

Zastosowanie oraz mechanizm działania terbinafiny na tle innych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w farmakoterapii kandydoz

Piotr Mariusz Dwiecki^{1,2}, Tomasz Michalak², Izabela Muszalska-Kolos¹

¹Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne „Ziołolek” Sp. z o.o., Poznań, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

The use and mechanism of action of terbinafine compared to other antifungal drugs used in the pharmacotherapy of candidiasis

Terbinafine as an antifungal drug was introduced to the world market in 1991, which was a great advance in dermatology. From that time to 1999, it was used orally with good results in over 10 million people and locally in over 30 million. It was first introduced to medical treatment in Poland in 1992.

Terbinafine is an allylamine with broad antifungal activity. In low concentrations, it is fungicidal against skin fungi, molds, and some dimorphic fungi. Against yeasts, it is fungicidal or fungistatic, depending on the species. It is usually used in the treatment of dermatophytosis, tinea versicolor, and onychomycosis. It is believed to be the most effective against dermatophytes (*Microsporum*, *Epidermophyton*, and *Trichophyton*). Its main mode of action is to inhibit squalene epoxidase and thus inhibit ergosterol synthesis. The resulting ergosterol deficiency and the accumulation of squalene disturb the function of the cell membrane and the synthesis of the fungal cell wall. For *Candida albicans*, ergosterol deficiency is the major growth-inhibiting factor, and the filamentous form of this fungus was found to be more susceptible to terbinafine than the yeast form. Squalene epoxidase is not a cytochrome P-450 type enzyme, therefore its inhibitors have no potential inhibitory effect on this class of enzymes. Thus, terbinafine has no effect on the metabolism of other drugs. Treatment failure of fungal infections with terbinafine may be due to terbinafine resistance of the pathogens.

Terbinafine hydrochloride creams are used to treat fungal infections such as fungal infections of the skin (tinea pedis, tinea pedis – tinea pedis, mycosis of skin folds, mycosis of smooth skin) caused by *Trichophyton dermatophytes* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*), *verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* and *Epidermophyton floccosum*, and yeast infections of the skin caused by the genus *Candida* (*Candida albicans*) and *Pityrosporum orbiculare* (also known as *Malassezia furfur*). Research is underway on new forms of terbinafine for the treatment of fungal infections in ophthalmology.

Keywords: terbinafine, mechanism of action, dermatophytosis, onychomycosis.

© Farm Pol, 2021, 77 (5):316–323

Adres do korespondencji

Izabela Muszalska-Kolos, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska; e-mail: imuszals@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.05.06

Zaakceptowano: 2021.06.10

Opublikowano on-line: 2021.06.14

DOI

10.32383/farmpol/138768

ORCID

Piotr Mariusz Dwiecki

(ORCID id: 0000-0002-9955-8690)

Tomasz Michalak (ORCID id: 0000-0002-6787-6459)

Izabela Muszalska-Kolos

(ORCID id: 0000-0001-6734-3671)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Procesy chorobowe, zaliczane dzisiaj do grzybic znane były od dawna. Pierwsze opisy grzybic u ludzi pojawiły się w V wieku p.n.e., w rozprawie Hipokratesa pt. *Corpus Hipocraticum* [1]. Niektóre terminy medyczne określające zmiany spotykane w przebiegu tych zakażeń pojawiły się w pierwszych wiekach naszej ery. I tak, w I wieku n.e., w dziele Menekratesa Celsusa pojawił się termin *kerion* dla określenia grzybic głębokich, czy w V wieku n.e. *tinea* – pojęcie wprowadzone przypuszczalnie przez Cassiusa Felixa [1]. Podstawy współczesnej mikologii lekarskiej powstały dopiero w XIX w. po odkryciu przez Roberta Remaka i Łukasza Schoenleina woszczynowca – pierwszego grzyba uznanego za chorobotwórczy dla człowieka [1, 2]. Pod koniec XIX w. odkryto większość obecnie znanych dermatofitów. Nagromadzoną w ciągu przeszło pół wieku wiedzę mikologiczną opracował i uporządkował na przełomie XIX i XX w. Raymond Sabouraud. Prowadzone przez niego badania pozwoliły na opracowanie morfologii dermatofitów oraz wprowadzenie i zastosowanie nowych technik diagnostycznych i leczniczych.

Druga połowa XX wieku była okresem rozwoju pierwszych leków przeciwgrzybiczych. W 1958 r. wprowadzono do użycia gryzeofulwinę, którą stosowano w postaci leków doustnych w leczeniu zakażeń grzybiczych skóry, a w 1967 r. wprowadzono do stosowania klotrimazol – pochodną imidazolu [3, 4].

Zakażenia grzybicze

Grzybice są chorobami wywoływanych przez grzyby chorobotwórcze. Mają one przeważnie charakter zakażeń powierzchniowych skóry i błon śluzowych. Okresowe przeglądy gatunków grzybów chorobotwórczych mają istotne znaczenie epidemiologiczne [2, 5, 6]. Grzyby chorobotwórcze dla człowieka wykrywane są w biosferze różnych stref klimatycznych. Większość gatunków wywołujących grzybice w Europie Środkowej występuje globalnie [7]. Tylko nieliczne grzyby zdolne są do wywołowania poważnych chorób u ludzi zdrowych. Większość powoduje zakażenia tylko w warunkach specjalnych, najczęściej związanych z osłabieniem organizmu. Takie gatunki można zaliczyć do tzw. oportunistycznych, a więc nie wywołujących grzybic u osób z prawidłową odpornością [7, 8]. Dla celów praktyki klinicznej podzielono grzyby na: dermatofity, grzyby drożdżopodobne i pleśniowe [2]. Dermatofity atakują zrogowaciałe struktury naskórka, włosów i paznokci. Grzyby drożdżopodobne, usadowione są zazwyczaj na błonach śluzowych

i w fałdach skórnych, niekiedy zajmują też narządy wewnętrzne. Grzyby pleśniowe tylko w pewnych warunkach są chorobotwórcze [2, 7–11].

Infekcje grzybicze od zawsze towarzyszyły ludziom. Stanowią one nie tylko problem zdrowotny, ale odciskają swoje piętno też w sferze estetycznej. W obecnych czasach powierzchniowe infekcje grzybicze skóry, włosów i paznokci stanowią jedną z najbardziej rozpowszechnionych grup wszystkich grzybic. Grzybice skóry dotyczą 10–20% populacji żyjącej w strefie umiarkowanej, a 40% dotyczy zakażeń grzybiczych ludzi na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych grzybice stóp występują u 1 na 10 osób, czyli rocznie u około 26 mln pacjentów. Uważa się, że w okresie życia w większym lub mniejszym stopniu dotyczą one 75% populacji amerykańskiej [12–14].

Obraz zmian skórnych jest uzależniony od patogenności grzyba przenoszonego w bezpośrednim kontakcie z chorym człowiekiem lub zwierzęciem. W zależności od reakcji organizmu ludzkiego, grzybice mogą przebiegać powierzchniowo lub osadzać się głębiej w skórze, z silniejszym lub mniej wyraźnym odczynem zapalnym.

Częstotliwość zakażeń grzybiczych zwiększa się między innymi z powodu stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, kortykosteroidów, środków chemoterapeutycznych czy immunosupresyjnych. Stąd grzybice często występują u pacjentów z zaburzeniami odporności, w przypadku takich chorób jak: cukrzyca, astma, choroby żył i tętnic, HIV/AIDS oraz schorzeń o podłożu reumatologicznym. Do grzybic przyczynia się także w znacznym stopniu zanieczyszczenie środowiska naturalnego człowieka poprzez stosowanie środków grzybobójczych, które zwiększają również oporność grzybów na leki. Pomimo wzrastającej liczby środków przeciwgrzybiczych, niektóre infekcje grzybicze pozostają trudne do leczenia. Zakażenia rozprzestrzeniają się nie tylko przez bezpośredni kontakt, ale również poprzez:

- noszenie pożyczonego obuwia, np. do uprawiania sportów (łyżwy, buty narciarskie, buty do gry na kręgielni);
- przymierzanie obuwia w sklepie;
- noszenia niewygodnego obuwia (ucisk, zgniatanie powoduje deformację płytek paznokciowych);
- noszenie nieprzewiewnego, gumowego obuwia, a także skarpet wykonanych z tworzyw sztucznych;
- korzystanie ze wspólnych urządzeń sanitarnych (pryszniców, umywalk, ubikacji) w obiektach sportowych, hotelach, sanatoriach i internatach;
- korzystania z usług kosmetyczek, gdzie główną przyczyną są źle zdezynfekowane narzędzia do pedikiuru i manikiuru itp. [15].

Często dochodzi do nawrotu infekcji, co stanowi bardzo duży problem terapeutyczny.

Grzybice ze względu na miejsce infekcji grzyba możemy podzielić na powierzchniowe naskórkowe, dermatofitozy i kandydozy [16]. Główne przyczyny grzybic to zakażenie dermatofitami, a w dalszej kolejności także grzybami z rodzaju *Candida* czy pleśniami. Dermatofity obejmują grzyby z rodzajów: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Paraphyton*, *Lophophyton*, *Microsporium* i *Arthroderma*. W zależności od rodzaju gospodarza i źródła infekcji dermatofity można podzielić na antropilne, zoofilne oraz geofilne [4, 14].

Mechanizm działania terbinafiny

Komórka grzyba różni się od komórki ssaków poprzez obecność chityny, która stanowi osłonę ściany komórkowej. Ma to bardzo istotne znaczenie w zakresie stosowania leków przeciwgrzybiczych, które można podzielić na:

- związki tworzące kompleksy z ergosterolem, np. amfoterycyna B, nystatyna;
- związki zakłócające biosyntezę ergosterolu, np. alliloaminy (terbinafina, naftyfina, butenafina), azole (diazole: izokonazol, oksykonazol, sulfokonazol, klotrimazol; triazole (flukonazol,

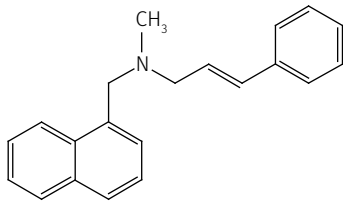
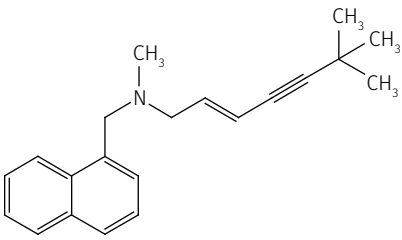
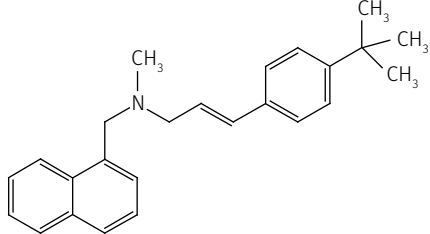
terkonazol, itrakonazol); morfoliny, np. amorfina;

- związki hamujące syntezę ściany komórkowej, np. echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulafungina);
- inhibitory tymidylsyntazy, np. flucytozyna;
- dichlorofen, heksachlorofen, cyklopiroks, sulbetyna, tolnaftat;
- związki hamujące przebieg mitozy, np. gryzeofulwina [16–19].

Terbinafina jest zaliczana do alliloamin (tabela 1), które są inhibitorami epoksydazy skwalenowej. Pierwsza wzmianka o terbinafinie pojawia się w literaturze w 1983 r. [18], a jej synteza na skalę laboratoryjną została opisana w europejskim patencie nr EP 0 024 587 i polegała na reakcji soli litowej *tert*-butyloacetyleny z akroleiną, a następnie reakcji allilowego bromowania/przegrupowania, z wytworzeniem związku pośredniego poddanego dalszej kondensacji z (1-naftylometylo)metyloaminą. W reakcji tej otrzymano mieszaninę izomerów: izomer (*E*)-*trans* oraz (*Z*)-*cis* *N*-(6,6-dimetylo-2-hepten-4-inylo)-*N*-metylo-1-naftaleno-metyloaminy, z której wyodrębniono terbinafinę w postaci chlorowodoru. Opisana droga syntezy laboratoryjnej nie znalazła zastosowania w syntezie przemysłowej ze względu

Tabela 1. Związki chemiczne należące do grupy alliloamin.

Table 1. Chemical compounds belonging to the group of allylamines.

Niezastrzeżona nazwa międzynarodowa (INN) Nazwa polska Nazwa IUPAC	Zastosowanie	Wzór strukturalny
Naftifine Naftyfina (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -metylo- <i>N</i> -(1-naftylometylo)-3-fenylprop-2-en-1-amina	miejscowo	
Terbinafine Terbinafina [(2 <i>E</i>)-6,6-dimetylohept-2-en-4-yn-1-ylo](metylo)(naftalen-1-ylometylo) amina	miejscowo i ogólnie	
Butenafine Butenafina [(4- <i>tert</i> -Butylofenylo)metylo] (metylo)(naftalen-1-ylometylo) amina	miejscowo	

na zastosowanie akroleiny, która jest substancją toksyczną, a przede wszystkim ze względu na otrzymanie mieszaniny izomerów w końcowej fazie reakcji. Mieszaninę tę trzeba dalej rozdzielić metodą krystalizacji [20]. Ze względu na dobrą wydajność, najczęściej stosowaną metodą syntezy w przemyśle jest wstępne alkiłowanie (1-naftylometylo)metanaminy z 1,3-dichloropropenem. W syntezie tej powstały produkt pośredni (*N*-(3-chloro-2-propenylo)-*N*-metylo-1-naftalenometyloamina) ulega reakcji sprzęgania typu Hecka z *tert*-butyloacetylenem w obecności katalizatorów palladowych lub miedziowych, dając ostatecznie terbinafinę. Przedstawiony proces syntezy jest prosty, szybki i wydajny technologicznie. Jego wadą jest cena katalizatorów użytych w procesie, co ma bezpośrednie przełożenie na cenę substancji czynnej i w konsekwencji na cenę produktu leczniczego [21]. W 2017 r. Abdel-Kader M.S. i Muharram M.M. uzyskali terbinafinę ze źródła naturalnego. Związek uzyskano z pożywki *Streptomyces sp.* KH-F12 wyizolowanej z próbki gleby pobranej z Adilamm, KSA. Strukturę potwierdzono, wykorzystując dane analizy spektroskopowej (UV, 1D- i 2D-NMR oraz HR-ESI-MS). Pozyskiwanie terbinafiny ze źródeł naturalnych mogłoby stanowić alternatywę do syntezy chemicznej substancji dla przemysłu farmaceutycznego [22].

Zastosowanie terbinafiny w terapii grzybic

Terbinafina jako lek przeciwgrzybiczy została wprowadzona na rynek światowy w 1991 r., co stanowiło duży postęp w dermatologii [23–26]. Od tego czasu do 1999 r. z dobrym skutkiem była stosowana doustnie u ponad 10 milionów ludzi i miejscowo u ponad 30 milionów. W Polsce do lecznictwa została po raz pierwszy wprowadzona w 1992 r. [24].

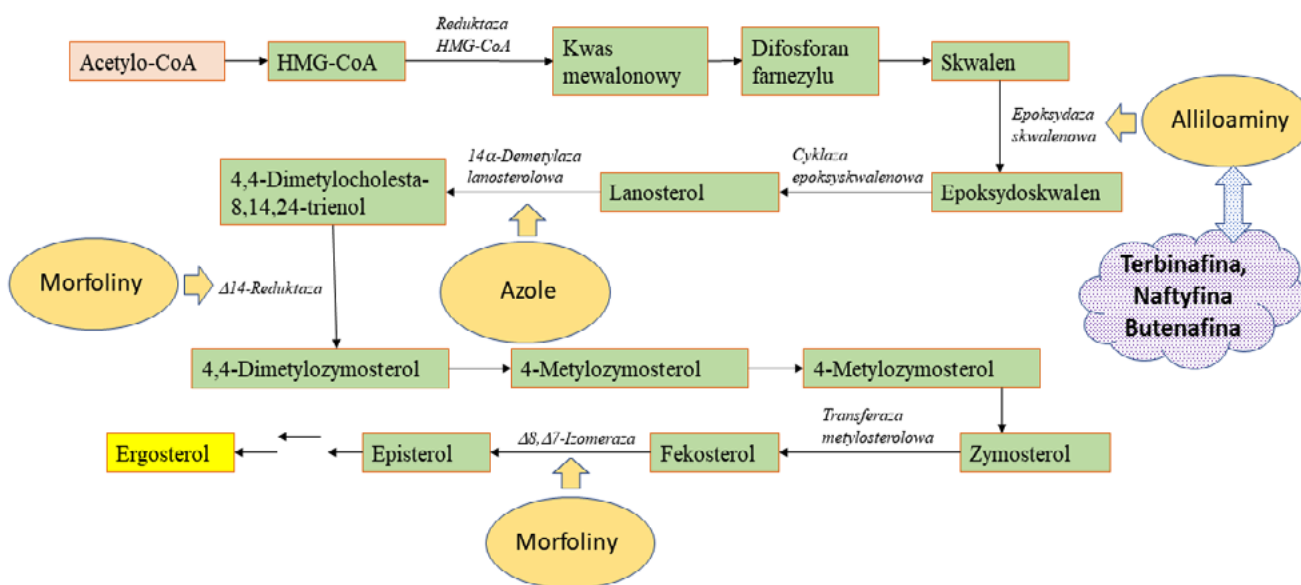
Terbinafina jest alliloaminą o szerokiej aktywności przeciwgrzybiczej. W niskich stężeniach działa grzybobójczo na grzyby skórne, pleśnie i niektóre grzyby dimorficzne. Przeciwko drożdżom, w zależności od gatunku, działa grzybobójczo lub grzybostatycznie. Mechanizm działania terbinafiny polega na wybiórczym hamowaniu biosyntezy steroli, głównie ergosterolu, który jest głównym składnikiem błon komórkowych grzybów. Terbinafina specyficznie hamuje epoksydazę skwalenową (**rycina 1**) i powoduje kumulację prekursora skwalenu we wnętrzu komórek. Kumulacja ta jest przyczyną niedoboru podstawowych składników błon komórkowych grzybów, szczególnie ergosterolu. Niedobór ergosterolu może powodować zahamowanie wzrostu błon komórkowych oraz wzrostu grzybów. W takim przypadku

występuje działanie grzybostatyczne. Następstwem niedoboru tych składników jest zahamowanie syntezy błon komórkowych i obserwowane w badaniach ultrastrukturalnych ich uszkodzenie. Częściowe lub całkowite zahamowanie syntezy ergosterolu powoduje niezdolność błon komórkowych do utrzymywania funkcji selektywnej bariery i w konsekwencji prowadzi do śmierci komórek, czyli działania grzybobójczego. Enzym epoksydaza skwalenu nie jest związany z układem cytochromu P-450, dzięki czemu produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną terbinafinę nie wpływają na metabolizm innych leków oraz hormonów. Zatem terbinafina nie łączy się z cytochromem P-450 w steroidogenicznych tkankach ssaków (nie wpływa na metabolizm innych leków), co odróżnia ją od azoli – inhibitorów lanosterolo-14 α -demetylazy (enzymu typu cytochromu P-450). Natomiast monooksydaza skwalenowa, podobna do występującej w komórkach grzybów, jest włączana w syntezę cholesterolu u ssaków, jednak wykazano, że jest ona od 1000 do 10000 razy mniej wrażliwa na działanie terbinafiny [23, 27–31]. Potwierdza to zarówno selektywność działania terbinafiny względem komórki grzyba, jak i bezpieczeństwo jej stosowania również w odniesieniu do rozpatrywanych interakcji lekowych na etapie procesu metabolizmu.

Terbinafina wykazuje działanie grzybobójcze przeciwko *Trichophyton mantagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus fumigatus*, *Scopulariopsis brevicaulis* *Sporothrix schenckii*, *Candida parapsilosis* oraz grzybostatyczne przeciwko *Candida albicans*. Skuteczność działania terbinafiny na blastospory różnych rodzajów i gatunków grzybów oraz drożdży jest bardzo duża. MIC waha się od 0,1 do ponad 128 $\mu\text{g/ml}$. Szczególnie istotna jest jej skuteczność przeciwko dwóm klinicznie ważnym drożdżakom: *Candida albicans* i *Candida parapsilosis* [23–25]. Po podaniu doustnym szybko wchłania się, gromadząc się w warstwie rogowej naskórka, łożu skórnym, mieszkach włosowych oraz przenika do płytek paznokciowych. Stąd jest bardzo skuteczna w leczeniu grzybic powierzchniowych i ogólnoustrojowych. Działa grzybobójczo w grzybicy skóry i paznokci (zakażenia *dermatophytes*) oraz przeciwdrożdżakowo (*Candida*) [32].

Chlorowodorek terbinafiny w postaci kremów jest stosowany w leczeniu takich zakażeń grzybiczych, jak:

- zakażenia grzybicze skóry (grzybica stóp, grzybica podeszwowa stóp – grzybica moka-synowa, grzybica fałdów skórnych, grzybica skóry gładkiej) wywołane przez dermatofity z rodzaju *Trichophyton* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*),



Rycina 1. Punkty uchwytu działania leków przeciwgrzybiczych – inhibitorów syntezy ergosterolu, składnika błony komórkowej grzyba (Acetylo-CoA – acetylokoenzym A, HMG-CoA – hydroksymetyloglutarylokoenzym A) [5].

Figure 1. Target points for the action of antifungal drugs – inhibitors of ergosterol synthesis, a component of the fungal cell membrane (Acetyl-CoA – acetyl coenzyme A, HMG-CoA – hydroxymethylglutaryl coenzyme A) [5].

Microsporium canis i *Epidermophyton floccosum*;

- drożdżakowe zakażenia skóry wywołane przez rodzaj *Candida* (*Candida albicans*);
 - łupież pstry wywołany przez *Pityrosporium orbiculare* (inaczej *Malassezia furfur*) [33, 34].
- Według Zespołu Ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, produkty lecznicze zawierające chlorowodorek

terbinafiny w postaci doustnej w dawkach 125 mg, 187 mg i 250 mg, podobnie jak flukonazol i itraconazol, rekomendowane są do leczenia: grzybic dermatofitowych paznokci, grzybic stóp, grzybic drobnozarodnikowych głowy owłosionej, grzybicy strzygącej głowy owłosionej, grzybicy pachwin oraz grzybicy skóry gładkiej (tabela 2) [4].

Spośród wszystkich pochodnych alliloamin, tylko chlorowodorek terbinafiny jest stosowany

Tabela 2. Rekomendowane systemowe leczenie grzybic powierzchniowych w przypadku stosowanych leków doustnych [4].

Table 2. Recommended systemic treatment of surface mycoses in the case of oral medications [4].

Rodzaj schorzenia	Flukonazol	Itrakonazol	Terbinafina
Grzybica dermatofitowa paznokci	gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie	+	+
Mieszane zakażenia paznokci	gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie	+	-
Grzybica stóp	+	lek z wyboru	+
Grzybica drobnozarodnikowa głowy owłosionej	+	+	+
Grzybica strzygąca głowy owłosionej	+	+	+
Grzybica pachwin	+	+	+
Grzybica skóry gładkiej	+	+	+
Drożdżycy wyprzeniowa fałdów skórnych	+	+	-
Drożdżycy paznokci i wałów paznokciowych	+	+	-
Drożdżycy błon śluzowych jamy ustnej i kąćków ust	+	+	-
Drożdżycy sromu i pochwy	+	+	-
Drożdżakowate zapalenie żołędzi i napletka	+	+	-
Łupież pstry	+	+	-
Pleśńca paznokci	-	lek z wyboru	-

jako substancja czynna w preparatach przeciwgrzybiczych zarówno w postaciach doustnych, jak i miejscowo w postaci kremu, żelu i roztworu. Na polskim rynku farmaceutycznym dostępnych jest 21 produktów leczniczych z terbinafiną jako substancją czynną – 9 w postaci kremu, 1 w postaci żelu, 3 w postaci aerozolu na skórę (roztworu), 8 w postaci tabletek (tabela 3). Dawka 125 mg terbinafiny w postaci tabletek jest jedyną zarejestrowaną dawką w Polsce dla dzieci powyżej 2. roku życia. Na rynku amerykańskim dostępne są dwa produkty lecznicze w postaci granulatu w dawkach 125 mg i 187,5 mg ze wskazaniem do leczenia grzybic skóry głowy owłosionej u pacjentów w wieku 4 lat i starszych [25, 34, 35]. Wadą monoterapii miejscowej jest stosunkowo powolny początek działania przeciwgrzybiczego. Jedną z opatentowanych form dostarczania terbinafiny jest biopolimer w postaci chitozanu. Dzięki zastosowaniu chlorowodoru terbinafiny i chitozanu stają się zoptymalizowane. Chitozan jako materiał błonotwórczy, biokompatybilny i niealergizujący, działając jako bariera, pomaga chronić skórę. Dodatkowo, chitozan ogranicza powierzchowne krwawienie spowodowane drapaniem, a także ze względu na ładunek dodatni zmniejsza

ruchliwość patogenów. Zatem połączenie chlorowodoru terbinafiny i chitozanu wpływa regenerująco na skórę, dając korzyść terapeutyczną – przyspieszając proces gojenia skóry objętej infekcją grzybiczą [36].

Możliwości zastosowania terbinafiny w okulistyce

Obecnie nie są dostępne i zarejestrowane produkty lecznicze z terbinafiną pod innymi postaciami niż kremy, żele, roztwory podawane na skórę czy tabletki. Prowadzone są badania nad nowymi postaciami okulistycznymi i leczeniu zakażeń grzybiczych w okulistyce. Clod A. i wsp. opisują możliwość podania roztworu terbinafiny 0,2%. W badaniu na koniach stwierdzono, że terbinafina aplikowana na gałkę oczną nie przenika do głębszych jej struktur i zastosowanie terbinafiny w leczeniu głębokich zakażeń grzybiczych rogówki i wewnątrzgałkowych może mieć ograniczone zastosowanie [37]. Natomiast Sun X.G. i wsp. w badaniu na królikach albinosach zastosowali maść na bazie sterylnego oleju kukurydzianego zawierającego 0,2% roztwór terbinafiny. Po podaniu miejscowym zaobserwowano wzrost stężenia terbinafiny w rogówce i cieczy wodnistej, co

Tabela 3. Terbinafina jako substancja czynna w produktach leczniczych zarejestrowanych w Polsce [24, 25, 34].

Table 3. Terbinafine as an active substance in medicinal products registered in Poland [24, 25, 34].

Postać	Dawka	Nazwa produktu	Podmiot odpowiedzialny
Krem	10 mg/g	Krem przeciwgrzybiczy do stóp	Reckitt Benckiser (Poland) S.A., Nowy Dwór Mazowiecki, Polska
		Lamisilatt®	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o., Poznań, Polska
		Myconafine 1%	Aristo Pharma Sp. z o.o., Warszawa, Polska
		Terbiderm®	Gedeon Richter Plc., Budapeszt, Węgry
		Terbilum	OCEANIC S.A., Sopot, Polska
		Terbinafina Ziaja	ZIAJA Ltd Zakład Produkcji Leków Sp. z o.o., Gdańsk, Polska
		Terbital®	AS GRINDEKS, Riga, Łotwa
		Tersilat®	SUN-FARM Sp. z o.o., Łomianki, Polska
		Undofen Max®	Perrigo Poland Sp. z o.o., Warszawa, Polska
Żel	10 mg/g	Lamisilatt Dermgel®	GlaxoSmithKline Healthcare Sp. z o.o., Warszawa, Polska
		Lamisilatt® 1	
Aerozol na skórę, roztwór	10 mg/g	Tersilat®	SUN-FARM Sp. z o.o., Łomianki, Polska
		Undofen Max Spray®	Perrigo Poland Sp. z o.o., Warszawa, Polska
Tabletki	125 mg	Lamisil®	Novartis Poland Sp. z o.o., Warszawa, Polska
	250 mg	Lamisil®	Novartis Poland Sp. z o.o., Warszawa, Polska
		Erfin®	Polfarmex S.A., Kutno, Polska
		Myconafine	Aristo Pharma Sp. z o.o., Warszawa, Polska
		TerbiGen®	Mylan Ireland Ltd., Dublin, Irlandia
		Terbinafina Aurobindo	Aurobindo Pharma (Malta), Floriana, Malta
		Terbisil®	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., Grodzisk Mazowiecki, Polska
		Zelefion	Bausch Health Ireland Ltd., Dublin, Irlandia

w odpowiednich stężeniach może mieć wpływ na hamowanie rozwoju grzybów chorobotwórczych [38]. W 2009 r. Liang Q.F. i wsp. badali skuteczność kropli do oczu zawierających 0,25% chlorowodoru terbinafiny w odniesieniu do kropli zawierających zawiesinę natamycyny (5%) w grzybiczym zapaleniu rogówki. Głównymi wyizolowanymi grzybami były gatunki *Fusarium* i *Aspergillus*. Badanie kliniczne prowadzono w latach 2006–2008 na grupie 90 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem i wymazem wskazującym na obecność grzybów nitkowatych. Potwierdzono, że krople zawierające roztwór 0,25% chlorowodoru terbinafiny są skutecznym lekiem przeciwgrzybiczym w leczeniu nitkowatego grzybiczego zapalenia rogówki [39]. Zatem można uznać, że istnieje możliwość zastosowania terbinafiny w preparatach okulistycznych, szczególnie ukierunkowanych na terapię grzybicy rogówki, gdyż obecnie brakuje na rynku polskim zarówno preparatów z terbinafiną, jak i natamycyną. Według rekomendacji prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (Rekomendacja nr 157/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.), natamycyna do stosowania okulistycznego jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być jednak sprowadzana z zagranicy w ramach importu docelowego, ale tylko w dawce 5%, jeżeli jej zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, w oparciu o artykuł 4 ustawy Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na ich wniosek, minister zdrowia może wydać decyzję o objęciu leku refundacją [40].

Tymczasem w lipcu 2015 r. zgłoszono w Chinach patent nr CN105012235A, który opisuje przeciwgrzybiczy roztwór nano-miceli do oczu zawierający chlorowodorek terbinafiny. Opatentowany produkt zawiera roztwór nano-miceli składający się z chlorowodoru terbinafiny, solubilizatora i gliceryny. Średni rozmiar cząsteczek chlorowodoru terbinafiny w postaci nano-miceli jest mniejszy niż 30 nm. Rozpuszczalnikiem roztworu nano-miceli do oczu jest woda, a do przygotowania formułacji nie używa się rozpuszczalnika organicznego, dzięki czemu roztwór nano-miceli wykazuje jedynie niewielkie podrażnienia i jest stosunkowo wygodny do stosowania w kroplach. Opatentowany produkt charakteryzuje się stosunkowo długim czasem działania, jest dobrze wchłaniany przez oczy i wykazuje aktywność przeciwgrzybiczą [41]. Na podstawie dostępnych baz danych rejestracyjnych nie ustalono dostępnego

dla pacjentów preparatu leczniczego zawierającego chlorowodorek terbinafiny w postaci kropli do oczu. Zatem możemy sądzić, że nadal trwają prace badawcze nad tego typu produktami przeznaczonymi do terapii okulistycznej.

Podsumowanie

Choroby wywołane przez dermatofity są powszechne wśród kilku innych infekcji, które stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Terbinafina jest lekiem przeciwgrzybiczym stosowanym zwykle w leczeniu dermatofitozy, łupieżu pstrego i grzybicy paznokci. Ograniczone możliwości terapeutyczne, rozwój oporności i wysoka śmiertelność w inwazyjnych infekcjach grzybiczych determinują szerokie poszukiwania nowych związków ograniczających zakażenia grzybicze. Jednak ugruntowane miejsce terbinafiny w terapii przeciwgrzybiczej skłania do opracowywania nowych jej postaci, a dotychczasowe wyniki badań wskazują na taką możliwość.

Piśmiennictwo

1. Prochacki H. Podstawy mikologii lekarskiej. PZWL Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa; 1975.
2. Mallory SB, Bree A, Chern P. Dermatologia pediatryczna. Diagnostyka i leczenie (red.) Kaszuba A. Lublin, Czelej; 2007.
3. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 1–10.
4. Maleszka R, Adamski Z, Szepietowski J, Baran E. Leczenie powierzchowne zakażeń grzybiczych – rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol.* 2015; 102: 305–315.
5. Richardson MD, Warnock DW. Grzybice. Rozpoznanie i leczenie. Springer PWN, Warszawa; 1995.
6. Odum R. Pathophysiology of dermatophyte infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 2–7.
7. Kurnatowska A. Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Promedi, Łódź; 1995.
8. Szepietowski J. Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. PZWL, Warszawa; 2002.
9. Dzierżanowska D. Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia. Alfa Medica Press, Bielsko-Biala; 2006.
10. Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. Wyd. 5, PZWL, Warszawa; 2002.
11. Opalińska M, Prystupa K, Sępor W. Dermatologia praktyczna. PZWL, Warszawa; 1997.
12. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Review Drugs* 1999; 58(1): 179–202.
13. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A, Dyląg M. Nowe syntetyczne i naturalne antymykotyki w kontekście terapii dermatomykoz. *Postępy Mikrobiologii – Advancememnts of Microbiology* 2020; 59(1): 63–74.
14. Gnat S, Nowakiewicz A, Zięba P. Taksonomia dermatofitów – systemy klasyfikacji zmieniają się, problemy identyfikacyjne pozostają te same. *Post. Mikrobiol.* 2019; 58(1): 49–58.
15. Łagowski D, Nowakiewicz A. Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *J. Appl. Microbiol.* 2020; 129(2): 212–232.
16. Śpiewak R. Zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków – ważny problem na pograniczu medycyny rodzinnej i dermatologii. *Medycyna ogólna* 1997; 3(XXXii): 356–368.
17. Zajac M, Jelińska A, Muszalska I. Chemia leków z elementami chemii medycznej dla studentów farmacji i farmaceutów. Wydawnictwo naukowe Uniwersytetu medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań; 2018.
18. Newland JG, Abdel-Rahman SM. Update on terbinafine with a focus on dermatophytosis. *Clin. Cosm. Investig. Dermatol.* 2009; 2: 49–63.

19. Szymańska M, Baranowski A, Plachta D. Przegląd Preparatów najczęściej stosowanych w leczeniu chorób grzybiczych. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie, Warszawa; 2007.
20. Kaspi J, Arad O, Friedman O, Yechiel T, Manascu I, Fizitzki T, Danon E. United States US 2006.0004230A1, Patent Application Publication, Pub. No.: US 2006/0004230A1 Kaspi et al., Pub, Date: Jan. 5, 2006.
21. European Patent Specification EP 1 753 770 B1. Dostępne w internecie <https://data.epo.org/publication-server/document?iDocId=3689664&iFormat=2>. Dostęp 18.05.2021.
22. Abdel-Kader MS, Muharram MM. New microbial source of the antifungal allylamine "Terbinafine". *Saudi Pharm. J.* 2017; 25(3): 440-442.
23. Bouyssou-Gauthier ML, Bonnetblanc JM. Terbinafine. *Ann. Dermatol. Vénérol.* 1999; 126(1): 81-89.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Lamisilatt 10 mg/g, krem. Dostępne w internecie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>. Dostęp 11.04.2021.
25. Charakterystyka produktu leczniczego Lamisil tabletki 250 mg, tabletki 125 mg. Dostępne w internecie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>. Dostęp 11.04.2021.
26. Smith EB. History of Antifungals. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990, 23(4 Pt 2): 776-778.
27. Mc Evoy GK. American Hospital Formulary Service Drug Information. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda; 2002.
28. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44(2): 151-162.
29. Ghannoum MA, Rice L. Antifungal Agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999, 12(4), 501-517.
30. Keller KA. Therapeutic Review: Terbinafine. *J. Exotic Pet Med.* 2012; 21(2): 181-185.
31. Ryder NS. The mechanism of action of terbinafine. *Clin. Exp. Dermatol.* 1989; 14(2): 98-100.
32. O'Sullivan DP. Terbinafine: tolerability in general medical practice. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141(56): 21-25.
33. Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 2871151. Product Monograph Lamisil® Terbinafine tablets 250 mg (as terbinafine hydrochloride), Terbinafine hydrochloride topical cream 1% w/w (10 mg/g), Terbinafine hydrochloride topical spray solution 1% w/w (10 mg/g), Control No. 192408, Date of Preparation: April 28, 1993, Date of Revision: May 17, 2016. Dostępne w internecie https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=lamisil_scrip_e.pdf&resTitleId=728. Dostęp 10.04.2021.
34. Charakterystyka produktu leczniczego: Krem przeciwgrzybiczy do stóp 10 mg/g krem, Myconafine 1% 10 mg/g krem, Terbiderm 10 mg/g krem, Terbilum 10 mg/g krem, Terbinafina Ziąja 10 mg/g krem, Terbital 10 mg/g krem, Tersilat 10 mg/g krem, Undofen Max 10 mg/g krem, Lamisilatt Dermgel 10 mg/g żel, Lamisilatt 10 mg/g aerosol na skórę, roztwór, Tersilat 10 mg/g aerosol na skórę, roztwór, Undofen Max Spray 10 mg/g aerosol na skórę, roztwór, Erfin 250 mg tabletki, Myconafine 250 mg tabletki, TerbiGen 250 mg tabletki, Terbinafine Aurobindo 250 mg tabletki, Terbisil 250 mg tabletki; Zelefon 250 mg tabletki. Dostępne w internecie <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>. Dostęp 11.04.2021.
35. Lamisil oral granules. Dostępny w internecie <https://www.rxlist.com/lamisil-oral-granules-drug.htm>. Dostęp 15.04.2021.
36. An antifungal cream comprising terbinafine hydrochloride. Dostępny w internecie <https://patentimages.storage.googleapis.com/5c/b4/0b/031d0fbfa0ef92/WO2011027247A1.pdf>. Dostęp 6.04.2021.
37. Clode A, Davis J, Davidson G, Salmon J, Lafevers H, Gilder B. Aqueous humor and plasma concentrations of a compounded 0.2% solution terbinafine following topical ocular administration to normal equine eyes. *Veterinary Ophthalmology* 2011; 14(1): 41-47.
38. Sun XG, Wang ZX, Wang ZQ, Deng SJ, Li R, Luo SY, Wu YY. Pharmacokinetics of terbinafine in rabbit ocular tissues after topical administration. *Ophthalmic Res.* 2007; 39, 81-83.
39. Liang QF, Jin XY, Wang XI, Sun XG. Effect of topical application of terbinafine on fungal keratitis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009; 122(16): 1884-1888.
40. Rekomendacja nr 157/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycynum), maść oczna 10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki. Dostępny w internecie https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlaceniaz_mz/2013/174/REK/RP_157_2014_Infectomyk.pdf. Dostęp 19.04.2021.
41. Eye antifungal nano-micelle solution containing terbinafine hydrochloride. Application CN201510462354.2A. Dostępny w internecie <https://patentimages.storage.googleapis.com/39/8d/18/da817be-faefa86/CN105012235A.pdf>. Dostęp 12.04.2021.