

VAISTAI NUO MIKROSKOPINIŲ GRYBŲ. II DALIS. VAISTINĖS MEDŽIAGOS IR PREPARATAI NUO GRYBŲ. LITERATŪROS APŽVALGA

Algimantas Matusevičius, Marija Ivaškienė, Vytautas Špakauskas, Gintaras Daunoras
Neužkrečiamųjų ligų katedra, Lietuvos veterinarijos akademija, Tilžės g. 18, LT-47181 Kaunas;
tel.(8~37) 36 30 41; el. paštas: amatusевичius@lva.lt

Santrauka. Mikroskopinių grybų sukeltų ligų daugėja visame pasaulyje. Sparčiai didėjantis susirgimų skaičius skatina kurti naujus vaistus ir jų formas. Ilgą laiką grybų sukeltoms ligoms gydyti buvo tik keletas vaistų – amfotericinas B, flucitozinas, grizeofulvinas ir keletas azolų (ketokonazolas, enilkonazolas). Nustačius grybo ląstelės struktūrą, jos atskirų komponentų funkcijas ir jautrias vietas vaistinėms medžiagoms, atsirado galimybė kryptingai vaistinių medžiagų nuo grybų sintezei. Per pastaruosius dešimtmečius suintensyvėjo naujų vaistų formų kūrimas, plečiamas vaistų spektras chemiškai modifikuojant esamas vaistines medžiagas, ieškoma naujų grybo ląstelėje veikimo taikinių. Atliekant tyrimus minėtomis kryptimis, sukurta daug naujų perspektyvių vaistinių medžiagų, kurios gerai veikia įvairius grybo ląstelės struktūrinius elementus. Tas leido žymiai išplėsti vaistų asortimentą, padidinti jų gydymą poveikį ir sumažinti toksiškumą gyvūnui. Šiuo metu žinoma daugiau kaip šimtas vaistinių medžiagų, kurios naikina grybus arba stabdo jų vystymąsi. Europos Sąjungos šalyse veterinarinių preparatų rinka nuolat kinta, pasipildo naujais produktais. Šiuolaikinius preparatus būtina gerai pažinti, nes jie labai aktyvūs ir neteisingai juos duodant gyvūnui galima pakenkti. Ankstesnėje apžvalgoje aprašėme mikroskopinio grybo ląstelės struktūrą, funkciją ir vaistų nuo grybų veikimo taikinius (Matusevičius ir kt., 2008). Šioje apžvalgoje aptariami šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami vaistai nuo grybų, jų veikimo mechanizmas, veikimo spektras, efektyvumas, vartojimo indikacijos, toksiškumas, taip pat pristatytos naujos perspektyvios cheminės medžiagos, kurios bus naudojamos ateityje.

Raktažodžiai: vaistai nuo grybų, veterinarinių mikozių gydymas.

PART II. ANTIFUNGAL DRUGS, ANTIFUNGAL SUBSTANCE, COMPOUNDS AND DRUGS. REVIEW

Algimantas Matusevičius, Marija Ivaškienė, Vytautas Špakauskas
Department of Non-Infectious Diseases, Lithuanian Veterinary Academy, Tilžės str. 18, LT-47181 Kaunas,
Lithuania. Tel. +370 37 36 30 41; e-mail: amatusевичius@lva.lt

Summary. The incidence of fungal infections have tendency to increase worldwide. The need for new antifungal agents has arisen largely through the increase in numbers of fungal infections. Relatively few agents were available for treatment of mycoses, e.g. amphotericin B, flucytosine, griseofulvine and few azoles (ketoconazole, enilconazole). The knowledge of fungal cell structure, function and metabolism gave the opportunity to synthesize new agents. The search for new, potent and broadly active antimycotics, new targets in fungal cell, modification of currently known agents was of a big interest during the past decades. This lead to development of novel antifungals belonging to wide range of structural classes, selectively acting on novel targets with fewer side effects to animals. Recently, there are more than one hundred antimycotic agents that possess fungicidal or fungistatic activity. Modern antimycotics are active chemical compounds, missapplication of which may be harmful to an animal. In our previous review the fungal cell structure, function and targets for antifungal agents were described. This review includes the mechanism of action, spectra of activity, administration of antifungals in current use in veterinary medicine, efficacy or toxicity of antifungal therapy.

Keywords: veterinary mycoses treatment, antifungal agents.

Įvadas. Mikroskopinių grybų sukeltos ligos paplitusios visame pasaulyje, jomis serga gyvūnai ir žmonės. Grybų sukeltos ligos skirstomos į paviršines (pažeidžia odą, gleivinę, nagus), kuriomis sergantieji gydomi išoriškai vaistais nuo grybų, ir sisteminės ligas (pažeidžia vidaus organus). Šiomis ligomis sergantys gydomi švirkščiant vaistus į veną arba skiriant į vidų. Odos ligas sukelia mikroskopiniai patogeniniai grybai – dermatofitai, pelėsiai, mieliniai grybai. Pagrindiniai sukėlėjai yra *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Aspergillus fumigatus* ir *Cryptococcus neoformans*. Pastaruoju metu dažnėja ligų sukeliamų *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ir kt. Taip pat dažnėja kandidozių, kurių sukėlėjai *C.*

glabrata ir *C. krusei* atsparūs pirmos kartos azolo grupės antimikotikams ir amfotericinui B (Sun et al., 2002; Anderson, 2005; Skrodenienė ir kt., 2006). Padažnėjo susirgimų aspergilioze, kurių sukėlėjai yra atsparūs amfotericinui B ir itrakonazolui. Šiuo metu aprašyta apie 100 rūšių patogeninių grybų, pavojingų žmonėms ir apie 50 – gyvūnams (Odds, 1996). Apie 20 proc. žmonių suserga grybų sukeltomis ligomis nuo kontakto su šunimis ir katėmis (Chen, Sorrell, 2007; Iorio et al., 2007).

Straipsnyje, publikuotame šio žurnalo 43 (65) numeryje, apibendrinome literatūros duomenis apie mikroskopinių grybų ląstelės struktūrą, funkciją ir vaistų veikimo taikinius (Matusevičius ir kt., 2008). Šiame

straipsnyje apžvelgsime esamus vaistus nuo grybų. Ilgą laiką grybų sukeltoms ligoms gydyti buvo tik keletas vaistų – amfotericinas B, flucitozinas, grizeofulvinas ir keletas azolų (ketokonazolas, enilkonazolas). Nustačius grybo ląstelės struktūrą, jos atskirų komponentų funkcijas ir jautrias vietas vaistinėms medžiagoms, atsirado galimybė kryptingai vaistų nuo grybų sintezei (Wills et al., 2000; Vanden Bossche et al., 2003; Shilova et al., 2004). Spartus grybelinių ligų plitimas skatina kurti naujus vaistus, naujas vaistų formas ir tobulinti gydymą. Per pastaruosius dešimtmečius suintensyvėjo naujų vaistų formų kūrimas, plečiamas vaistų spektras chemiškai modifikuojant esamas vaistines medžiagas, ieškoma naujų grybo ląstelėje veikimo taikinių. Vykdam tyrimus minėtomis kryptimis, sukurta daug naujų perspektyvių vaistinių medžiagų, kurios gerai veikia įvairius grybo ląstelės struktūrinius elementus. Tas įgalino žymiai išplėsti vaistų asortimentą, padidinti jų gydymą poveikį, sumažinti toksiškumą gyvūnui. Šiuo metu žinoma daugiau kaip šimtas vaistinių medžiagų, kurios naikina grybus arba stabdo jų vystymąsi.

Darbo tikslas. Šiame straipsnyje apibūdinsime

1 lentelė. Vaistinių medžiagų nuo grybų klasifikavimas pagal cheminę sandarą ir veikimo taikinius grybo ląstelėje

Veikimo taikiny (vieta) grybo ląstelėje	Cheminė grupė, pogrupis	Vaistinė medžiaga
Slopina DNR/RNR sintezę	Pirimidina	Flucitozinas, piroktono olaminas
Slopina DNR/RNR sintezę, augimą Slopina ergosterolio sintezę	Antibiotikai: grizinai polienai	Grizeofulvinas Amfotericinas B, nistatinas, liposominis nistatinas, natamicinas
Slopina fermentą 14-alfa-demetilazę	Azoliai: imidazoliai Triazoliai Bistriazoliai	Klotrimazolas, mikonazolas, ketokonazolas, enilkonazolas, ekonazolas Flukonazolas, itrakonazolas Vorikonazolas, ravukonazolas, pozakonazolas, albakonazolas
Inaktyvuoja fermentą skvaleno epoksidazę	Alilaminai ir tiokarbamatai	Terbinafinas, naftifinas, butenafinas, tolnaftatas
Slopina 1,3-beta-gliukano sintezę	Echinokandinai ir pneumokandinai	Kaspofunginas, mikafunginas, anidulafunginas
Įvairios cheminės sudėties		Korinekandinas, fuzakandinas, sordarinai

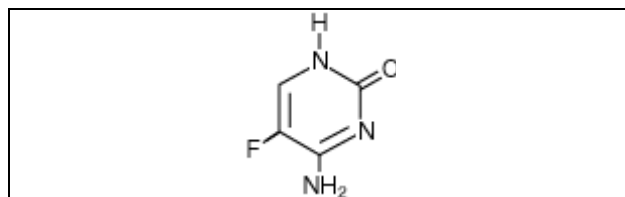
Svarbu žinoti oraliai naudojamų ir švirkščiamų vaistų tirpumą vandenyje. Gerai tirpstantys vaistai vandenyje arba rūgščioje terpėje gerai rezorbuojasi iš virškinamojo trakto. Netirpūs ir lipofiliški iš virškinamojo trakto beveik nesirezorbuoja arba rezorbuojasi mažas kiekis. Lipofiliški vaistai turi polinkį kauptis paodiniame sluoksnyje ir keratino turinčiose ląstelėse.

Pirimidino dariniai. Flucitozinas, *Flucytosinum* (sin. 5-Fluorocytosinum, 5-FU). Fluorintas pirimidinas. Formulės: cheminė – $C_4H_4FN_3O$; struktūrinė – 1 pav., mol. sv. – 129,1. Gerai tirpsta etanolyje, beveik netirpsta eteryje (Plumb, 1999). Sintetinė vaistinė medžiaga, sukurta gydyti sergančiuosius vėžinėmis ligomis (Boucher et al., 2006). Flucitozinas neveikė auglių, bet *in vitro* buvo veiksmingas nuo mikroskopinių grybų. Vaisto

dažniausiai vartojamų vaistų nuo grybų veikimo spektrą, mechanizmą, efektyvumą, teigiamas bei neigiamas savybes ir jų tinkamumą sergantiems gyvūnams gydyti. Pateikti duomenys padės geriau suprasti vaistų veikimą, parinkti efektyvias ir mažai toksiškas vaistines medžiagas sergantiems gyvūnams.

Vaistinės medžiagos nuo grybų. Tyrimais įrodyta, kad mikologinis išgijimas, tai yra sukėlėjo sunaikinimas, pasiekiamas 30 proc. dažniau nei klinikinis pasveikimas. Klinikinis pasveikimas pasiekiamas tik apie 50 proc. gydytų atvejų (Wills et al., 2000). Grybų sukeltų ligų gydymas yra sudėtingas, ilgai trunkantis ir gali tęstis iki kelių mėnesių. Pirmieji vaistai nuo grybų duodavo patenkinamą efektą naudojant vietiskai, bet sisteminis veikimas buvo silpnas. Šiuo metu susintetinta daug efektyvių naujų vaistinių medžiagų, kurios tinka skirti vietiskai ir sistemiskai. Vaistinės medžiagos pagal cheminę sandarą ir veikimo taikinius grybo ląstelėje skirstomos taip (1 lentelė). Veterinarijoje dažniausiai naudojami polienai, nukleozidų analogai (fluorinti pirimidinai), azoliai, alilaminai, tiokarbamatai ir kt.

patekimas į grybo ląstelę priklauso nuo citozinpermeazės. Patekęs į ląstelę flucitozinas, veikiamas fermento, tampa aktyviu 5-fluorouracilu (5-FU). Tada 5-FU patenka į DNR ir sutrikdo baltymų sintezę arba 5-FU paverčiamas giminingu junginiu, kuris slopina DNR sintezę, dalijimąsi ir sukelia ląstelės žūtį.

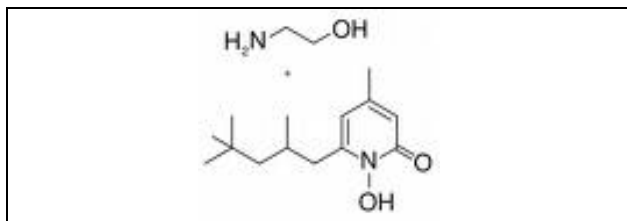


1 pav. Flucitozinas

Flucitozinas aktyviai veikia *Cryptococcus neoformans* ir kai kurias *Candida* rūšis. Dauguma *Aspergillus* rūšių yra atsparios. *In vitro* silpnai veikia *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* ir *Rhizopus*, o *Epidermophyton* spp., *Mucor* spp. ir *Fusarium* spp. šiam vaistui yra atsparūs (Kroker, 1999; Andes, van Ogtrop, 2000). Atsparumas vystosi *in vitro* ir gydymo metu. Tas apriboja jo vieno naudojimą gydomiesiems tikslams. Manoma, kad atsparumas susidaro dėl grybų mutacijos, kuri mažina permeazės ar deaminazės aktyvumą. Flucitozinas retai taikomas veterinarinėje medicinoje. Dozė *per os* yra apie 25–50 mg/kg (Plumb, 1999). Dažnai skiriamas kartu su amfotericinu B gydant šunų ir kačių sisteminės infekcijas, kurias sukelia *Candida* spp. arba *Cryptococcus neoformans*. Šie vaistai veikia sinergetiškai, taigi jų derinys efektyviai gydo kriptokokinį meningitą (Chen, Sorrell, 2007). Gydoma 4–6 savaites (Plumb, 1999). Flucitozinas veiksmingas gydant kates, sergančias feohifomikoze, sukelta *Exophiala spinifera*, kuri atspari grizeofulvinui ir ketokonazoliui. Tačiau amfotericinas B naudojamas ribotai dėl toksiškumo inkstams, o flucitozinas yra siauro veikimo spektro (Dismukes, 2000; Slavin, Fastenau, 2004).

Flucitozinas greitai ir visiškai rezorbuojasi iš virškinamojo trakto, minimaliai jungiasi su plazmos baltymais, lengvai patenka į CNS. Smegenų skystyje susidaro 65–90 proc. koncentracija, esanti kraujyje. Eliminacijos pusperiodis yra 3–6 valandos. Apie 80 proc. panaudoto nepakitusio vaisto išsiskiria su šlapimu (Plumb, 1999; Bennett, 2006). Selektyvus toksiškumas pasireiškia dėl to, kad gyvūnų ląstelėse trūksta citozindeaminazės. Flucitozinas gali tapti 5-FU veikiant mikrobams virškinamajame trakte. 5-FU grybų ląstelių sunkiai absorbuojamas, bet yra toksiškas žinduolių ląstelėms ir gali sukelti anemiją, leukopeniją ir trombocitopeniją (Bennett, 2006).

Pirotokono olaminas, *Piroctoni olaminum*. Piridino etanolamino druska. Formulės: cheminė – $C_{16}H_{29}N_2O_2$; struktūrinė – 2 pav., mol. sv. – 298,42. Balti, metanolyje tirpūs milteliai.

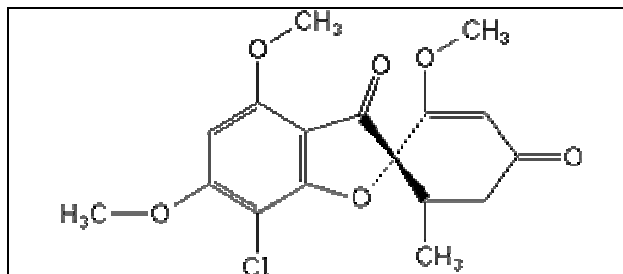


2 pav. Pirotokono olaminas

Pirotokono olaminas fungistatiškai ir fungicidiškai veikia *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* ir kitus dermatofitinius mikroskopinius grybus (Sigle et al., 2006). Vaistas skiriamas išoriškai mėsėdžiams, sergantiems dermatomikozėmis, gydyti. Absorbuojasi per odą, absorbuotas kiekis priklauso nuo koncentracijos ir vaisto sąlyčio su oda laiko. Iš organizmo išsiskiria

nepakitęs su išmatomis, nedidelis kiekis – su šlapimu. Jautriems gyvūnams gali pasireikšti alerginės reakcijos.

Antibiotikai. Grizinai. Grizeofulvinas, *Griseofulvinum*. Grizinų grupės antibiotikas, išskirtas iš *Penicillium griseofulvin dierckx*. Formulės: cheminė – $C_{17}H_{17}ClO_6$; struktūrinė – 3 pav., mol. sv. – 352,766. Balti, vandenyje netirpūs milteliai, kurie gerai tirpsta etanolyje, acto rūgštyje, acetone, chloroforme ir dimetilformamide (Plumb, 1999). Yra dvi vaisto formos – mikronizuota (dalelių dydis 4 μm) ir ultramikronizuota (dalelių dydis mažesnis nei 1 μm). Grizeofulvinas veikia fungistatiškai, prisijungia prie grybo ląstelės mikrotubulių. Mikrotubulės sudaro ląstelei ir jos organoidams atramą, palaiko ląstelės formą; tai yra tarsi ląstelės skeletas. Mikrotubulės yra alfa ir beta tubulino dinaminiai polimerai. Grizeofulvinas sutrikdo grybo ląstelės mitozės ciklą metafazės stadijoje, sąveikauja su beta tubulinu ir sukelia mikrotubulių agregaciją, chromosomos nebegali atsidalinti (Zomorodian et al., 2007). Naujai susintetinti ląstelės komponentai nebetransportuojami, įvyksta hifų deformacija, jie „susigarbanoja“, praranda formą. *In vitro* 0,15–0,5 $\mu g/ml$ vaisto koncentracija fungistatiškai veikia dermatofitus (*Microsporum*, *Trichophyton* ir *Epidermophyton*). Neveikia bakterijų, kitų grybų ir mielių, *Actinomyces*, *Nocardia* (Plumb, 1999; Vanden Bossche et al., 2003). Grybų atsparumas grizeofulvinui nesivysto. Oraliai kartu su mikonazolu ir chlorheksidinu veikia efektyviau, nei vienas grizeofulvinas. Vaistu gydomi gyvūnai, sergantys dermatomikozėmis. Duodamas oraliai po 20–100 mg/kg. Gydymo trukmė – nuo 3 savaičių iki 3–4 mėn. Šunims ir katėms, sergantiems dermatomikozėmis, mikrosporija, trichofitija, mikronizuoto vaisto duodama oraliai 20–150 mg/kg svorio 1–2 kartus per dieną, 4–6 savaites (Heit, Riviere, 1995; Kroker, 1999; Plumb, 1999). Vaistas tinka arkliams, kiaulėms ir galvijams, sergantiems dermatomikozėmis, gydyti. Grizeofulvinas efektyvus saugant strčius nuo mikozinio dermatito, taip pat gydant smulkius atrajotojus, triušius, sergančius trichofitija (Kroker, 1999). Vaistą duodant triušiams su vandeniu, gydymasis poveikis mažas, o duodant individualiai – efektyvus (Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999; Mason et al., 2000; Rochette et al., 2003).



3 pav. Grizeofulvinas

Rezorbcija iš virškinimo trakto priklauso nuo grizeofulvino vaisto formos dalelių dydžio. Iš ultramikronizuotų miltelių vaisto rezorbcija iš virškinimo trakto 1,5 karto didesnė nei mikronizuotų. Iš mikronizuotų miltelių per 2–3 val. rezorbuojasi 25–70

proc. vaisto. Riebūs pašarai rezorbciją gerina. Kraujo plazmoje didžiausia vaisto koncentracija susidaro po 4 val. Daug grizeofulvino patenka į keratino turinčias ląsteles, plaukus ir nagus, mažai – į riebalus, raumenis ir kepenis. Sudavus oraliai, odos raginiame (*Stratum corneum*) sluoksnyje vaistas nustatomas po 4–8 valandų. Grizeofulvinas kepenyse demetilinamas ir susijungia su gliukurono rūgštimi, jo metabolitai yra neaktyvūs. Apie 30 proc. mikronizuoto vaisto išsiskiria per 5 dienas su išmatomis, metabolitai daugiausia išsiskiria su šlapimu. Eliminacijos pusperiodis iš šuns organizmo yra 47 minutės, iš kitų gyvūnų – 9–24 valandos. Grizeofulvinas katėms (duodant oraliai 44 mg/kg per parą) dažnai sukelia leukopeniją, anemiją, neurotoksikozę, virškinimo trakto sutrikimus, skatina kepenų fermentų aktyvumą. Jis pasižymi teratogeniniu poveikiu, kaupiasi keratino turinčiose ląstelėse. Arkliai toleruoja 100 mg/kg oralinę vaisto dozę. Vaistas veikia stipriai teratogeniškai, ypač pirmajame vaikimumo ketvirtyje sukelia įvairius vaisiaus defektus (Heit, Riviere, 1995; Kroker, 1999; Plumb, 1999). Perdozavus vaistą oraliai galima duoti aktyviosios anglios.

Preparatai

Ancoban (ICN Pharmaceuticals, Inc., JAV). Flucitozino 250 mg kapsulėje. Kapsulės buteliuke po 100 vnt.

Biopirox (Bioveta Plc, Čekija). 1% piroktono olamino tirpalas buteliuke po 100 arba 450 ml.

Likuden (Veterinaria AG, Šveicarija). Grizeofulvino 125 mg tabl. Tabletės blisteryje po 10 vnt.

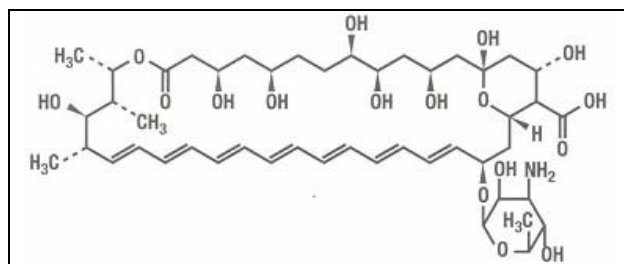
Norofulvin (Norbrook laboratories Ltd, Šiaurės Airija). 100 g granulių yra 7,5 g grizeofulvino. Granulės maišelyje po 500 g.

Polienai. *Streptomyces* grybelių sintezuojami antibiotikai. Cheminėje struktūroje turi didelius laktonų žiedus su 3–8 konjuguotomis dvigubomis jungtimis, kuriomis jungiasi su viena cukraus dalimi. Efektyviai veikia eukariotus ir tuos prokariotus, kurių struktūroje yra sterolių. Polienai skirstomi į trienus (rapamicinas), tetraenus (natamicinas), pentaenus (pentamicinas), heptaenus (amfotericinas B, kandincinas) ir pseudo-heptaenus/tetraenus (nistatinas). Grybus veikia amfotericinas B, natamicinas, nistatinas. Jie skiriami žmonėms ir gyvūnams, sergantiems odos grybų sukeltoms ligoms, gydyti (Rochette et al., 2003). Polienai prisitvirtina prie grybų plazminės membranos sterolių ir pakeičia jų fizines savybes, padidina pralaidumą jonams ir netenkama vidinių ląstelės komponentų (K^+ , Ca^{2+} , PO_4) (Vanden Bossche et al., 2003; Nosanchuk, 2006). Atsparumas polienams neįprastas, bet žinomas (White et al., 1998; Ellis, 2002). *Candida albicans*, *C. tropicalis* ir *C. glabrata*, *Malassezia pachydermatis* atsparumas amfotericinui B vystosi dėl sumažėjusio ergosterolio kiekio citoplazminėje membranoje (Anderson, 2005).

Amfotericinas B, Amphotericinum B. Formulės: cheminė – $C_{47}H_{73}NO_{17}$; struktūrinė – 4 pav., mol. sv. – 924,11. Vandenyje netirpūs higroskopiniai milteliai. Geriau tirpsta ir kaip tirpiklis vartojamas natrio dezoksicholatas (Bekersky et al., 1999; Plumb, 1999). Jis naudojamas gaminant liposomines ir lipidines šio vaisto

formas. Jį produkuoja aktinomicetai *Streptomyces nodosus*.

Tai yra amfoterinis junginys, kurio molekulė sudaryta iš makrolido žiedo su dviguba hidrofobine šonine grandine, sujungta su hidrofiline hidroksilintos anglies grandine ir prijungtu cukrumi (Plumb, 1999). Gaminant liposominį amfotericiną B, vaistas apgaubiamas lipidine liposoma. Tai labai smulkios (mažiau nei 100 nm diametro) pūslelės, kurių lipidinį sluoksnį sudaro fosfolipidai, cholesterolis ir amfotericinas B.



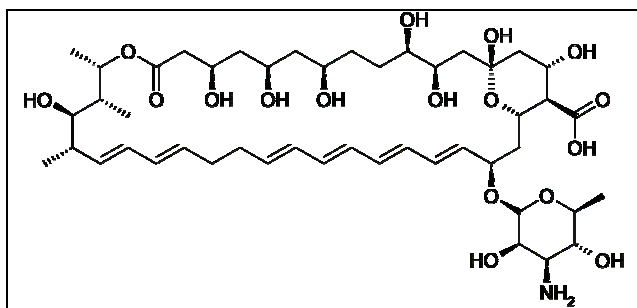
4 pav. Amfotericinas B

Amfotericinas B sujungia ergosterolį grybo plazminėje membranoje, dėl depoliarizacijos sutrinka membranos vientisumas (atsiranda poros ar kanalėliai), ir ji tampa pralaidi elektrolitams, baltymams bei kitoms medžiagoms. Padidėjęs pralaidumas sukelia elektrolitų, angliavandenilių trūkumą, sukelia oksidacinius pokyčius grybo ląstelėje, ir ji žūsta. Veikia fungistatiškai, didesnės dozės – fungicidiškai (Terrell, Hughes, 1992; Kroker, 1999; Plumb, 1999). Jis gerai veikia *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix* spp., *Candida glabrata*, *C. albicans* (Diekema et al., 2003). *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Fusarium* spp. grybelių jautrumas vaistui nėra pastovus. *Trichosporon* spp. ir *Pseudoallescheria boydii* grybeliai dažnai yra atsparūs amfotericinui B, nes mažiausia slopinamoji koncentracija yra didesnė nei 2 μ g/ml (Krawiec et al., 1996). Grybų atsparumas amfotericinui B išsivysto retai, bet *in vitro* vystosi (Heit, Riviere, 1995). Atsparūs grybai turi sumažėjusį ergosterolio kiekį membranoje, dėl padidėjusio katalazės kiekio grybas tampa atsparus oksidaciniams procesams. Amfotericinas B duodamas gyvūnams sergant mukormikoze, sporotrichioze, fikomikoze, histoplazmoze ir blastomikoze (Bekersky 1999; Plumb, 1999). Gydymo trukmė – 3–4 savaitės. Bakterijos ir riketsijos sienelėje neturi sterolio, todėl amfotericinas B jų neveikia. Amfotericinas B į veną švirkščiamas lėtai, praskiedus su 5 proc. dekstrozės tirpalu kriptokokoze, histoplazmoze ir blastomikoze sergančiam šuniui ir katei po 0,15–1 mg/kg svorio (Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999). Akliams, sergantiems plaučių mikoze, fikomikoze ir *Candida* spp. grybelių sukeltu artritu, vaistas švirkščiamas į veną tokiomis dozėmis: pirmą dieną – 0,3 mg/kg, antrą – 0,45 mg/kg, trečią – 0,6 mg/kg, vėliau kas antrą dieną po 0,6 mg/kg iki išgydymo (Plumb, 1999). Liposominį amfotericiną galima švirkšti į veną šuniui nuo blastomikozės po 8–12 mg/kg 30 dienų.

Sugirdytas amfotericinas B iš virškinimo trakto rezorbuojamas blogai. Apie 90–95 proc. vaisto susijungia su plazmos baltymais (Robbie, Chiou 1998). Sušvirkštas į veną vaistas patenka į įvairius audinius, bet didžiausia jo koncentracija susidaro kepenyse, blužnyje, inkstuose ir plaučiuose. Sušvirkštus į veną didžiausia koncentracija ($756 \pm 188,8$ ng/ml) avies kraujo plazmoje nustatoma po 3 valandų (Koizumi et al., 1998). Vaistas patenka į placentą. Nepakitęs jis lėtai išsiskiria su tulžimi ir išmatomis ir tik 2–5 proc. su šlapimu. Eliminacijos pusperiodis iš gyvūnų organizmo priklauso nuo gyvūno rūšies ir trunka iki 15 dienų (Heit, Riviere, 1995; Madison et al., 1995; Kroker, 1999; Plumb, 1999). Amfotericinas B, prisijungęs prie inkstų ir eritrocitų sterolių, gali didinti jų ląstelių membranų pralaidumą, sukelti alergines reakcijas. Vaistas dažnai sukelia flebitą, nefrotoksikozes, kepenų bei virškinimo trakto pažeidimus, didina gyvūno temperatūrą (Bekersky et al., 1999; Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999). Nustatyta, kad apie 80 proc. amfotericinu B gydytų gyvūnų (po 0,5–2 mg/kg) pažeidžiami inkstai (Ellis et al., 1988).

Nefrotoksikozės požymiai priklauso nuo dozės dydžio ir pasireiškia beveik kiekvienam gydytam gyvūnui. Tiesioginis inkstų kanalėlių pažeidimas atsiranda dėl amfoterecino B jungimosi su jų ląstelių steroliais, dėl to ląstelėje sumažėja elektrolitų, jos praranda kalio jonus, inkstų kanalėlių ląstelėse vystosi acidozė. Inkstų kraujagyslių susitraukimas ir sumažėjęs rūgščių išsiskyrimas taip pat gali prisidėti prie amfoterecino B toksiškumo. Ištirpintas dezoksicholate švirkščiamas į veną vaistas nefrotoksiškai veikia silpniau. Amfoterecino B toksiškumas sumažėja, kai prieš vaisto skyrimą gyvūnui į veną sušvirkščiamas vieno iš šių tirpalų – natrio chlorido, manitolio, furozemido arba aminofilino. Liposominiu apvalkalu padengtas amfotericinas B yra mažiau toksiškas (Bekersky, 1999; Kroker, 1999; Falk et al., 2004).

Nistatinas, Nystatinum. Formulės: cheminė – $C_{47}H_{75}NO_{17}$; struktūrinė – 5 pav., mol. sv. – 926,09. Gelsvi kartūs, vandenyje netirpūs milteliai, spirite, acetone, chloroforme, etilenglikolyje tirpsta gerai (Plumb, 1999). Gaminamas ir liposominis nistatinas.



5 pav. Nistatinas

Išskirtas 1950 metais iš *Streptomyces noursei*. Tai polieninis antibiotikas. Susijungia su mikroskopinių grybų membranų ergosteroliu. Membrana negali atlikti barjero funkcijų, todėl kalis ir skysčiai iš ląstelės išteka, ir ląstelė žūsta. Nistatinas veikia tik ląsteles, turinčias membranoje sterolių. Fungistatiškai ir fungicidiškai veikia

patogeninius grybus, o ypač *Candida albicans* ir *Blastomyces* padermes (Riviere, Spoo, 1995; Kroker, 1999). Liposominis nistatinas gerai veikia *Candida* ir *Aspergillus* grybų padermes, kurios atsparios flukonazolui, itrakonazolui ir liposominiam amfotericinui B. Suduotas oraliai beveik nesirezorbuoja ir nepakitęs pasišalina iš organizmo su išmatomis. Vartojant vietiškai per odą ir gleivines nesirezorbuoja (Abraham et al., 1993; Plumb, 1999). Naudojamas katėms ir šunims *Candida* spp. grybų sukeltoms mikozėms (virškinimo trakto, gleivinės, odos, grybelinės kilmės mastito) gydyti. Duodamas oraliai po 5–10 tūkst. VV/kg svorio (1–4 mg/kg) 3 kartus per dieną. Vietiniam veikimui naudojami tepalai. *Candida* grybeliai prie nistatino nepripranta. Grybeliai, atsparūs nistatinui, yra atsparūs ir kitiems antibiotikams nuo grybų. Nistatinas dažnai vartojamas su neomicinu ir gliukokortikoidais. Naudojant vietiškai, preparatas netoksiškas, bet oda gali parausti. Labai toksiškas naudojant parenteraliai (negalima naudoti), duodant oraliai pasireiškia anoreksija, viduriavimas ir vėmimas (Kroker, 1999). Jo toksiškumui sumažinti sukurta nistatino liposominė forma. Triušiai liposominį nistatiną gerai toleravo ir palyginti su amfotericinu B mažesnis nefrotoksinis poveikis (Krupova et al., 2002).

Natamicinas, Natamycinum. Kartais vadinamas piramicinu. Formulės: cheminė – $C_{33}H_{47}NO_{13}$; struktūrinė – 6 pav., mol. sv. – 665,75. Balti vandenyje, spirite, eteriye, aliejuose netirpūs kristaliniai milteliai. Natamicinas yra pusiau sintetinis tetraeno-polieno grupės antibiotikas, veikia mikroskopinius grybus. Jis prisijungia prie grybelių ląstelės membranos, pakeičia jos pralaidumą, ir kalis bei kitos ląstelei būtinos medžiagos iš ląstelės eliminuoja (Plumb, 1999). Antibiotiko 1–25 µg/ml koncentracija *in vitro* veikia šias grybelių rūšis: *Aspergillus*, *Candida*, *Cephalosporum*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ir *Sporothrix schenckii*. Daugelio natamicinui jautrių grybelių MSK yra 1–10 µg/ml. Antibiotikas neveikia bakterijų ir virusų. Yra svarbus maisto pramonėje kaip konservantas nuo pelėsių. Dažnai vaistas naudojamas mikroskopinių grybų sukeltoms akių ligoms (blefaritui, konjunktivitui, keratitui, šunų dermatomikozėms) gydyti. 0,1 proc. antimikotiko suspensija tinka trichofitija sergantiems arkliams ir galvijams bei odos mikozėms sergantiems šunims bei reptilijoms gydyti. Pažeistas odos vietas 1–2 kartus per dieną 4–30 dienų reikia plauti arba purkšti 0,1 proc. natamicino suspensija, 5 proc. natamicino suspensiją lašinti į akis kas 2–4 val. (Kroker, 1999; Plumb, 1999; Betbeze et al., 2006). Naudojant išoriškai į gilesnius sluoksnius rezorbuojasi blogai. Natamicinas nedirgina gyvūnų akių ir odos, neveikia embriotoksiškai, citotoksiškai (Martínez-Larrañaga et al., 2000).

Polienų preparatai

Panolog (Novartis AG, Pranzūcija). 1 ml yra 100 000 TV nistatino. Tepalas tūbelėje po 7,5 ml.

Oribiotic (Vétoquinol S.A., Pranzūcija). 1 ml yra 100 000 TV nistatino. Tepalas tūbelėje po 10 g.

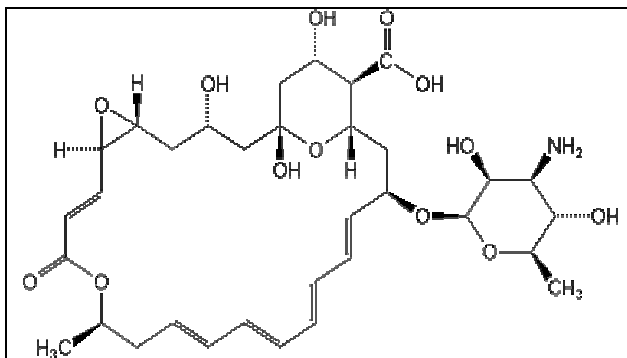
Fucidin (Leo Animal Health, Danija). 1 ml yra 100 000 TV nistatino. Suspensija buteliuke po 15 ml.

Fungizone® (Bristol-Myers Squibb, JAV).

Liofilizatas (amfotericino B 50 mg) 20 ml buteliuke.

AmBisome (Gilead Sciences, JAV). Liofilizatas (liposominio amfotericino B 50 mg) 20 ml buteliuke.

Mycophyt 10 (Intervet International, Olandija). 1 g yra 100 mg natamicino. Milteliai buteliuke po 10 g.



6 pav. Natamicinas

Azoliai – vieni iš svarbiausių ir dažniausiai pasaulyje naudojamų vaistų nuo grybų gyvūnams, sergantiems grybų sukeltomis ligomis, gydyti. Jiems priskiriami imidazolo, triazolo ir bistriazolo dariniai (daugiau nei 20 vaistinių medžiagų). Pirmieji imidazoliai, klotrimazolas ir mikonazolas susintetinti 1969 metais. Modifikavus pirmųjų imidazolų cheminę formulę buvo pradėta gaminti antros kartos imidazoliai. Jiems priklauso ketokonazolas, izokonazolas, bifonazolas, oksikonazolas, ekonazolas, fentikonazolas, enilikonazolas ir kt. Perversmas gydant

mikozes įvyko susintetinus ir pradėjus vartoti triazolus (flukonazolą, itrakonazolą). Triazolų struktūros modifikavimo tikslas buvo padidinti vaistų nuo grybų veikimo spektrą, išsaugant gerą bioprieinamumą ir toleranciją. Modifikuojant triazolų struktūrą sukurti naujos kartos bistriazoliai (Del Carmen Serrano, Valverde-Conde, 2003; Gallagher et al., 2004). Flukonazolo molekulėje pakeitus vieną triazolą fluoropirimidino pakaitu, o propanolio grandinę papildžius metilo grupe, gauti nauji flukonazolo dariniai – vorikonazolas ir ravukonazolas. Šie struktūriniai pakeitimai padidino vorikonazolo ir ravukonazolo panašumą į grybo fermentą 14- α -demetilazės substratą ir jo aktyvumą. Pakeitus itrakonazolo struktūrą pagamintas pozakonazolas ir albakonazolas (De Pauw, 2000; Slavin, Fastenau, 2004). Azoliai veikia fungistatiškai. Vieni veikia pirminiame sterolių sintezės etape, prisijungia prie grybo ląstelės P-450 citochromo lanosterolio 14- α -demetilazės, kuri lanosterolį keičia į 4,4-dimetilcholesta-8,14,24-trienolį ir slopina fermento aktyvumą bei trukdo sterolių sintezę. Kiti azoliai inaktyvuoja fermentą C-22-desaturazę ir slopina ergostatienolio vartimą ergosteroliu (Shilova et al., 2004). Ergosterolis yra mikroskopinių grybų membranos pagrindinė medžiaga. Mažėjant jo kiekiui pažeidžiamas mikroskopinio grybo membranos vientisumas, kaupiasi toksiški tarpiniai steroliai, slopinamas grybelių augimas.

Azolų antimikotinis poveikis platus – *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. ir zigomicetai dažnai yra atsparūs šios grupės vaistams (2 lentelė).

2 lentelė. Azolų veikimo spektras (Andriole, 1999)

Sukėlėjas	Ketokonazolas	Intrakonazolas	Flukonazolas
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	+
<i>C. glabrata</i>	+	++	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus</i> spp.	0	+++	0
<i>Fusarium</i> spp.	0	0	0
<i>Pseudallescheria boidii</i>	+	+++	++
<i>Zygomycetes</i>	0	0	0
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++
<i>Penicillium marneffei</i>	+	++++	+

Žyminiai: ++++ labai jautrūs, +++ vidutiniškai jautrūs, ++ jautrūs, + mažai jautrūs, 0 nejautrūs

Ketokonazolas, flukonazolas ir itrakonazolas gerai rezorbuojami iš virškinimo trakto. Ketokonazolo ir itrakonazolo rezorbcija iš virškinimo trakto priklauso nuo

skrandžio turinio rūgštingumo, mat šie vaistai, veikiami druskos rūgšties, virsta tirpiaisia junginiais. Didžiausia flukonazolo koncentracija kraujyje plazmoje nustatoma po

1–2 val., ketokonazolo ir itraconazolo – po 2–4 valandų. Flukonazolas su kraujo plazmos baltymais jungiasi silpnai (apie 11 proc.), o ketokonazolas ir itraconazolas – stipriai (beveik 99 proc.). Flukonazolas ir ketokonazolas gyvūno organizme pasiskirsto įvairiuose audiniuose, organuose ir sekretuose. Lipofilinis itraconazolas kaupiasi tuose audiniuose ir organuose, kur yra daug riebalų (riebaluose, kepenyse, inkstuose), bei odos epidermyje, naguose, plaučių audinyje, lyties organuose. Šiuose organuose ir audiniuose itraconazolo koncentracija būna 7 kartus didesnė nei kraujo plazmoje. Flukonazolas prasiskverbia per organizmo barjerus, ketokonazolas – mažai. Visi azolai metabolizuojami dėl citochromo P-450 sistemos, kurią sudaro hemo turintys izofermentai. Šių fermentų daug randama kepenyse ir plonosiose žarnose. Ketokonazolas ir itraconazolas metabolizuojami kepenyse ir išskiriami daugiausia su tulžimi, mažiau – per odos prakaito ir riebalines liaukas. Flukonazolo metabolizuojama mažai, ir nepakitęs jis išsiskiria su šlapimu. Ketokonazolo eliminacijos pusperiodis iš gyvūnų organizmo yra 6–10 val., itraconazolo – 20–45 val., flukonazolo – 30 valandų. Esant kepenų nepakankamumui, flukonazolo eliminacijos periodas pailgėja beveik 3 kartus.

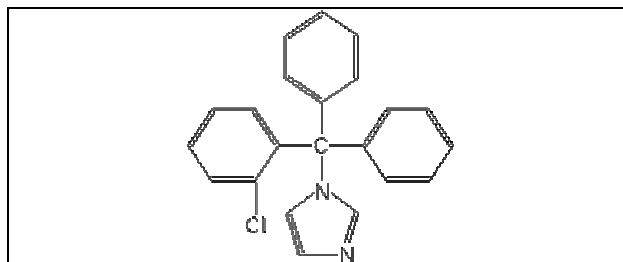
Vietiška vartojami azolai patenka į epidermį ir gilesnius grybelių pažeistus odos sluoksnius, kur jų koncentracija yra didelė. Ilgiausia išlieka bifonazolo terapinė koncentracija odoje, mat jo eliminacijos pusperiodis iš odos yra 19–32 valandos. Iš odos į kraują azolų grupės vaistų patenka mažiau nei 1 proc. Vartojant intravaginaliai gali rezorbuotis 3–10 proc. dozės.

Azolų specifiskumas grybo citochromo P-450 fermentams yra skirtingas, todėl juos gyvūnai toleruoja įvairiai. Vaistai, kurių selektyvumas nedidelis (ketokonazolas, mikonazolas, klotrimazolas), veikia ir šią žinduolių sistemą bei sukelia šalutinį poveikį – kepenų fermentų pokyčius, anoreksiją, virškinimo trakto sutrikimus (Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999).

Klotrimazolas, *Clotrimazolum*. Formulės: cheminė – $C_{22}H_{17}ClN_2$; struktūrinė – 7 pav., mol. sv. – 344,84. Balti vandenyje netirpūs, spirite, acetone, chloroforme tirpūs milteliai, lydymosi temperatūra – 147–149°C (Pumb, 1999). Sintetinis, vienas pirmųjų imidazolų, skirtas paviršinėms grybų sukeltoms infekcijoms gydyti.

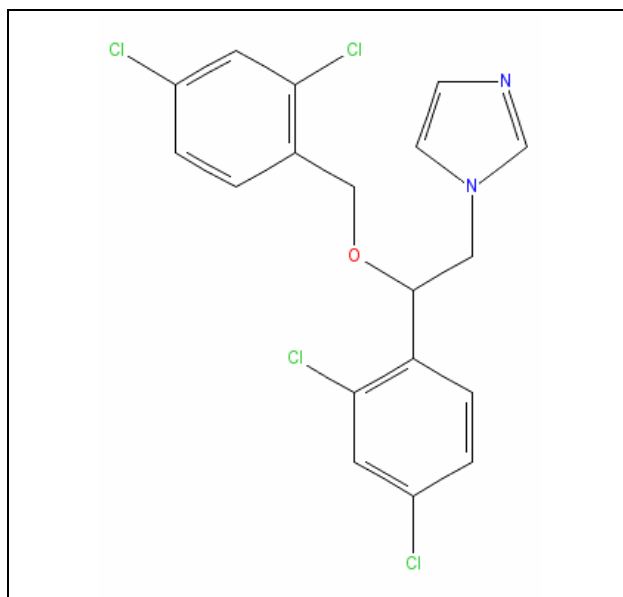
In vitro 1 µg/ml koncentracija fungistatiškai veikia *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* ir *Microsporum canis*, o 3 mg/ml – veikia *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Malassezia canis*, *Sporothrix*, *Cryptococcus*, *Cephalosporium* ir *Fusarium* (Schmidt, 1997). Maža vaisto koncentracija veikia fungistatiškai, didelė naikina grybus. Naudojami tepalai, tirpalai ir kremai. Sergant katėms ir šunims dermatomikozėmis, pažeistos vietos tepamos 3–5 kartus kas 8–10 dienos (Kraft, 1999). Užtepęs ant odos, rezorbuojasi apie 0,5 proc. panaudotos vaisto dozės. Farmakokinetiniai tyrimai su pelėmis, žiurkėmis parodė, kad vaistas turi indukcinį efektą mikrosominiams kepenų fermentams, įvyksta greita metabolizė ir inaktyvacija. Didžiausia koncentracija nustatoma raginiame odos

sluoksnyje. Kartais oda gali parausti, atsirasti bėrimų ir niežulio simptomų. Vaistas veikia hepatotoksiškai, todėl oraliai nenaudojamas.



7 pav. **Klotrimazolas**

Mikonazolas, *Miconozolum*. Formulės: cheminė – $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$; struktūrinė – 8 pav., mol. sv. – 416,127. Dažniausiai vartojama mikonazolo nitrato druska ($C_{18}H_{17}Cl_4N_3O_4$, mol. sv. – 481,16). Vandenyje netirpsta, tirpsta spirite, acetone (Plumb, 1999). Sintetinis imidazolų grupės vaistas nuo grybų, panašus į ekonazolą.



8 pav. **Mikonazolo nitratas**

Slopina 14- α -demetilazės aktyvumą, ergosterolio ir purinų sintezę, keičia grybų membranos pralaidumą. *In vitro* 0,1–10 µg/ml koncentracija veikia *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum canis*, *Curvularia* spp., *Drechslera hawaiiensis*, *Petriellidium boydii* ir kai kurias gramteigiamas bakterijas. Jautrių grybų MSK yra 0,5–2 µg/ml. Fungistatiškai veikia *Candida*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* padermes (Heit, Riviere, 1995). Didelės vaisto dozės pažeidžia grybo membraną ir veikia fungicidiškai. Mėsėdžiams naudojamas vietiskai, arkliams ir galvijams – vietiskai ir į veną (po 5–10 mg/kg) sergant dermatomikoze, keratomikoze, aspergilioze. 11

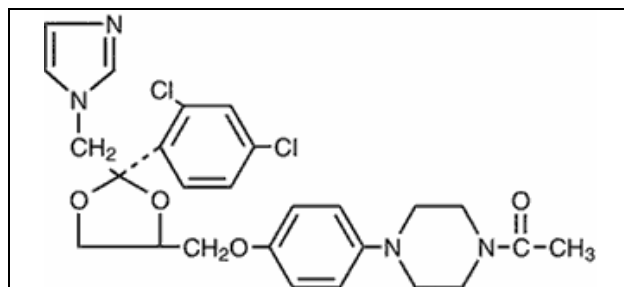
proc. tirpalas tinka lašinti į akis esant grybelinėms akių infekcijoms (Plumb, 1999; Kraft, 1999). Sergant karvėms mastitu, 10 ml 1 proc. tirpalo reikia švirkšti į *Arteria pudenda externa*, vėliau – 100 mg mikonazolo, ištirpinto 50 ml fiziologiniame tirpale, sušvirkšti į pažeistą tešmens ketvirtį. Gydymą kartoti kas 3 dienos (Katamoto, Shimada, 1990).

Iš virškinimo trakto rezorbuojasi apie 50 proc. oraliai suduoto vaisto, vartojant vietškai kaupiasi (4 dienas) odos raginiame sluoksnyje, į kraują patenka mažiau nei 1 proc. Vaistas silpnai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Parenteraliai panaudotas metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie pasišalina su šlapimu ir išmatomis. Eliminacijos pusperiodis – apie 24 valandos. Palyginti su amfotericinu B mikonazolas yra mažiau toksiškas. Vartojant vaistą parenteraliai dažnai pasireiškia šalutinis poveikis: injekcijos vieta parausta, pasitaiko flebitas, virškinimo trakto sutrikimai (Plumb, 1999).

Ketokonazolas, Ketoconazolum. Formulės: cheminė – $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$; struktūrinė – 9 pav., mol. sv. – 31,44. Balti vandenyje netirpūs, silpnose rūgštyse tirpūs milteliai (Plumb, 1999). Struktūriškai panašus į mikonazolą ir klotrimazolą. Imidazolų darinys, artimas klotrimazolui, tačiau nuo pastarojo skiriasi tuo, kad struktūrinėje formulėje yra keto grupė. 1979 metais pradėtas sėkmingai taikyti veterinarinėje medicinoje. Veikia grybus ir pirmuonis. Slopina citochromo P-450 fermentus, grybų membranų ergosterolio, trigliceridų ir fosfolipidų, būtinų grybo ląstelės sienelės susidarymui, sintezę, didina membranos pralaidumą, slopina augimą (Kraft, 1999). Ketokonazolas fungistatiškai veikia mieles ir dimorfinius grybus. Tai pat veikia ir dermatofitus. Veikia *Malassezia* spp., *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* (Plumb, 1999). Ketokonazolo, ekonazolo, mikonazolo ir arbatmedžio aliejaus aktyvumas *in vitro* buvo tiriamas 54 *Malassezia* padermėms. Ketokonazolas buvo aktyvesnis nei ekonazolas ir mikonazolas, kurių aktyvumas buvo vienodas. *M. furfur* buvo mažiausiai jautri rūšis. *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa* ir *M. obtusa* parodė panašų jautrumą visiems keturiems junginiams (Hammer et al., 2000). Kadangi vaistas nebrangus, saugus ir veiklus, dažnai naudojamas veterinarijoje. Tinka gydyti sergančius šunis ir kates kokcidiomikoze, blastomikoze, histoplazmoze, aspergilioze, kriptokokoze, kandidoze. Jiems vaisto 10 mg/kg svorio duodama oraliai 1–2 kartus per dieną su ėdalų, 2–6 mėnesius (Kroker, 1999; Plumb, 1999), o sergant mikrosporija – vietškai du kartus per savaitę, 4 savaites su natrio hipochlorito šampūnu (Plumb, 1999). Sergant sisteminėmis mikoze, dermatomikoze ketokonazolo duodama oraliai arkliui 5–10 mg/kg svorio kartą per dieną 5 savaites (Allen et al., 2005), pelei, žiurkei ir jūrų kiaulytei – 10–40 mg/kg kartą per dieną, 14 dienų (Adamcak, Otten, 2000), triušui – 5–10 mg/kg svorio kartą per dieną, 5 savaites, reptilijai, papūgai, vėžiui – 15–50 mg/kg kartą per dieną, 2–8 savaites (Allen et al., 2005; Plumb, 1999).

Iš virškinimo trakto vaistas rezorbuojamas gerai, su kraujo plazmos baltymais jo susijungia 84–99 proc., patenka į įvairius organus, audinius, pieną, sunkiai

praeina hematoencefalinį barjerą (Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999). Ketokonazolas iš žiurkių ir kiaulių virškinimo trakto absorbuojamas greitai, o triušių ir šuns – lėčiau. Sušėrus 10 mg/kg dozę triušui, kiaulei, šuniui ir žiurkei, buvo stebima didžiausia kraujo plazmos koncentracija – atitinkamai 1,0; 3,7; 8,9 ir 16,5 µg/ml (Plumb, 1999). Beveik dešimtmetį ketokonazolas buvo svarbiausias oralinis vaistas sisteminėms grybų sukeltoms ligoms gydyti. Jo antimikotinio aktyvumo spektras panašus į mikonazolo. NCCLS metodu (M38-P) *in vitro* nustatytas 10 vaistų nuo grybų aktyvumas nuo 508 dermatofitų padermių (Fernandez-Torres et al., 2001). Šio bandymo metu ketokonazolas buvo veiksmingas nuo *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* ir *T. verrucosum*. MSK prieš šiuos sukėlėjus atitinkamai buvo 0,08; 0,12; 0,23; 0,46 ir 0,5 mg/l. Vertinant 508 padermes kartu, ketokonazolo MSK buvo lygi 0,51 mg/l. Jis buvo daug efektyvesnis nei bifonazolas, mikonazolas ir klotrimazolas. *M. furfur* ketokonazolas veikia daug aktyviau nei mikonazolas (Hammer et al., 2000). *Microsporum sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa* ir *M. restricta* taip pat jautrūs ketokonazolui, MSK kinta nuo 0,03 iki 0,125 mg/l (Gupta et al., 2000). Skrandžio rūgštys jo tirpumą ir absorbciją gerina.

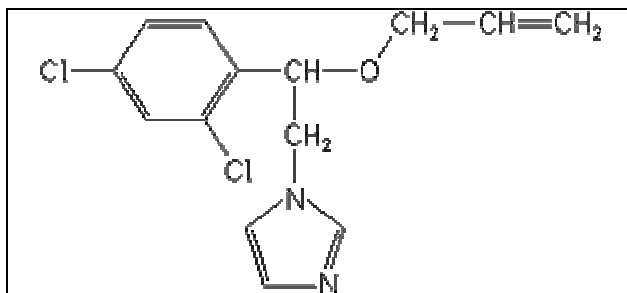


9 pav. Ketokonazolas

Panaudotas išoriškai ketokonazolas randamas raginiame odos sluoksnyje. Didžiausia vaisto koncentracija kraujo plazmoje randama po 1–2 valandų. Metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie išsiskiria su tulžimi (Plumb, 1999). Eliminacijos pusperiodis – 2–3,5 valandos.

Ketokonazolas yra vidutiniškai toksiškas. Jo LD₅₀ pelei ir žiurkei *per os* – 202–780 mg/kg. Jis veikia teratogeniškai ir embriotoksiškai (Heit, Riviere, 1995), slopina steroidinių hormonų (kortizolo, oestradiolo, testosterono) sintezę. Vaistas nėra stipriai selektyvus grybelių P-450 citochromui, todėl veikia ir šią žinduolių sistemą bei sukelia šalutinį poveikį (kepenų fermentų pokyčius, anoreksiją, virškinimo trakto sutrikimus) (Heit, Riviere, 1995; Plumb, 1999).

Enilkonazolas, Enilconazolum. Imidazolo darinys, panašų charakteristikų kaip ir kiti azolai. Formulės: cheminė – $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$; struktūrinė – 10 pav., mol. sv. – 297,17 (Plumb, 1999). Panašus į enilkonazolą yra junginys imazalilis. Jis naudojamas augalų apsaugai nuo grybų, o enilkonazolas – veterinarijoje gydyti grybų sukeltas ligas.



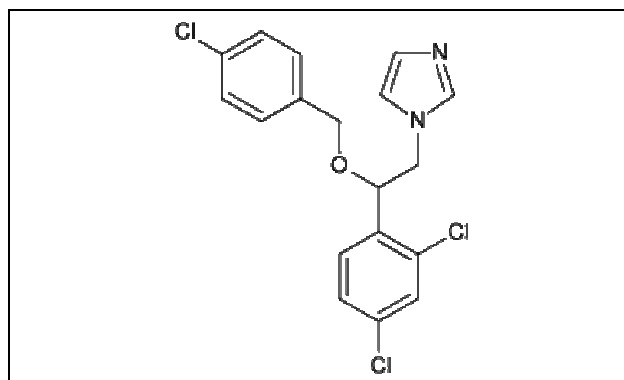
10 pav. Enilkonazolas

Enilkonazolas yra ergosterolio, pagrindinio mikroskopinių grybų ir mielių ląstelių membranos komponento, biosintezės inhibitorius ir veikia fungicidiškai. Plataus veikimo spektro sintetinis imidazolas, efektyviai veikia galvijų, arklių, šunų ir kačių dermatofitus – *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. equinum*, *M. pachydermatis* ir *Aspergillus* spp. *In vivo* vaistas geriau veikė dermatofitus nei *Candida* rūšies grybus (Kraft, 1999; Kroker, 1999). Vietiškai gydomi šunys, arkliai, graužikai, vėžliai, sergantys dermatofitų sukeltomis infekcijomis (Adamcak, Otten, 2000; Kroker, 1999). Šunų ir kačių dermatofitų mikozes enilkonazolas gydo veiksmingiau nei ketokonazolas. Naudojant išoriškai, silpnai prasiskverbia per odą. Vietiškai gydomi šunys, galvijai ir arkliai, sergantys dermatomikozėmis, aspergiliozėmis. Sergantiems nosies aspergilioze vaisto duodama 10 mg/kg. Paruošto tirpalo 5–10 ml purškama į nosį dukart per dieną, 7–14 dienų iš eilės. Vaistinė forma „Clinafarm-EG“ naudojama paukštyuose aerozolių pavidalu. Patekęs į virškinimo traktą, daugiausia metabolizuojamas kepenyse, o audiniuose lieka nedaug. Iš galvijų organizmo audinių ir plazmos enilkonazolas šalinamas 12–16 val. Daugiausia jo pašalinama su šlapimu bei išmatomis ir nedaug – su pienu. Vaistą organizmas gerai toleruoja. Net didelės dozės šunims nekenksmingos. Patekęs į akis ar ant odos, preparatas nesukelia uždegiminės reakcijos. Patekęs į virškinimo traktą, šalutinio poveikio nesukelia.

Ekonazolas, Econazolum. Sintetinis mikonazolo darinys, imidazolas. Formulės: cheminė – $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$; struktūrinė – 11 pav., mol. sv. – 381,68. Vandenyje netirpūs, organiniuose tirpikliuose mažai tirpūs balti milteliai (Plumb, 1999).

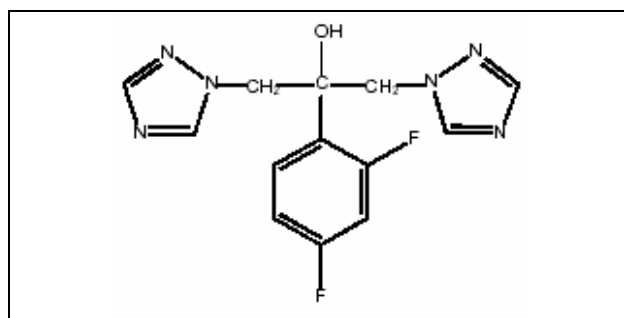
Veikia fungistatiškai, slopina fermentus ir sterolių sintezę, didina membranos pralaidumą. Ekonazolas vietiskai veikia dermatofitus, *Candida* grybelius, mikoplazmas ir gramteigiamas bakterijas. *In vitro* 1 µg/ml koncentracija veikia *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp. ir *Sporothrix* spp. *Candida albicans* padermes veikia 3–4 µg/ml koncentracija. Vaistas veikia taip pat *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae* ir *Trichomonas* spp. (Allen et al., 2005). Vietiškai naudojama ekonazolo nitrato druska, 2–3 kartus per

dieną, 2–4 savaites katėms ir šunims sergant dermatomikozėmis. Užteptas ant odos patenka į raginį odos sluoksnį, į kraują patenka mažiau nei 1 proc. vaisto (Kraft, 1999).



11 pav. Ekonazolas

Flukonazolas, Fluconazolum. Formulės: cheminė – $C_{13}H_{12}F_2N_6O$; struktūrinė – 12 pav., mol. sv. – 306,3. Balti vandenyje tirpūs milteliai (Plumb, 1999).



12 pav. Flukonazolas

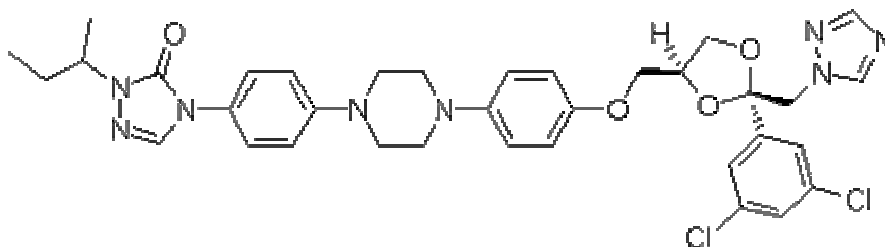
Šalinant imidazolų trūkumus, imidazolo žiedą pakeitus triazolo žiedu, ženkliai padidėja aktyvumas *in vivo*, bet *in vitro* aktyvumas sumažėja. Pridėjus antrą triazolo grupę, junginys tampa apie 100 kartų aktyvesnis *in vivo* nei ketokonazolas ir santykinai mažai lipofiliškas. Dichlorfenilo grupę, esančią ketokonazole, pakeitus, difluorofenilo grupę, padidėjo flukonazolo tirpumas vandenyje, padidėjo vaisto efektyvumas, pakito farmakokinetinės savybės. Tai yra plataus veikimo spektro grybus naikantis vaistas (Plumb, 1999). Flukonazolas yra standartinis preparatas, su kuriuo lyginami nauji vaistai nuo mikroskopinių grybų. Jis susijungia su grybų citochromu P-450 ir veikia fermentą 14- α -demetilazę, slopina lanosterolio vartimą trienoliu ir steroliu bei ergosterolio sintezę. Sumažėjus ergosterolio kiekiui, pakinta membranos pralaidumas, ląstelės netenka įvairių medžiagų. Vaistas, priklausomai nuo koncentracijos, arba stabdo grybo dauginimąsi, arba jį naikina (Tiches et al., 1998). Veikia fungistatiškai *Dermatophyta* spp., *Cryptococcus neoformans*, dimorfinius grybus – *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*. Vaisto MSK kinta nuo 0,125 iki 250 µg/l. Flukanazolui jautrūs

Candida albicans, *C. tropicalis* ir *C. parapsilosis* grybai (MSK 1 µg/l), o *C. krusei*, *C. glabrata*, *Aspergillus*, *Mucor* atsparūs, todėl prieš gydant kandidozę reikia nustatyti grybų atsparumą (Sorensen et al., 2000; Canuto, Gutierrez Rodero, 2002; Hector, 2005). Flukonazolui atsparūs mieliniai grybai dažniausiai atsparūs ir itrakonazolui (Skrodenienė ir kt., 2006). Labai svarbu tai, kad sukėlėjus flukonazolas veikia įvairiose lokalizacijos vietose ir nepalieka galimybės pakartotinei infekcijai iš kitų *Candida* grybų užkrėstų gyvūnų organizme sričių. Norint apsisaugoti nuo *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. ir kitų flukonazolui jautrių grybų sukeltų infekcinių ligų, gyvūnams, kurie serga imuninę sistemą slopinančiomis ligomis, galima profilaktiškai duoti flukonazolo. Flukonazolas tinka gyvūnams, sergantiems sisteminėmis mikozėmis (kriptokokiniu meningitu, blastomikoze, histoplazmoze), gydyti. Labai veiksmingai šiuo vaistu gydoma paviršinė grybų sukelta liga, ypač gleivinės, įskaitant burnos ir stemplės, neinvazinę bronchų ir plaučių kandidamikozę, lėtinę ginekologinę, odos ir nagų infekcinę ligą. Vaistas taip pat naudojamas paviršinei kandidozei ir dermatomikozei gydyti. Mėsėdžiams dažniausiai gydoma *Cryptococcus neoformans* sukelta mikozė, arkliams – kandidozė, akių ligos (*Fusarium* spp.) ir sisteminės mikozės (Kraft, 1999; Latimer et al., 2001). Flukonazolas duodamas oraliai arba švirkščiamas į veną 2–10 mg/kg (vidutiniškai po 5 mg/kg) du kartus per parą, 8–12 savaitių (Plumb, 1999; Nagino et

al., 2000; Sorensen et al., 2000; Hector, 2005; Schall, Kaninchen, 2005). Iš virškinimo trakto rezorbuojasi gerai (apie 90 proc.), didžiausia vaisto koncentracija kraujo plazmoje (arkliui sudavus oraliai 10 mg/kg yra 10,73±3,49 µg/ml, katei – 100 mg/kg yra 26,4±3,6 µg/l) priklauso nuo dozės dydžio. Su plazmos baltymais susijungia apie 10–12 proc. sunaudoto vaisto (Latimer et al., 2001; Mallo et al., 2002; Flammer, Papich, 2006). Jis prasiskverbia į įvairius organus ir skysčius (smegenų skystį, eksudatus ir placenta), mažai metabolizuojamas kepenyse ir apie 80 proc. nepakitusio išsiskiria su šlapimu (Sorensen et al., 2000). Eliminacijos pusperiodis iš katės organizmo yra 12–14 val., iš šuns – 14–15 val., iš arklio – 37,8 valandos (Heit, Riviere, 1995; Tiches et al., 1998; Latimer et al., 2001).

Flukonazolas yra labai specifiškas grybų citochromo P-450 fermentams, todėl jį gyvūnai gerai toleruoja. Šalutinį poveikį (odos bėrimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, viduriavimas, anoreksija, padidėjęs kepenų fermentų kiekis) jaučia 5–30 proc. gydytų gyvūnų (Tiches et al., 1998; Plumb, 1999). Geriamieji triazolai vaikingumo metu yra kontraindikuotini dėl galimo teratogeninio poveikio.

Itrakonazolas, Itraconazolum. Formulės: cheminė – C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄; struktūrinė – 13 pav., mol. sv. – 706. Tai plataus veikimo spektro triazolas. Vandenyje netirpūs liofiliški milteliai (Plumb, 1999). Pirmą kartą susintetintas 1980 metais, o nuo 1992 m. leistas naudoti JAV.



13 pav. Itrakonazolas

Veikia kaip ir flukonazolas. Itrakonazolas 5–100 kartų stipriau nei ketokonazolas veikia daugelį mikroskopinių grybų, tarp jų ir mieles, dermatofitus, kai kuriuos nedermatofitinius pelėsinis grybus. Jis veikia *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Malassezia furfur*, *Dematiaceae* spp., *Pseudallescheria boydii* ir visus dimorfinius mikozių sukėlėjus (Heit, Riviere, 1995; Diekema et al., 2003; Cieslicki, 2004). Tarp azolo grupės vaistų nuo grybų gali išsivystyti kryžminis atsparumas. Itrakonazolas laikomas fungistatinu vaistu, jo minimali fungicidinė koncentracija (MFK) yra maždaug 10 kartų didesnė už MSK. Naudojamas oraliai po 2,5–10 mg/kg katėms, šunims, triušiams, laboratoriniams gyvūnams, reptilijoms ir arkliams sergant grybelinėmis odos, gleivinių ligomis, taip pat kandidoze, kriptokokoze, aspergilioze ir histoplazmoze (Boothe et al., 1997; Kraft, 1999; Plumb, 1999; Adamcak, Otten, 2000; Cieslicki, 2004; Allen et al.,

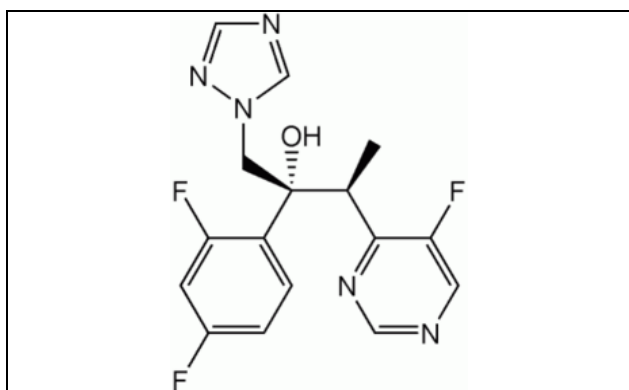
2005).

Iš virškinimo trakto rezorbuojasi ne visai (į kraują patenka apie 55 proc. dozės), rezorbciją skatina riebus ir rūgštus pašaras. Bioprieinamumas po alkio dietos padidėja nuo 40 iki 99,8 proc., kai duodama su pašaru. Daugiau nei 99 proc. vaisto susijungia su kraujo baltymais. Didžiausia vaisto koncentracija (0,561 µg/ml) nustatoma po 2–4 valandų. Vaistas kaupiasi riebaliniame audinyje, kepenyse, tešmenyje, odos prakaito liaukose. Nors smegenų skystyje didelė koncentracija nesusidaro, itrakonazolas yra efektyvesnis už flukonazolį gydant smegenų kriptokokozę sergančias peles ir jūrų kiaulytes. Intrakonazolas metabolizuojamas kepenyse į 30 metabolitų, kurių dauguma yra neaktyvūs ir ilgai skiriasi su šlapimu bei tulžimi. Eliminacijos pusperiodis iš šuns organizmo – nuo 8–12 val. iki 44–51 val., iš katės – 26–57 val., iš triušio – 9,4 valandos. Vaistas neslopina gyvūnų citochromo P-450, nes jis yra selektyvesnis grybo

fermentams. Didelės vaisto dozės veikia embriotoksiškai ir teratogeniškai, todėl vaikingoms patelėms vaisto geriau neduoti. Gali pasireikšti šalutinis poveikis: pykinimas, vėmimas, kepenų fermentų (padidėja ALT kiekis) pokyčiai, šunims – odos pažeidimai (Boothe et al., 1997; Yoo et al., 2002).

Bistriazolai. Modifikavus triazolų flukonazolo ir itrakonazolo struktūrą sukurta antros kartos triazolai. Ši, antra triazolų, karta dar vadinama bistriazolais. Vorikonazolas ir ravukonazolas yra flukonazolo, o pozakonazolas ir albakonazolas – itrakonazolo dariniai.

Vorikonazolas, Voriconazolum. Formulės: cheminė – $C_{16}H_{14}N_5F_3O$; struktūrinė – 14 pav., mol. sv. – 349,311. Sintetinis bistriazolas pirmą kartą susintetintas 1995 metais (Pasqualotto, Denning, 2008). Nuo flukonazolo skiriasi tuo, kad cheminėje struktūroje yra fluorintas pirimidinas. Šie pakeitimai praplėtė fungicidinį veikimo spektrą. Vorikonazolas slopina fermento 14- α -demetilazę, kuri būtina ergosterolio sintezei, ir keičia grybų membranų pralaidumą. Jis stipriau nei kiti azolai veikia fermentą 14- α -demetilazę, nes jungiasi su didesniu kiekiu aminorūgščių (Kantoyiannis et al., 2003). Fungistatiškai veikia *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium* spp., *Penicillium marneffei*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Candida* spp. *C. krusei* ir *C. glabrata* jis veikia dešimt kartų stipriau nei flukonazolis (Sun et al., 2002; Hector, 2005; Kathrin et al., 2005; Smith et al., 2006). Veikia kitiems azolams atsparius mikroskopinius grybus. Kai kurie *Zygomycetes* atstovai yra atsparūs vorikonazolui (Maertens, 2004). *In vitro* gerai veikia mielinis grybus, taip pat ir *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii*, *Saccharomyces cerevisiae* (Klepser et al., 2000; Pasqualotto, Denning, 2008). Efektyviai veikia *Aspergillus* spp., atsparias amfotericinui B padermes *A. terreus* (Pearson et al., 2003).

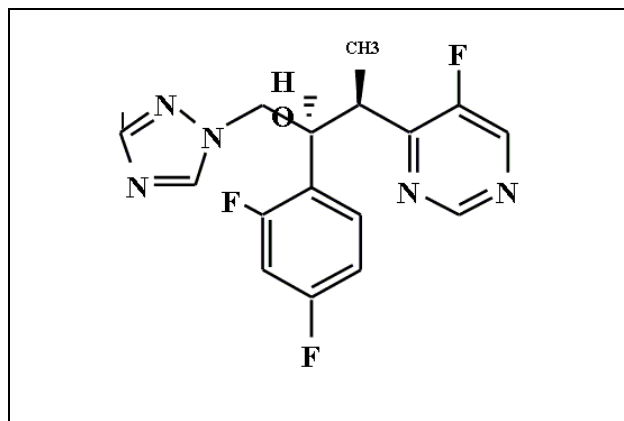


14 pav. Vorikonazolas

Vorikonazolą galima suduoti oraliai ir švirkšti į veną. Katėms ir šunims duodamas oraliai po 3–6 mg/kg. Bioprieinamumas skiriant oraliai – apie 90 proc., ir čia įtakos neturi skrandžio rūgštys. Po 2 val. susidaro didelė koncentracija audiniuose ir smegenų skystyje, eliminacijos pusperiodis – 6 val. Metabolizuojamas kepenyse, apie 5 proc. panaudotos dozės nepakitusiu

pavidalu išskiriama su šlapimu (Patterson, Coates, 1995). Bandymai su gyvūnais parodė, kad gerai prasiskverbia į CNS ir cerebrospinalinį skystį (Maertens, 2004). Aspergilioze sergančius žmones gydant vorikonazolu pagijo 53 proc., o gydant amfotericinu B – 32 proc. ligonių. Duomenys rodo, kad, gydant sergančius aspergilioze, vorikonazolas efektyvesnis nei amfotericinas B (Herbrecht et al., 2002). Vorikonazolo selektyvumas grybų fermentams yra apie 250 kartų didesnis nei atitinkamiems žinduolių fermentams, dėl to nepageidaujamas šalutinis poveikis retesnis (Florea et al., 2002).

Ravukonazolas, Ravuconazolum. Formulės: cheminė – $C_{16}H_{14}F_3N_5O$; struktūrinė – 15 pav., mol. sv. – 349,3 (Pasqualotto, Denning, 2008). Sintetinis bistriazolas, flukonazolo darinys, jo cheminė struktūra artima vorikonazolui. Cheminės struktūros panašumas apsprendžia ir panašų į vorikonazolo veikimo spektrą bei farmakokinetiką. Ravukonazolas – plataus veikimo spektro, aktyviai *in vitro* veikia *Candida* (ypač *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans* ir kitas mielių rūšis, netgi daugumą flukonazolui atsparių mielių padermių. Ravukonazolas slopina *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. augimą *in vitro*. Vaisto poveikis dermatofitams yra 2–8 kartus didesnis nei itrakonazolo ir 32 kartus didesnis nei flukonazolo (Clemons et al., 2002). Kitų rūšių padermės atsparios ravukazolui *in vitro* (*Fusarium*, *Scedosporium prolificans*, *Mucorales* spp.) (Diekema, 2003). Vaisto eliminacijos periodas ilgas (5–8 dienos), tačiau kumuliacinis poveikis nenustatytas (Roberts et al., 2000). Geras bioprieinamumas, neturi antagonistinės sąveikos su kitais vaistais. Gaminamos vaistų formos vartojamos parenteraliai ir oraliai.



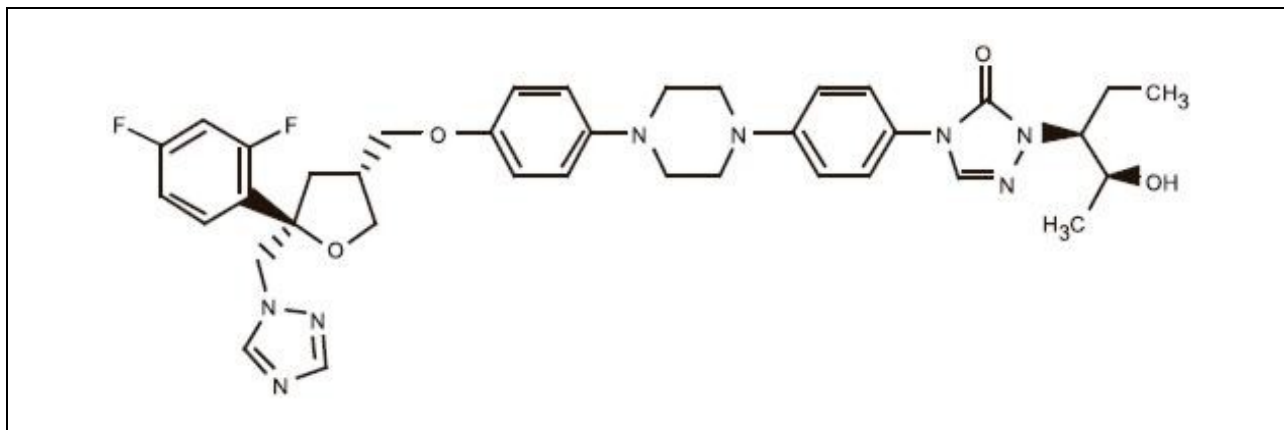
15 pav. Ravukonazolas

Pozakonazolas, Posaconasolum. Antros kartos triazolo itrakonazolo darinys, priskiriamas bistriazolų grupei. Formulės: cheminė – $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$; struktūrinė – 16 pav., mol. sv. – 700,78 (Pasqualotto, Denning, 2008).

Kaip ir kiti triazolai inaktyvuoja fermentą 14- α -demetilazę, ir dėl jos susilpnintos veiklos slopinama ergosterolio sintezė, svarbi grybo ląstelės apvalkalėliui. Sumažėjus ergosterolio kiekiui grybas žūsta arba sustabdomas jo dauginimasis. Pozakonazolas gaminamas balsvų miltelių pavidalu, beveik netirpsta vandenyje.

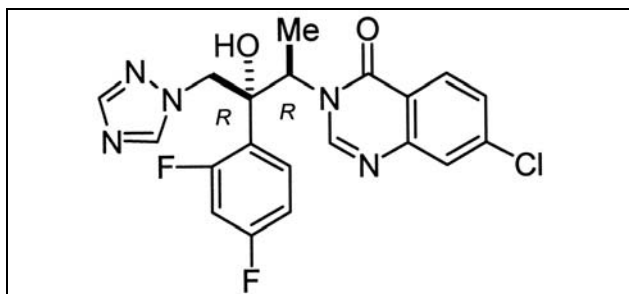
Gaminamos tabletės ir suspensijos vartoti oraliai. Pozakonazolas pasižymi plačiu veikimo spektru. Gerai veikia *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, taip pat mielinis grybus, tarp jų – atsparius *Scedosporium* spp. ir *Fusarium* spp. Ypatinga jo savybė, kuri skiriasi nuo kitų vaistų, – gerai veikia zigomicetus *Rhizopus* spp., *Mucor*

spp., *Absidia* spp. *In vitro Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Candida* spp., *A. flavus* ir *A. fumigatus* pozakonazolas veikia 10 kartų stipriau nei itrakonazolas (Cacciapuoti et al., 2000; Manavathu et al., 2000; Barchiesi et al., 2001; Maertens, 2004; McLellan et al., 2006).



16 pav. Pozakonazolas

Albakonazolas, Albaconazolium. Formulės: cheminė – $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2$; struktūrinė – 17 pav., mol. sv. – 431,83. Sintetinis, vienas iš naujausių triazolo (bistriazolo) antros kartos itrakonazolo darinys. Albakonazolas yra 100 kartų veiklesnis nei flukonazolas ir *in vitro* gerai veikia *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp., *Scedosporium prolificans* ir *C. neoformans* grybelius (Capilla et al., 2003; Miller et al., 2004).



17 pav. Albakonazolas

Azolų preparatai

Otomax (Provet AG, Šveicarija). 1 ml yra 8,8 mg klotrimazolo. Ausų lašai buteliuke po 14 ml.

Aurizon (Vétoquinol, Prancūzija). 1 ml yra 10 mg klotrimazolo. Suspensija buteliuke po 10 ml.

Clotrimazol (Polfa, Lenkija). 1% klotrimazolo tepalas tūbelėje po 20 g.

Fungiderm (Polfa, Lenkija). 0,5% klotrimazolo puršiamasis tirpalas buteliuke po 100 ml.

Surolan (Janssen Animal Health, Belgija). 1 ml yra 23 mg mikonazolo nitrato. Suspensija buteliuke po 15 ml.

Daktarin (Janssen Animal Health, Belgija). 1 g kremo yra 20 mg mikonazolo. Kremas tūbelėje po 15 g.

Nizoral (Janssen Pharmaceutica, Prancūzija). 200 mg

ketokonazolo tabl. Tabletės blisteryje po 2 vnt.

Imaverol (Janssen Animal Health, Belgija). Enilkonazolo 100 mg 1 ml emulsijos. Koncentruota emulsija buteliuke po 100 ml.

Spectoral (Janssen Animal Health, Belgija).

Ekonazolo 1% kremas tūbelėje po 30 g.

Pevaryl (Janssen Animal Health, Belgija). Ekonazolo 1% kremas tūbelėje po 15 g.

Diflucan tablets (Pfizer, Belgija). 50, 100, 150 mg flukonazolo tabletė. Tabletės buteliuke po 30 vnt.

Diflucan injection (Pfizer, Belgija). 1 ml tirpalo yra 2 mg flukonazolo. Tirpalas buteliuke po 100 ml.

Mycomax (Lečiva a. s., Čekijos Respublika). 150 mg flukonazolo kapsulėje. 1 arba 3 kapsulės lizdinėje plokštelėje.

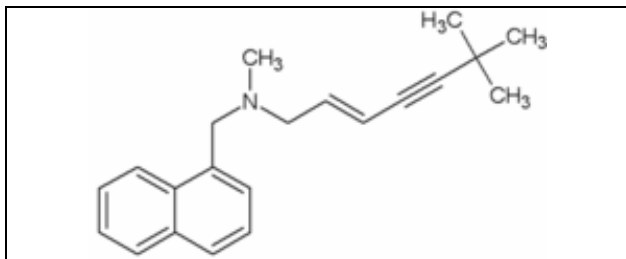
Mycosyst (Gedeon Richter, Vengrija). Kapsulėje yra 50 mg arba 150 mg flukonazolo, 1 arba 2 kapsulės lizdinėje plokštelėje. 1 ml tirpalo yra 2 mg flukonazolo. Tirpalas buteliuke po 100 ml.

Itrafungol (Biokema SA., Šveicarija). Itrakonazolo 10 mg/ml. Tirpalas buteliuke po 52 ml.

Vfend (Pfizer, Belgija). 50 mg/tab. vorikonazolo. Tabletės buteliuke po 10 vnt.

Alilaminai ir tiokarbamatai. Sintetiniai vaistai nuo mikroskopinių grybų. Alilaminams priklauso terbinafinas, naftifinas ir butenafinas, o tiokarbamatams – tolinaftatas. Jie veikia vienodai, inaktyvuoja skvaleno epoksidazę. Šis fermentas kartu su 2,3-oksidoskvaleno-lanosterolio ciklaze yra atsakingi už skvaleno virtimą į skvalenooksidą, o vėliau – į lanosterolį. Skvaleno kaupimasis pažeidžia membranos struktūrą ir grybo ląstelės mitybą. Jų veikimo mechanizmas nuo azolų skiriasi tuo, kad alilaminai ir tiokarbamatai blokuoja fermentą skvaleno epoksidazę ir slopina pradiniam etapui ergosterolio sintezę (Vanden Bossche et al., 2003).

Terbinafinas, *Terbinafinum*. Sintetinis alilaminų grupės plataus veikimo spektro vaistas nuo grybų. Cheminė formulė – $C_{21}H_{25}N$; struktūrinė – 18 pav., mol. sv. – 291,43. Terbinafino hidrochloridas ($C_{21}H_{25}N \cdot HCl$) – balti milteliai, mažai tirpūs vandenyje, tirpūs spirite, metileno chloride (Grooters, Taboada, 2003; Gupta, Shear, 1997).



18 pav. **Terbinafinas**

Slopina fermento skvaleno epoksidazės aktyvumą ir blokuoja skvaleno vartimą lanosteroliu (Ryder, 1999). Mikroskopinių grybų skvaleno epoksidazė yra 10 000 kartų jautresnė nei analogiškas šiltakraujų gyvūnų fermentas. Šis fermentas nepriklauso citochromui P-450 ir jo neveikia, todėl jis mažai toksiškas žinduoliams. Veikiant sumažėja ergosterolio ir padaugėja skvaleno, kuris pasižymi tiesioginiu fungicidiniu poveikiu. Grybo ląstelė žūsta, kai suyra jos membrana (Grooters, Taboada, 2003). Minimali terbinafino slopinamoji koncentracija (MSK) – apie 0,004 mg/ml. Ji lygi minimaliai fungicidinei koncentracijai (MFK), rodančiai, kad vaistas yra tikrai fungicidinis. Tai pats aktyviausias šiuo metu žinomas vaistas nuo mikroskopinių grybų. Fungicidiškai veikia dermatofitus – *Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *M. persicolor*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ir kai kurias mieles (Ryder, 1999; Gupta et al., 2000; Jessup et al., 2000; Guillot et al., 2003). Mažai efektyvus gydant sisteminės mikozės. *Candida albicans*, *C. glabrata* ir *C. tropicalis* dažnai yra atsparūs. Silpnai veikia pirmuonis.

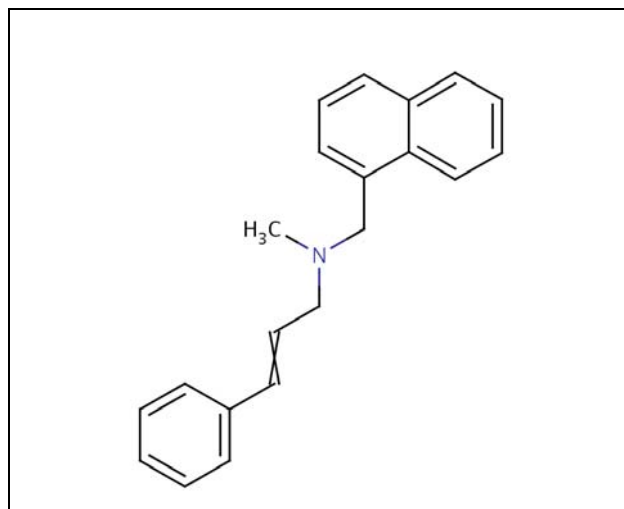
Vaistas gerai rezorbuojamas iš virškinimo trakto (apie 70–80 proc.). Maksimalus terbinafino kiekis kraujo plazmoje (1,7–2 mg/l) priklauso nuo dozės ir nustatomas po 2 valandų (Leyden, 1998; Kožuh et al., 1999). Su kraujo plazmos baltymais susijungia stipriai. Po oralinės 250 mg dozės kraujo plazmoje terbinafino nustatyta 0,9 mg/l. Nedideli terbinafino kiekiai aptinkami kraujyje praėjus 6 savaitėms po gydymo.

Terbinafinas yra lipofiliška vaistinė medžiaga, todėl kaupiasi riebaliniame audinyje. Naudojant vietiškai kaupiasi raginiame odos sluoksnyje, plaukų folikuluose ir naguose. Sudavus žmogui *per os* yra didelis biologinis prieinamumas. Dėl jo lipofiliškos prigimties susidaro didelė koncentracija audiniuose, odos raginiame sluoksnyje, plaukų folikuluose, riebalų gausioje odoje ir naguose. Suduoto *per os* žmogaus odoje terbinafino aptinkama po 24 val., o didžiausia koncentracija susidaro po 7 dienų. Naguose gydomoji fungicidinė koncentracija

susidaro po 3 savaičių (Hosseini-Yeganeh, McLachlan, 2001). Vaistas kepenyse metabolizuojamas į neaktyvius metabolitus. Su šlapimu išsiskiria apie 80 proc. dozės. Išsiskyrimo pusperiodis iš odos yra 3–5 dienos. Duodamas oraliai ir vartojamas vietiškai. Pažeistą ir aplink esančią odą 1–2 kartus per parą reikia tepti plonu kremu sluoksniu švelniai įtrinant. Veterinarijoje vartojamas retai. Šunims ir katėms sergant dermatomikozėmis, *Microsporum canis*, *Malassezia* spp. vaisto duodama oraliai 20–40 mg/kg kas 24 val. (Kotnik et al., 2001; 2002). Gydoma 2–3 savaites. Terbinafino 1 proc. kremu patepta oda gali parausti, niežėti ar dilgsėti, alerginę reakciją sukelia retai.

Naftifinas, *Naftifinum*. Sintetinis alilaminų darinys. Formulės: cheminė – $C_{21}H_{21}N$; struktūrinė – 19 pav., mol. sv. – 287,39.

Slopina skvaleno epoksidazės aktyvumą ir skvaleno vartimą lanosteroliu bei kitų sterolių sintezę. Plataus veikimo spektro. *In vitro* vaistas fungicidiškai veikia *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *M. audouini*, *M. gypseum*, o fungistatiškai – *Candida* spp. Naftifinas kremu pavidalu naudojamas vietiškai trichofitijai, epidermofitijai, onichomikozėi, kandidamikozėi ir kitoms dermatomikozėms gydyti. Pažeista oda tepama kartą per dieną, iki simptomai išnyksta. Po to gydymą tęsti ne mažiau, kaip dvi savaites (Castellano et al., 2000; Gupta et al., 2008).

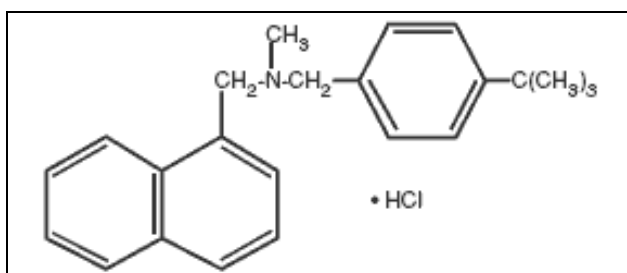


19 pav. **Naftifinas**

Butenafinas, *Butenafinum*. Sintetinis benzilaminas. Struktūriškai artimas alilaminui terbinafinui. Formulės: cheminė – $C_{23}H_{27}N$; struktūrinė – 20 pav., mol. sv. – 317,47. Vartojama hidrochlorido druska ($C_{23}H_{27}N \cdot HCl$). Balti, vandenyje blogai tirpūs, organiniuose tirpikliuose tirpūs milteliai (Rubin et al., 2002).

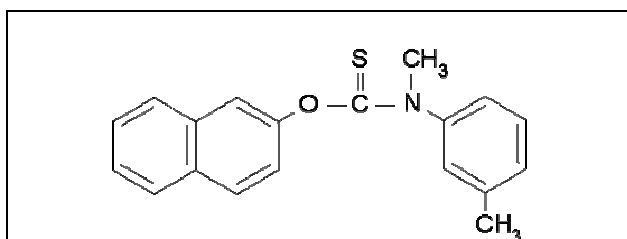
Butenafinas slopina fermentą skvaleno epoksidazę ir blokuoja skvaleno vartimą lanosteroliu. Benzilamino dariniai, kaip ir alilaminai, veikia ankstyvesnę ergosterolio sintezės fazę nei azolai. *In vitro* veikia daugelį grybų rūšių *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*

(Castellano et al., 2000). Skiriamas paviršinėms dermatofitozių infekcijoms gydyti. *M. furfur* ir *Candida* fungicidiškai veikia geriau nei terbinafinas ir naftifinas. Mažesnės butenafino koncentracijos slopina *Cryptococcus* spp. ir *Aspergillus* spp. (Syed, Maibach, 2000). 1 mg/ml ir 10 mg/ml butenafino hidrochlorido koncentracija stipriai fungicidiškai veikė *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* rūšių dermatofitus ir mikromiceto *Penicillium expansum* rūšies padermes (Paškevičius ir kt., 2004). Gydyti vietiškai naudojamas 1 proc. kremas. Naudojant išoriškai gerai toleruojamas, pašalinis poveikis pasireiškia retai.



20 pav. Butenafino hidrochloridas

Tolnaftatas, Tolnaftatum. Sintetinis tiokarbamatų grupės vaistas. Formulės: cheminė – $C_{19}H_{17}NOS$; struktūrinė – 21 pav., mol. sv. – 307,41.



21 pav. Tolnaftatas

Kaip pasireiškia fungicidinis vaisto veikimas, tiksliai nežinoma, tačiau pastebėta, kad jis ardo jautrių grybelių hifus ir stabdo grybelio ląstelių augimą. Naudojamas vietiškai gydyti odos dermatofitozėms, kurių sukėlėjai yra *Trychophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Microsporum canis*, *M. audouinii*, *E. floccosum*, taip pat gerai veikia ir *Malassezia furfur* sukėlėjus. Neveikia *Candida* spp. odos sukeltų infekcijų (Vanden Bossche et al., 2003). Esant mišriai odos grybų ir bakterijų infekcijai, tolnaftatą tikslinga derinti su antimikrobinėmis ir keratolitinėmis medžiagomis. Odos paviršinės dermatofitinės mikozės gali būti gydomos naudojant vaistus išoriškai. Esant lėtinei infekcijai ar dermatofitinio folikulito atveju tolnaftatą tikslinga skirti į vidų (Leshner, 1996; Gupta et al., 1998). Tolnaftato 1 proc. milteliai ar aerosoliniai milteliai naudojami atskirai gydant silpnas infekcijas. Geresnis efektas gaunamas, kai milteliai įtrinami į pažeistą vietą. Gydymas turi būti tęsiamas 2–3 savaites, o kartais – iki 6 savaičių, ypač jei oda sustorėjusi. Apsaugant nuo infekcijų pasikartojimo gydymą tikslinga tęsti dar apie 2 savaites, kai klinikiniai

simptomai išnyksta. Jei per 4 savaites teigiamo poveikio nėra, reikėtų tikslinti diagnozę. Gali sukelti niežėjimo, deginimo pojūtį, kuris praeina per 24–72 valandas.

Alilaminų ir tiokarbamatų preparatai

Lamisil (Novartis, Šveicarija). Tablečių terbinafino 250 mg. Tabletės blisteryje po 10 vnt.

Lamisil (Novartis, Šveicarija). 1% terbinafino hidrochlorido kremas. 15 g kremo tūbelėje.

Terbesil (Gedeon Richter, Vengrija). 1 g kremo yra 10 mg terbinafino hidrochlorido. 15 g kremo tūbelėje.

Exoderil (Sandoz d.d., Austrija). 1% naftifino kremas 30 g tūbelėje.

Mentax (OY MediNet International AB, Suomija). 1% butenafino kremas 30 g tūbelėje.

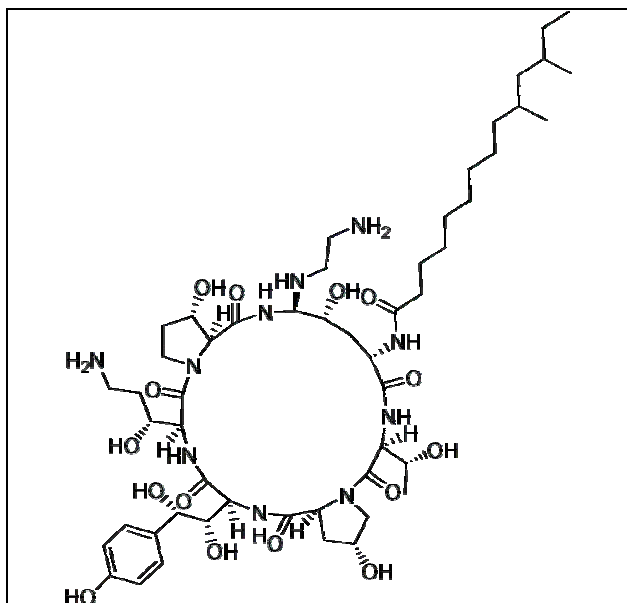
Unguentum Tolnaftati 1% (Sanitas, Lietuva). Tolnaftato 1% tepalas 25 g tūbelėje.

Echinokandinai ir pneumokandinai. Nauja vaistų nuo grybų grupė. Echinokandinams priklauso sintetiniai lipopeptidai – kaspofunginas, mikafunginas ir anidulafunginas. Jie yra įvairių grybų fermentacijos produktai. Echinokandinai slopina sintezę (1,3)-β-gliukano, kuris yra svarbiausias daugelio siūlinių ir mielių grybų ląstelės sienelės komponentas. Šis komponentas būtinas grybo sienelės patvarumui ir augimui. *In vitro* bei *in vivo* tyrimai parodė, kad, grybus paveikus echinokandinais, įvyksta hifų apikaliųjų galų ir šakojimosi taškų, kur ląstelės auga ir dalijasi, lizė ir žūtis (Onishi et al., 2000; Cappelletty, Eiselstein-McKitrick, 2007). Pneumokandinai yra echinokandinų analogai. Kadangi žinduolių ląstelėse (1,3)-β-gliukano nėra, echinokandinai ir pneumokandinai yra mažai toksiški gyvūnams ir žmonėms. Jie gerai veikia *Aspergillus* spp., taip pat amfotericinui B bei itrakonazolui atsparias padermes, *Candida* spp. ir flukonazolui atsparias padermes, *Pneumocystis carinii*. Šie vaistai veikia retai nustatomus micelinius grybus (*Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp.). Echinokandinai neveikia *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp. ir *Fusarium* spp. Šiems vaistams nesivysto kryžminis atsparumas su azolais ir polienais.

Kaspofungino acetatas, Caspofungini acetatas.

Formulės: cheminė – $C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}$; struktūrinė – 22 pav., mol. sv. – 1093,31. Balti arba pilkšvi vandenyje tirpūs milteliai (Deresinski, Stekens, 2003). Pusiau sintetinis lipopeptidas, gaunamas fermentuojant grybo *Glarea lozoyensis* veiklos produktus (Letscher-Bru, Herbrecht, 2003).

In vitro kaspofunginas aktyviai veikia *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus* ir *A. candidus*), taip pat ir *Candida* rūšis (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*), įskaitant padermes su dauginių atsparumą perduodančiomis mutacijomis ir padermes, kurioms būdingas atsparumas flukonazolui, amfotericinui B ir 5-flucitozinui, arba padermes, kurios tokį atsparumą įgyja (Bachmann et al., 2002; Denning, 2002; 2003; Zaas, Alexander, 2005).

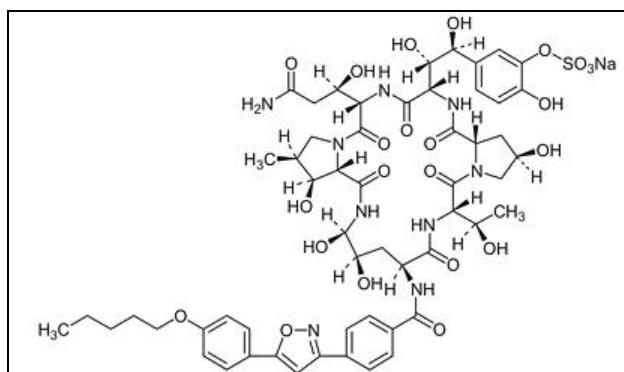


22 pav. Kaspofungino acetatas

Kaspofungino MSK kinta nuo 0,015 iki 4 mg/l. Neveikia *Cryptococcus neoformans*, MSK – apie 32 mg/l. Galbūt neveikia todėl, kad sukėlėjo apvalkalėlyje yra labai mažai (1,3)- β -gliukano, ir kaspofunginas negali prisijungti ir patekti į grybo sienelę. Kaspofunginas švirkščiamas į veną ir skiriamas oraliai, nors duodant *per os* jo bioprieinamumas yra mažas. Vaistas švirkščiamas į veną sergant kandidoze ir aspergilioze, kai infekcija yra atspari amfotericinui B, itraconazolui arba jei gyvūnas šių vaistų netoleruoja (Arathoon, 2001). *In vitro* tyrimai rodo, kad kaspofungino acetatas neslopina citochromo P-450 sistemos fermentų. Didelis kaspofungino kiekis (97 proc.) susijungia su plazmos baltymais. Po rezorbcijos susidaro didelė koncentracija inkstuose, kepenyse, blužnyje, plaučiuose. Pasiskirstymas svarbus kaspofungino farmakokinetikai plazmoje bei lemia dispozicijos alfa ir beta fazių greitį (Cappelletty, Eiselstein-McKitrick, 2007). Didžiausia koncentracija audiniuose susidaro 1,5–2 dienas pavartojus vaistą. Metabolizuojamas kepenyse. Matyti, tik labai maža į audinius patekusio kaspofungino dalis vėliau grįžta į plazmą nepakitusi. Tiriant gyvūnus nustatyta, kad kaspofunginas praeina placentą. Nežinoma, ar vaistas kenkia žmogaus vaisiui. Jis išsiskiria su žindančių patelių pienu. Kaspofunginas iš plazmos pasišalina lėtai, jo klirensas – 10–12 ml/min. Eliminacijos pusperiodis – 12–15 dienų. Nepakitusio kaspofungino su šlapimu išsiskiria nedaug (apie 1,4 proc. dozės) (Petratiene et al., 2002). Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai, pastebėti gydymo metu, buvo karščiavimas, paraudimas injekcijos vietoje, šleikštulys, vėmimas. Kartotinių dozių iki 7–8 mg/kg į veną toksikumo tyrimai su žiurkėmis ir beždžionėmis rodo, kad galima injekcijos vietos reakcija žiurkėms ir beždžionėms, taip pat galimi histamino atsipalaidavimo požymiai žiurkėms bei šalutinio poveikio požymiai beždžionių kepenims. Tyrimais su beždžionėmis nustatyta, kad kaspofungino dozė po 5 mg/kg sumažino vaisiaus svorį, turėjo neigiamos įtakos stuburo,

krūtinkaulio ir kaukolės kaulų kaulėjimui, be to, kartu pasireiškė šalutinis poveikis vaikingoms žiurkėms, nustatyti histamino atsipalaidavimo požymiai (Cleary et al., 2003).

Mikafunginas, *Micafunginum*. Formulės: cheminė – $C_{56}H_{71}N_9O_{23}S$; struktūrinė – 23 pav., mol. sv. – 1270,28. (Cappelletty, Eiselstein-McKitrick, 2007). Pusiau sintetinis, gautas modifikuojant grybo *Coleophoma empedri* išskiriamus gyvybinius produktus. *In vitro* pasižymi plačiu veikimo spektru. Jam jautrūs *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, gerai veikia ir atsparias azolams bei amfotericinui B padermes. *Aspergillus* rūšies grybus veikia fungistatiškai. Kaip ir kiti echinokandinai, mikafunginas neveikia *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. (Mikamo et al., 2000). Aktyviau už flukonazolą ir kaspofunginą veikia *Candida* spp. grybus. Be to, mažesnėmis koncentracijomis nei vorikonazolas, kaspofunginas ir itraconazolas jis veikia *Aspergillus* rūšis (Raasch, 2004). Mikafunginu gydant žmones, sergančius aspergilioze, gautas 45 proc. terapinis efektas. Kliniškai vartoti įteisintas Japonijoje.

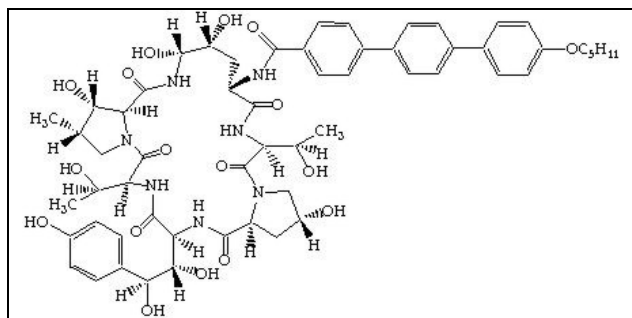


23 pav. Mikafunginas

Anidulafunginas, *Anidulafunginum*. Formulės: cheminė $C_{58}H_{73}N_7O_{17}$; struktūrinė – 24 pav., mol. sv. – 1140,24 g/mol (Cappelletty, Eiselstein-McKitrick, 2007). Anidulafunginas yra pusiau sintetinis echinokandinas (lipopeptidas, kuris gaunamas sintezės būdu iš *Aspergillus nidulans* fermentacijos produktų). 2000 metais registruotas JAV kaip vaistas nuo grybų vartoti parenteraliai.

Anidulafunginas selektyviai slopina (1,3)- β -D-gliukano sintetazę (fermentą, kurio yra grybeliuose, bet nėra žinduolių ląstelėse). Dėl to slopinamos svarbios grybelių sienelėje esančios medžiagos, reikalingos (1,3)- β -D-gliukano formavimuisi. Jo veikimo spektras panašus į kaspofunginą. Anidulafunginas fungicidiškai veikia *Candida* padermes ir slopina *Aspergillus fumigatus* grybelių micelio siūlų ląstelių augimo sritis (Vazquez., Sobel, 2006). Anidulafunginas yra veiksmingesnis nuo *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* nei flukonazolas ir itraconazolas, o mažiau veiksmingas nuo *C. famata* ir *C. parapsilosis* (Serrano et al., 2003). *Aspergillus* spp. anidulafunginas veikė geriau (MSK₉₀ 0,03 mg/l) negu vorikonazolas (MSK₉₀ 0,12 mg/l),

itrakonazolas (MSK₉₀ 0,12 mg/l) ir amfotericinas B (MSK₉₀ 1 mg/l). Preliminarūs duomenys nurodo, kad anidulafungino toksiškumas panašus į kitų echinokandinų ir neturi įtakos kepenų bei inkstų veiklai (Eschenauer et al., 2007). Šie ketvirtos kartos antimikotikai klinikinėje praktikoje vartojami retai dėl brangumo. Vartojami tik tada, kai nepadeda kiti vaistai.



24 pav. Anidulafunginas

Echinokandinų ir pneumokandinų preparatai
Candidas (Merck&Co., JAV). Liofilizuoti milteliai.

55,5 mg kaspofungino acetato buteliuke.

Ecalta (Pfizer Limited, Jungtinė Karalystė). Viename miltelių buteliuke yra 100 mg anidulafungino.

Įvairių grupių vaistinės medžiagos nuo grybų. Sparčiai didėjantis mikroskopinių grybų sukeltų susirgimų skaičius skatina kurti naujus vaistus ir jų formas. Nustačius naujus jautrius taikinius grybo ląstelėje, pastaraisiais metais modifikuojant jau žinomų veikliųjų medžiagų struktūrą, susintetinta naujų farmakologinių grupių vaistinių medžiagų.

Korinekandinas, Corynecandinum. Naujas glikolipidinis papulakandino (chetiakandino) analogas, išskirtas biosintezės būdu iš kultūros *Coryneum modonium*. Korinekandino MSK₅₀ veikianti *Candida albicans* yra 12,9 mg/l, o papulakandino B – 1,9 mg/l, cilofungino – 52 mg/l (Denmark et al., 2007).

Fuzakandinas, Fusacandinum. Išskirtas iš *Fusarium sambucinum*. Tai chitekandino struktūrinis darinys. Pagrindinis skirtumas nuo kitų šios grupės junginių – struktūroje yra trisacharido, o kiti šios grupės preparatai yra disacharidai. Vaistas palyginti su papulakandinu yra mažiau efektyvus nuo *Candida albicans*. Bandymų *in vivo* metu daug fuzakandino susijungė su kraujo plazmos baltymais ir aktyvumas nuo grybų sumažėjo (Denmark et al., 2007).

Sordarinai. Pirmą kartą sordarinas išskirtas iš grybelio *Sordaria araneosa* 1971 metais, o jo veikimo mechanizmas išaiškintas neseniai. Sordarinai slopina baltymų sintezę stabilizuojant kompleksą, susidedantį iš elongacijos antro faktoriaus ir ribosomų. Šios grupės preparatai turi specifinį poveikį baltymų sintezei grybo ląstelėje ir neturi įtakos baltymų sintezei gyvūno organizme. Sordarinų 0,1 mg/l koncentracijos tirpalas gerai veikia *Candida albicans*, *C. tropicalis*, bet beveik 100 kartų silpniau – *C. glabrata* ir *C. krusei*. Vaistas gerai veikia *Aspergillus flavus*, o neveikia *A. fumigatus* (Dominguez et al., 1998).

Apibendrinant literatūros duomenis galima pažymėti, kad grybelinėmis ligomis sergantiems gyvūnams gydyti taikomi įvairūs preparatai, tačiau grybų sukeltų ligų gydymas yra sudėtingas, ilgai trunkantis, brangus ir gali tęstis iki kelių mėnesių. Atliekami kryptingi tyrimai modifikuojant jau žinomas vaistines medžiagas ir sintetinami nauji vaistai nuo mikroskopinių grybų, kurie veikia tik grybo ląstelės sienelėje vykstančius procesus, o neveikia žinduolių ląstelių. Tas leido žymiai išplėsti vaistų nuo grybų asortimentą, padidinti jų gydymą poveikį ir sumažinti toksiškumą gyvūnui.

Literatūra

1. Abraham F. S., Anderson D., Deschamps J., Firth J. G., Huismans J. W. The Dictionary of Substances and Their Effects. Royal Society of Chemistry, Bugbrooke, Northamptonshire, (UK). 1993. 5. P. 875.
2. Adamcak A., Otten B. Rodent Therapeutics. Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract. 2000. 3 (1). P. 221–240.
3. Allen D. G., Dowling P. M., Smith D. A. Handbook of Veterinary Drugs. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA). 2005. 3. 1111 p.
4. Anderson J. B. Evolution of antifungal drug resistance: mechanisms and pathogen fitness. Ant. Rev. Microbio. 2005. 3 (7). P. 547–556.
5. Andes D., van Ogtrop M. In vivo characterization of the pharmacodynamics of flucytosine in a neutropenic murine disseminated candidiasis model. Antimicrob. Agents Ch. 2000. 44. P. 938–942.
6. Andriole V. N. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. Antimicrob. Agents Ch. 1999. 44. P. 151–162.
7. Arathoon E. G. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. Curr. Opin. Infect. Dis. 2001. 14. P. 685–691.
8. Bachmann S. P., Patterson T. F., Lopez-Ribot J. L. In vitro activity of caspofungin (MK-0991) against *Candida albicans* clinical isolates displaying different mechanisms of azole resistance. J. Clin. Microbiol. 2002. 40. P. 2228–2230.
9. Barchiesi F., Schimizzi A. M., Najvar L.K. et al. Interactions of posaconazole and flucytosine against *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob. Agents Ch. 2001. 45. P. 135–139.
10. Bekersky I., Boswell G. W., Hiles R., Fielding R. M., Buell D. Safety and toxicokinetics of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome(TM)) in beagle dogs. Pharm. Res. 1999. 16 (11). P. 1694–1701.
11. Bennett J. E. Antimicrobial drugs. Antifungal agents. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edition. New York. 2006. P. 1225–1241.
12. Betbeze C. M., Wu C. C., Krohne S. G., Stiles J. In vitro fungistatic and fungicidal activities of silver

- sulfadiazine and natamycin on pathogenic fungi isolated from horses with keratomycosis. *Am. J. Vet. Res.* 2006. 67 (10). P. 1788–1793.
13. Boothe D. M., Herring I., Calvin J., Way N., Dvorak J. Itraconazole disposition after single oral and intravenous and multiple oral dosing in healthy cats. *Am. J. Vet. Res.* 1997. 58 (8). P. 872–877.
 14. Boucher P. D., Im M. M., Freytag S. O., Shewach D. S. A novel mechanism of synergistic cytotoxicity with 5-fluorocytosine and ganciclovir in double suicide gene therapy. *Cancer Res.* 2006. 66 (6). P. 3230–3237.
 15. Cacciapuoti A., Loebenberg D., Corcoran E. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob. Agents Ch.* 2000. 44. P. 2017–2022.
 16. Canuto M. M., Gutierrez Roderio F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet. Infect. Dis.* 2002. 2. P. 550–563.
 17. Capilla J., Yustes C., Mayayo E. et al. Efficacy of albaconazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbit. *Antimicrob. Agents Ch.* 2003. 47. P. 1948–1951.
 18. Cappelletty D., Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacol.* 2007. 27. P. 369–88.
 19. Castellano S., La Colla P., Musiu C., Stefancich G. Azole antifungal agents related to naftifine and butenafine. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2000. 333 (6). P. 162–166.
 20. Chen S. C., Sorrell T. C. Antifungal agents. *Med. J. Aust.* 2007. 187 (7). P. 404–409.
 21. Cieslicki M. Itrafungol®, ein neues orales Antimykotikum zur Therapie der *Microsporum canis* Infektion der Katze. *Prakt. Tierarzt.* 2004. 85 (8). P. 548–554.
 22. Cleary J. D., Schwartz D. M., Rogers P. D., Mestral J., Chapman S. W. Effects of Amphotericin B and Caspofungin on Histamine Expression. *Pharmacotherapy.* 2003. 23 (8). P. 966–973.
 23. Clemons K. V., Martinez M., Claderon L., Stevens D. A. Efficacy of ravuconazole in the treatment of systemic murine histoplasmosis. *Antimicrob. Agents Ch.* 2002. 46. P. 922–924.
 24. De Pauw B. Is there need for new antifungal agents? *Clin. Microbiol. Infect.* 2000. 6. P. 23–28.
 25. Del Carmen Serrano M., Valverde-Conde A. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY-303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 2003. 45. P. 131–135.
 26. Denmark S. E., Regens C. S., Kobayashi T. Total synthesis of papulacandin D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007. 129 (10). P. 2774–2776.
 27. Denning D. W. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003. 362. P. 1142–1151.
 28. Denning D. W. Echinocandins: a new class of antifungal. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2002. 49. P. 889–891.
 29. Deresinski S. C., Stekens D. A. Caspofungin. *Clin. Infect. Dis.* 2003. 36. P. 1445–1457.
 30. Diekema D. J., Messer S. A., Hollis R. J., Jones R. N., Pfaller M. A. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J. Clin. Microbiol.* 2003. 41. P. 3623–3626.
 31. Dismukes W. E. Introduction to Antifungal Drugs. *Clin. Infect. Dis.* 2000. 30. P. 653–657.
 32. Dominguez J. M., Kelly V. A., Kinsman O. S. Sordarins: A new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts. *Antimicrob. Agents Ch.* 1998. 42. P. 2274–2278.
 33. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2002. 49. P. 7–10.
 34. Ellis W. G., Bencken E., LeCouteur R. A., Barbano J. R., Wolfe B. M. Neurotoxicity of amphotericin B methyl ester in dogs. *Toxicol. Pathol.* 1988. 16 (1). P. 1–9.
 35. Eschenauer G., Depestel D. D., Carver P. L. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2007. 3 (1). P. 71–97.
 36. Falk R., Grunwald J., Hoffman A., Domb A. J., Polachek I. Distribution of Amphotericin B-Arabinogalactan Conjugate in Mouse Tissue and Its Therapeutic Efficacy against Murine Aspergillosis. *Antimicrob. Agents Ch.* 2004. 48 (9). P. 3606–3609.
 37. Fernández-Torres B., Carrillo A. J., Martin E., Del Palacio A., Moore M. K., Valverde A., Serrano M., Guarro J. *In vitro* activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains. *Antimicrob. Agents Ch.* 2001. 45. P. 2524–2528.
 38. Flammer K., Papich M. Pharmacokinetics of fluconazole after oral administration of single and multiple doses in African grey parrots. *Am. J. Vet. Res.* 2006. 67 (3). P. 417–422.
 39. Florea N. R., Kuti J. L., Quintiliani R. Voriconazole: a novel antifungal agent. *Formulary.* 2002. 37. P. 1–10.
 40. Gallagher J. C., Macdougall C. et al. Recent advances in antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections. *Anti. Infect. Ther.* 2004. 2. P. 253–268.
 41. Grooters A. M., Taboada J. Update on antifungal therapy. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 2003. 33 (4). P. 749–758.
 42. Guillot J., Bensignor E., Jankowski F., Seewald W., Chermette R., Steffan J. Comparative efficacies of

- oral ketoconazole and terbinafine for reducing *Malassezia* population sizes on the skin of Basset Hounds. *Vet. Derm.* 2003. 14 (3). P. 153–157.
43. Gupta A. K., Einarson T. R., Summerbell R. C. et al. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses: a North American perspective. *Drugs.* 1998. 55. P. 645–674.
 44. Gupta A. K., Kohli Y., Faergemann J., Summerbell R. C. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Brit. J. Dermatol.* 2000. 142. P. 758–765.
 45. Gupta A. K., Ryder J. E., Cooper E. A. Naftifine: a review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2008. 12 (2). P. 51–58.
 46. Gupta A. K., Shear N. H. Terbinafine: an update. *J Am Acad Derm.* 1997. 37. P. 979–988.
 47. Hammer K. A., Carson C. F., Riley T. V. In Vitro Activities of Ketoconazole, Econazole, Miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil against *Malassezia* Species. *Antimicrob. Agents Ch.* 2000. 44 (2). P. 467–469.
 48. Hector R. F. An overview of antifungal drugs and their use for treatment of deep and superficial mycoses in animals. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 2005. 20 (4). P. 240–249.
 49. Heit M. C., Riviere J. E. Antifungal and Antiviral Drugs. In: *Vet. Pharmacology and Therap* (HR Adams, ed), Iowa State University Press, Ames (USA). 1995. 7. P. 855–884.
 50. Herbrecht R., Denning D. W., Patterson T. F. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347. P. 408–415.
 51. Hosseini-Yeganeh M., McLachlan A. J. Tissue distribution of terbinafine in rats. *J. Pharm. Sci.* 2001. 90 (11). P. 1817–1828.
 52. Iorio R., Cafarchia C., Capelli G., Fasciocco D., Otranto D., Giangaspero A. Dermatophytoses in cats and humans in central Italy: epidemiological aspects. *Mycoses.* 2007. 50 (6). P. 491–495.
 53. Yoo S. D., Kang E., Shin B. S., Jun H., Lee S. H., Lee K. C., Lee K. H. Interspecies comparison of the oral absorption of itraconazole in laboratory animals. *Arch. Pharm. Res.* 2002. 25 (3). P. 387–391.
 54. Jessup C. J., Ryder N. S., Ghannoum M. A. An evaluation of the in vitro activity of terbinafine. *Med. Mycol.* 2000. 38. P. 155–159.
 55. Kantoyiannis D. O., Hachem R., Lewis R.E., et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Cancer* 2003. 98. P. 292–299.
 56. Katamoto H., Shimada Y. Intra-arterial and intramammary injection of Miconazol for bovine mastitis caused by *Aspergillus fumigatus*. *Br. Vet. J.* 1990. 146. P. 354–357.
 57. Kathrin H. K., Tredup A., Salvenmoser S., Müller M. C. Effect of Voriconazole Combined with Micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solini*. *Antimicrob. Agents Ch.* 2005. 49 (12). P. 5157–5159.
 58. Klepser M. E., Malone D., Lewis R. E. et al. Evaluation of voriconazole pharmacodynamics using time-kill methodology. *Anrimicrob. Agents Ch.* 2000. 44. P. 1917–1920.
 59. Koizumi T., Kubo K., Kaneki T., Hanaoka M., Hayano T. Pharmacokinetic evaluation of amphotericin B in lung tissue: Lung lymph distribution after intravenous injection and airspace distribution after aerosolization and inhalation of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998. 42(7). P. 1597–1600.
 60. Kotnik T. Drug efficacy of terbinafine hydrochloride (Lamisil) during oral treatment of cats, experimentally infected with *Microsporum canis*. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public. Health.* 2002. 49 (3). P. 120–122.
 61. Kotnik T., Kozuh Erzen N., Kuzner J., Drobnič-Kosorok M. Terbinafine hydrochloride treatment of *Microsporum canis* experimentally-induced ringworm in cats. *Vet. Microbiol.* 2001. 83. P. 161–168.
 62. Kožuh E. N., Kužner J., Drobnič-Košorok M. Determination of the terbinafine hydrochloride levels in cat's plasma and hair using a new developed isocratic HPLC method. *Res. Rep. – Univ Ljubl. Vet. Fac.* 1999. 36 (2). P. 191–198.
 63. Kraft W. Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze. *Schattauer, Stuttgart (D).* 1999. P. 1–165.
 64. Krawiec D. R., McKiernan B. C., Twardock A. R., Swenson C. E., Itkin R. J. Use of an amphotericin B lipid complex for treatment of blastomycosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996. 209(12). P. 2073–2075.
 65. Kroker R. Pharmaka zur Behandlung von Pilzinfektionen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey, Berlin (D). 1999. 4. P. 290–294.
 66. Krupova Y., Mistrik M., Bojtarova E. et al. Liposomal nystatin (L-NYS) in therapy of pulmonary aspergillosis refractory to conventional amphotericin B in cancer patient. *Support. Care Cancer.* 2002. 9. P. 209–210.
 67. Latimer F. G., Colitz C. M., Campbell N. B., Papich M. G. Pharmacokinetics of fluconazole following intravenous and oral administration and body fluid concentrations of fluconazole following repeated oral dosing in horses. *Am. J. Vet. Res.* 2001. 62 (10). P.

1606–1611.

68. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. 5 (3). P. 42–47.
69. Leshner J. L. Recent developments in antifungal therapy. *Dermatol Clin.* 1996. 14. P. 163–169.
70. Letscher-Bru V., Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2003. 51. P. 513–521.
71. Madison J. B., Reid B. V., Raskin R. E. Amphotericin B treatment of *Candida* arthritis in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995. 206 (3). P. 338–341.
72. Maertens J. A. History of the development of azole derivatives. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004. 10. P. 1–10.
73. Mallo K. M., Harms C. A., Lewbart G. A., Papich M. G. Pharmacokinetics of fluconazole in loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) after single intravenous and subcutaneous injections, and multiple subcutaneous injections. *J. Zoo Wildl. Med.* 2002. 33 (1). P. 29–35.
74. Manavathu E. K., Cutright J. L., Loebenberg D., Chandrasekar P. H. A comparative study of the in vitro susceptibilities of clinical. And laboratory selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J. Antimicrob. Chemoth.* 2000. 46. P. 229–234.
75. Martínez-Larrañaga M. R., Anadón A., Fernandez-Cruz M. L., Díaz M. J., Martínez M. A., Frejo M. T., Martínez M., Tafur M. Cytotoxicity in pig hepatocytes induced by 8-quinolinol, chloramine-T and natamycin. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2000. 23 (1). P. 37–44.
76. Mason K.V., Frost A., O'Boyle D., Connole M. D. Treatment of a *Microsporum canis* infection in a colony of Persian cats with griseofulvin and a shampoo containing 2% miconazole, 2% chlorhexidine, 2% miconazole and 2% chlorhexidine or placebo. *Vet. Dermatol.* 2000. 12. P. 50–55.
78. Matusevičius A., Ivaškienė M., Špakauskas V. Vaistai nuo mikroskopinių grybų. Mikroskopinių grybų ląstelės struktūra, funkcija ir vaistų veikimo taikiniai (Literatūros apžvalga). *Veterinarija ir zootechnika.* 2008. 43 (65). P. 3–13.
79. McLellan G. J., Aquino S. M., Mason D. R., Kinyon J. M., Myers R. K. Use of posaconazole in the management of invasive orbital aspergillosis in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2006. 42 (4). P. 302–307.
80. Mikamo H., Sato Y., Tamaya T. *In vitro* antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandinlike lipopeptide. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2000. 46. P. 485–487.
81. Miller J. L., Schell W. A., Wills E. A., Toffaletti D. L., Boyce M., Benjamin D. K., Bartoli J., Perfect J. R. In Vitro and In Vivo Efficacies of the New Triazole Albaconazole against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Ch.* 2004. 48 (2). P. 384–387.
82. Nagino K., Shimohira H., Ogawa M., Uchida K., Yamaguchi H. Comparison of the therapeutic efficacy of oral doses of fluconazole and itraconazole in a guinea pig model of dermatophytosis. *J. Infect. Chemother.* 2000. 6 (1). P. 41–44.
83. Nosanchuk J. D. Current status and future of antifungal therapy for systemic mycoses. *Recent Patents Anti-Infect. Drug Disc.* 2006. 1 (1). P. 75–84.
84. Odds F. C. Antifungal therapy. In *Principles and Practice of Clinical Mycology*. Eds. Kibbler C. C., Mackenzie D. W., Odds F. C. Wiley; London, 1 edition. 1996. P. 35–48.
85. Onishi J., Mainz M., Thompson J. Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob. Agents Ch.* 2000. 44. P. 368–377.
86. Pasqualotto A. C., Denning D. W. New and emerging treatments for fungal infections. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2008. 61. (1). P. 19–30.
87. Paškevičius A., Marčiukaitienė I., Lauraitis J. Mentax (butenafino hidrochlorido) fungicidinio poveikio dažniausiai Lietuvoje išskiriamams mikozių sukėlėjams įvertinimas. *Gydymo menas.* 2004 (6). P. 24–28.
88. Patterson B. E., Coates P. E. UK-109-496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: pharmacokinetics in man. *Proceedings of the 35th ICAAC, San Francisco, 1995.* P. 126–129.
89. Pearson M. M., Rogers D., Cleary J. D., Chapman S. W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann. Pharmacother.* 2003. 37. P. 420–432.
90. Petraitienė R., Petraitis V., Groll A. H., Sein T., Schaufele R. L., Francesconi A. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob. Agents Ch.* 2002. 46. P. 12–23.
91. Plumb D. C. *Veterinary Drug Handbook*. PharmaVet Publishing, White Bear Lake (USA). 1999. 853 p.
92. Raasch H. R. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent. *Expert. Rev. Anti-infect. Ther.* 2004. 2 (4). P. 499–508.
93. Riviere J. E., Spoo J. W. Dermatopharmacology: Drugs acting locally on the skin. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (H. R. Adams, ed), Iowa State University Press, Ames (USA). 1995. 7. P. 1050–1090.
94. Ryder N. S. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. *Mycoses.* 1999. 42. P. 115–119.
95. Robbie G., Chiou W. L. Elucidation of human amphotericin B pharmacokinetics: identification of a

- new potential factor affecting interspecies pharmacokinetic scaling. *Pharm. Res.* 1998. 15 (10). P. 1630–1636.
96. Roberts J., Schock K., Marino S., Andriole V. T. Efficiencies of two antifungal agents. The triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Ch.* 2000. 44 (12). P. 3381–3388.
 97. Rochette F., Engelen M., Vanden Bossche H. Antifungal agents of use in animal health – practical applications. *J. Vet. Pharmac. and Therap.* 2003. 26 (1). P. 31–53.
 98. Rubin A. I., Bagheri B., Scher R. K. Six novel antimycotics. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. 3 (2). P. 71–81.
 99. Schall H. Kaninchen. In: *Krankheiten der Heimtiere* (K Gabrisch & P Zwart, eds), Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover. 2005. 6. P. 3–47.
 100. Schmidt A. In vitro activity of clotrimazole and silver-sulphadiazine against isolates of *Malassezia pachydermatis*. *Zentralbl. Veterinarmed. B.* 1997. 44 (4). P. 193–197.
 101. Serrano M. C., Valverde-Conde A., Chavez M. M. In vitro activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY-303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003. 45. P. 131–135.
 102. Shilova I. B., Guskova T. A., Glushkov R. G. Modern Drugs for Treating Dermatomycosis. *Pharm. Chem. J.* 2004. 38 (4). P. 175–180.
 103. Sigle H. C., Schäfer-Korting M., Korting H. C., Hube B., Niewerth M. *In vitro* investigations on the mode of action of the hydroxypyridone antimycotics rilopirox and piroctone on *Candida albicans*. *Mycoses.* 2006. 49 (3). P. 159–168.
 104. Syed T. A., Maibach H. I. Butenafine hydrochloride: for the treatment of interdigital tinea pedis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2000. 1 (3). P. 467–473.
 105. Skrodenienė E., Dambrauskienė A., Vitkauskienė A., Mielinių grybų jautrumas priešgrybiniams antibiotikams Kauno medicinos universiteto klinikoje. *Medicina (Kaunas).* 2006. 42 (4). P. 294–299.
 106. Slavin M. A., Fastenau J. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *Inern. J. Infect. Dis.* 2004. 8 (2). P. 111–120.
 107. Smith J., Safdar N., Knasinski V., Simmons W., Bhavnani S., Ambrose P., Andes D. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Ch.* 2006. 50 (4). P. 1570–1572.
 108. Sorensen K. N., Sobel R. A., Clemons K. V., Pappagianis D., Stevens D. A. Comparison of fluconazole and itraconazole in a rabbit model of coccidioid meningitis. *Antimicrob. Agents Ch.* 2000. 44 (6). P. 1512–1517.
 109. Sun Q. N., Fothergill A. W., McCarthy D. I., Rinaldi M. G., Graybill J. R. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of Zygomycetes. *Antimicrob. Agents Ch.* 2002. 46. P. 1581–1582.
 110. Terrell C. L., Hughes. C. E. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. *Mayo Clin Proc.* 1992. 67. P. 69–91.
 111. Tiches D., Vite C. H., Dayrell-Hart B., Steinberg S. A., Gross S. A case of canine central nervous system cryptococcosis: Management with fluconazole. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998. 34 (2). P. 145–151.
 112. Vanden Bossche H., Engelen M., Rochette F. Antifungal agents of use in animal health--chemical, biochemical and pharmacological aspects. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003. 26 (1). P. 5–29.
 113. Vazquez J. A., Sobel J. D. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 43 (2). P. 215–222.
 114. White T. C., Marr K. A., Bowden R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998. 11. P. 382–402.
 115. Wills E. A., Redinbo M. R., Perfect J. R., Del Poeta M. New potential targets for antifungal development. *Emerg Ther Targets.* 2000. 4. P. 132.
 116. Zaas A. K., Alexander B. D. Echinocandins: role in antifungal therapy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2005. 6. P. 1657–1668.
 117. Zomorodian K., Uthman U., Tarazooie B., Rezaie S. The effect of griseofulvin on the gene regulation of beta-tubulin in the dermatophyte pathogen *Trichophyton rubrum*. *J. Infect. Chemoth.* 2007, 13 (6). P. 373–379.
- Gauta 2008 06 12
Priimta publikuoti 2008 10 14