

Účinek naftifinu na mykózy a srovnání s dalšími antimykotiky

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Lokálně působící antimykotika představují stávající standard v léčbě superficiálních kožních infekcí včele s tinea corporis, tinea cruris či tinea pedis. Naftifin je allylaminovým zástupcem využívaným v řadě zemí podobně jako azoly, oproti kterým však nabízí možnost celkově kratšího trvání léčebné kúry. V textu jsou diskutovány dosud publikované klinické studie s naftifinem ve schválených indikacích.

Klíčová slova: naftifin, antimykotika, dermatomykózy, tinea, kandidóza.

The effect of naftifine on mycoses and its comparison to other antimycotics

Locally acting antimycotics are commonly used in the treatment of superficial skin infections including tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis etc. Naftifine is an allylamine substance, which has been used, like azoles, in many countries. Comparing to azoles, it should offer a shorter duration of treatment. In this article, most relevant so far published clinical trials with naftifine in approved indications are discussed.

Key words: naftifine, antimycotics, dermatomycoses, tinea, candidiasis.

Dermatol. praxi 2013; 7(2): 66–68

Mechanismus účinku naftifinu spočívá v zabránění tvorby ergosterolu, nezbytné součásti buněčné stěny. Výsledný účinek je fungicidní na dermatofyty, fungistatický na kvasinky (ve vyšších koncentracích působí rovněž fungicidně) a baktericidní, případně sporocidní na některé druhy bakterií (1); připisovány mu jsou i účinky protizánětlivé (2–4).

Klinické zkušenosti

Databáze Medline eviduje kolem 30 klinických prací zabývajících se zhodnocením terapeutické účinnosti této látky. Níže jsou zmíněny především ty z nich, ve kterých byl naftifin komparován oproti placebo/vehikulu, případně oproti jinému antimykotiku u nejčastěji se vyskytujících mykotických kožních infekcí.

Tinea pedis

V této indikaci byl naftifin ve formě 1% krému porovnáván oproti 1% krému s klotrimazolem. Při aplikaci každé z látek 2x denně po dobu 4–6 týdnů u 57 nemocných ve dvojité zaslepené randomizované klinické studii (RCT) bylo sice častěji dosaženo mykologického vyléčení i celkového zlepšení, počínaje již 2. týdnem, ovšem mezi oběma rameny studie nebyl dosažen statisticky významný rozdíl (5). Analogických výsledků bylo dosaženo i v další studii, ve které byl ovšem naftifin podáván buď 2x nebo 1x denně po dobu 4 týdnů (n = 192). Nejvíce pozitivních léčebných odpovědí bylo zaznamenáno při léčbě naftifinem s dávkováním 2x denně (67%) následovaným naftifinem 1x denně (60%) a klotrimazolem (51%) (6).

Naftifin 1% ve formě gelu aplikovaný 2x denně byl jednoznačně účinnější než aplikace

vehikula ve dvou 4týdenních multicentrických dvojité zaslepených RCT (n = 316). Zatímco u nemocných léčených naftifinem bylo mykologického vyléčení na konci obou studií dosaženo v 66 % a 63 %, v případě vehikula šlo pouze o 34 % (p < 0,01) a 27 % (p < 0,001). Signifikantní rozdíl se týkal i celkového zlepšení stavu (7). Provedeno však bylo též srovnání účinnosti naftifinu gelu 1x denně oproti terbinafinu v krému či oxikonazolu ve formě roztoku. Po dvou týdnech bylo mykologického vyléčení dosaženo ve srovnatelné míře u naftifinu a terbinafinu (34,5% a 33,3%), méně pak u oxikonazolu (21,3%) (8).

Nejrozsáhlejší a současně jedna z nejrecentnějších je studie sledující účinnost naftifinu ve formě 1% nebo 2% krému oproti vehikulu (n = 709). S odstupem 6 týdnů bylo kompletní remise dosaženo u porovnatelně signifikantně vyššího počtu nemocných při léčbě naftifinem v obou koncentracích ve srovnání s pouhým vehikulem (9).

Tinea cruris/tinea corporis

V této indikaci je klíčová studie s podáváním 1% krému 1x denně po dobu 4 týdnů ve dvojité zaslepeném uspořádání, jenž byl významně lepší než-li placebo (n = 70). Výrazné zlepšení bylo přitom patrné již počínaje 2. týdnem, kdy byl zaznamenán vyšší počet mykologicky negativních případů: 79% vs. 31%; p < 0,001 (10). Účinnost analogicky podávaného naftifinu byla porovnávána i oproti ekonazolu ve formě 1% krému (n = 124). Na konci 1. týdne byl počet vyléčených vyšší právě u naftifinu, a sice 19% vs. 4% (p = 0,03), na konci této 4týdenní studie byl

však počet úspěšně vyléčených bez statisticky významného rozdílu (11).

Naftifin v podobě 2% krému podávaný 1x denně byl v rámci čtyřtýdenní dvojité zaslepené RCT u nemocných s tinea cruris (n = 334) signifikantně účinnější než vehikulum (vlastní léčba trvala pouze 2 týdny) kompletní odpovědi bylo dosaženo u 25% vs. 3% a mykologické odpovědi u 72% vs. 16% (p < 0,001). Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem v obou ramenech studie byla kontaktní dermatitida (2x u naftifinu), pruritus (2x u vehikula) a lokální reakce v místě aplikace (1x v každé skupině) (12).

Tinea cruris/tinea corporis/tinea pedis

V případě takto rozsáhlého mykotického postižení byla účinnost naftifinu v 1% krému při dávkování 1x nebo 2x denně shledána jako přinejmenším srovnatelná jako mikonazol krém s dávkováním 2x denně. Po 8 týdnech bylo mykologického vyléčení dosaženo u 98%, 96% a 100% nemocných (13). Ve formě krému aplikovaného 1x denně po dobu 4 týdnů byl však ve srovnání s kombinací mikonazolu a hydrokortisonu výrazně účinnější: vyléčení nebo výrazné zlepšení bylo zjištěno u 95,2% vs. 44,1% nemocných.

V případě 1% roztoku aplikovaného 1x denně byla účinnost srovnatelná s klotrimazolem v roztoku. Mykologického vyléčení bylo po 8 týdnech dosaženo u 91,7% vs. 70,6% nemocných (14).

Ve 3týdenní multicentrické a dvojité zaslepené studii byli nemocní s kožní mykotickou infekcí (n = 100) léčeni sprejem 2% fentikonazolu anebo 1% naftifinu. Nejčastěji izolovaným patogenem

byl *Trichophyton rubrum*, ovšem *Candida albicans* byla zjištěna u 33,3 % osob ve fentikonazolovém rameni a u 20,8 % v naftifinovém rameni studie. Na jejím konci zůstávalo pouze 6,3 % a 10,4 % (n. s.) osob mykologicky pozitivních, což svědčí pro srovnatelnou terapeutickou účinnost obou látek (15).

Kožní kvasinkové infekce

Ve dvojité zaslepené RCT byla porovnávána účinnost naftifinu v 1 % krému oproti vehikulu aplikovaných 2x denně po dobu 3 týdnů nemocným s kožní kandidózou (n = 60). Za dva týdny po ukončení léčbě bylo u 77 % osob v rameni naftifinu dosaženo mykologického vyléčení bez klinicky patrných známek onemocnění, zatímco u vehikula šlo pouze o 3 % (p < 0,001), a to za příznivé bezpečnosti (16).

Onychomykóza

V publikované literatuře bohužel nejsou uvedeny žádné komparativní studie týkající se účinnosti naftifinu u onychomykózy. V jedné menší studii naftifin v podobě 1 % gelu u nemocných s distální subunguální onychomykózou při podávání 2x denně po dobu 6 měsíců vedl k vyléčení u 8 nemocných z deseti (17). V další, s analogickým uspořádáním, ovšem s počtem 50 nemocných, bylo mykologického a klinického vyléčení dosaženo ve 42 % (18).

Pityriasis versicolor

K dispozici je opět nedostatek publikovaných studií. V jedné nekomparativní vedl naftifin v 1 % roztoku podávaný po koupeli po 3 nebo 6 po sobě následujících dnů k mykologickému vyléčení u 30,3 % (9/30) a u 82,3 % (51/62) nemocných (19). Analogická účinnost byla prokázána i v malé otevřené studii (n = 10) při aplikaci 1 % gelu aplikovaného 2x denně po dobu 2 týdnů po dalších 6 týdnech bylo 5 z nich mykologicky negativních (20).

Ostatní

Na účinnost naftifinu bylo poukázáno i v dalších indikacích, obvykle však pouze v menších klinických studiích např. seboroická dermatitida (21).

Závěr

Naftifin je účinné allylaminové antimykotikum indikované k léčbě mykotických infekcí kůže, zejména tinea pedis, cruris a corporis vyvolaných dermatofyty rodu *Trichophyton*, *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*. Dále je určen k léčbě *Pityriasis versicolor*, kandidóz a jiných dermatomykóz, onychomykóz a smíšených mykotických či bakteriálních kožních infekcí. Jeho účinnost je podložena řadou klinických studií. O jeho významu, respektive pevném postavení mezi ostatními antimykotiky, svědčí ostatně i závěr v tomto roce publikované metaanalýzy 65 klinických studií sledující účinnost 14 různých antimykotik u dermatomykóz. Její autoři sice hovoří o neprůkaznosti zásadního rozdílu v účinnosti, ovšem v závěru se kladně vyjadřují o naftifinu, butenafinu a terbinafinu jakožto o nejlepší volbě z hlediska dosažení setrvalé odpovědi (16).

Literatura

1. Stoughton RB, Sefton J, Zeleznick L. In vitro and in vivo cutaneous penetration and antifungal activity of naftifine. *Cutis* 1989; 44: 333–335.
2. Rosen T, Schell BJ, Orenge I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997; 36: 788–792.
3. Evans EG, James IG, Seaman RA, Richardson MD. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *Br J Dermatol*. 1993; 129: 437–442.
4. Solomon BA, Lee WL, Geen SC, Suntharalingam K, Fikrig SM, Shalita AR. Modification of neutrophil functions by naftifine. *Br J Dermatol*. 1993; 128: 393–398.
5. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis. Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1990; 80: 314–318.
6. Smith EB, Wiss K, Hanifin JM, et al. Comparison of once- and twice-daily naftifine cream regimens with twice-daily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22: 1116–1117.
7. Naftifine gel in the treatment of tinea pedis: two double-blind, multicenter studies. Naftifine Gel Study Group. *Cutis* 1991; 48: 85–88.
8. Ablon G, Rosen T, Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 591–593.
9. Parish LC, Parish JL, Routh HB, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of naftifine 2% cream in the treatment of tinea pedis. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 1282–1288.
10. Jordon RE, Rapini RP, Rex IH, Jr. et al. Once-daily naftifine cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. *Int J Dermatol*. 1990; 29: 441–442.
11. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB, et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18: 52–56.
12. Parish LC, Parish JL, Routh HB, et al. A double-blind, randomized, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of naftifine 2% cream in tinea cruris. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 1142–1147.
13. Meinicke K, Striegel C, Weidinger G. Treatment of dermatomycoses with naftifine therapeutic efficacy on application once daily and twice daily. *Mykosen* 1987; 30: 98–103.
14. Effendy I, Friederich HC. Double-blind, randomized comparative study of naftifine solution (once daily) and clotrimazole solution (twice daily) in the treatment of dermatomycoses. *Mykosen* 1987; 30: 104–111.
15. Leiste D, Braun W, Fegeler W, et al. A double-blind clinical trial of fenticonazole (2%) spray versus naftifine (1%) spray in patients with cutaneous mycoses. *Curr Med Res Opin*. 1989; 11: 567–575.
16. Zaias N, Astorga E, Cordero CN, et al. Naftifine cream in the treatment of cutaneous candidiasis. *Cutis* 1988; 42: 238–240.
17. Meyerson MS, Scher RK, Hochman LG, Cohen JL, Pappert AS, Holwell JE. Open-label study of the safety and efficacy of naftifine hydrochloride 1 percent gel in patients with distal subungual onychomycosis of the fingers. *Cutis* 1993; 51: 205–207.
18. Klaschka F. Treatment of onychomycosis with naftifine gel. *Mykosen* 1987; 30: 119–123.
19. Hira SK, Abraham MS, Mwinga A, Kamanga J, Schmidt C. Naftifine solution (1%) in the treatment of pityriasis versicolor in Zambia. *Mykosen* 1986; 29: 378–381.
20. Gold MH, Bridges T, Avakian E, et al. An open-label study of naftifine hydrochloride 1% gel in the treatment of tinea versicolor. *Skinmed*. 2011; 9: 283–286.
21. Gold MH, Bridges T, Avakian EV, Plaum S, Fleischer AB, Hardas B. An open-label pilot study of naftifine 1% gel in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11: 514–518.

Článek přijat redakcí: 12. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2013

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz

