



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Akademii Medycznej w Warszawie

Biul. Wydz. Farm. AMW, 2007, 1, 1-12
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

PRZEGLĄD PREPARATÓW NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROÓB GRZYBICZYCH

Marta Szymańska, Andrzej Baranowski*, Dariusz Płachta

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

*autor korespondujący, tel./faks (4822) 5720 699, e-mail: andrzej@apotex.ikp.pl

Otrzymany 29.11.2006; zaakceptowany 3.01.2007; zamieszczony 28.03.2007

STRESZCZENIE

Skuteczne leczenie grzybic zależy od właściwego doboru odpowiednich preparatów przeciwgrzybiczych. Do leczenia wprowadzono kilkadziesiąt produktów leczniczych, różniących się budową chemiczną i mechanizmem działania. Skuteczność dotychczas stosowanych preparatów jest ograniczona ze względu na rozwój lekooporności grzybów, toksyczność związków i interakcje z innymi lekami oraz koszt leczenia. Wciąż trwają poszukiwania skuteczniejszych i bezpieczniejszych preparatów.

SŁOWA KLUCZOWE: leki przeciwgrzybicze, grzybice

ABSTRACT

A REVIEW OF THE MOST OFTEN USED MEDICINES IN THE TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS

Effective treatment of fungal infections depends on a proper selection of the antifungal agents. A number of medicines have been recently introduced into antifungal therapy differing by the chemical structure and mechanism of action. Antifungal resistance, toxicity, drug interactions and expenses limit current treatment strategies. The search for novel, more effective and less toxic antifungal drugs is in progress.

KEYWORDS: antifungal drugs, fungal infections

I. Wprowadzenie

W ostatnich latach obserwujemy coraz więcej przypadków nie tylko infekcji bakteryjnych, wirusowych, ale także grzybiczych, które występują samodzielnie bądź towarzyszą tym pierwszym. Grzybice są chorobami zakaźnymi wywoływanymi przez grzyby chorobotwórcze. Najczęściej spotykanym patogenem w ustroju człowieka jest *Candida albicans*, który wywołuje tzw. kandydozę (drożdżycę) skóry gładkiej i błon śluzowych, a także narządów wewnętrznych, ośrodkowego układu nerwowego i węzłów chłonnych. Bardzo często powoduje grzybice sromowo-pochwowe. Kandydozę wywołują też inne grzyby drożdżopodobne takie jak: *Candida tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii*, *Trichosporon spp.*, *Cryptococcus spp.* Szczególnie groźny jest *Cryptococcus neoformans*, który wywołuje kryptokokozę narządów wewnętrznych i skóry. U osób ze zmniejszoną odpornością może wywołać zapalenie opon mózgowych i mózgu. Do innych patogenów zaliczamy grzyby strzępkowe z rodzajów: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, wywołujące mukormikozy. Niebezpieczna jest postać nosowo-oczodołowo-mózgowa ze względu na dużą inwazyjność grzybów i wysoką śmiertelność wśród chorych. Poza wymienionymi patogenami, przyczyną infekcji układu oddechowego, przetyku, żołądka lub jelit są kropidlaki, np.: *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. oryzae*. Ponadto, grzyby te wytwarzają rakotwórcze toksyny. Inne grzyby, tzw. skórne, czyli *Der-*

matophyta z rodzajów: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epi-dermophyton*, wywołują grzybice skóry, paznokci i włosów [1].

Ze względów praktycznych wyróżnia się dwie grupy grzybic:

- Grzybice powierzchniowe. Występują najczęściej, głównie na skórze nieowłosionej i owłosionej, paznokciach i błonach śluzowych. U pacjenta powodują dyskomfort wynikający z nieestetycznego wyglądu, a czasem bólu w okolicach miejsc zmienionych chorobowo, jak również ze świadomości ryzyka zakażenia osób z najbliższego otoczenia.
- Grzybice głębokie (układowe, uogólnione). Występują rzadziej, ale wywołują cięższe dolegliwości, mogą nawet doprowadzić do śmierci pacjenta [2].

U wielu osób występują grzybice narządów wewnętrznych, często w formie utajonej. Objawy zakażeń: długotrwałe zmęczenie, osłabienie, zaburzenie koncentracji, biegunka, zaparcie, wzdęcie, zmiany na skórze, ból stawów, inne infekcje. Są to objawy niespecyficzne i dlatego zwykle nie są właściwie rozpoznawane przez pacjenta lub lekarza. Organizm człowieka jest zagrożony i podatny na zakażenia grzybicze wtedy, gdy jego system odpornościowy jest osłabiony lub występują inne czynniki zwiększające ryzyko infekcji. Do czynników nasilających ryzyko wystąpienia grzybicy [3] zaliczamy:

- stosowanie antybiotyków, szczególnie tych o szerokim zakresie działania,
- stosowanie kortykosteroidów, cytostatyków lub preparatów immunosupresyjnych,
- stosowanie chemicznych środków antykoncepcyjnych,
- zaburzenia odporności u pacjentów:
 - z cukrzycą, która osłabia system immunologiczny,
 - z chorobami nowotworowymi,
 - z zaburzeniami immunologicznymi, np. u chorych na AIDS,
 - z chorobami przewlekłymi, np.: astmą, schorzeniami reumatologicznymi, wymagającymi długotrwałego stosowania leków, które mogą mieć niekorzystne działanie na system immunologiczny,
 - w podeszłym wieku, gdyż u osób, które przekroczyły 50. rok życia paznokcie rosną wolniej, a system odpornościowy ulega osłabieniu,
 - przeżywających silny, długotrwały stres,
- rozpylanie niektórych antybiotyków, np. streptomycyny lub tetracykliny na sady owocowe,
- dodawanie antybiotyków do pasz zwierząt hodowlanych, jako stymulatorów wzrostu,
- zanieczyszczenie środowiska środkami grzybobójczymi, które zwiększają oporność grzybów,
- wady ortopedyczne stóp powodujące przykurcz palców,
- noszenie nieodpowiedniego obuwia [4].

Źródłem zakażeń grzybiczych są osoby chore, zwierzęta, a także gleba lub zainfekowane przedmioty.

Aby zapobiec infekcji należy przestrzegać zasad higieny osobistej, a więc nie należy nosić cudzego obuwia ani używać wspólnego ręcznika, grzebienia do włosów, itd. Należy zachować ostrożność podczas korzystania z łaźienki, basenu, pryszniców w miejscach publicznych (grzyby łatwo osadzają się na wilgotnych drewnianych kratkach).

Grzybice występują w całej populacji ludzkiej. Mówi się nawet, że co drugi - trzeci człowiek na świecie jest nosicielem grzybów. Dlatego niezwykle ważne jest uświadomienie społeczeństwu istniejących zagrożeń wynikających z rozprzestrzeniania się infekcji grzybiczych, właściwa profilaktyka oraz skuteczne leczenie zakażeń grzybiczych [5-10].

Niniejszy artykuł ma na celu zapoznanie Czytelnika z najczęściej stosowanymi w ostatnich latach preparatami przeciwgrzybiczymi.

II. Leki przeciwgrzybicze

Skuteczne leczenie grzybic zależy od właściwego doboru odpowiednich preparatów przeciwgrzybiczych. W ostatnich latach do lecznictwa wprowadzono kilkadziesiąt preparatów przeciwgrzybiczych, lecz wiele z nich już wycofano, gdyż powodowały silne działania niepożądane. Zastąpiono je preparatami nowej generacji, a poszukiwania kolejnych wciąż trwają [11, 12].

Aby zrozumieć farmakologię przeciwgrzybiczych produktów leczniczych, niezbędne jest poznanie struktury komórkowej grzybów. Komórki grzybów, podobnie jak komórki ssaków są komórkami eukariotycznymi. To podobieństwo budowy dotyczy również procesów biologicznych zachodzących w komórkach tych organizmów, takich jak replikacja i synteza DNA, synteza RNA i białek. Jest to powodem, że leki przeciwgrzybicze działają nie tylko na komórki grzybów, ale także ludzi. Analogie dotyczące

budowy komórek powodują trudności w opracowaniu selektywnych leków, które hamowałyby rozwój lub zabijały komórki grzybów, a jednocześnie nie wywoływałyby działań niepożądanych u ludzi.

Preparaty przeciwgrzybicze stosowane miejscowo

Grupa chemiczna	Nazwa INN*
Pochodne 2-pirydynonu	Cyclopirox
Antybiotyki polienowe	Amphotericin B
	Natamycin
	Nystatin
	Hachimycin
Alliloaminy	Naftifine
	Amorolfine
Pochodne imidazolu	Tioconazole
	Sertaconazole
	Econazole
	Fenticonazole
	Isoconazole
	Miconazole
	Sulconazole
	Butoconazole
	Clotrimazole
	Flutrimazole
	Croconazole
	Bifonazole
	Oxyconazole
	Ketoconazole
Pochodne triazolu	Terconazole

*Niezastrzeżona nazwa międzynarodowa

Preparaty przeciwgrzybicze stosowane ogólnie

Grupa chemiczna	Nazwa INN
Pochodna fluorouracylu	Flucytozine
Echinokandyny	Capsofungine
	Anidulafungine
	Micafungine
Antybiotyki spiranowe	Griseofulvin
Antybiotyki polienowe	Amphotericin B
Alliloaminy	Terbinafine
Pochodne imidazolu	Miconazole
	Ketoconazole
Pochodne triazolu	Voriconazole
	Fluconazole
	Ravuconazole (trwają badania kliniczne)
	Itraconazole
	Posaconazole (trwają badania kliniczne)

Leki przeciwgrzybicze charakteryzują się różnorodnością budowy oraz mechanizmem działania wobec patogenów. Wśród dużej liczby preparatów przeciwgrzybiczych

występują grupy związków o zbliżonej budowie chemicznej, które wykazują ten sam mechanizm działania na komórkę grzyba. Obecnie stosowane leki przeciwgrzybicze można podzielić na [13]:

1. zaburzające syntezę elementów strukturalnych ściany komórkowej,
2. hamujące syntezę kwasów nukleinowych,
3. hamujące syntezę białek,
4. wykazujące złożony mechanizm działania,
5. zaburzające syntezę elementów strukturalnych błony komórkowej.

1. Preparaty zaburzające syntezę elementów strukturalnych ściany komórkowej

Ściana komórkowa grzyba tworzy swego rodzaju pancerz, który pełni funkcje ochronne. W jej skład wchodzi, w zależności od gatunku grzyba: chityna, glukany, mannany, białka i lipidy. W wyniku uszkodzenia ściany komórkowej może dojść do lizy komórki grzyba. Przypuszcza się, że ta część komórki grzyba jest idealnym miejscem działania leków przeciwgrzybiczych, które hamują aktywność lub syntezę poszczególnych składników ściany komórkowej i prowadzą do jej osłabienia i zwiększenia wrażliwości na ciśnienie osmotyczne. Ściana komórkowa jest doskonałym miejscem działania leków przeciwgrzybiczych ze względu na jej specyficzność - nie występuje w komórkach ludzkich [1].

Obecnie stosuje się następujące preparaty o tym kierunku działania:

- Inhibitory syntezy chityny
 - Polioksyna
 - Nikko-Mycyna
 - Allosamidyna
- Inhibitory syntetazy mannoпротеinowej
 - Tunikamycyna
- Inhibitory syntetazy glukanowej

Zaletą stosowania leków z grupy inhibitorów syntetazy glukanowej jest mniejsza ilość działań niepożądanych i lepsza tolerancja u pacjentów, niż po podaniu związków polienowych i azoli [1, 13].

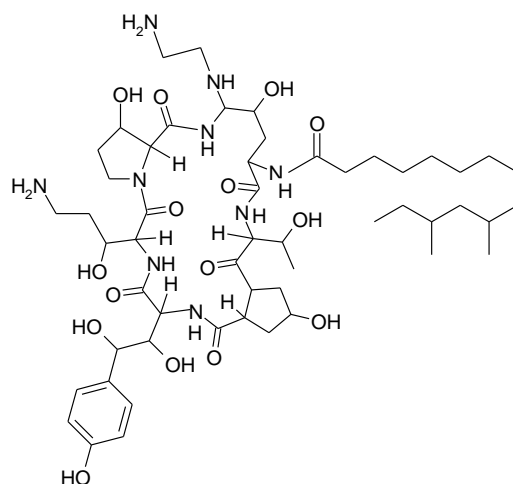
1.1 Echinokandyny

Echinokandyny (*kasprofungina*, *anidulafungina*, *mikafungina*) są zupełnie nową grupą leków, których mechanizm działania jest bardziej wybiórczy. Preparaty te blokują enzymy, które są odpowiedzialne za wbudowywanie glukozy do fibryl, będących składnikami ścian komórkowych grzybów. W wyniku niestabilności osmotycznej dochodzi do śmierci komórki grzyba. Echinokandyny nie działają na struktury ludzkie, dlatego uważa się, że działanie niepożądane tych leków będzie mniejsze. Echinokandyny wykazują szerokie działanie przeciwgrzybicze obejmujące *Candida*, w tym również gatunki odporne na działanie innych leków, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, a także *Pneumocystis carinii*. Nie działają na *Cryptococcus*. Echinokandyny przewidywane są również do stosowania w terapii ogólnej [14-16].

Kasprofungina

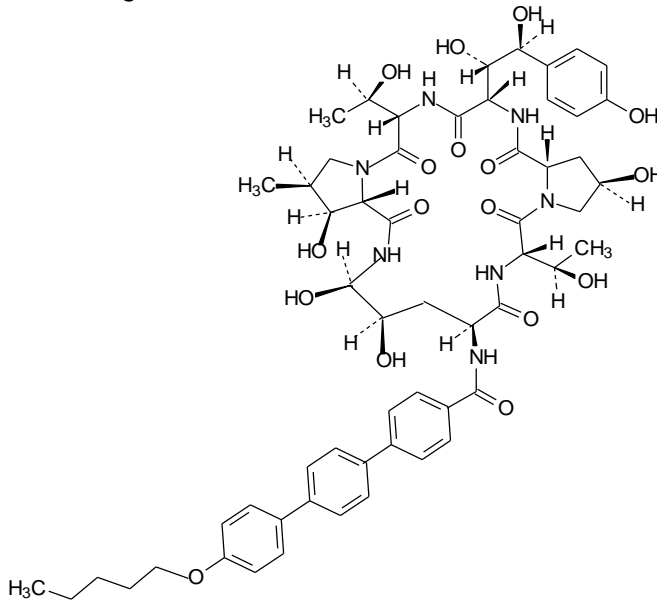
Kasprofungina jest lipopeptydem wytwarzanym w wyniku fermentacji przez *Glarea lozoyensis*. Preparat hamuje syntezę beta-1,3 D-glukanu, który jest składnikiem błony komórkowej grzybów. Prowadzi to do zaburzeń funkcjono-

wania błony komórkowej i do zwiększonej jej przepuszczalności.



Kasprofungina jest skuteczna w leczeniu zakażeń drożdżakowych wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* (nawet przez szczepy *non-albicans*, odporne na leki azolowe) oraz zakażeń pleśniowych grzybami z rodzaju *Aspergillus*, a także w terapii zakażeń *Histoplasma capsulatum* i *Coccidioides immitis*. Kasprofungina nie działa na *Cryptococcus neoformans*. Z uwagi na zakres działania zalecana jest w terapii inwazyjnej aspergilozy (gdy inne leki nie są skuteczne) oraz w ciężkich zakażeniach drożdżakowych (kandydoza uogólniona, zapalenie drożdżakowe jamy ustnej, gardła i przetyku). Kasprofungina nie działa na cytochrom P-450 [17].

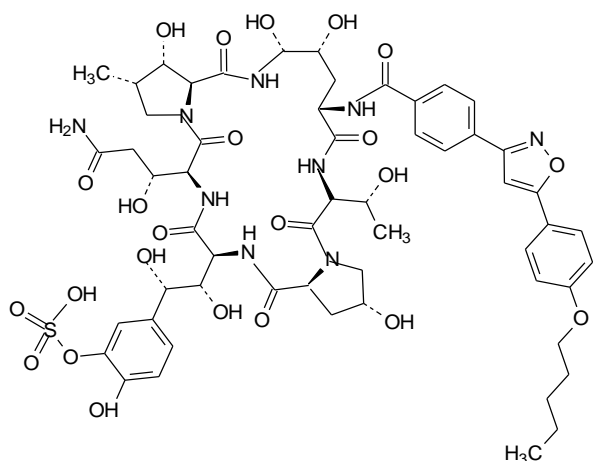
Anidulafungina



Anidulafungina jest przykładem leku z grupy echinokandyn, który daje dobre wyniki w badaniach klinicznych. Bardzo dobre działanie stwierdzono w przypadku inwazyjnej kandydozy wywołanej przez *Candida glabrata*, *C. albicans* oraz *C. parapsilosis* [18].

Mikafungina

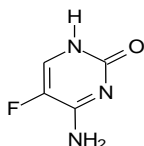
Mikafungina jest ostatnio wprowadzonym do lecznictwa preparatem z tej grupy, mającym wysoką aktywność



przeciwgrzybiczą w stosunku do *Candida sp.*, *Aspergillus sp.* potwierdzoną w badaniach *in vitro*. W porównaniu z amfoterycyną B, mikafungina jest dużo bezpieczniejsza w terapii. Uważa się, że mikafungina może być nową opcją terapeutyczną w przypadku zakażeń drożdżakowych przetyku u chorych na AIDS [19].

2. Preparaty hamujące syntezę kwasów nukleinowych

Flucytozyna (4-Amino-5-fluoropyrimidyn-2(1H)-on)

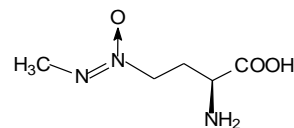


Do niedawna poszukując preparatów hamujących syntezę kwasów nukleinowych napotymano na poważne trudności, ponieważ przebieg syntezy kwasów nukleinowych w komórkach grzybów i u ludzi jest bardzo podobny. Dzięki rozwojowi biologii molekularnej odkryto istotne różnice w strukturach komórkowych grzybów i ludzi, co niewątpliwie wpłynęło na przyspieszenie prac poszukiwawczych nowych leków syntetycznych z tej grupy. Obecnie w lecznictwie stosuje się tylko jeden lek o takim mechanizmie działania - jest to flucytozyna (5-fluorocytozyna) [2]. Substancja ulega deaminacji do 5-fluorouracylu, który wbudowuje się do RNA komórki grzyba, uniemożliwiając w ten sposób prawidłową syntezę białek. Zakres działania flucytozyny jest wąski i dotyczy drożdżaków. Zaletą tego leku jest mała toksyczność, natomiast wadą jest szybko występująca oporność grzybów. Jako związek nasilający działanie flucytozyny stosowany był levorin (lewofoliat wapnia), lecz został wycofany z leczenia grzybic ze względu na dużą toksyczność [13, 20, 21].

3. Leki hamujące syntezę białek

Niektóre antybiotyki hamują syntezę białek niezbędnych do funkcjonowania komórki, np. azoksybacylina. Substancja hamuje syntezę aminokwasów zawierających siarkę [13].

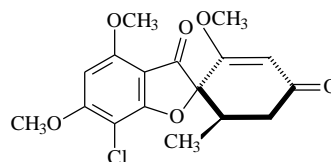
Azoksybacylina (Kwas 2-amino-4-(metylo-NNO-azoksy)butanowy)



Obecnie znajduje się w stadium badań i jeszcze nie jest stosowany w lecznictwie.

4. Leki o złożonym mechanizmie działania

Gryzeofulwina ((2S,4R)-7-Chloro-2',4,6-trimetoksy-4'-metylospiro[benzofurano-2(3H), 3'-cykloheksen]-3,6'-dion)

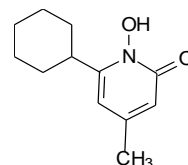


Gryzeofulwina jest przedstawicielem antybiotyków spiranowych. Posiada układ gryzanu, czyli układ chemiczny, w którym cząsteczki benzofuranu i cykloheksenu są połączone wspólnym atomem węgla, stanowiącym centrum asymetrii. Drugi atom chiralny występuje w położeniu 6'. Farmakologicznie czynnym związkiem jest izomer optyczny o konfiguracji 1'S, 6'R. Gryzeofulwina wykazuje wąski zakres działania ograniczający jej stosowanie w zakażeniach dermatofitami. Działa w zakażeniach wywołanych przez: *Microsporum sp.*, *Trichophyton sp.*, *Epidermophyton sp.* w dwojaki sposób:

- Hamuje syntezę chityny, co skutkuje uszkodzeniem ściany komórkowej grzyba.
- Hamuje syntezę RNA i zaburza syntezę białek w komórkach grzyba.

Nie działa na drożdżaki i grzyby drożdżakopodobne. Gryzeofulwina po podaniu doustnym odkłada się w nowo tworzonej keratynie i powoli przenika z głębszych warstw skóry, dzięki czemu jej działanie terapeutyczne może utrzymywać się przez kilka miesięcy. Zrogowaciałe zakażone warstwy skóry muszą zostać złuszczone, dlatego proces zdrowienia jest powolny. Wadą gryzeofulwiny jest zatem konieczność jej długotrwałego stosowania i bardzo powolne wydalanie substancji z organizmu [2, 22].

Cyklopiroks (6-Cykloheksylo-1-hydroksy-4-metylo-(1H)pyridyn-2-on)

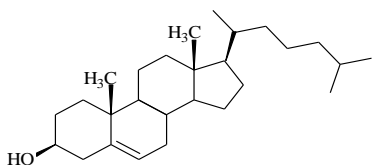


Cyklopiroks wykazuje działanie grzybobójcze wobec drożdżaków (*Candida albicans*, *Malassezia furfur*) i dermatofitów (*Trichophyton rubrum* i *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*). Wywiera także działanie przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Zastosowany na skórę łatwo przenika przez warstwę rogową naskórka do skóry właściwej, osiągając w niej stężenie terapeutyczne. Stosowany jest w grzybicach skóry gładkiej i owłosionej (lek I rzutu w kandydozie skóry, łupieżu pstry, grzybicy tułowia, goleni, pachwin i stóp, wywołanych przez wrażliwe dermatofity oraz lek II rzutu w grzybicy paznokci) [23, 24].

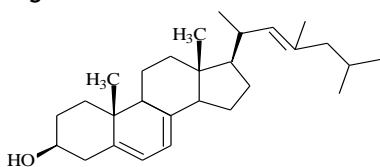
5. Preparaty zaburzające syntezę elementów strukturalnych błony komórkowej

Błonę komórkową cechuje tzw. półprzepuszczalność, dzięki czemu spełnia ona funkcję kontrolną przy przenikaniu składników do komórek. Stosując preparaty z tej grupy wykorzystuje się różnice w strukturach białkowo-lipidowych błony komórkowej grzyba i gospodarza. Szczególnie ważne są tu związki steroidowe, które stanowią aż 25% błony komórkowej. Dominującym związkiem steroidowym w błonie komórkowej u ludzi jest cholesterol, natomiast w błonie komórkowej grzybów jest nim ergosterol.

Cholesterol



Ergosterol



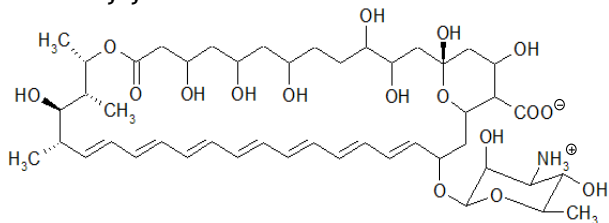
Ta istotna różnica pozwala wprowadzać do lecznictwa specyficznie działające preparaty grzybobójcze lub grzybostatyczne, które są stosunkowo bezpieczne dla ludzi. Wśród leków działających w błonie komórkowej grzybów wyróżniamy trzy grupy produktów leczniczych [13]. Są to:

5.1 Antybiotyki polienowe (makrolidy polienowe)

Antybiotyki polienowe zbudowane są z makrocyklicznego pierścienia laktonowego, zawierającego w cząsteczce od 4 do 7 sprzężonych wiązań podwójnych. Pierścień laktonowy pełniący rolę aglikonu jest połączony glikozydowo z aminosacharydem. Ze względu na budowę chemiczną, antybiotyki polienowe są wrażliwe na światło i łatwo ulegają utlenieniu.

Mechanizm działania antybiotyków polienowych polega na tworzeniu kompleksów ze sterolami występującymi w błonie komórkowej grzyba. Kompleksy takie kumulują się w błonie komórkowej grzyba zwiększając jej przepuszczalność, co w konsekwencji prowadzi do obumierania komórki grzyba [20].

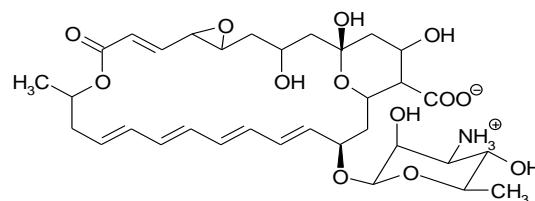
Amfoterycyna B



Ten antybiotyk jest stosowany w zagrażających życiu infekcjach wywołanych przez: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus fumigatus*. Działanie amfoterycyny B polega na wiązaniu ergosterolu, co skutkuje powstawaniem porów w błonie komórkowej grzybów i zwiększa jej przepuszczalność, a następnie wywołuje lizę komórek. Amfoterycyna B pobudza komórki człowieka do uwal-

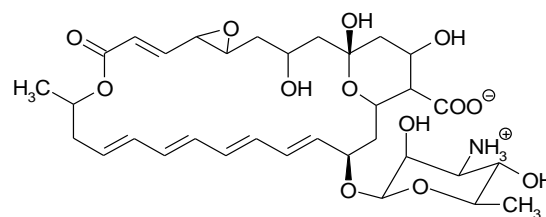
niania cytokinin, co wywołuje działania niepożądane: gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, ból mięśni i stawów, ból głowy. Preparat podawany w dużych dawkach wiąże cholesterol [25, 26].

Natamycyna



Natamycyna działa w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp*, *Fusarium spp*, *Trichomonas vaginalis*. Jest stosowana miejscowo w drożdżycach, grzybicach skóry i paznokci oraz zapaleniu rogówki, a także w rzęsistkowicy pochwy [27].

Nystatyna

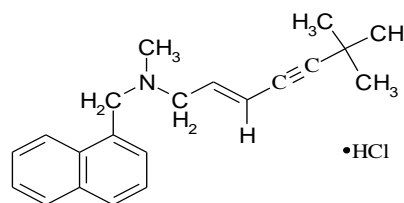


Nystatyna działa w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp.*, zwłaszcza kandydozie jamy ustnej, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, skóry, gałek ocznych, paznokci. Jest także stosowana w profilaktyce zakażeń grzybiczych po leczeniu antybiotykami o szerokim zakresie działania oraz u chorych z nowotworami złośliwymi, białaczką, przygotowywanych do zabiegów operacyjnych. Nystatyna nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego, ani przeciwprzotniakowego. Stosuje się ją głównie na skórę i błony śluzowe. Nystatyna nie wchłania się z przewodu pokarmowego [28, 29].

Innymi antybiotykami z tej grupy są: trichomycyna (hachimycyna), stosowana ogólnie i miejscowo w drożdżycach, rzęsistkowicy, a także w grzybicach skóry wywołanych przez *Trichophyton spp.* (grzyby strzygące) [30], oraz pecilocyna, stosowana wyłącznie miejscowo [31].

5.2 Alliloaminy

Terbinafina (N-[(E)-6,6-Dimetylohept-2-en-4-ynylo]-N-metylo-(1-naftylometylo)amina)

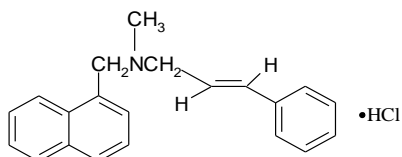


Mechanizm przeciwgrzybiczego działania terbinafiny nie został w pełni ustalony. Wiadomo, że wybiórczo hamuje biosyntezę steroli w błonie komórkowej grzybów w wyniku hamowania aktywności enzymu - epoksydazy skwalenowej. Wywołuje niedobór ergosterolu i gromadzenie się skwalenu (który jest substratem dla tego enzymu) w komórce, co powoduje śmierć komórki grzyba. Działanie

epoksydazy skwalenowej nie ma związku z aktywnością cytochromu P-450.

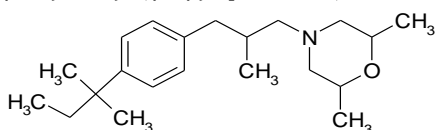
Terbinafina działa w zakażeniach wywołanych przez: *Trychophyton mentagrophytes*, *Trychophyton rubrum*, *Trychophyton verrucosum*, *Trychophyton violaceum*. Jest stosowana doustnie w zakażeniach grzybiczych skóry i paznokci. W badaniach *in vitro* działa też na *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Scopulariopsis brevicaulis* [32, 33].

Naftyfina (Chlorowodorek (*E*)-*N*-cynamylo-*N*-metylo-(1-naftylmetylo)aminy)



Działa na dermatofity (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), grzyby pleśniowe (*Aspergillus spp.*), drożdżaki (*Candida spp.*, *Pityriasis versicolor*), *Sporothrix schenckii*. Wykazuje także działanie przeciwbakteryjne wobec niektórych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz działanie przeciwzapalne, prowadzące do szybkiego ustąpienia świądu. Naftyfina jest stosowana w grzybicy skóry gładkiej, pachwin, dłoni, stóp (także z towarzyszącym stanem zapalnym), kandydozie skóry i łupieżu pstrym [34].

Amorolfina ((±)-*cis*-2,6-Dimetylo-4-[2-metylo-3-(*p*-*tert*-pentylofenylo)propylo]morfolina)



Amorolfina działa w zakażeniach wywołanych przez *Dermatophytes*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*. Stosowana jest wyłącznie miejscowo w grzybicy i drożdżycy skóry oraz w grzybicy paznokci. Mechanizm działania polega na hamowaniu reakcji redukcji w położeniu δ -14 i izomeryzacji w położeniach δ -7 i 8 sterolu. Wywołuje to zmniejszenie stężenia ergosterolu i kumulację igrasterolu w błonie komórkowej grzyba, która ulega uszkodzeniu [35].

5.3 Azole

Obecnie uważa się, że najskuteczniejszymi syntetycznymi lekami przeciwgrzybiczymi są azole. Podobnie jak inne substancje lecznicze z grupy zaburzających syntezę elementów błony komórkowej grzyba, hamują syntezę ergosterolu.

Azole hamują izoenzym 14- α -demetylazę cytochromu P-450. Atom azotu cząsteczki azolu wiąże się z żelazem hemu cytochromu P-450 hamując podczas komórkowej syntezy ergosterolu demetylację w położeniu 14 sterolu. W ten sposób ulega zmniejszeniu zawartość ergosterolu w błonie komórkowej grzyba oraz dochodzi do kumulacji toksycznego produktu pośredniego, który zawiera grupę metylową w położeniu 14. Następstwem są zaburzenia czynności błony komórkowej i zahamowanie wzrostu komórek grzybów. Komórki grzybów wolniej się namnażają i stają się bardziej podatne na fagocytozę. Wadą azoli jest hamowanie aktywności innych enzymów cytochromu P-450,

uczestniczących w syntezie hormonów w organizmie człowieka oraz biorących udział w metabolizmie wielu leków, np. przeciwdepresyjnych, statyn, doustnych preparatów antykoncepcyjnych. Po podaniu dużych dawek niektórych pochodnych imidazolu, np. butokonazolu, klotrimazolu, mikonazolu, tiokonazolu czy sulkonazolu, uaktywnia się dodatkowy mechanizm ich działania grzybobójczego. Polega on na bezpośrednim działaniu fizjochemicznym na błonę komórkową, wywołującym reakcję pomiędzy substancją leczniczą i nienasyconymi kwasami tłuszczowymi wchodzącymi w skład błony komórkowej.

Zakres działania azoli jest bardzo szeroki i dotyczy większości grzybów patogennych u ludzi. Ponadto niektóre leki z tej grupy wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwprzotniakowe.

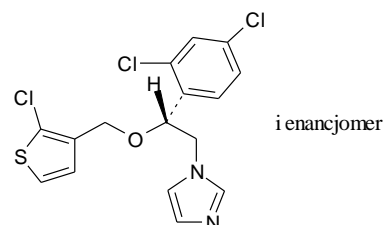
Azole to wspólna nazwa dwóch grup syntetycznych produktów leczniczych, pochodnych imidazolu i triazolu.

Imidazol i triazol różnią się liczbą atomów azotu w pięcioczłonowym heterocyklicznym pierścieniu aromatycznym. W pierścieniu imidazolu występują dwa, a w pierścieniu triazolu trzy atomy azotu. Pochodne imidazolu zawierające w cząsteczce pierścień imidazolu wykazują szeroki zakres działania wobec większości grzybów patogennych u ludzi. Pochodne triazolu charakteryzują się większą selektywnością działania, wykazują niewielki wpływ na biosyntezę hormonów steroidowych u ludzi, lepiej wchłaniają się z przewodu pokarmowego, dobrze przenikają do wielu tkanek i płynu mózgowo-rdzeniowego.

Preparaty triazolu stosowane doustnie uważane są za bezpieczniejsze od pochodnych imidazolu, gdyż wykazują mniej działań niepożądanych. Działania niepożądane triazoli są łagodniejsze [2, 20].

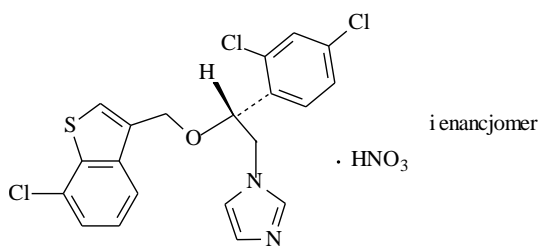
5.3.1 Pochodne imidazolu

Tiokonazol (1-[(2*RS*)-2-[(2-Chlorotiofen-3-ylo)metoksy]-2-(2,4-dichlorofenylo)etylo]-1*H*-imidazol)



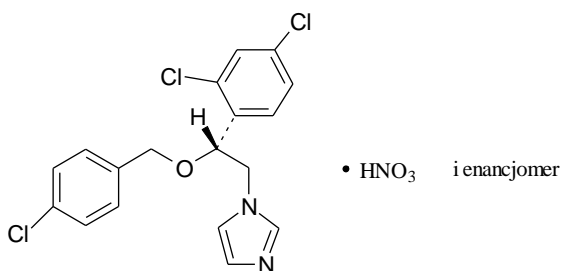
Wykazuje szeroki zakres działania w zakażeniach wywołanych przez: *Dermatophyta*, *Malassezia farfur*, *Candida albicans*. W badaniach *in vitro* wykazano, że działa również na niektóre bakterie Gram-dodatnie. Tiokonazol jest stosowany miejscowo, głównie w skórnych zakażeniach grzybiczych, drożdżycy i rzęsistkowicy pochwy. Maksymalne działanie grzybobójcze tiokonazolu zależy od pH i występuje przy pH równym 7, natomiast jego działanie fungistatyczne nie zależy od pH. Preparaty tiokonazolu mogą być stosowane dopochwowo, gdzie występuje kwaśne środowisko [36, 37].

Sertakonazol (Azotan (*RS*)-1-[2-[(7-Chloro-1-benzotiofen-3-ylo)metoksy]-2-(2,4-dichlorofenylo)etylo]-1*H*-imidazolu)



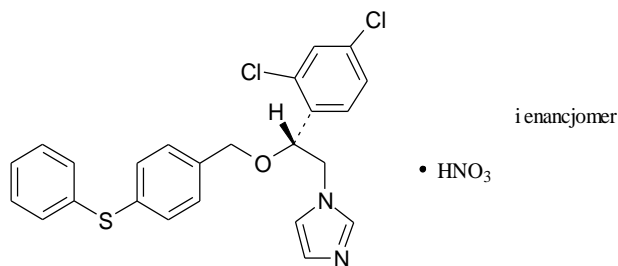
Sertakonazol jest stosowany miejscowo w postaci kremów w grzybicy skóry i przydatków wywołanych przez *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* [38-40].

Ekonazol (Azotan 1-[(2*RS*)-2-[(4-Chlorobenzyl)oksy]-2-(2,4-dichlorofenyl)etylo]-1*H*-imidazolu)



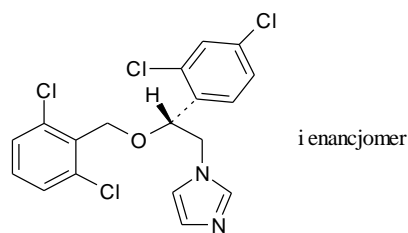
Jest stosowany miejscowo. Wykazuje działanie przeciwgrzybicze podobne do ketokonazolu w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Dermatophytes*, *Actinomyces* oraz grzyby nitkowate. Działa także na niektóre bakterie Gram-dodatnie. Ma zastosowanie w leczeniu grzybiczych zakażeń skóry i błon śluzowych, a także w grzybicy paznokci [41, 42].

Fentikonazol (Azotan 1-[(2*RS*)-2-(2,4-Dichlorofenyl)-2-[[4-(fenylotio)benzyl]oksy]etylo]-1*H*-imidazolu)



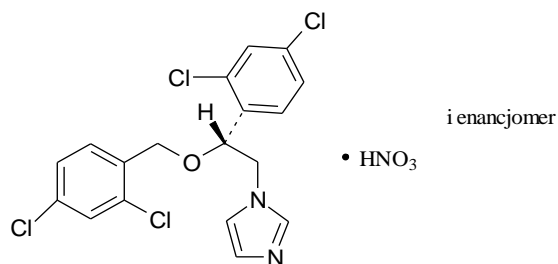
Działa w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp.*, *Dermatophytes* oraz niektóre bakterie Gram-dodatnie. Jest podawany miejscowo w drożdżycowych zapaleniach sromu i pochwy. Obecnie nie jest szeroko stosowany w lecznictwie, gdyż wykazuje podobne działanie do innych powszechnie stosowanych leków, jak klotrimazol, ekonazol, mikonazol, bifonazol, naftyfina, a jest od tych leków droższy. W niektórych badaniach wykazano, że fentikonazol może być skuteczniejszy od klotrimazolu czy mikonazolu, ponieważ w porównaniu z tymi substancjami działa szybciej [43, 44].

Izokonazol (1-[(2*RS*)-2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oksy]-2-(2,4-dichlorofenyl)etylo]-1*H*-imidazolu)



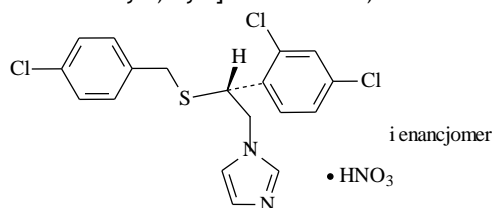
Jest stosowany miejscowo w grzybicach pochwy oraz w grzybicach skóry. Wykazuje szeroki zakres działania w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp.*, *Dermatophytes*, *Malassezia furfur* oraz niektóre bakterie Gram-dodatnie. Izokonazol jest jednym z najbardziej skutecznych leków w zakażeniach wywołanych przez *Candida albicans* [45, 46].

Mikonazol (Azotan 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-Dichlorobenzyl)oksy]-2-(2,4-dichlorofenyl)etylo]-1*H*-imidazolu)



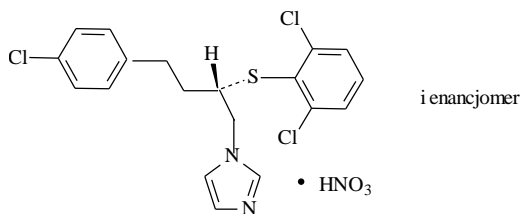
Wykazuje działanie przeciwgrzybicze podobne do ketokonazolu. Jest stosowany w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii* oraz niektóre bakterie Gram-dodatnie. Mikonazol jest stosowany miejscowo i ogólnie w drożdżycach, grzybicach skóry oraz w łupieżu. Aplikowany dożylnie jako lek drugiego rzutu oraz doustnie w grzybicach o łagodnym przebiegu. Mikonazol, podobnie jak ketokonazol lub klotrimazol może być podawany w maściach lub kremach jednocześnie z hydrokortyzonem w łojotokowym zapaleniu skóry lub w trądziku pospolitym [47, 48].

Sulkonazol (Azotan (2*RS*)-1-[2-(4-Chlorobenzylotio)-2-(2,4-dichlorofenyl)etylo]-1*H*-imidazolu)



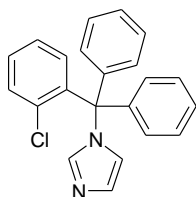
Jest stosowany miejscowo w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Dermatophytes*, *Candida spp.*, *Malassezia furfur*. W badaniach klinicznych wykazano, że jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania jest podobne do innych miejscowo stosowanych pochodnych imidazolu. Rzadziej od innych preparatów imidazolu wykazuje drażniące działanie na skórę i błony śluzowe [50].

Butokonazol (Azotan (2*RS*)-1-[4-(4-Chlorofenyl)-2-(2,6-dichlorofenylotio)butyl]-1*H*-imidazolu)



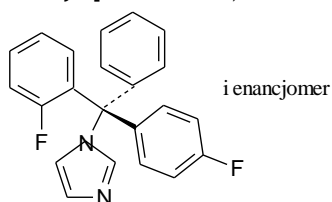
Jest stosowany miejscowo w drożdżach sromu i pochwy. Działa przeciwgrzybiczo podobnie do ketokonazolu [51, 52].

Klotrimazol (1-[(2-Chlorofenyl)difenylometylo]-1*H*-imidazol)



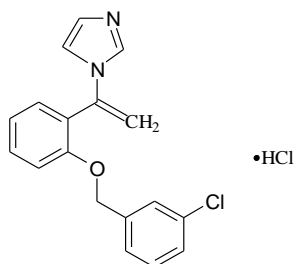
Jest stosowany miejscowo podobnie jak ketokonazol w leczeniu grzybic skóry i łupieżu. Preparaty złożone zawierające klotrimazol i hydrokortyzon stosowane są w łojotokowym zapaleniu skóry. Klotrimazol stosowany jest w rzęsistkowicy, gdy inne leki zwykle stosowane w tym przypadku są przeciwwskazane. Obecnie prowadzone są badania nad doustnym zastosowaniem klotrimazolu w chorobie sierpowatej [53-55].

Flutrimazol ((*RS*)-1-[(2-Fluorofenyl)(4-fluorofenyl)fenylometylo]-1*H*-imidazol)



Preparat jest przeznaczony do miejscowego leczenia grzybicy powierzchniowej skóry nieowłosionej (grzybica stóp, pachwin, kończyn, tułowia, twarzy) oraz grzybicy skóry owłosionej, spowodowanej przez grzyby z rodzaju *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*), *Microsporium* (*M. canis*, *M. gypseum*) lub *Epidermophyton floccosum*; zakażeń drożdżakowych skóry, wywołanych przez *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*); łupieżu pstrego, wywołanego przez *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) [56, 57].

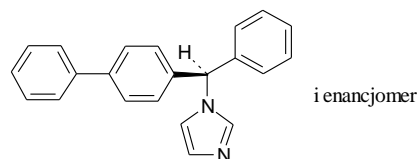
Krokonazol (Chlorowodorek 1-(1-{2-[(3-chlorobenzyl)oksy]fenyl}winylo)-1*H*-imidazolu)



Krokonazol wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego oraz w zakażeniach niektórymi bakteriami Gram-dodatnimi. Jest stosowany miejscowo w leczeniu

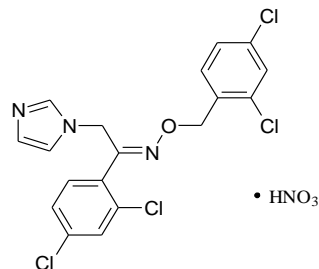
drożdżycy powierzchniowej, dermatofitoz oraz w łupieżu. Po podaniu dużych dawek, krokonazol hamuje syntezę polisacharydów i lipidów w ścianie komórkowej. Po podaniu małych dawek silnie hamuje syntezę ergosterolu [58, 59].

Bifonazol (1-[(*RS*)-(Bifenyl-4-ilo)benzylo]-1*H*-imidazol)



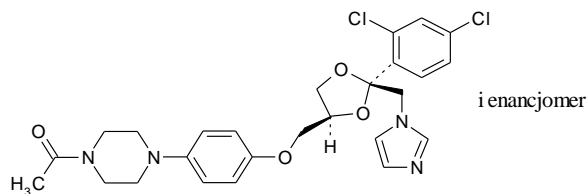
Jest stosowany miejscowo w zakażeniach wywołanych przez *Dermatophytes*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus spp.* oraz niektóre bakterie Gram-dodatnie. Jest mniej aktywny od innych pochodnych imidazolu wobec *Candida spp.* Ma zastosowanie w leczeniu grzybic skóry, paznokci i łupieżu. Bifonazol jest podobny strukturalnie do klotrimazolu, ekonazolu, mikonazolu, ale różni się od tych preparatów brakiem atomu chloru w cząsteczce. Dlatego bifonazol ma bardziej lipofilny charakter [60, 61].

Oksykonazol (Azotan oksymu (*Z*)-*O*-(2,4-dichlorobenzyl)-2',4'-dichloro-2-imidazol-1-iloacetofenonu)



Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania oksykonazolu nie zostały jeszcze w pełni potwierdzone w badaniach klinicznych. W badaniach *in vitro* działa wobec *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur*. W badaniach *in vitro* oksykonazol jest mniej aktywny wobec *Candida albicans* niż butokonazol lub sulkonazol. Oksykonazol działa grzybobójczo. Podany w dużym stężeniu może działać grzybobójczo [62, 63].

Ketokonazol (1-Acetylo-4-[4-[(*2RS,4SR*)-2-(2,4-dichlorofenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ilo)metylo]-1,3-diokso-4-yl]metylo]fenyl]piperazyna)



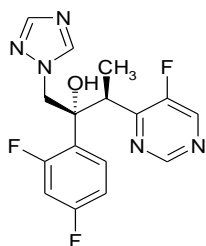
Jest stosowany miejscowo i ogólnie. Wykazuje szeroki zakres działania w zakażeniach wywołanych przez *Blastomyces dermatidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia spp.*, *Microsporium canis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, a także pierwotniaki *Acanthamoeba spp.* oraz niektóre bakterie Gram-dodatnie. Ukazują się doniesienia o opornych na ketokonazol *Candida albicans*. Keto-

konazol jest podawany doustnie w grzybicach powierzchownych skóry, włosów i paznokci wywołanych przez dermatofity i drożdżaki (dermatomikozy, łupież pstry, przewlekłe kandydozy błon śluzowych, drożdżycę jamy ustnej i przewodu pokarmowego, przewlekłe nawracające drożdżycę pochwy - jeśli leczenie miejscowe jest nieskuteczne) i grzybice układowe (kandydoza, histoplazmoza, parakokcydioidomikoza, blastomikoza, kokcydioidomikoza). Ponadto w zapobieganiu zakażeniom grzybiczym u pacjentów ze zmniejszoną odpornością immunologiczną (np. w przebiegu AIDS, chorób nowotworowych).

Ketokonazol jest przykładem leku, którego pewne działania niepożądane wykorzystano w lecznictwie. Lek ten powoduje występowanie zaburzeń hormonalnych wynikających z hamowania syntezy hormonów steroidowych oraz osłabienie odpowiedzi kortyzonu na hormon adrenokortykotropowy, co zastosowano w leczeniu choroby Cushinga. Ketokonazol stosowany długotrwale blokuje syntezę testosteronu, co zostało wykorzystane w leczeniu przedwczesnego rozwoju płciowego oraz u niektórych pacjentów z nowotworem prostaty. Ketokonazol jest lekiem o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego, jednak duża liczba odnotowanych przypadków zapalenia wątroby oraz zaburzeń syntezy testosteronu i 17-estradolu powodują, że jego ogólne stosowanie ograniczono do głębokich zakażeń grzybiczych i powierzchniowych infekcji opornych na inne leczenie [64 - 67].

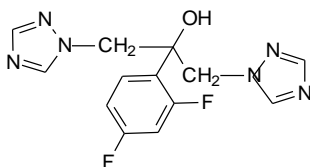
5.3.2 Pochodne triazolu

Worikonazol ((2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenylo)-3-(5-fluoropirymidyn-4-yl)-1-(1,2,4-triazol-1-ilo)-butan-2-ol)



Worikonazol jest stosowany dożylnie lub doustnie w aspergiliozie (grzybicy kropidlakowej), w zakażeniach drożdżycowych opornych na flukonazol oraz w ciężkich zakażeniach wywołanych przez *Scedosporium* i *Fusarium spp.* Opisano występowanie poważnych zaburzeń czynności wątroby, w tym przypadki śmiertelne po podaniu worikonazolu [68, 69]. Lek stosuje się miejscowo w postaci kremów i szamponów w leczeniu grzybic skóry (tułowia, podudzi, rąk i stóp) wywołanych przez dermatofity i drożdżaki, łupieżu pstrego oraz lojotokowego zapalenia skóry.

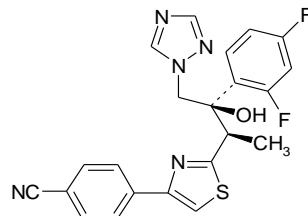
Flukonazol (2-(2,4-Difluorofenylo)-1,3-bis-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol)



Jest stosowany przede wszystkim ogólnie w zakażeniach grzybiczych błon śluzowych i skóry, a także w uogólnionych infekcjach wywołanych przez *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus*

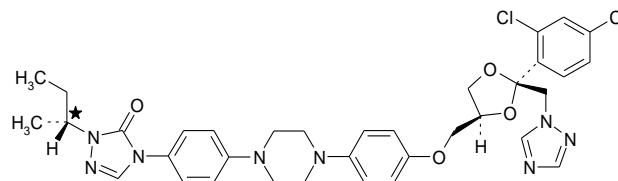
neoformans, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.* w kandydozie błon śluzowych jamy ustnej, gardła, przetyku, dróg moczowych, skóry i błon śluzowych, grzybicy skóry gładkiej, pachwin, stóp, łupieżu pstrego oraz u dzieci w kandydozach układowych i kryptokozie oraz w profilaktyce zakażeń grzybiczych [70-72].

Rawukonazol (4-{2-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-Difluorofenylo)-2-hydroksy-1-metylo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)propylo]-tiazol-4-ilo}benzonitryl)



Rawukonazol strukturalnie przypomina flukonazol i worikonazol. Działa przeciwgrzybiczo w zakażeniach wywołanych przez *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophytes* [73, 74].

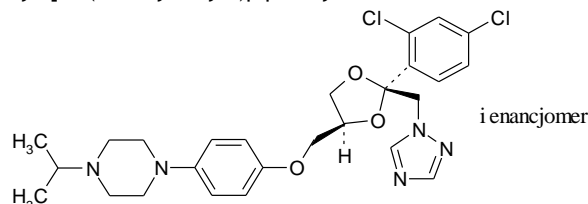
Itrakonazol (4-{4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-Dichlorofenylo)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilometylo)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenylo]piperazyn-1-yl]fenylo]-2-[(1*R*,*S*)-1-metylopropylo]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol)



jego epimer przy at. C[★] i ich enancjomery

Podobnie jak flukonazol, wykazuje szeroki zakres działania przeciwgrzybiczego wobec *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia farfur*, *Histoplasma capsulatum*, *Epidermophyton spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Trichophyton*. Słabo działa na pierwotniaka *Leishmania spp.* Jest stosowany ogólnie w grzybicy pochwy i sromu, łupieżu pстрыm, zakażeniach skóry wywołanych przez dermatofity, grzybicy paznokci wywołanej przez dermatofity lub drożdżaki, grzybiczym zapaleniu rogówki, kandydozie jamy ustnej. Podawany jest też w grzybicach układowych (m.in. aspergiliozie, kandydozie, kryptokozie - także w kryptokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, histoplazmozie, sporotrychozie, parakokcydioidomikozie, blastomikozie) [2, 75-77].

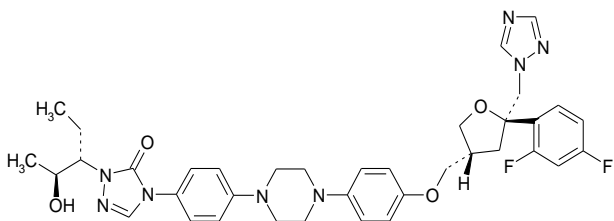
Terkonazol (1-{4-[[2*R*,4*S*)-2-(2,4-Dichlorofenylo)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)metylo]-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenylo}-4-(1-metyloetylo)piperazyna



i enancjomery

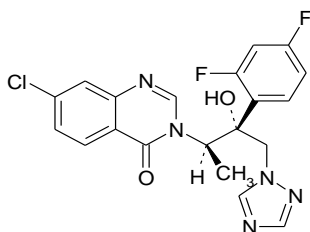
Terkonazol jest stosowany miejscowo w drożdżycach pochwy i sromu wywołanych przez *Candida spp.* [78].

Posakonazol (4-{p-[4-(p-[(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorofenilo)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilometylo)-3-furylo]metoksy]fenilo)-1-piperazylo]fenilo}-1-[(1*S*,2*S*)-1-etylo-2-hydroksypropylo]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on)



Trwają badania kliniczne dotyczące wykorzystania tego związku w leczeniu opornych zakażeń grzybiczych u nieodpornych pacjentów. Bada się możliwość wykorzystania posakonazolu w leczeniu ciężkich infekcji grzybiczych niewrażliwych na inne leki przeciwgrzybicze lub u pacjentów źle tolerujących inne leki przeciwgrzybicze. Posakonazol może okazać się bezpieczniejszy od innych dostępnych leków. W badaniach *in vitro* wykazano, że wykazuje aktywność wobec *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium*, *Histoplasma*, *Zygomycetes*. Posakonazol działa też na *Candida spp.* oporne na flukonazol lub itraconazol, *Aspergillus fumigatus* oporne na itraconazol, worikonazol, amfoterycynę B oraz na *Cryptococcus neoformans* i *Zygomycetes* oporne na lukonazol. Wykazano, że posakonazol jest preparatem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Może być stosowany w zakażeniach grzybiczych zagrażających życiu, u chorych ze zmniejszoną odpornością, np. u pacjentów po przeszczepie narządów lub u pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe. W porównaniu z itraconazolem silniej hamuje demetylację steroli [79-82].

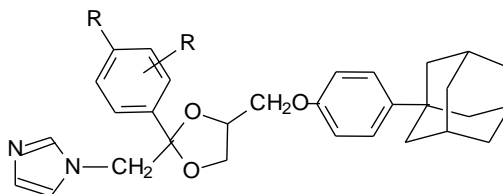
Albakonazol (7-Chloro-3-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorofenilo)-2-hydroksy-1-metylo-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo)propylo]chnazolin-4(3*H*)-on)



Trwają badania albakonazolu, obecnie jest to II faza badań klinicznych. Sprawdzana jest aktywność albakonazolu w leczeniu drożdżycy sromu i pochwy. Albakonazol jest aktywny przeciw zakażeniom wywołanym przez *Candida spp.* opornych na flukonazol, *Cryptococcus neoformans*, grzyby niciowate, *Scedosporium*. W badaniach *in vitro* wykazano, że albakonazol posiada wartość MIC zbliżoną lub wyższą w porównaniu z innymi pochodnymi triazolu. Wykazano też, że albakonazol może być stosowany u osób z neutropenią lub zaburzeniami oporności, podatnych na ciężkie zakażenia grzybicze, które mogą zakończyć się śmiercią pacjenta [83-85].

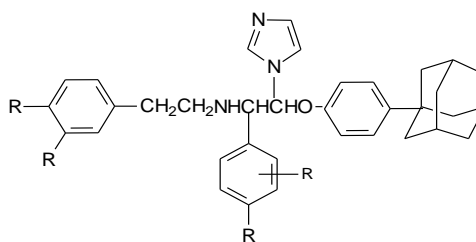
III. Prace własne

Od roku 2005 w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie prowadzone są prace pod kierunkiem prof. dr hab. Doroty Maciejewskiej mające na celu syntezę związków o potencjalnym działaniu przeciwgrzybiczym, przeciwbakteryjnym i przeciwrakowym. Jeden z tematów dotyczy otrzymywania związków z grupy azoli lub analogów ketokonazolu - pierwszego leku z tej grupy stosowanego doustnie. Ketokonazol stanowił strukturalną podstawę do syntezy jego analogów, w których zmieniano podstawniki w pozycji 2 i 4 pierścienia benzenowego oraz w położeniu 4 przy układzie 1,3-dioksolanu, gdzie wprowadzono grupę adamantylofenoksymetylową.



R = Cl, Br, H.

Innym kierunkiem jest synteza pochodnych alkiloaminowych, zawierających układ aromatyczny podstawiony halogenami lub grupami alkoksylowymi i posiadających w swej strukturze pierścień imidazolu.



R = H, Cl, Br, OCH₃.

Metody otrzymywania przedstawionych układów chemicznych są wieloetapowe i o różnym stopniu skomplikowania. Prezentują często oryginalne rozwiązania w zakresie stosowanych metod. Otrzymane związki są badane w Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Warszawie w kierunku założonego działania biologicznego.

BIBLIOGRAFIA

1. Chmielewska L., Krasowska A.: Antybiotyki nie zawsze nasi sprzymierzeńcy. "Aura. Ochrona środowiska"- miesięcznik popularnonaukowy Naczelnej Organizacji Technicznej, Wydawnictwo Czasopism i Książek Technicznych SIGMA-NOT Sp. z o.o. 2001, sierpień, Warszawa.
2. Janiec W., Krupińska J.: Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie V unowocześnione. 2002;1004-1008.
3. Nowicki R.: Farmakoterapia grzybic powierzchniowych: <http://www.vita.csc.pl/farmakoterapia.php>.
4. Kaczmarek J., Bocheńska-Marciniak M.: Grzyby i ich udział w chorobach alergicznych. *Terapia Alergologia*. 2002;119:47-53.
5. Braham C., Ezzine Sebai N., Arrese J.E., et al.: Il y a sports et spores. Le pied, ses mycoses et onychomycoses. *Rev. Med. Liege*. 2001;56(11):773-776.
6. Lacroix C., Baspeyras M., de La Salmoniere P., et al.: Tinea pedis in European marathon runners. *JEADV*. 2002;16:139-142.

7. Hay R.J., Robles W., Midgley G., et al.: Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. *JEADV*. 2001;15:229-233.
8. Rinaldi M.G.: Dermatophytosis: epidemiological and microbiological update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;43(5):120-124.
9. Scheynius A., Johansson C., Buentke E., et al.: Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome and *Malassezia* Int. *Arch. Allergy Immunol.* 2002;127(3):161-169.
10. Lindborg M., Magnusson C.G.M., Zargari A., et al.: Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display technology. *J. Invest. Dermatol.* 1999;113:156-161.
11. Korting H.C., Schaller M.: Neue Entwicklungen in der medizinischen Mykologie. *Hautarzt*. 2001;52:91-97.
12. Adamski Z., Deja M.: Nowości i przyszłość w terapii przeciwgrzybiczej. *Mikol. Lek.* 2005;12(2):115-121.
13. Aoki Y., Yamamoto M., Hosseini-Mazinani S.M., Koshikawa, N. Sugimoto K., Arisawa M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40:127-132.
14. Pfaller M.A., et al.: Comparison of visual and spectrophotometric methods for MIC endpoint determinations by using broth microdilution methods to test five antifungal agents including the new triazole DoSy: *Clin. Mikrobiol.* 1995;533:1094-1097.
15. Pfaller M.A., et al.: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY programme: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999;35:19-25.
16. Marco F., et al.: Activity of Mk-0991 (L-743,872) a new echinocandin compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against bloodstream isolates of *Candida* sp. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1998;32:33-37.
17. Didomenico B.: Novel antifungal drugs. *Curr. Opin. Microb.* 1999;2:509-515.
18. Hryniewicz-Gwóźdź A., Plomer-Niezgoda E., Baran W.: Perspektywy terapii przeciwgrzybiczej. *Mikol. Lek.* 2003;10:207-211.
19. DeWet N., Llanos-Cuentas A., Suleiman J., Baraldi E., Krantz E.F., Della Negra M., Diekmann-Berndt H.: A randomized, double-blind, parallel - group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for treatment of esophagea candidiasis in HIV-positive patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004;15:842-849.
20. Polak A.: Synergism of polyene antibiotics with 5-fluorocytosine. *Chemotherapy*. 1978;24(1):2-16.
21. Vermes A., et al.: Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;46:171-9.
22. Zejc A., Gorczyca M.: *Chemia leków*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie II zmienione. 2002;700-703.
23. Gupta A.K., Skinner A.R.: Ciclopirox for the treatment of superficial fungal infections: a review. *Int. J. Dermatol.* 2003;42(1):3-9.
24. Lee J.H., Lee H.S., Eun H.C., et al: Successful treatment of dandruff with 1.5% ciclopirox olamine shampoo in Korea. *J. Dermatol. Treat.* 2003;14:212-215.
25. Sterling T.R., Gasser R.A. Jr , Ziegler A.: Emergence of resistance to amphotericin B during therapy for candida glabrata infection in an immunocompetent host. *Clin. Infect. Dis.* 1996;23:187-188.
26. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:764-771.
27. Prajna N.V., Nirmalan P.K., Mahalakshmi R., Lalitha P., Srinivasan M.: Concurrent use of 5% natamycin and 2% econazole for the management of fungal keratitis. *Aravind Medical Research Foundation, Aravind Eye Care System, Madurai, India. Cornea.* 2004; 23(8):793-6.
28. Millns B., Martin M.V.: Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidosis. *Br. Dent. J.* 1996;181:209-11.
29. Götzsche P.C., Johansen H.K.: Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. Available in *The Cochrane Library*; Issue 2. Chichester: Wiley J.: 2004.
30. Komori T.: Trichomycin B, a polyene macrolide from *Streptomyces*. *Research and Technology Group, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. J. Antibiot.* 1990;43(7): 778-82.
31. Norgaard O.: Pecilocin allergy. *Hautarzt*. 1977;28(1):35-6.
32. O'Sullivan D.P.: Terbinafine: tolerability in general medical practice. *Br. J. Dermatol.* 1999;141(56):21-5.
33. Fuller L.C., et al.: A randomized comparison of 4 weeks of terbinafine vs 8 weeks of griseofulvin for the treatment of tinea capitis. *Br. J. Dermatol.* 2001;144:321-7.
34. Ablon G., Rosen T., Spedale J.: Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis. *Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, USA. Int. J. Dermatol.* 1996;35(8):591-3.
35. Haria M., Bryson H.M.: Amorolfine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. *Drugs.* 1995;49:103-20.
36. Alchome M.M., Paschoalick R.C., Forjaz M.H.: Comparative study of tioconazole and clotrimazole in the treatment of tinea versicolor. *Clin. Ther.* 1987;9:360-367.
37. Jones R.N., Bale M.J., Hoban D., et al: In vitro antimicrobial activity of tioconazole and its concentrations in vaginal fluids following topical (Vagistat-1 6.5%) application. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1993;17:45-51.
38. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C., Bornay-Llinares F.J., et al: Comparative study of the in vitro antifungal activity of bifonazole, naftifine and sertaconazole against yeasts. *J. Chemother.* 1999;11(3):187-190.
39. Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., et al: Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2000;71:47-52.
40. Prajna N.V., John R.K., Nirmalan P.K., et al: A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87:1235-1237.
41. Van Esso D., Fajo G., Losada I., et al: Sertaconazole in the treatment of pediatric patients with cutaneous dermatophyte infections. *Clin. Ther.* 1995;17:264-269.
42. Prajna N.V., John R.K., Nirmalan P.K., et al.: A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87:1235-1237.
43. Fontana C., Cammarata E., Greco M., et al: In vitro activity of fenticonazole on trichomonas vaginalis and gardnerella vaginalis. *Curr. Ther. Res.* 1990; 48:44-51.
44. Fioroni A., Terragni L., Vannini P., et al: Fenticonazole plasma levels during treatment with fenticonazole 2% cream and spray in patients with dermatomycoses. *Curr. Ther. Res.* 1990;47:997-1003.
45. Gugnani H.C., Akpata L.E., Gugnani M.K., et al: Isoconazole nitrate in the treatment of tropical dermatomycoses. *Mycoses.* 1994;37(1-2):39-41.
46. Lazarov A., Ingber A.: Pustular allergic contact dermatitis to isoconazole nitrate. *Am. J. Contact. Derm.* 1997;8(4):229-230.
47. Stevens R.E., Konsil J., Verrill S.S., et al: Bioavailability study of a 1200 mg miconazole nitrate vaginal ovule in healthy female adults. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42:52-60.
48. Fernandez L., Maquiera E., Rodriguez F., et al: Systemic contact dermatitis from miconazole. *Contact Dermatitis.* 1996;34:217.
49. Tsunoda S.M., Velez R.L., von Moltke L.L., et al: Differentiation of intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity with use of midazolam as an in vivo probe: effect of ketoconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999;66:461-471.
50. Cuce L.C.: Sulconazole nitrate 1% cream vs clotrimazole 1% cream in the treatment of tinea pedis. *Curr. Ther. Res.* 1989;45:421-427.
51. Hajman A.J.: Vulvovaginal candidosis: comparison of 3-day treatment with 2% butoconazole nitrate cream and 6-day treatment with 1% clotrimazole cream. *J. Int. Med. Res.* 1988;16:367-375.
52. Brown D., Henzl M.R., Kaufman R.H. and the Gynazole 1 Study Group.: Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis; new, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. *J. Reprod. Med.* 1999;44:933-938.
53. Kohl T.D., Martin D.C., Berger M.S.: Comparison of topical and oral treatments for tinea gladiatorum. *Clin. J. Sport. Med.* 1999; 9(3):161-166.
54. Mselle J.: Use of topical clotrimazole in human keratomycosis. *Ophthalmologica.* 2001; 215:357-360.
55. Woolley P.D., Higgins S.P.: Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Brit. J. Clin. Pract.* 1995;49:65-66.

56. Plomer-Niezgoda E., Baran E.: Flutrimazol - ocena właściwości farmakologicznych i klinicznych. *Mikol. Lek.* 2002;9(1):41-44.
57. Bartroli J., Alquero M., Boncompte E., Forn J.: Synthesis and antifungal activity of series of difluorotriylimizoles. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1992;42:832-855.
58. Beierdoerffer H: Erfahrungen mit Croconazol in der dermatologischen Praxis. *Der Deutsche Dermatologe.* 1993;12:1.
59. Meinicke K., Michel G.: Croconazole: a new broad-spectrum agent in the treatment of fungal skin infections. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1994;14:139-148.
60. Amichai B.: Treatment of pityriasis versicolor with a shampoo containing 1% bifonazole (Agispor® shampoo) in children. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;26:655-660.
61. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C., Bornay-Llinares F.J., et al.: Comparative study of the in vitro antifungal activity of bifonazole, naftifine and sertaconazole against yeasts. *J. Chemother.* 1999;11(3):187-190.
62. Gugnani H.C., Ideyi C., Gugnani M.K.: Oxiconazole in the treatment of tropical dermatomycoses. *Curr. Ther. Res.* 1993;54:122-125.
63. Pariser D.M., Pariser R.J.: Oxiconazole nitrate lotion, 1 percent: an effective treatment for tinea pedis. *Cutis.* 1994;54:43-44.
64. Bulkowstein M., Mordish Y., Zimmerman D.R. et al: Ketoconazole-induced neurologic sequelae. *Vet. Hum. Toxicol.* 2003;45(5):239-240.
65. Millikan R., Baez L., Banergee T., et al.: Randomized phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. *Urologic Oncology.* 2001;6:111-115.
66. Moody D.E., Walsh S.L., Rollins D.E., et al: Ketoconazole, a cytochrome P450 3A4 inhibitor, markedly increases concentrations of levo-acetyl-alpha-methadol in opioid-naive individuals. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76(2):154-166.
67. Unholzer A., Schinzel S., Nietsch K.H., et al: Ciclopiroxolamine cream 1% in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A double-blind, parallel-group comparison with ketoconazole and vehicle in a confirmatory trial. *Clin. Drug. Invest.* 2002;22(3):167-172.
68. Muijsers R.B.R., et al.: Voriconazole: in the treatment of invasive aspergillosis. *Drugs.* 2002;62:2655-64.
69. Pearson M.M., et al.: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann. Pharmacother.* 2003;37:420-32.
70. Pappas P.G., et al.: Alopecia associated with fluconazole therapy. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123:354-7.
71. Bronstein J.A., et al.: Fatal acute hepatic necrosis due to dose-dependent fluconazole hepatotoxicity. *Clin. Infect. Dis.* 1997;25:1266-7.
72. Takahashi T., et al.: Desensitization to fluconazole in an AIDS patient. *Ann. Pharmacother.* 2001;35:642-3.
73. Fung-Tomc J.C., Huczko E., Minassian B., Bonner D.P.: In vitro activity of a new orial triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42:313-318.
74. Sheehan D.J., Hitchcock C.A., Sibley C.M.: Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12:40-79.
75. Meletiadiis J., et al.: In vitro interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:470-2.
76. Goldman M., et al.: Does long-term itraconazole prophylaxis result in in vitro azole resistance in mucosal *Candida albicans* isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:1585-7.
77. Dannaoui E., et al.: Acquired itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47:333-340.
78. Garcia F.R.G., Saucedo L., Ramirez P.D., Cruz T.F., Romero C.R.: Effectiveness and safety of ciclopirox olamine 1% vaginal cream versus terconazole 0.8% vaginal cream in the treatment of genital candidiasis. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2000;68:154-9.
79. Courtney R., Pai S., Laughlin M., et al.: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47:2788-2795.
80. Courtney R., Radwanski E., Lim J., et al: Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:804-808.
81. Herbrecht R.: Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int. J. Clin. Pract.* 2004;58(6):612-624.
82. Segal B.H. et al.: Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40:1684-8.
83. Carrillo-Munoz A.J., Quindos G., Lopez-Ribot J.L.: Current Developments in Anti-Fungal Agents. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents.* 2004;3(27):297-323.
84. Sorbera, L.A., Bartroli, J., Castaner, J.: In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(2):384-7.
85. Benfield P. Clissold S.P.: Sulconazole: a review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. *Drugs.* 1988;35:143-153.