

## THE USE OF SULFONAMIDES IN THE PHARMACOTHERAPY OF INFECTIOUS DISEASES OF HUMANS AND ANIMALS AND THE ASSOCIATED ENVIRONMENTAL RISK

### ZASTOSOWANIE SULFONAMIDÓW W FARMAKOTERAPII CHOROÓB ZAKAŻNYCH LUDZI I ZWIERZĄT ORAZ ZWIĄZANE Z TYM ZAGROŻENIA DLA ŚRODOWISKA

PODKOWA Adrian<sup>1</sup>, WŁODARCZYK Anna<sup>1,2</sup>, OPOKA Włodzimierz<sup>1</sup>, MUSZYŃSKA Bożena<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Medyczna 9, 30-688 Kraków

<sup>2</sup> Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany, Medyczna 9, 30-688 Kraków

#### Abstract

*Sulfonamides are one of the oldest antibacterial drugs that remain still in use in humans and animals treatment. These compounds block the biosynthesis of folate in bacterial cells, thus inhibiting growth of bacteria. In order to potentiate the pharmacological activity, sulfonamides are often combined with trimethoprim. The role of those bacteriostatic agents has decreased over the years, mainly due to increasing bacterial resistance which is an effect of the inappropriate use of sulfonamides. There are still several compounds which are administered in humans to treat not only bacterial infections, but also protozoan ones (e.g. toxoplasmosis), for instance sulfamethoxazole, sulfacetamide, sulfathiazole. More number of sulfonamides is used in veterinary. According to this fact, there is a considerable adverse effect of those compounds on the environment: sulfonamides, after having been excreted from animal organisms, are present in soil and water, including groundwater. Hence there is a strong need to find effective methods of sulfonamides degradation in order to protect the environment.*

**Keywords:** sulfonamides, environmental, mushroom enzymes

**Corresponding Author:** Adrian Podkowa, e-mail: [adrian.podkowa@uj.edu.pl](mailto:adrian.podkowa@uj.edu.pl)

#### Wstęp

Leki z grupy sulfonamidów należą do najstarszych związków o działaniu przeciwbakteryjnym i obecnie są również stosowane. Już w latach 30. ubiegłego wieku został opracowany preparat Prontosil (IG Farben Industrie), który *in vivo* ulegał przekształceniu do czynnej substancji, sulfanilamidu [1]. Związek ten stał się w ten sposób prekursorem dużej grupy substancji przeciwbakteryjnych.

Aktualnie w lecznictwie rola leków z grupy sulfonamidów jest mniejsza niż w przeszłości, z powodu ograniczenia ich skutecz-

ności wynikającej z coraz większej oporność bakterii [2,3]. Mimo tego w terapii schorzeń człowieka nadal stosowane są niektóre z tych substancji takie jak np.: sulfametoksazol, sulfacetamid, sulfadiazyna, sulfatiazol, czy sulfasalazyna [4-8]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że sulfasalazyna znalazła zastosowanie w przypadku leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit, nie zaś w farmakoterapii infekcji bakteryjnych [8].

Lekami, pochodnymi sulfonamidów, są również inne substancje, takie jak furosemid, indapamid (leki moczopędne, obniżające ciśnienie krwi), celekoksyb (niesteroidowy lek

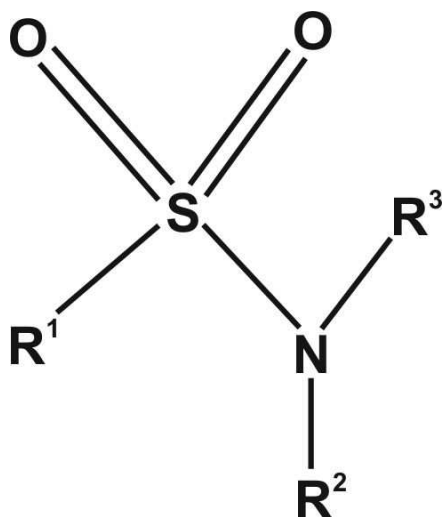
przeciwzapalny), glimepiryd (lek hipoglikemizujący, stosowany w farmakoterapii cukrzycy typu II) [9,10].

Ostatnią z wymienionych substancji klasyfikuje się najczęściej, jako pochodną sulfonolomocznika, która spełnia jednak definicję sulfonamidów.

W prezentowanej pracy przedstawione zostały leki z grupy sulfonamidów o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybicznym i przeciwpierwotniakowym, które są stosowane w terapii człowieka i innych ssaków.

### Sulfonamidy budowa chemiczna

Sulfonamidy stanowią pochodne amidów organicznych kwasów sulfonowych. Wzór ogólny sulfonamidów przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Wzór ogólny sulfonamidów: R1 – grupa organiczna; R2, R3 – grupa organiczna lub atom wodoru

Wszystkie stosowane obecnie związki z grupy sulfonamidów należą do pochodnych p-aminobenzenosulfonamidu, czyli sulfanilamidu. Jako wolne związki, sulfonamidy bardzo słabo rozpuszczają się w wodzie; lepszą rozpuszczalnością cechują się ich sole w tym przede wszystkim sodu [11,12].

### Mechanizm działania i spektrum aktywności przeciwbakteryjnej

Sulfonamidy wykazują działanie bakteriostatyczne, co oznacza, że hamują na-

mnazanie się bakterii, w ten sposób ograniczając ich wzrost, pozostają natomiast bez wpływu na przeżywalność istniejących drobnoustrojów [13]. Związki te wykazują szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej; działają zarówno na bakterie Gram(+), jak i Gram(-). Dużym problemem towarzyszącym farmakoterapii sulfonamidami jest, jak już wcześniej napisano, narastająca antybiotykooporność drobnoustrojów [2]. Związki te stanowią strukturalne analogi kwasu p-aminobenzoowego (PABA), który wykorzystywany jest przez bakterie do syntezy folianów. Sulfonamidy wykazują działanie hamujące wobec enzymu syntazy dihydropteroinianowej, który odpowiada za połączenie cząsteczki PABA z kwasem dihydropteroinowym [14]. Z mechanizmu tego działania wynika duża selektywność działania omawianych związków wobec drobnoustrojów, jako że komórki ssaków nie są zdolne do przeprowadzania biosyntezy kwasu foliowego. Należy jednak zwrócić uwagę na to, iż inne leki, będące pochodnymi PABA (np. lokalny środek znieczulający, prokaina) mogą osłabiać działanie sulfonamidów wobec komórek bakterii [15].

Związki sulfonamidowe są aktywne w badaniach *in vitro* wobec m.in. bakterii rodzaju *Streptococcus* (*S. pyogenes* i *S. pneumoniae*), *Haemophilus*, *Nocardia*, *Chlamydia* (*C. trachomatis*) [16]. Z kolei w przypadku *Neissera meningitidis*, *Shigella* ssp., *Escherichia coli* stwierdza się obecnie narastającą oporność na te leki [2]. Sulfonamidy wykazują także działanie przeciwpasożytnicze wobec *Toxoplasma gondii* i *Plasmodium* ssp. oraz przeciwgrzybicznie wobec *Pneumocystis carinii* [17,18].

### Farmakokinetyka

Sulfonamidy o działaniu przeciwbakteryjnym dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym [19]. Leki te są wchłaniane głównie w jelicie cienkim, natomiast ich metabolizm następuje przede wszystkim w wątrobie (acetylacja w pozycji N4); dystrybuują do wszystkich tkanek organizmu, a więc również mogą przedostawać się przez łożysko do krążenia płodo-

wego, gdzie mogą osiągać wysokie stężenia [19]. W największej ilości sulfonamidy są wydalane przez nerki. Niestety z tym jest związane ryzyko krystalurii – wytrącania nierozpuszczalnych złożeń sulfonamidów i ich metabolitów w postaci kryształów, które mogą prowadzić do uszkodzenia nerek [20].

## Sulfonamidy stosowane w terapii schorzeń człowieka

### Sulfametoksazol

Sulfametoksazol stosowany jest doustnie, bardzo często w postaci preparatów skojarzonych z trimetoprimem (pod nazwą handlową ko-trimoksazol) [20]. Trimetoprim działa synergistycznie z sulfonamidem ponieważ hamuje reduktazę dihydrofolianową, kolejnego po syntazie dihydropteroinianowej enzymu na szlaku biosyntezy kwasu foliowego. Wskazania do stosowania sulfametoksazolu wraz z trimetoprimem to między innymi: zakażenia dróg moczowych, oddechowych oraz ucha środkowego. Sulfametoksazol może być również podawany w celu leczenia chorób wywołanych przez pasożytnicze protista zwierzęce (dawniej pierwotniaki) takich jak np.: *Toxoplasma gondii* [21]. Trimetoprim, podobnie jak sulfametoksazol, wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego [19]. Związek wraz z trimetoprimem jest dostępny zarówno w postaci tabletek jak i syropu.

### Sulfacetamid

Sulfacetamid, w postaci soli sodu jest wykorzystywany w miejscowym leczeniu bakteryjnych zakażeń tkanek oka (np. zapalenia spojówki, zapalenia rogówki, a także profilaktycznie po urazach mechanicznych i termicznych w obrębie gałki ocznej). Sulfacetamid stosowany w lekach, nawet w wysokim stężeniu nie wykazuje działania drażniącego gałkę oczną. Po podaniu do worka spojówkowego może dojść do wchłonięcia niewielkich ilości leku do układu krwionośnego, skąd nadmiar sulfacetamidu jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Związek ten bywa łączony z hydroksyetylocelulozą (HEC), co ma

na celu przedłużenie działania sulfonamidu w obrębie worka spojówkowego [22]. Inaczej niż w przypadku innych leków z omawianej grupy, reakcje nadwrażliwości na sulfacetamid są rzadko stwierdzane. Należy jednak zaznaczyć, że u pacjentów cierpiących na zespół „suchego oka” istnieje ryzyko wykrystalizowania cząsteczek sulfacetamidu na rogówce. W razie konieczności terapii tym lekiem, zalecane jest u tych osób równoczesne nawilżanie oczu (np. poprzez stosowanie preparatów z grupy tzw. „sztucznych łez”) [22].

### Sulfatiazol

Sulfatiazol kolejny lek z grupy sulfonamidów, podobnie jak sulfacetamid, stosowany jest miejscowo. Krem zawierający sulfatiazol, w postaci przede wszystkim soli srebra, wykorzystuje się do leczenia oparzeń i odleżyn na skórze oraz w przypadku owrzodzenia podudzi. Połączenie sulfonamidu ze srebrem skutkuje nasilonym działaniem przeciwbakteryjnym; wykazano również skuteczność tego skojarzenia przeciwko niektórym wirusom (*Herpes simplex*, *Varicella zoster virus*) [23].

Sulfatiazol jest łączony również z nafazoliną, związkiem o działaniu adrenomimetycznym (nafazolina jest nieselektywnym agonistą receptorów  $\alpha$ ), w postaci kropli do nosa. Preparat ten znajduje zastosowanie m.in. w miejscowym leczeniu infekcyjnych zapaleń błony śluzowej nosa oraz zatok przynosowych u osób powyżej 12 roku życia [24].

### Sulfasalazyna

W przeciwieństwie do sulfametoksazolu, sulfasalazyna należy do sulfonamidów słabo wchłaniających się z przewodu pokarmowego oraz posiada inne zastosowanie. Lek ten jest wykorzystywany w farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ), przede wszystkim w chorobie Leśniowskiego-Crohna [8]. Sulfasalazynę stosuje się także w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jako lek z tzw. grupy leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) [25]. Mechanizm działania sulfasalazyny w wymienionych schorzeniach autoim-

munologicznych nie jest poznany; w hipotezach wykazuje się wpływ przeciwzapalny oraz immunosupresyjny. Omawiany związek jest rozkładany w świetle jelita do sulfapirydyny oraz 5-aminosalicylanu. O ile drugi z wymienionych metabolitów wykazuje korzystne działanie przeciwzapalne w NZJ, tak sulfapirydyna odpowiada za większość działań niepożądanych macierzystego leku; można do nich zaliczyć m.in. ostrą hemolizę, anemię, agranulocytozę, a także odwracalną niepłodność u mężczyzn. Pomimo braku korzystnych działań ze strony sulfapirydyny, stwierdzono niższą skuteczność samego 5-aminosalicylanu (mesalazyny) w farmakoterapii choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z sulfasalazyną (mesalazyna i sulfapirydyna) [26].

### **Sulfonamidy stosowane w weterynarii**

Najważniejszymi wskazaniami do stosowania sulfonamidów u zwierząt gospodarskich należy między innymi: leczenie chorób zakaźnych, nie tylko o etiologii bakteryjnej, ale również wywołanych przez pierwotniaki. Wymienić należy promienicę (aktynomycozę), kokcydiozę, nekrobacilozę, zanokcicę, zołzę czy toksoplazmozę, a także infekcje w obrębie dróg oddechowych, stawów oraz wymion [27].

### **Sulfadiazyna**

Sulfadiazyna nie jest stosowana w Polsce; w innych krajach lek ten występuje w postaci kremu, który wykorzystywany jest w leczeniu podobnych schorzeń, jak w przypadku sulfatiazolu. W Polsce lek ten występuje wyłącznie w połączeniu z trimetoprimem (w stosunku 5:1), co ma na celu nasilenie działania przeciwbakteryjnego. Skojarzenie tych związków wykorzystywane jest w leczeniu różnych zakażeń u zwierząt, włączając w to infekcje dróg moczowych, układu pokarmowego i oddechowego, a także skóry. Sulfadiazynę i trimetoprim stosuje się i.v. lub p.o. m.in. u psów, kotów oraz koni [27].

### **Sulfadimetoksyna**

Sulfadimetoksyna jest lekiem o szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, i jest stosowana w zakażeniach dróg oddechowych, pokarmowych oraz moczowych u wielu gatunków zwierząt, włączając w to psy, konie, owce, króliki, świnię, kury oraz indyki. Może być skojarzona z trimetoprimem (roztwór doustny); dostępny jest również preparat do wstrzykiwań zawierający, oprócz sulfadimetoksyny, sulfadymidynę oraz sulfatiazol. Omawiany związek cechuje się długim okresem karencji (tj. czasem, jaki musi upłynąć od zastosowania środka u zwierzęcia do dokonania uboju w celach konsumpcyjnych) [27].

### **Sulfadymidyna**

Jako pojedyncza substancja, związek ten nie jest dostępny w preparatach do leczenia zwierząt, występuje jednak w produktach skojarzonych (z sulfadimetoksyną i sulfatiazolem) [27].

### **Sulfametoksazol**

Podobnie jak w przypadku terapii schorzeń człowieka, sulfametoksazol występuje w postaci preparatów skojarzonych z trimetoprimem (p.o.). Omawiany sulfonamid jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu chorób psów i kotów, zaś u zwierząt gospodarskich jego dawkowanie nie zostało ustalone. Wskazania do stosowania sulfametoksazolu są podobne jak w przypadku innych leków sulfonamidowych [27].

### **Sulfonamidy – problemem środowiskowym**

Z uwagi na dość szerokie zastosowanie leków z grupy sulfonamidów w weterynarii, w tym u zwierząt gospodarskich, istotnym jest zagadnienie zanieczyszczania środowiska przez te związki oraz ich kumulacji w wodzie gruntowej i glebie. Podane do organizmu zwierzęcia, sulfonamidy ulegają przekształceniu do metabolitów, usuwanych następnie do środowiska naturalnego. Wiadomo, że niektóre mogą ponownie być przekształcane do związków

macierzystych, przyczyniając się w ten sposób do zanieczyszczenia środowiska naturalnego [28]. Sulfonamidy są adsorbowane w osadach dennych, które bywają wykorzystywane do nawożenia gruntów, co może skutkować zanieczyszczeniem wód powierzchniowych oraz gruntowych [29]. Oczyszczalnie ścieków nie usuwają z kolei całej puli sulfonamidów; sprawność procesu oczyszczania w przypadku tej grupy związków nie przekracza 85% [29]. Z uwagi na polarny charakter sulfonamidów, łatwo dystrybuują one w środowisku naturalnym oraz cechują się długim czasem przebywania w nim [30].

Na problem ten zwróciła uwagę E. Adamek, która opracowała sposoby remediacji sulfonamidów ze środowiska naturalnego polegających na zastosowaniu m.in. procesów fotokatalitycznych, polegających na naświetlaniu próbki przez promieniowanie UV-A, VIS, czy stosowaniu katalizatorów:  $TiO_2$ ,  $FeCl_3$  i  $TiO_2/FeCl_3$  [31-33]. Z tego względu, że stosowany sposób remediacji sulfonamidów w niektórych przypadkach był mało skuteczny – biotransformacja tych leków w organizmach ssaków jest w niektórych przypadkach na poziomie zaledwie 25% należy rozważyć inne możliwości. Pewną nadzieję można pokładać w kulturach *in vitro* grzybów jadalnych, które z dobrym efektem wykorzystano do remediacji [34,35]. Proces bioremediacji w wyniku działania grzybów wykorzystuje inne mechanizmy niż te, które występują u bakterii [34, 35]. Główną przewagą, jaką mają grzyby nad bakteriami w procesie rozkładu materii jest to, że nie wymagają one wstępnego przygotowania pod konkretne zanieczyszczenie. Zazwyczaj bakterie muszą być początkowo prezentowane na działanie zanieczyszczenia, aby zapoczątkować syntezę enzymów degradujących bądź transformujących dane zanieczyszczenie. W tym przypadku rodzaj skażenia musi znajdować się w znacznym stężeniu, w innym wypadku nie nastąpi indukcja syntezy enzymów bakteryjnych. Z tego powodu bakterie mogą degradować zanieczyszczenia tylko od pewnego stężenia [35]. Lang (1995) opisuje, że grzyby białej zgnilizny drewna wykazują nie-

zwykle zdolności do przekształcania opornych zanieczyszczeń takich jak wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA). Grzyby białej zgnilizny drewna są również stosowane w bioremediacji gleb skażonych metalami ciężkimi, dzięki zdolności do ich akumulacji [36]. Istnieją doniesienia na temat wykorzystania enzymów pochodzących z grzybów jadalnych w bioremediacji leków, które przedostają się do środowiska lub przemysłu farmaceutycznym. W analizie farmaceutycznej lakaza znalazła zastosowanie w jednoczesnym rozróżnianiu morfiny i kodeiny dzięki specjalnie przygotowanemu sensorowi zawierającemu immobilizowaną lakazę oraz dehydrogenazę glukozy. Jest to metoda selektywna, szybka i tania dla rozróżnienia morfiny i kodeiny w jednym roztworze [37].

Innym przykładem wykorzystania tego samego enzymu jest zastosowanie lakazy do degradacji leków np.: 17 $\alpha$ -etynyloestradiolu [38]. Z kolei Dąbrowska (2018) wykazała zdolność grzybnia *L. edodes* do degradacji antybiotyków [36].

### Podsumowanie

Znaczenie sulfonamidów w farmakoterapii ludzi zmniejszyło się w ostatnich latach. Głównym powodem jest narastająca oporność drobnoustrojów, do czego przyczyniło się niewłaściwe stosowanie tych substancji. Problem niewrażliwości bakterii na stosowane leki dotyczy również innych leków, a więc antybiotyków czy fluorochinolonów. Dzięki połączeniu sulfonamidów z trimetoprimem wciąż jednak możliwe jest skuteczne leczenie wybranych chorób zakaźnych u człowieka.

Z kolei w weterynarii sulfonamidy należą do często używanych leków przeciwbakteryjnych, co stwarza poważne zagrożenie dla środowiska. Wobec tego faktu bardzo istotne jest zagadnienie skutecznej biodegradacji związków sulfonamidowych, co może przyczynić się do zmniejszenia zanieczyszczenia wód i gleby. Nadzieją na rozwiązanie tego problemu są możliwości biodegradacyjne grzybów nadrewnowych.

## Resumo

*Sulfonamidoj estas unu el la plej malnovaj antibakteriaj drogoj, kiujn ankoraŭ oni uzas por kuraci homojn kaj bestojn. Ĉi tiuj komponaĵoj blokas la biosintezon de folika acido en bakteriaj ĉeloj, tiel malhelpante kreskon de bakterioj. Por certigi la farmakologian efikon, la sulfonamidojn oni ofte aplikas kun trimetoprimo. La rolo de tiuj bakteriostatikaj substancoj malpliigis dum la jaroj ĉefe pro kreskanta rezisto de bakterioj, kio estas efiko de la netaŭga uzo de sulfonamidoj. Estas ankoraŭ kelkaj komponaĵoj, kiuj estas administritaj al homoj por kuraci ne nur bakteriajn infektojn, sed ankaŭ protozoajn (ekzemple toksoplasmozon), sulfametoksazonon, sulfacetamidon, sulfatiazolon. Pli da nombro de sulfonamidoj estas uzataj ĉe bestkuracisto. Laŭ ĉi tiu fakto, ekzistas konsiderinda adversa efiko de tiuj komponaĵoj en la medio.: Sulfonamidoj estas metabolitaj de bestoj kaj transiras al grundo kaj akvo, inkluzive de grundaj akvoj. Sekve ekzistas forta bezono por trovi efikajn metodojn de sulfonamidoj-degradado por protekti la medion.*

## Piśmiennictwo

- Rubin RP. A Brief History of Great Discoveries in Pharmacology: In Celebration of the Centennial Anniversary of the Founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol Rev.* 2007;59(4):289–359.
- Fermér C, Swedberg G. Adaptation to sulfonamide resistance in *Neisseria meningitidis* may have required compensatory changes to retain enzyme function: kinetic analysis of dihydropteroate synthases from *N. meningitidis* expressed in a knockout mutant of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1997;179(3):831–7.
- Livermore DM. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012 Jun;27(2):128–42.
- Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim–sulfamethoxazole. *C Can Med Assoc J.* 2011;183(16):1851–8.
- Del Rosso JQ. The Use of Sodium Sulfacetamide 10%-Sulfur 5% Emollient Foam in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2(8):26–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923965/>
- Wyatt D, McGowan DN, Najarian MP. Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns. *J Trauma.* 1990;30(7):857–65.
- Brand RA. The Use of Sulfathiazole in the Treatment of Subacute and Chronic Osteomyelitis: Frank D. Dickson MD (1882–1964), Rex L. Diveley MD, Richard Kiene MD The 4th President of the AAOS 1935 (FDD). *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jan 3;466(1):37–40.
- Feldman PA, Wolfson D, Barkin JS. Medical Management of Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007;20(4):269–81.
- Phipatanakul W, Adkinson NF. Cross-Reactivity Between Sulfonamides and Loop or Thiazide Diuretics: Is it a Theoretical or Actual Risk? *Allergy Clin Immunol Int.* 2000;12(1):26–8.
- Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, Corliano F, Fra GP, Bartoli E, Derosa G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;11(4):840–8.
- Remko M, von der Lieth C-W. Theoretical study of gas-phase acidity, pKa, lipophilicity, and solubility of some biologically active sulfonamides. *Bioorg Med Chem.* 2004;12(20):5395–403.
- Rubino JT. Solubilities and solid state properties of the sodium salts of drugs. *J Pharm Sci.* 1989;78:485–9.
- Wood WB. Studies on the antibacterial action of the sulfonamide drugs: I. The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of bacteriostasis. *J Exp Med [Internet].* 1942;75(4):369–81.
- Achari A, Somers DO, Champness JN, Bryant PK, Rosemond J, Stammers DK. Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase. *Nat Struct Biol.* 1997;4:490–7.
- Fischbach H, Welch H, King EQ, Levine J, Price CW, Randall WA. Procaine Penicillin and Sulfonamide Antagonism. *J Am Pharm Assoc.* 1949;38(10):544–6.
- Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclina, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):122–30.
- Georgiev SV. Management of toxoplasmosis. *Drugs.* 1994;48(2):179–88.
- Hughes WT, Killmar J. Monodrug efficacies of sulfonamides in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(4):962–5.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang i Dale Farmakologia. Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Okopień B (red.). Wrocław: Elsevier Urban&Partner;

- 2012.
20. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Farmakologia Goodmana i Gilmana*. Krzemiński TF, Buczek W, Czuczwar SJ (red.). Lublin; 2007.
  21. Masters P, O'Bryan T, Zurlo J, Miller D, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):402–10.
  22. [bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=1025](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1025) [15.06.2018].
  23. [bazalekow.mp.pl/lek/27409,Argosulfan-krem](http://bazalekow.mp.pl/lek/27409,Argosulfan-krem) [15.06.2018].
  24. [chpl.com.pl/data\\_files/2013-04-19\\_CHPL.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-04-19_CHPL.pdf) [15.06.2018].
  25. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine. A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825–49.
  26. Lim W, Wang Y, MacDonald J, Hanauer S. Aminosalicylates for treatment of active Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev Plain Lang Summ [Internet]*. 2016;(7):CD008870.
  27. Papich M. *Leki w weterynarii. Małe i duże zwierzęta*. Błażejewska E (red.). Wrocław: Elsevier Urban&Partner; 2011.
  28. Bielińska M, Nałęcz-Jawecki G. Zanieczyszczenie Środowiska przyrodniczego lekami. I: Ocena toksyczności trzech fluorochinolonów dla rzęsy drobnej Lemna minor. *Biul Wydz Farm WUM*. 2009;4:24–30.
  29. Szymonik A, Lach J. Zagrożenie środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych. *Inżynieria i Ochr Środowiska*. 2012;15(3):249–63.
  30. Ziemiańska J, Papla P, Baran W, Adamek E, Sobczak A, Lipska I. Proces fotokatalityczny wybranych sulfonamidów w obecności  $TiO_2$ ,  $FeCl_3$  i  $TiO_2/FeCl_3$ . *Proc ECO pole*. 2013;7(1):427–3
  31. Ziemiańska J, Adamek E, Sobczak A, Lipska I, Makowski A, Baran W. The study of photocatalytic degradation of sulfonamides applied to municipal wastewater. *Physicochem. Probl. Mineral. Processing* 2010; 45:127-140.
  32. Adamek E, Baran W, Sobczak A. Effect of  $FeCl_3$  on the photocatalytic processes initiated by UVa and vis light in the presence of  $TiO_2$ -P25. *Appl. Catal. B-Environ*. 2015;172:136-144.
  33. Adamek E, Baran W, Sobczak A. Photocatalytic degradation of veterinary antibiotics: Biodegradability and antimicrobial activity of intermediates. *Process Saf. Environ. Protect*. 2016;103(A):1-9.
  34. Muszyńska B, Rojowski J, Łazarz M, Kała K, Dobosz K, Opoka W. The accumulation and release of Cd and Pb from edible mushrooms and their biomass. *Pol J Food Nutr Sci*. 2018;27: 1-8.
  35. Dąbrowska M, Muszyńska B, Starek M, Żmudzki P, Opoka W. Degradation pathway of cephalosporin antibiotics by in vitro cultures of *Lentinula edodes* and *Imleria badia*. *International Biodeter Biodeg*. 2018;127:104–112.
  36. Lang E, Eller, Kleeberg R, Martens R, Zadrazil F. Interaction of white rot fungi and microorganisms leading to biodegradation of soil pollutants. *Proceedings of the 5th International FZK/ TNo Conference on contaminated soil*. 30th Oct- 5Nov 1995, Maustrient.1277-1278.
  37. Riva S. Laccases: blue enzymes for green chemistry. *Trends Biotechnol*. 2006;24: 219-226.
  38. Eldridge H.C, Milliken A, Farmer C, Hampton A, Wendland N, Coward L, Gregory DJ, Johnson CM. Efficient remediation of  $17\alpha$ -ethinylestradiol by *Lentinula edodes* (shiitake) laccase. *Biocatal Agricult Biotech*. 2017;10: 64–68.