

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ТЕРБИНАФИНА

**Преимущественно по Нолтинг С.,
Браутигам М.**

Кафедра дерматологии, Мюнстерский университет,
Мюнстер, Германия (Брит. Ж. Дерматологии 1992; 126
прилож. 39: 56-60)

Известна выраженная противогрибковая активность тербинафина. Вместе с тем, по данным настоящего исследования установлено, что тербинафин обладает клинически значимыми антибактериальными свойствами. Антибактериальную эффективность 1% крема тербинафина и 0,1% крема гентамицин сульфата оценивали у 33 пациентов, страдающих поверхностной стафилококковой пиодермией, в двойном слепом исследовании, при сравнении на противоположных сторонах тела.

Через 12 дней активного лечения Staphylococcus aureus можно было высеять только у одного из 33 пациентов, применявших тербинафин, и ни у одного пациента из тех, которые применяли гентамицин.

В итоге наблюдали заметное улучшение клинических симптомов при отсутствии статистически значимой разницы между этими двумя видами лечения. Каких-либо нежелательных побочных явлений не было.

В результате этого исследования доказано, что тербинафин обладает клинически значимыми антибактериальными свойствами, что может быть полезным не только при пиодермии, но также при смешанных грибково-бактериальных инфекциях, таких как дерматомикозы и бактериозы стоп.

Ключевые слова: гель(-и), гентамицин, крем, микоз, нафтифин, пиодермия, тербинафин

THE CLINICAL MEANING OF TERBINAFINE'S ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Mainly by Nolting S., Brautigam M.

Dermatology chair, the University in Münster, Münster,
Germany (Br. J. Dermatol., 1992, 126 suppl., 39: 56-60)

It is known that terbinafine has the expressed antifungal activity. At the same time it was shown in the present investigation that terbinafine possesses with clinically signifying antibacterial properties. Antibacterial effectivity of 1% terbinafine cream and 0,1% cream of gentamicin sulfate evaluated at 33 patients suffering from superficial staphylococcal pyoderma in double blind investigation at a comparison on opposite body sides. Staphylococcus aureus has been isolated only from 1 patient out 33 through 12 days after treatment with terbinafine, and nothing out those which have used gentamicin. In results there was significant improvement of clinical symptoms in absence the statistically

valuable differences between these two forms of treating. There were not any undesirable accessory appearances. In result of this investigation it was proved that terbinafine has had a clinical valuable antibacterial properties that can be useful not only py pyodermia but also by mixt myco-bacterial infections, for example, dermatomycoses and bacterioses of feet.

Key words: cream, gel, gentamicin, mycosis, naftifine, pyodermia

ВВЕДЕНИЕ

Тербинафин — противогрибковое средство из группы аллиламинов, которое можно применять перорально или местно. *In vitro* это соединение имеет широкий спектр действия в отношении дерматомицетов, дрожжевых, плесневых и диморфных грибов.

In vivo получены хорошие результаты при лечении поверхностных грибковых инфекций. В концентрациях, пригодных для местного лечения грибковых инфекций, тербинафин проявлял антибактериальную активность *in vitro* в отношении потенциально патогенных грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (J. Hildebrandt, личное сообщение).

Другой противогрибковый препарат из группы аллиламинов — нафтифин проявлял антибактериальную активность *in vitro*, сходную с активностью тербинафина (J. Hildebrandt, личное сообщение); он обладал такой же эффективностью, как и гентамицин при лечении пациентов с пиодермией.

Поскольку антибактериальное действие нафтифина и тербинафина *in vitro* одинаково, можно было ожидать, что тербинафин будет проявлять также и при лечении пациентов с пиодермией.

МЕТОДЫ

Пациенты

Всего в это исследование были включены 33 взрослых пациента белой расы (23 мужчины, 10 женщин) в четырех центрах после того, как они дали информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов имелись латеральные поражения в виде поверхностной стафилококковой пиодермии, а именно — импетиго (*impetigo contagiosa*, или поверхностная фолликулярная стафилодермия), симметрично расположенные на теле. Во время первого визита было выбрано по одному целевому поражению на каждой (правой и левой) стороне тела. Оценка симптомов эритемы и степени образования пустул в обоих целевых поражениях отличалась не более чем на 1, и общая оценка обоих признаков была не менее 8. *S. aureus* высевали из поражений при отборе пациентов для лечения.

Всех пациентов с вирусными поражениями кожи исключали из исследования. Другими критериями исключения были злокачественное новообразование, беременность или кормление грудью, лечение системными кортикостероидами в течение предшес-

твующих 6 недель или местными кортикостероидами в течение 2 недель, предшествующих исследованию.

Исследуемые препараты

Пациентам назначали в течение 12 дней крем 0,1% гентамицин сульфата и 1% тербинафин.

Один препарат наносили на пораженный участок на одной стороне тела, а второй препарат на пораженный участок на другой стороне тела. Это лечение было двойным слепым и рандомизированным. Согласно протоколу, эти кремы наносила утром и вечером медицинская сестра или другое лицо, но не сам пациент, с тем, чтобы исключить перенос лекарства с одной стороны тела на другую сторону.

Оценки

Клинические оценки проводили при включении в исследование и через 4, 7 и 12 дней лечения. При начальном осмотре записывали демографические данные и дерматологический анамнез.

При каждой оценке исследователь оценивал выраженность следующих симптомов: эритему, степень образования пустул и пузырьков, экссудацию, образование корки, шелушение, и инфильтрацию на целевых пораженных участках на противоположных сторонах тела. Использовали 6-ти балльную шкалу оценок (0 = отсутствует, 2 = небольшое, 4 = умеренное и 6 = сильное).

После оценки клинической картины пациенту задавали следующий стандартный вопрос относительно нежелательных явлений: «Заметили ли Вы какие-либо изменения или симптомы со времени последнего осмотра?»

До и после лечения делали посев на селективный агар для выделения *S. aureus* (Baird-Parker, Vogel-Johnson) и фотографии обоих целевых повреждений.

Вопросы этики

Исследование было одобрено Регенсбургским Этическим комитетом (Regensburger Ethical Committee) и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (измененная версия Гон-Конг, 1989 г.).

Статистический анализ

Клиническую картину определяли как суммарную оценку всех признаков и симптомов, наблюдавшихся в целевом поражении.

Клинические картины целевых поражений на каждой стороне тела сравнивали с помощью рангового критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для согласованных пар.

Сравнение характеристик выборки для двух групп лечения основывалось на t-критерии Стьюдента или четырехкратном критерии хи-квадрат. Значение P менее 0,05 рассматривали как статистически значимое. До получения этих результатов проводили анализ популяции с назначенным лечением для всех 33 пациентов. Кроме того, проводили анализ популяций, пригодных для анализа, на основании различий клинической картины после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

Данные были получены для 33 пациентов из четырех исследовательских центров (Табл. 1).

Таблица 1.

Данные анамнеза на исходном уровне для исследованных пациентов (n=33)

Средний возраст (лет)	33.8 (18-81)
Пол	
Мужчины	23 (70%)
Женщины	10 (30%)
Распределение поражений	
Голова	8
Туловище	2
Руки, кисти рук	12
Подмышки	2
Ноги	8
Ягодицы	1
Предшествующее лечение	
Да	4
Нет	29

В одном центре общая оценка симптомов у пациентов была ниже 8 для эритемы и степени образования пустул на исходном уровне. Еще у одного пациента посев на исходном уровне был отрицательным в отношении *S. aureus* и, несмотря на наличие гемолиза, удалось высеять только *S. epidermidis*. Все другие пациенты удовлетворяли всем критериям включения и исключения для данного исследования.

Бактериальные культуры

Во всех целевых поражениях наличие видов *Staphylococcus* было доказано получением бактериальной культуры при посеве. У 32 пациентов был высеян *S. aureus* и у одного пациента *S. epidermidis*.

После 12 дней лечения *S. aureus* был обнаружен только в одном пораженном месте при лечении тербинафином и ни в одном из пораженных мест при лечении гентамицином. У пациента с положительным результатом посева *S. epidermidis* на исходном уровне, тот же микроорганизм высевали и после лечения тербинафином и гентамицином (Рис.1).



Рис. 1. Число поражений, из которых можно было выделить виды *Staphylococcus*, до и после лечения тербинафином и гентамицином

Клинические оценки

Для каждого из клинических симптомов отсутствовала статистически значимая разница между группами лечения по оценкам на исходном уровне.

Результаты оценок врачами-клиницистами целевых поражений на противоположных сторонах тела приведены на рис. 2 и 3.

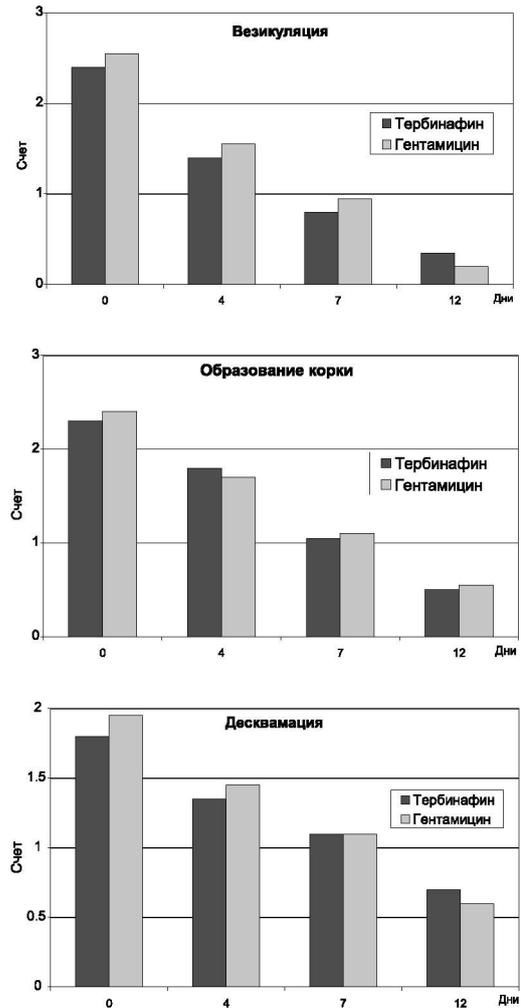
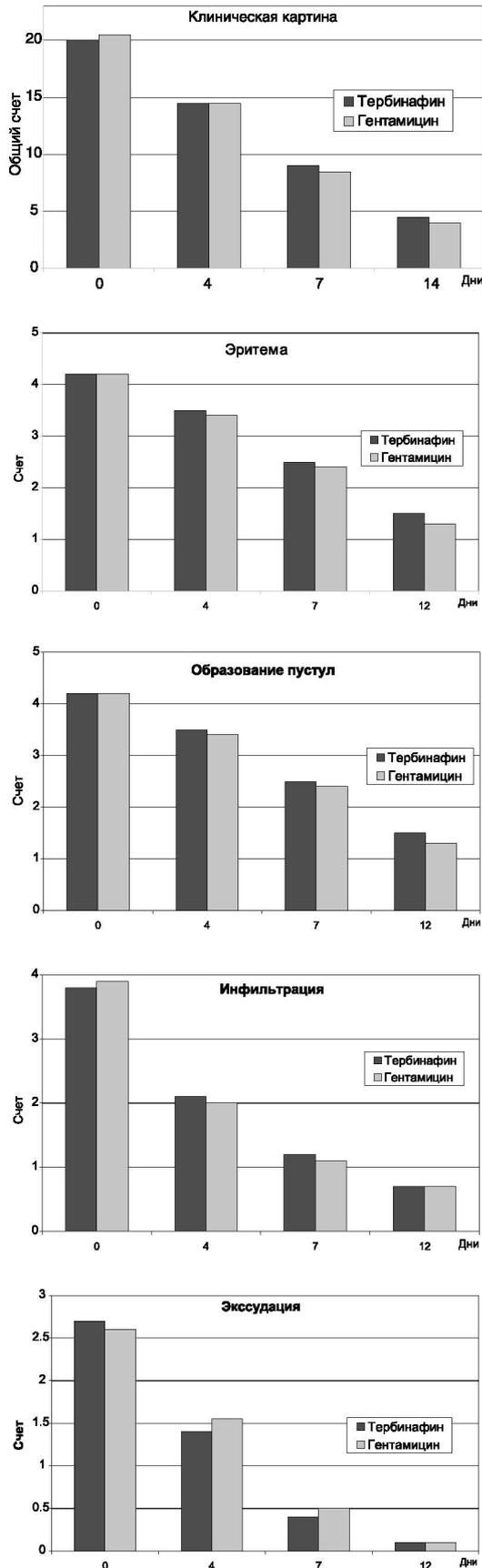


Рис. 2 и 3. Улучшение клинических симптомов в процессе лечения тербинафином и гентамицином

Оба контролируемых процесса лечения значительно снижали общую оценку симптомов, а также симптомов эритемы, степени образования пустул, инфильтрации, экссудации, степени образования пузырьков, образования корки и шелушения.

В конце исследования отсутствовало статистически значимое различие клинической картины между двумя группами лечения.

При исключении из анализа пациентов с небольшими нарушениями протокола, результаты для оставшихся, полностью пригодных для анализа, пациентов практически не отличались от результатов для всех пациентов. Кроме того, у них не было статистически значимых различий в клинической картине после лечения тербинафином или гентамицином (табл. 2).

Таблица 2.

**Клиническая картина (общая оценка симптомов)
у всех пациентов и только у полностью
пригодных для оценки пациентов**

День исследования	Все пациенты n=33		Полностью пригодные для оценки пациенты (n=24)	
	Тербинафин	Гентамицин	Тербинафин	Гентамицин
0	20,4 ± 5,5	20,6 ± 5,5	22,5 ± 4,2	22,8 ± 4,2
4	14,5 ± 5,3	14,5 ± 5,1	16,5 ± 4,4	16,3 ± 4,3
7	9,2 ± 3,9	8,5 ± 3,6	10,3 ± 3,8	9,4 ± 3,5
12	4,5 ± 3,7	3,9 ± 3,4	5,3 ± 4,0	4,4 ± 3,8

Все значения являются средними ± станд. откл.

Побочные действия

Несмотря на регулярные подробные расспросы относительно побочных действий, ни один из пациентов не сообщил о каких-либо нежелательных явлениях через 4, 7 и 12 дней исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее двойное слепое исследование на противоположных сторонах тела проведено для того, чтобы определить имеет ли клиническую значимость антибактериальная активность тербинафина, показанная *in vitro*, у пациентов с бактериальными кожными заболеваниями.

В итоге показано, что у пациентов с пиодермией 1%-й крем тербинафина при нанесении его дважды в день был так же эффективен, как и 0,1%-й крем гентамицина при нанесении его дважды в день.

Высев *S. aureus* был отрицательным у всех пациентов, леченных тербинафином, кроме одного. Тот факт, что *S. epidermidis* можно было высевать после лечения любым из исследованных лекарств, не является неожиданным, поскольку этот непатогенный микроорганизм является одним из наиболее обычных видов нормальной микрофлоры кожи и мог легко попасть в культуры.

Под частичной редакцией Елинова Н.П.

Результаты этого исследования согласуются с данными ранее проведенного сравнительного исследования нафтифина и гентамицина, в котором использовали такой же протокол. Однако поскольку тербинафин является противогрибковым средством, возникает вопрос о значении этих результатов для лечения грибковых заболеваний.

Основным показанием для местного применения тербинафина является дерматомикоз стоп — одна из наиболее распространенных инфекционных болезней. В Западной Европе распространенность этого заболевания среди взрослых составляет 20–30%, увеличиваясь почти до 60% в популяциях с повышенным риском. Симптоматика дерматомикоза стопы обусловлена не только патогенными грибами; во многих случаях это заболевание вызвано смешанной грибково-бактериальной инфекцией. Грам-отрицательные бактерии, в особенности виды из родов *Pseudomonas* и *Proteus*, и грам-положительные микроорганизмы, такие как *S. aureus*, высеваются в возрастающем количестве и с возрастающей частотой по мере прогрессирования болезни.

Вследствие этого, некоторые формы дерматомикоза стопы лучше лечить комбинацией антибактериального и противогрибкового средств.

ВЫВОДЫ

1. 1%-й крем тербинафина оказался эффективным при лечении такого инфекционного заболевания кожи, как пиодермия.
2. Кажущаяся «побочной» антибактериальная активность этого противогрибкового средства фактически является преимуществом при лечении дерматомикоза стопы, который, будучи в основе грибковой инфекцией, часто осложнен вторичным ростом патогенных грам-отрицательных и грам-положительных бактерий.

