



Противогрибковая активность нафтифина гидрохлорида в борьбе с дерматофитами

В современном мире распространенность поверхностных дерматофитозов остается стабильно высокой, следовательно, потребность в эффективных методах противогрибковой терапии не теряет своей актуальности. В 2013 г. проведено масштабное исследование коллектива авторов (Ghannoum M., Isham N., Verma A. et al., Case Western Reserve University, США), в ходе которого *in vitro* была оценена антифунгальная активность нафтифина гидрохлорида против дерматофитов и определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная фунгицидная концентрация (МФК) для нафтифина гидрохлорида в отношении 350 клинических штаммов дерматофитов, в том числе *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum canis*. Нафтифина гидрохлорид показал высокую активность против всех исследованных дерматофитов, причем ни один из образцов не продемонстрировал потенциала для развития резистентности. Таким образом, будущие клинические исследования активности нафтифина гидрохлорида в отношении дерматофитов являются важным шагом к разработке современных методов борьбы с дерматофитозами.

В глобальном масштабе распространенность поверхностных грибковых инфекций, по оценкам различных экспертов, достигает 25%, при этом частота патологии варьирует в зависимости от географического местоположения. Поверхностные микозы наиболее часто вызываются такими видами дерматофитов, как *T. rubrum*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. После онихомикоза и стригущего лишая наиболее распространенным поверхностным микозом в США и Канаде является лишай стоп, которому подвержено до 40% населения, далее следуют паховый дерматомикоз. Наиболее распространенными дерматофитами в данном регионе являются *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*. Сходная ситуация наблюдается в Западной Европе, Азии, Австралии. Следовательно, актуальным остается поиск безопасного и эффективного противогрибкового препарата для лечения и профилактики поверхностных дерматофитозов. Нафтифина гидрохлорид, вещество из группы аллиламинов, имеющее широкий спектр противогрибковой и антибактериальной активности, показал мощный противогрибковый эффект в отношении дерматофитов в исследовании *in vitro*. Однако пристального внимания наряду с вопросом эффективности требуют и проблема резистентности микроорганизмов, все чаще развивающейся на хорошо знакомые и часто используемые препараты. Например, широко описано развитие резистентности грибов рода *Candida* к флуконазолу, нитчатых грибов — к итраконазолу. Кроме того, исследователи Gupta и Kohli сообщили об увеличении МФК при использовании кетоназола. Именно поэтому в данном исследовании изучалась также потенциальная резистентность распространенных дерматофитов к нафтифину. Кроме того, внимание было уделено детальному изучению фунгицидных свойств и фармакодинамических характеристик данного препарата.

Материалы и методы

МИК и МФК. Определялись МИК и МФК нафтифина гидрохлорида в отношении 350 клинических штаммов дерматофитов, взятых из культуральной коллекции Центра медицинской микологии (Case Western Reserve University, г. Кливленд, США). Исследования включали в себя 75 штаммов *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* и *M. canis*, а также 50 штаммов *T. tonsurans*. Тестирование МИК проводилось в соответствии со стандартом CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M38-A2. Способ определения чувствительности дерматофитов был разработан в Центре медицинской микологии. Нафтифина гидрохлорид

растворяли в диметилсульфоксиде, последовательные разведения готовили в среде RPMI 1640, инокуляты были подготовлены в указанной среде в концентрации от 1×10^3 до 3×10^3 КОЕ/мл и добавлены к разведению лекарственных средств, смеси инкубировали при 35 °C в течение 4 дней. МИК определяли как наименьшую концентрацию фунгицида, обеспечивающего снижение роста на 80% по сравнению с контрольными образцами.

Подавление роста. Для расчета показателя подавления роста были использованы штаммы *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*, взятые из исследования МИК и МФК. Анализ проводился по модифицированной методике Klepser и соавт. Суспензия тестируемых культур добавлялась к нафтифину в различных концентрациях — от 0,125 до 1,0 от МФК. МФК для штаммов *T. rubrum* составил от 0,125 до 0,25 мг/мл, для 4 штаммов *E. floccosum* — 0,5, 1,0, 2,0 и 8,0 мг/мл. В определенное время (0, 2, 4, 8, 12, 24 и 48 ч) 0,1 мл образца забирали и разводили с физиологическим раствором, а 1/3 часть из каждого разведения сеялась на картофельно-декстрозный агар (КДА). Колонии подсчитывались спустя 4 дня инкубации при температуре 30 °C.

Развитие резистентности. Из исследования МФК и МИК были взяты по 3 штамма от *T. mentagrophytes* и *T. tonsurans* с целью оценить потенциальную возможность нафтифина вызывать развитие резистентности колоний к своему фунгицидному действию. Инокуляты изучаемых субкультур, предварительно высеванные на КДА, добавляли к 10 мл нафтифина гидрохлорида в среде RPMI 1640 в концентрации 0,5×МИК, 1×МИК, 2×МИК, 4×МИК и культивировали в течение 4 дней. После этого пробы были центрифугированы на 3000 оборотах в течение 10 мин, культуральная центрифугированная суспензия была высажена на КДА. Процесс повторялся 15 раз подряд, развитие резистентности оценивали при снижении МИК на ≥ 3 разведении субкультуры.

Результаты

Нафтифина гидрохлорид продемонстрировал мощную фунгицидную активность в отношении всех изучавшихся в исследовании дерматофитов. Независимо от вида дерматофита МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀ для нафтифина составила 0,015–1,0, 0,06 и 0,25 мг/мл соответственно. Значение МФК для *Trichophyton* было ниже, чем для *E. floccosum* и *M. canis*. Важно отметить, что нафтифина гидрохлорид продемонстрировал среднее фунгицидное действие в отношении 85% протестированных видов *Trichophyton* (81% *T. mentagrophytes*, 74% *T. tonsurans* и 96% *T. rubrum*), фунгистатическое действие против

72% *E. floccosum* и 83% штаммов *M. canis*. При оценке развития резистентности было выявлено, что действие нафтифина сохраняется после 15 пассажей культуральной суспензии на КДА, что говорит об отсутствии потенциальной резистентности штаммов дерматофитов к изучаемому препарату. При оценке способности нафтифина гидрохлорида подавлять рост колоний выявлена прямая дозовая зависимость ингибирующей активности препарата в отношении всех изучаемых штаммов дерматофитов.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования оценивались фунгицидные и фунгистатические свойства нафтифина гидрохлорида. Препарат продемонстрировал хорошие показатели МФК, выраженную способность к подавлению роста грибковых культур. Кроме того, в отношении большинства дерматофитов нафтифин проявляет фунгицидную активность.

Нафтифин ингибирует скваленэпоксидазу, что приводит к подавлению биосинтеза эргостерола — незаменимого компонента клеточных мембран грибов. В результате возникает дефицит эргостерола и рост грибковых клеток прекращается. Таким образом, фунгистатическое действие нафтифина объясняется недостатком эргостерола. С другой стороны, накопление скваленов, связанное с ингибированием скваленэпоксидазы, приводит к дистрофическим внутриклеточным процессам. Такое накопление сквалена происходит не только в цитолемме, но и в других мембранах, например в эндоплазматическом ретикулуме. Нарушение свойств мембран и всех внутриклеточных процессов, связанных с липидными мембранами, приводит

к повреждению клеточной стенки. Этим и объясняется фунгицидное действие нафтифина.

Резюмируя вышеизложенное, можно говорить о том, что результаты данного исследования свидетельствуют об эффективности нафтифина гидрохлорида в лечении поверхностных дерматофитозов.

Нафтифина гидрохлорид впервые был синтезирован в 1974 г. Препарат высокоактивен в отношении не только дерматофитов, но и *Epidermophyton* и *Microsporum*, дрожжевых (*Candida*), плесневых (*Aspergillus*) и других грибов (например, *Sporothrix schenckii*), а также некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. При этом эффективность нафтифина в купировании симптомов пиодермии, а также в подавлении роста бактерий по силе сходна с таковой антибиотика гентамицина. К достоинствам препарата следует также отнести противовоспалительное действие, способствующее быстрому устранению воспаления и зуду, длительно сохраняющиеся эффективные концентрации в коже и безопасность использования.

В Украине нафтифина гидрохлорид представлен препаратом Экзо-Дерм отечественного производителя (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»). Средство выпускается в виде крема, накового спрея и раствора для наружного применения. Препарат обладает доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности, а также отличается удобством применения и достаточно широким ассортиментом форм выпуска.

Подготовила **Александра Меркулова**



Здоровье
фармацевтическая компания

Экзо-Дерм
ЗАЩИТА КОЖИ. ЗАЩИТА НОГТЕЙ
(нафтифина гидрохлорида)

ДОСТУПНАЯ ЦЕНА!

- СПРЕЙ наковый, раствор 10 мг/мл по 8 мл
- РАСТВОР наковый, 10 мг/мл по 8 мл
- КРЕМ наковый 10 мг/г, туба 15 г

Местное лечение грибковых инфекций кожи и ногтей

- ЭФФЕКТИВНО подавляет грибы и бактерии!
- Выраженное противовоспалительное действие, (сравнимое с гидрокортизоном²) способствует БЫСТРОМУ устранению воспаления и зуда!
- Действующее вещество произведено компанией Sifavitor S.r.l., ИТАЛИЯ!
- Экзо-дерм крем 10 мг/г в тубах по 15 г ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ при лечении больных с грибковым поражением гладкой кожи, что способствует быстрой редукции элементов сыпи, уменьшению выраженности субъективных жалоб, уменьшению площади поражения кожи!

Р.У. UA/13915/01/01 Приказ МЗУ №685 от 24.09.2014, Р.У. UA/13750/01/01 Приказ МЗУ №528 от 29.07.2014, Р.У. UA/13915/02/01 Приказ МЗУ №222 от 16.04.2015
Информационный материал исключительно для специалистов здравоохранения. Более детальная информация в инструкции для медицинского использования.
1. Инструкция для медицинского применения препарата (бактерии: Г+ и Г-) 2. Evans EG et al, 1993-10, Br J Dermatol., 129(4):437-42. 3. Внутренние данные компании 4. Выводы из отчета о проведении клинического исследования по препарату Экзо-Дерм, крем 10 мг/г в тубах по 15 г