjentów oddziałów intensywnej terapii w przypadku wysokiego ryzyka rozwoju infekcji grzybiczej (patrz wyżej), pacjentów po przeszczepie allogenicznym komórek krwiotwórczych, pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią oraz u biorców przeszczepów narządowych w okresie pooperacyjnym. W tej ostatniej grupie u pacjentów po przeszczepie wątroby, trzustki lub jelita cienkiego stosować można flukonazol albo liposomalne formy amfoterycyny B w dawce 1-2 mgkg<sup>-1</sup> na dobę przez okres 7-14 dni<sup>[3]</sup>.
- Terapia empiryczna – stosowana u pacjentów z podejrzeniem zakażenia grzybiczego. Ma za zadanie powstrzymanie rozwoju potencjalnej grzybicy. Pacjenci z cechami zakażenia (najczęściej gorączka niereagująca na leki przeciwbakteryjne) otrzymują terapeutyczne dawki leków przeciwgrzybiczych, mimo braku laboratoryjnego potwierdzenia etiologii. Strategia ta z jednej strony przyczynia się do zmniejszenia częstości grzybic inwazyjnych, z drugiej jednak jest wysoce niedoskonała i wiąże się z wysokimi kosztami. Znaczna część chorych objętych leczeniem empirycznym ostatecznie nie ma grzybicy, a stosowane leki mogą wykazywać szereg działań ubocznych i liczne interakcje międzylekowe, niekorzystnie wpływające na stan chorego. W terapii empirycznej stosujemy liposomalne preparaty amfoterycyny B w dawce 3-5 mgkg<sup>-1</sup> na dobę jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z neutropenią (równorządne jest

zastosowanie echinokandyny), natomiast u pacjentów z prawidłową liczbą neutrofilów jako leczenie alternatywne. U pacjentów bez neutropenii zaleca się usunięcie cewnika dożylnego, jeżeli tylko istnieje taka możliwość (potencjalne źródło infekcji).

- Terapia wyprzedzająca – stosowana u chorych z prawdopodobną infekcją grzybiczą (najczęściej utrzymująca się gorączka neutropeniczna). W przypadku tej strategii grupa chorych poddawanych leczeniu przeciwgrzybicemu jest zawężona do pacjentów z dodatnimi wynikami biomarkerów laboratoryjnych (D-glukan, galaktomanan). Warunek dla zastosowania terapii wyprzedzającej stanowi regularne monitorowanie krwi pacjentów na obecność biomarkerów grzybiczych (zalecane dwa razy w tygodniu). Badania pojedynczych próbek krwi pobieranych w większych odstępach czasu są niemiarodajne. Wciąż dyskutuje się o użyteczności strategii – jej przeciwnicy wskazują na możliwość pominięcia chorych, u których nie wykrywa się biomarkerów, mimo toczącego się zakażenia (okno diagnostyczne powodujące wyniki fałszywie ujemne).
- Terapia celowana – stosowana przy rozpoznaniu potwierdzonego zakażenia grzybiczego; umożliwia podanie leków zgodnych z profilem wrażliwości wykrytego drobnoustroju (antybiogram). Jeżeli izolowany grzyb jest wrażliwy na amfoterycynę B zastosowanie jej formy lipidowej może zmniejszyć ryzyko potencjalnych powikłań, szczególnie u pacjentów z występującym wcześniej upośledzeniem funkcji nerek lub zagrożonych jego rozwojem albo u pacjentów przyjmujących inne leki nefrotoksyczne.
- Terapia ratunkowa – stosowana u chorych ze znacznie zaawansowaną grzybicą, gdy standardowa terapia nie daje zadowalających efektów. Polega na podaniu leków przeciwgrzybiczych w niestandardowych dawkach lub skojarzeniach. Istotną składową takich połączeń jest amfoterycyna B, preferowane są formy lipidowe. Najczęściej ten schemat postępowania ma zastosowanie w inwazyjnej aspergillozie<sup>[8]</sup>.

W przypadku odpornej na standardowe leczenie infekcji, przy występującej nadwrażliwości pacjenta na inne grupy leków przeciwgrzybiczych albo stosowaniu przez niego leków wykluczających ich zastosowanie, amfoterycyna B, a szczególnie jej formy lipidowe pozostają skuteczną alternatywą i należy o nich pamiętać, rozpatrując swój arsenał do walki z zakażeniem grzybiczym.

Postacie lipidowe amfoterycyny B są również skuteczne w leczeniu rzadziej występujących zakażeń grzybiczych, ta-

kich jak kokcydiodomykoza, kryptokokoza (zarówno postać ograniczona, jak i rozsiana, która najczęściej występuje u pacjentów zakażonych wirusem HIV), blastomykoza oraz zygomykozy<sup>[9,10,11,12,13]</sup>.

Rozważając temat inwazyjnych zakażeń grzybiczych, zwłaszcza dotyczących układu oddechowego, nie można pominąć zjawiska PIRIS (Pulmonary Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). Zespół ten jest charakterystyczny dla pacjentów z AIDS i pojawia się w okresie rekonstrukcji limfocytów T CD4+. Podobny zespół wystąpić może również w trakcie leczenia infekcji grzybiczej u pacjentów z obniżoną liczbą komórek odpornościowych, w trakcie odnowy hematologicznej (np. po przeszczepie szpiku lub chemioterapii). Pogorszenie się stanu klinicznego u takich pacjentów nie musi koniecznie oznaczać niepowodzenia leczenia, a może być oznaką nadmiernej odpowiedzi immunologicznej organizmu pacjenta. Charakterystyczne cechy zespołu PIRIS obejmują:

- ❑ nawrót lub pogorszenie klinicznych i radiologicznych zmian w przebiegu prawidłowo leczonej zapalnej infekcji płucnej (grzybiczej);
- ❑ częściowy związek z odnową granulocytów oraz odnową limfocytów T (NK);
- ❑ brak nowych zmian pozapłucnych;
- ❑ ponad 50% zmniejszenie parametrów infekcji grzybiczej (D-glukan, galaktomannan, PCR ilościowy) bez modyfikacji leczenia;
- ❑ ustąpienie zmian po wprowadzeniu leków steroidowych do 2 mgkg<sup>-1</sup> na dobę bez modyfikacji leczenia przeciwdrobnoustrojowego<sup>[14,15]</sup>.

## Podsumowanie

Podsumowując, infekcje grzybicze, zwłaszcza inwazyjne, stanowią istotny problem współczesnej medycyny, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością. Niecharakterystyczny przebieg, trudności diagnostyczne i duża śmiertelność powodują, że leczenie pacjentów z zakażeniem grzybiczym jest niełatwe i kosztowne. Nowoczesne podejście do terapii, łączące ze sobą najnowsze metody diagnostyki laboratoryjnej, uważną i często powtarzaną ocenę stanu pacjenta pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia. Ważną rolę pełnią również leki przeciugrzybicze, a wśród nich postacie lipidowe amfoterycyny B, które dzięki innowacyjnej formule o zmniejszonej toksyczności i dobrej skuteczności grzybobójczej i grzybostatycznej są właściwym rozwiązaniem dla wielu pacjentów – między innymi w inwazyjnych zakażeniach grzybami pleśniowymi, ciężkiej inwazyjnej kan-

dydozie oraz zawsze przy braku skuteczności pozostałych leków, nadwrażliwości pacjenta na leki z innych grup i we wszystkich przypadkach, w jakich wskazane jest zastosowanie amfoterycyny B, ale użycie leku wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem uszkodzenia nerek.

## Piśmiennictwo:

1. Dzierżanowska D.: Terapia wyprzedzająca i empiryczna inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Profilaktyka. Zakażenia* 2008; 2: 54-61.
2. Pappas P., Kauffman C.: Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Treatment Guidelines for Candidiasis. CID* 2009; 48 (1 March).
3. Alvarez-Lerma F., et al.: Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. 2013.
4. Nawrot U.: Aktualne problemy diagnostyki i terapii grzybic systemowych. *Zakażenia* 2011; 4: 55-62.
5. Cristóbal L., et al.: Usefulness of the „Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine* 37.5 2009; 1624-1633.
6. Gierek D., et al.: Severe fungal infections in intensive therapy. *Anesth Intensive Ther* 42.4 2009; 179-183.
7. Cebulski W.: Zakażenia grzybicze w chirurgii jamy brzusznej. *Zakażenia* 2006; 1: 62-66.
8. Walsh T., et al.: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 46.3 2008; 327-360.
9. Ullmann, A. J., et al.: ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection*; 18: 1-8.
10. Perfect J. R., et al.: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 50.3 2010; 291-322.
11. Galgani J. N., et al.: Coccidioidomycosis. *Clinical Infectious Diseases* 41.9 2005; 1217-1223.
12. Chapman S. W., et al.: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 46.12 2008; 1801-1812.
13. Abelcet – Charakterystyka produktu leczniczego.
14. Singh N., Perfect J. R.: Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *The Lancet Infectious Diseases* 7.6 2007; 395-401.
15. Kalwak K.: Treatment of Systemic Fungal Infections on The Basis of Proceedings From Icaac 2007. *Zakażenia* 2008; 1: 60-64.