

УДК 615.282

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАФТИФИНА ГИДРОХЛОРИДА И ПРЕИМУЩЕСТВА ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

С.И. Косенкова^{1*}, И.И. Краснюк¹, И.И. Краснюк (мл.)¹

Резюме. Изучение чувствительности штаммов дерматофитов к нафтифину показало, что диапазон подавляющих концентраций (МПК) составил 0,1–0,2 мкг/мл. Спектр действия нафтифина очень широкий и включает почти всех возбудителей микозов. Тестирование штаммов *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum* на чувствительность к нафтифину, проведенное в сравнении с клотримазолом и 4-имидазольными антимикотиками, показало, что нафтифин является самым активным препаратом в отношении дерматофитов. В концентрациях не выше 1,0 мкг/мл нафтифин подавлял 98,75% штаммов дерматофитов. Нафтифина гидрохлорид может найти достойное применение в лечении заболеваний кожи на фоне инфекционно-воспалительного процесса, ассоциированного с микозами.

Ключевые слова: нафтифина гидрохлорид, онихомикоз, клотримазол, дерматофиты, раствор.

THE USE OF NAFTIFINI HYDROCHLORIDE AND ITS ADVANTAGES IN THE TREATMENT OF VARIOUS TYPERS OF FUNGAL DISEASES

S.I. Kosenkova^{1*}, I.I. Krasnyuk¹, I.I. Krasnyuk (Jr.)¹

Abstract. Studying the susceptibility of dermatophyte strains to naftifine revealed that the range of inhibitory concentrations (MIC) is 0,1-0,2 µg/ml. The naftifine spectrum is very wide and includes almost all mycotic pathogens. Testing the strains of *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* and *Epidermophyton floccosum* in comparison with clotrimazole and 4-imidazole antimycotics has shown that naftifine is the most active drug affecting dermatophytes. In concentrations of no more than 1,0 µg/ml, naftifine inhibited 98,75% of dermatophyte strains. Naftifine hydrochloride can find a worthy use in the treatment of skin diseases against the background of infectious and inflammatory processes associated with mycoses.

Keywords: naftifine hydrochloride, onychomycosis, clotrimazole, dermatophytes, solution.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), факультет фармации и трансляционной медицины, 119019, Россия, Никитский бульвар, д. 13, стр. 1,

1 – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 13/1, Nikitskiy blvd., Moscow, 119019, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: sv-omega@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции кожи, а также ногтей занимают важное место в современной дерматологической практике [1]. Обращая внимание на системное и комбинированное лечение онихомикоза, следует помнить о наиболее эффективном способе борьбы с этим заболеванием и дерматофитией, а также о ранней диагностике и терапии на той стадии, когда инфекционный процесс еще ограничивается только кожей, не переходя на ногти. Вместе с тем дерматофития гладкой кожи и крупных складок занимает прочное место в структуре заболеваемости [3].

В связи с актуальностью указанных проблем местная или наружная терапия грибковых заболеваний кожи различной этиологии по востребованности несколько не уступает системной терапии.

На отечественном рынке лекарственных средств наружные антимикотики входят в число лидеров по объему продаж [4].

Наружная терапия является единственно оправданным и рациональным подходом при различных дерматомикозах. В последние годы наружная терапия подразумевает использование официальных, серийно выпускаемых антимикотиков, окончательно сменивших ранее использовавшиеся антисептики и средства сложного состава [6].

Лекарственные препараты этой категории включают несколько химических классов (азолы, алиламины и др.) и поколений противогрибковых средств, всего более десяти применяемых препаратов, выпускаемых в нескольких лекарственных формах. Наиболее массово использовавшиеся последние 10 лет наружные средства, как прави-

ло, теперь выпускаются разными производителями и под разными марками. В настоящее время предпочтение среди противогрибковых препаратов отдают препаратам, содержащим нафтифина гидрохлорид, который проявляет высокую эффективность в терапии различных грибковых инфекций кожи и ногтей.

НАФТИФИН И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИКА

Нафтифин – противогрибковый препарат из группы аллиламинов, появившийся в 1974 году. Нафтифина гидрохлорид применяется в качестве препарата для наружного использования.

Формула нафтифина:

(E)-N-метил-N-(3-фенил-2пропенил)-1-нафталинметанамин (рисунок 1), эмпирическая формула – $C_{21}H_{21}N$.

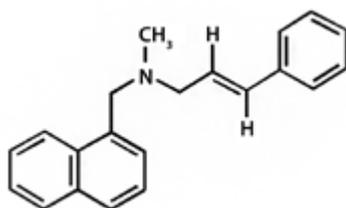


Рисунок 1. Структурная формула нафтифина

Нафтифин – типовой представитель класса аллиламинов, химического класса производных нафталина с противогрибковой и общей противомикробной активностью.

Аллиламины подавляют синтез эргостерина в клетках гриба, механизм подавления представляет собой многоступенчатый процесс, включающий ряд ферментных систем. Эргостерин обеспечивает целостность и текучесть мембраны, обеспечивая ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов.

Снижение удельного веса эргостерина приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку эргостерин требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитинсинтазы), которые образуют материал новых клеток [7].

В работе Ryder и соавт. (1984) показано, что при действии нафтифина на *Candida albicans* содержание эргостерина в клетках падало на 60% при превышении концентрации препарата 50 мг/л, что приводило к полной остановке роста гриба. При этом степень подавления активности биосинтеза эргостерина была выше 99%. Использование радиоактивных меток показало, что эргостерина в обработанных нафтифином клетках не обнаруживалось [8].

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ НАФТИФИНА

Спектр действия нафтифина очень широкий и включает почти всех возбудителей микозов.

Первые тестирования штаммов дерматофитов на чувствительность к нафтифину показали, что диапазон подавляющих концентраций (МПК) составил 0,1–0,2 мкг/мл. Для *Aspergillus* spp. этот показатель находился в пределах 0,8–12,5 мкг/мл, *Sporothrix schenckii* – 0,8–1,5 мкг/мл, а для *Candida* spp. – от 1,5 мкг/мл.

Первично фунгицидность действия нафтифина отмечалась и для дерматофитов, и для дрожжевых грибов [14].

Тестирования серии штаммов дерматофитов всех родов на жидкой среде дали диапазон МПК 0,01–0,2 мкг/мл, что ниже, чем МПК имидазольных антимикотиков [15].

Тестирование методом дисков штаммов *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum* в сравнении с гризеофульвином, натамицином и 4-имидазольными антимикотиками показало, что нафтифин является самым активным препаратом, действующим в отношении дерматофитов.

В концентрациях не выше 1,0 мкг/мл нафтифин подавлял 98,75% штаммов дерматофитов [16].

Нафтифин может и должен найти применение в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и воспаления, ассоциированного с микозами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА В КОЖЕ

В одной из экспериментальных моделей показано, что из препаратов 1% серии нафтифина гидрохлорида (в частности, 1% крем «Экзодерил») активное вещество проникает в эпидермис человека в концентрациях, достаточных для подавления *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* [10].

Концентрации препарата, существенно превышающие МПК, сохраняются в коже в течение 4 дней после однократного нанесения 1% наружных форм нафтифина.

Степень системной абсорбции нафтифина из его наружных форм незначительная и не превышает 2–3% [20].

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАФТИФИНА И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АНАЛОГОВ

Препараты нафтифина выпускаются под названием «Экзодерил» (МНН – нафтифин) и известны в нашей стране уже достаточно давно.

Серия «Экзодерил» включает крем и раствор, в 1 г (мл) содержащие 10 мг (1%) нафтифина гидрохлорида. Крем «Экзодерил» выпускается в тубах по 15 или 30 г, а раствор – во флаконах объемом 10 мл. Производителем всех форм препарата является фирма Biochemie (Австрия), в настоящее время объединенная в рамках компании «Лек» (Словения).

Рекомендуемая схема лечения заключается в нанесении крема и раствора «Экзодерил» на пораженные участки кожи 1 раз в день. Длительность лечения составляет в среднем 4 недели. При этом, как и для других антимикотиков, рекомендуется продолжать лечение еще не менее двух недель после достижения клинического излечения. При ониомикозах раствор нафтифина применяют дважды в день в течение 6 месяцев.

Эффективность нафтифина в сравнении с другими наружными антимикотиками также неоднократно изучалась разными авторами [21–23].

Таблица 1.

Препараты, содержащие нафтифина гидрохлорид

Отечественные аналоги	Зарубежные аналоги
<p>«Микодерил» Лекарственные формы: – раствор для наружного применения: флаконы 10 или 20 мл – крем для наружного применения 1%: тубы 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 или 100 г. Страна-производитель: Россия</p>	<p>«Экзодерил» Лекарственные формы: – раствор для наружного применения 1% – крем для наружного применения 1% Страна-производитель: Австрия</p>
<p>Мизол® Эвалар Лекарственные формы: – раствор для наружного применения 1%. Страна-производитель: Россия</p>	<p>«Фетимин» Лекарственные формы: – крем 1% Страна-производитель: Словения</p>
<p>«Экзостат» Лекарственные формы: – раствор для наружного применения 1%. – крем для наружного применения 1% Страна-производитель: Россия</p>	<p>«Екзо-Дерм» Лекарственные формы: – крем, 10 мг/г, по 15 г в тубах – раствор н/ш, 10 мг/мл, по 20 мл во флак. – спрей н/ш, р-н, 10 мг/мл, по 15 мл во флак. Страна-производитель: Украина</p>
<p>«Нафтифин» Лекарственные формы: – раствор для наружного применения Страна-производитель: Россия</p>	<p>«Эстефин» – раствор н/ш 1% по 15 мл во флак. – спрей н/ш 1% по 15 мл во флак. Страна-производитель: Украина</p>
	<p>«Нафтидерил» Лекарственные формы: – раствор н/ш 1% по 10 мл во флак. Страна-производитель: Украина</p>

При этом эффективность нафтифина, как правило, оказывалась сопоставимой или более высокой, чем эффективность ряда имидазольных препаратов. Клиническая эффективность нафтифина при лечении ониомикозов, по данным разных исследователей, достигала значений от 75–80% [24–25].

Сравнительные исследования с нафтифином проводились и с использованием других антимикотиков, в частности миконазола [15], клотримазола [18], тербинафина [20].

Эффективность препаратов нафтифина в целом не уступала препаратам сравнения.

Частота побочных эффектов была ниже у нафтифина: 3% против 13% у эконазола [23].

Крупное сравнительное исследование было проведено японскими авторами, обследовавшими 393 пациента с дерматофитией разной локализации (возбудители – *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*).

При назначении нафтифина или клотримазола в течение 5 недель было выявлено существенное превосходство нафтифина. Также отмечался быстрый клинический эффект нафтифина, приводивший к купированию симптомов уже на первой неделе лечения [20].

Исследования были проведены на базе Института аллергологии и клинической иммунологии (г. Москва).

Настоящее сообщение представляет ретроспективную оценку полученных в ходе наблюдения и лечения больных результатов.

Критериями включения в исследование служили:

- 1) клинический диагноз грибковой инфекции, подтвержденный данными микроскопии патологического материала (соскоб) и/или посева с выделением культуры возбудителя. При этом установление смешанной этиологии или микоза, обусловленного конкретным возбудителем, всегда проводилось после выделения соответствующих культур;
- 2) возраст 18–70 лет (несмотря на изученные эффективность и безопасность применения препарата в педиатрии, нами обследовались взрослые пациенты);
- 3) зафиксированный в медицинской документации результат лечения.

Критериями исключения служили:

1) наличие ониомикоза с клиническими проявлениями, требующими назначения системной терапии (КИОТОС > 6);

2) назначение системных противогрибковых препаратов одновременно с нафтифином незадолго до периода лечения или вскоре после него;

3) назначение каких-либо других наружных препаратов одновременно с нафтифином;

4) случаи неэффективной наружной противогрибковой терапии, предшествовавшие лечению.

Увеличение продолжительности терапии привело к клинико-микологическому выздоровлению.

В целом полученные результаты подтверждают данные, ранее полученные разными исследователями, о достаточно высокой эффективности препаратов нафтифина. Нафтифин реально является наружным анти-

Таблица 2.

Сравнительная характеристика

	Нафтифина гидрохлорид	Тербинафина гидрохлорид
Состав	Действующее вещество лекарственного средства обладает одноименным с ним названием – нафтифина гидрохлорид. Этот синтетический компонент разрушает мембрану клетки грибка, тем самым вызывая необратимые изменения в его жизнедеятельности	Тербинафина гидрохлорид + вспомогательные вещества.
Показания	– ногтевой грибок; – отрубевидный лишай; – эпидермофития стоп; – дерматомикозы, в том числе межпальцевых промежутков на руках и ногах.	– грибковые заболевания кожи и ногтей (онихомикозы); – онихомикозы волосистой части головы (трихофития, микроспория); – тяжелые дерматомикозы гладкой кожи и конечностей; – кандидозы кожи и слизистых оболочек.
Фармакологическое действие	– противогрибковое; – проявляет фунгицидную активность; – противовоспалительное – уменьшает зуд.	– широкий спектр действия в отношении грибов; – фунгицидное действие в низких концентрациях.
Применение вещества	Грибковые поражения кожи и кожных складок, включая эпидермофитии кистей и стоп.	Подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клетке гриба. Ингибирует фермент скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба.
Противопоказания	– гиперчувствительность (в том числе к пропиленгликолю – для раствора, бензиловому спирту – для крема); – нанесение на открытую раневую поверхность (для раствора).	– хронические или активные заболевания печени; – хроническая почечная недостаточность; – детский возраст до 3 лет и масса тела до 20 кг, до 12 лет – для крема; – период лактации; – дефицит лактазы, непереносимость лактозы; – глюкозогалактозная мальабсорбция.
Торговые названия	Экзодерил® «Микодерил» «Нафтифина гидрохлорид» «Экзостат» Мизол® Эвалар «Нафтифин»	«Атифин»; «Бинафин»; «Ламизил»; «Ламизил Дермгель»; «Ламизил Уно»; «Ламикан»; «Ламитель»; «Миконорм»; «Микотербин»; «Онихон»; «Тебикур»; «Тербизед Аджио»; «Тербизил»; «Тербикс»; «Тербинафин» и т.д.

микотиком, пригодным для лечения дерматомикозов разной этиологии.

Эффективность использования препарата при разных клинических формах грибковой инфекции подчиняется тем же закономерностям, что и при использовании других антимикотиков. В этой связи оправданным явилось использование препарата с увеличенной интенсивностью (2 раза в день) и/или курсом большей продолжительности (4 недели).

Нафтифин может оказаться довольно эффективной заменой традиционной наружной терапии или назначению кортикостероидного гормона при паронихии [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нафтифина гидрохлорид по результатам исследований и опыту его применения в медицинской практике является одним из лучших противогрибковых средств, обладая к тому же значительным противовоспалительным и антибактериальным действием. Использование лекарств на основе данного вещества

позволяет в короткие сроки излечить с 95%-й эффективностью многие грибковые заболевания кожи, ногтей, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, воспаления грибковой природы, а также путем повторения курса элиминировать грибок в случае рецидива заболевания. Перспективной является разработка новых лекарственных форм, содержащих нафтифина гидрохлорид и другие активные вещества, дополняющие свойства друг друга, для лечения особо тяжелых случаев грибкового поражения организма, а также поиск более экономически выгодных способов производства нафтифина.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. Онихомикозы: на пути к решению проблемы // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 3. С. 128–136.
2. Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев, В.М. Лещенко. Современная программа борьбы с дерматомикозами в России // *Успехи медицинской микологии*. 2002. Т. 2. С. 160–162.
3. А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев, А.Н. Вахлаков, Т.Н. Седова, В.С. Дудник. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002. Т. 3. С. 31–35.

Таблица 3.

Сравнительные характеристики

Критерий сравнения	Нафтифин	Клотримазол
Тип действия	Фунгицидное и фунгистатическое. Не всасывается при повторном нанесении, не оказывает системного действия.	Фунгистатическое, а при повышении дозы – фунгицидное в дозе 20 нг/л, при этом его содержание в крови составляет 5 нг/мл, а препарат начинает оказывать системное действие.
Спектр действия	Обладает широким спектром антифунгального действия в отношении дерматофитов, плесневых, дрожжевых, дрожжеподобных и диморфных грибов	Дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые грибы. Неактивен в отношении диморфных грибов.
Дополнительные фармакологические эффекты	Обладает антибактериальной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, местным противовоспалительным и противозудным свойством.	Не имеет.
Лекарственная форма	Раствор для наружного применения обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества в месте нанесения. Крем: нанесение 1 раз в сутки обеспечивает простоту в использовании. Как следствие, сокращается продолжительность курса лечения, предупреждается риск развития резистентности и суперинфекции.	Гидрофобная мазь: препарат плохо проникает в структуры ногтевой пластинки, не обеспечивает терапевтическую концентрацию действующего вещества. Как следствие, продолжительность курса терапии, риск развития резистентности, присоединение суперинфекции.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Клинически значимых взаимодействий нет. Могут применяться в составе комбинированной терапии микозов различной этиологии.	Возникает риск нежелательных лекарственных взаимодействий.
Показания к применению	Грибковые инфекции кожи и кожных складок, вызванные дерматофитами, дрожжеподобными, плесневыми, диморфными грибами; межпальцевые микозы; грибковые инфекции ногтей (онихомикоз); кожные кандидозы; отрубевидный, разноцветный лишай; воспалительные дерматомикозы.	Онихомикозы; кандидозы ногтей.
Стоимость лечения	Меньшая. Топическое средство даже при продолжительном курсе терапии не оказывает системного влияния, не требует коррекции возможных побочных эффектов.	Более высокая. Как следствие, дополнительные затраты на пластыри, повязки и т.д. Кроме того, длительный курс терапии (до 6 недель) обуславливает дополнительные затраты на приобретение нескольких упаковок препарата.

- Ю.В. Сергеев, Б.И. Шпигель, А.Ю. Сергеев. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех», 200 с.
- А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003. 440 с.
- Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев, Е.В. Мокина, О.И. Бучинский. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом / Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова. – М. 2002. С. 355–363.
- Ю.В. Сергеев, В.Н. Ларионова, Е.В. Кудрявцева, Е.Л. Сергеева. Кандид-Б и терапия дерматозов, ассоциированных с грибковой и смешанной инфекцией // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. Т. 1. С. 94–98
- N.S. Ryder, G. Seidl, P.F. Troke. Effect of the antimycotic drug naftifine on growth of and sterol biosynthesis in *Candida albicans* // Antimicrob Agents Chemother. 1984. V. 25(4). P. 483–487.
- B. Favre, N.S. Ryder. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents // Antimicrob Agents Chemother. 1996. V. 40 (2). P. 443–447.
- N.S. Ryder. Effect of allylamine antimycotic agents on fungal sterol biosynthesis measured by sterol side-chain methylation // J Gen Microbiol. 1985. V. 131. Pt. 7. P. 1595–1602.
- J.G. Meingassner, U. Sleytr, G. Petranyi. Morphological changes induced by Naftifine, a new antifungal agent, in *Trichophyton mentagrophytes* // J Invest Dermatol. 1981. V. 77(6). P. 444–451.
- P. Butty, M. Mallie, J.M. Bastide. Antifungal activity of allylamines on *Epidermophyton floccosum*: scanning electron microscopy study // Mycopathologia. 1992. V. 120(3). P. 147–153.
- P. Butty, A. Gorenflot, M. Mallie et al. Low voltage scanning electron microscopy study of naftifine activity on *Microsporum canis* // Mycoses. 1992. V. 35(11-12). P. 335–342.
- A. Georgopoulos, G. Petranyi, H. Mieth et al. *In vitro* activity of naftifine, a new antifungal agent // Antimicrob Agents Chemother. 1981. V. 19(3). P. 386–389.
- P. Regli, H. Ferrari, Y. Buffard et al. [In vitro action of a new antifungal agent, naftifine, on dermatophytes] // Pathol Biol (Paris). 1985. V. 33(5). Pt. 2. P. 614–617.
- A.B. Macura. *In vitro* susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods // Int J Dermatol. 1993. V. 32(7). P. 533–536.
- P.V. Venugopal, T.V. Venugopal. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines // Int J Dermatol. 1994. V. 33(10). P. 730–732.
- P.V. Venugopal, T.V. Venugopal. Antidermatophytic activity of allylamine derivatives // Indian J Pathol Microbiol. 1994. V. 37(4). P. 381–388.
- P.V. Venugopal, T.V. Venugopal. Antifungal activity of allylamine derivatives // Indian J Med Res. 1994. V. 99. P. 71–73.
- J.P. Monk, R.N. Brogden. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses // Drugs. 1991. V. 42. P. 659–672.
- G. Petranyi, A. Georgopoulos, H. Mieth. *In vivo* antimycotic activity of naftifine // Antimicrob Agents Chemother. 1981. V. 19(3). P. 390–392.
- T.S. Choi, B. Solomon, M. Nowakowski, W.L. Lee, S. Geen et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion // Skin Pharmacol. 1996. V. 9. P. 190–196.
- B.A. Solomon, W.L. Lee, S.C. Geen, K. Suntharalingam, S.M. Fikrig et al. Modification of neutrophil functions by naftifine // Br J Dermatol. 1993. V. 128. P. 393–398.
- T. Vago, G. Baldi, D. Colombo et al. Effects of naftifine and terbinafine, two allylamine antifungal drugs, on selected functions of human polymorphonuclear leukocytes // Antimicrob Agents Chemother. 1994. V. 38(11). P. 2605–2611.
- H. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative // Mykosen. 1987. V. 30. Suppl. 1. P. 98–103.