

Terbinafina – skuteczny lek w terapii dermatofitoz u psów i kotów

Dominik Łagowski, Sebastian Gnat

z Zakładu Mikrobiologii Instytutu Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Dermatofity to w ogromnej większości grzyby chrobotowórcze o wysokim powinowactwie do silnie skeratynizowanych struktur, takich jak paznokcie, skóra (naskórek) i włosy, które powodują zakażenia powierzchowne, znane jako dermatofitozy lub grzybice powierzchowne (1). W języku angielskim jednostki chorobowe powodowane przez dermatofity określane są terminami „dermatophytoses” lub „superficial mycoses” (2). Ze względu na przystosowanie życiowe te mikroorganizmy eukariotyczne można podzielić na trzy grupy: atakujące ludzi – określane jako antropofilne, związane ze zwierzętami – zoofilne i żyjące w glebie – geofilne (3). Dermatofity należą do organizmów eurybiotycznych, występujących na całym świecie (4). W literaturze naukowej opisanych jest ponad 50 gatunków dermatofitów sklasyfikowanych między innymi w rodzajach *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Arthroderma*, *Lophophyton* i *Paraphyton* (2).

Liczną grupę dermatofitów stanowią gatunki zoofilne, najczęściej wymienianymi jako czynniki etiologiczne zakażeń są *Trichophyton mentagrophytes* związany z infekcjami u zwierząt futerkowych, *Trichophyton verrucosum* mający szczególne powinowactwo do keratyny bydłowej, *Microsporum canis* związany z zakażeniami u psów i kotów, *Microsporum equinum* i *Trichophyton equinum* atakujący konie, *Nannizzia persicolor* izolowany od gryzoni oraz *Nannizzia nana* od trzody chlewnej (1, 5, 6).

Grzybice powierzchowne stanowią ważne jednostki chorobowe w weterynarii z powodu ich wysoce zaraźliwego charakteru, znacznego potencjału zoonotycznego oraz słabo wyrażonych objawów klinicznych, które dodatkowo mogą imitować inne choroby (6). Dermatomykozy u większości immunokompetentnych gospodarzy mają charakter samoograniczający się i mogą ustępować samoistnie w ciągu kilku tygodni lub miesięcy (7). Niemniej jednak właściwe

postawienie rozpoznania oraz wprowadzenie odpowiedniego leczenia nie tylko skraca czas potrzebny do wyleczenia pacjenta, ale również zabezpiecza przed rozprzestrzenianiem się artrospor dermatofitów na inne zwierzęta i ludzi, mających bezpośredni kontakt z osobnikiem zakażonym lub korzystających z tych samych przyborów do pielęgnacji oraz utrzymania higieny (7,8). Chociaż dermatofity są częstymi czynnikami etiologicznymi grzybiczych infekcji powierzchniowych, należy również nadmienić, że grzyby z rodzaju *Candida* i *Malassezia* również odpowiadają za tego typu infekcje (9).

Rys historyczny terapii

Narastająca prevalencja dermatomykoz odnotowana w pierwszych dziesięcioleciach XX wieku skłoniła do poszukiwania rozwiązań terapeutyczne ukierunkowanych na leczenie tych zakażeń. Stosowane wówczas leki przeciwgrzybicze ograniczone były wyłącznie do preparatów o działaniu nieswoistym, takich jak jodek, rtęć, kwasy benzoowe i salicylowe, pochodne fenolu, kwas undecylenowy, fiolet metylowy, pochodne sulfonamidów i środki oparte na preparatach bromu, nadmanganianu potasu i oleju terpentynowego w mieszaninie z oliwą z oliwek (10, 11). Od tamtego czasu zainteresowanie sposobami klinicznej terapii dermatofitoz wciąż wzrasta, aczkolwiek tempo opracowywania leków przeciwgrzybiczych jest bardzo wolne. Problemy związane z poszukiwaniem nowych substancji przeciwgrzybiczych wynikają przede wszystkim z wysokiego stopnia podobieństwa komórek grzybów i komórek zwierzęcych, które prezentują ten sam eukariotyczny model budowy (12).

Współcześnie dermatolodzy i lekarze weterynarii mają do dyspozycji dziewięć klas leków przeciwgrzybiczych (tab. 1). Należy jednak zaznaczyć, że aż cztery z nich, tj. polieni, azole, alliloaminy i pochodne morfoliny, działają na ten sam cel komórkowy, którym jest błona cytoplazmatyczna (12). Dodatkowo polieni nie znalazły jak dotąd zastosowania w terapii dermatomykoz. W leczeniu dermatofitoz do praktyki klinicznej jako pierwszy lek ogólnoustrojowy, wprowadzony w latach 50. XX wieku, wykorzystano gryzeofulwinę. Następnie, po około 30 latach lek ten został wyparty przez ketokonazol. Flukonazol, terbinafina i itraconazol weszły do użytku dopiero w następnej dekadzie (13). Od lat 90. XX wieku dwa ostatnie wymienione leki są podstawą leczenia grzybic powierzchniowych. Leczenie dermatomykoz lekami ogólnoustrojowymi ma jedno podstawowe wymaganie, aby lek skutecznie docierał do najbardziej powierzchniowej martwej warstwy skóry, tj. warstwy rogowej naskórka, i utrzymywał się w niej stosunkowo długo w celu wywołania efektu terapeutycznego. Ketokonazol, itraconazol i terbinafina spełniają ten wymóg terapeutyczny w najwyższym stopniu, dlatego wybierane są preferencyjnie w stosunku do gryzeofulwiny i flukonazolu (14). Ponadto ketokonazol i gryzeofulwina mają stosunkowo wysoki potencjał teratogenny, którego nie wykazano w przypadku terbinafiny (15).

W ostatnim dziesięcioleciu wprowadzono na rynek nowe leki przeciwgrzybicze, a kilka innych jest obecnie

Terbinafina – a drug effective for treatment of dermatophytosis in dogs and cats

Łagowski D., Gnat S., Department of Microbiology, Institute of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aims at the presentation an effective drug for treating dermatophytosis in small animal practice. Paradoxically, despite the progress in medicine, the prevalence of fungal infections is increasing from year to year. At the beginning of the third millennium, the practical therapeutic options are still very limited. Terbinafina is an allylamine drug introduced to the pharmaceutical market at the beginning of the 21st century. It works by inhibiting the squalene epoxidase enzyme in a non-competitive manner, i.e. by blocking the synthesis of 2,3-oxidosqualene, resulting in squalene accumulation and ergosterol depletion. Terbinafina reaches the stratum corneum and hair relatively quickly, mainly through secretion into sebum, and maintains high concentrations quite long after treatment discontinuation due to its strong adherence to keratin. Scientific reports indicate the high effectiveness of the drug in the treatment of dermatophytosis in dogs and cats. The recommended dosage of terbinafina is 30–40 mg/kg given with food every 24 hours, for 2–3 weeks. The drug is well tolerated and the reported adverse effects are rare and mild. Furthermore, no drug interactions with terbinafina have been described. These properties place terbinafina in the leading position for the preferred treatment of dermatophytosis in dogs and cats.

Keywords: dermatophytes, therapy, dog, cat, terbinafina.

badanych. Efinakonazol i tawabarol są dopuszczone do stosowania w USA, Europie i wielu innych krajach w leczeniu grzybicy paznokci u ludzi, ale dają słabe wskaźniki wyleczenia (16). Lulikonazol, lek azolowy do stosowania miejscowego, ma wysoką aktywność *in vitro* i *in vivo* w dermatofitozach u ludzi (16). Echinokandyny również wykazały aktywność *in vitro* przeciwko dermatofitom, ale brakuje doniesień o ich zastosowaniu klinicznym (17), natomiast istnieją dane z badań *in vitro* i *in vivo* dotyczące przeciwgrzybiczego działania rapamycyny i jej analogów przeciwko drożdżakom i braku skuteczności przeciwko dermatofitom (18). Obecnie nie ma jednak doniesień o zastosowanie klinicznym tych substancji u zwierząt.

Ogólna charakterystyka terbinafiny

Terbinafina jest syntetyczną alliloaminą, która została opracowana przez chemiczną modyfikację naftifiny (ryc. 1; 11, 19). Alliloaminy działają poprzez hamowanie enzymu epoksydazy skwalenu (produkt genu *SQLE*) w sposób niekonkurencyjny, tzn. blokując syntezę 2,3-oksidoskwalenu, doprowadzając do gromadzenia się skwalenu i wyczerpania zmagazynowanego ergosterolu. Działanie terbinafiny prowadzi w konsekwencji do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów (4, 20).

Powinowactwo terbinafiny do epoksydazy skwalenowej dermatofitów jest znacznie wyższe niż do enzymu drożdżowego i komórek ssaków (21). Ponadto terbinafina jest wysoce lipofilna i wykazuje tendencje do kumulowania się w skórze, paznokciach i tkance tłuszczowej (22). Efekt grzybobójczy przy stosowaniu terbinafiny uzyskiwany jest *in vitro* przy stężeniach leku,

Tabela 1. Współcześnie stosowane leki przeciwgrzybicze (50)

Grupa substancji	Główni przedstawiciele	Mechanizm działania
Azole	Do stosowania ogólnoustrojowego: flukonazol, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol, izawukonazol Do stosowania miejscowego: klotrimazol, mikonazol, ekonazol, lulikonazol, lanokonazol, efinakonazol, ketokonazol, sertakonazol, oksykonazol, eberkonazol, fentikonazol, bifonazol	Hamowanie enzymu demetylasy lanosterolu, co powoduje zaburzenie syntezy ergosterolu, głównego składnika ściany komórkowej
Alliloaminy	Do stosowania ogólnoustrojowego: terbinafina, Do stosowania miejscowego: butenafina, naftifina	Hamowanie aktywności epoksydazy skwalenowej, co powoduje zaburzenie syntezy ergosterolu, głównego składnika błony komórkowej i akumulacji skwalenu
Pochodne heterocykliczne benzofuranu	Do stosowania ogólnoustrojowego: gryzeofulwina	Zaburzenie tworzenie mikrotubul i powstawania wrzeciona podziałowego
Echinokandyny	Do stosowania ogólnoustrojowego: anidulafungina, kaspofungina, mikafungina	Zaburzenie biosyntezy ściany komórkowej grzyba przez blokadę aktywności syntetazy 1,3-β-D-glukanu, enzymu odpowiedzialnego za syntezę glukanu
Polieny	Nystatyna, natamycyna, amfoterycyna B	Dezorganizacja błony komórkowej poprzez tworzenie porów
Pochodne fenylomorfoliny	Do stosowania miejscowego: amorolfina	Hamowanie reduktazy C-14 i izomerazy C8 w szlaku syntezy ergosterolu
Tiokarbaminiany	Do stosowania miejscowego: tolnaftat	Hamowanie epoksydazy skwalenowej (efekt: patrz alliloaminy)
Pochodne pirydynonu	Do stosowania miejscowego: cyclopiroks	Chelatacja trójwartościowych kationów metali; hamowanie enzymów zależnych od jonów metali – katalazy, peroksydazy; hamowanie enzymów biorących udział w mitochondrialnych procesach transportu elektronów i produkcji energii
Fluorowane pochodne pirymidyny	Do stosowania ogólnoustrojowego: flucytozyna	Po konwersji do czynnych metabolitów, zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych poprzez inhibicję syntetazy tymidylanowej i/lub włączanie się do grzybowego RNA zamiast kwasu urydylowego

które nie zapobiegają całkowicie biosyntezie ergosterolu, co sugeruje, że śmierć komórek grzybów może być raczej konsekwencją akumulacji skwalenu niż niedoboru ergosterolu (21). Dokładne działanie wewnątrzkomórkowego skwalenu nie jest znane, ale wydaje się prawdopodobne, że wysokie stężenia skwalenu powodują rozerwanie błon komórkowych grzybów (22). Terbinafina stosunkowo szybko dociera do warstwy rogowej naskórka i włosów głównie poprzez wydzielanie do łożu i utrzymuje wysokie stężenia nawet długo po zaprzestaniu leczenia, ze względu na silne przyleganie do keratyny (23). Korzystny profil farmakokinetyczny, bardzo dobra tolerancja i brak interakcji lekowych sprawiły, że terbinafina od momentu jej wprowadzenia na rynek jest preferowanym lekiem w terapii dermatofitoz (24).

Zastosowanie kliniczne

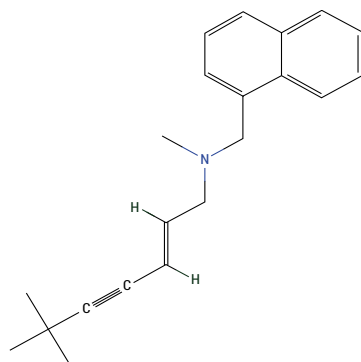
Terbinafina jest aktywna przeciwko drożdżakom, dermatofitom, niektórym pleśniam i grzybom dimorficznym. Działanie leku zostało udowodnione *in vitro* wobec grzybów z rodzaju *Trichophyton*, *Microsporium*, *Aspergillus* i *Candida*, a także gatunkom *Blastomyces*

dermatitidis, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum* i *Malassezia pachydermatis*. Pewną aktywność wykazano również przeciwko pierwotniakom, np. z rodzaju *Toxoplasma* (25, 26).

Terbinafina jest zalecana w leczeniu zakażeń powierzchniowych u psów, kotów, a także ptaków i niektórych zwierząt egzotycznych. Niemniej jednak, podręczniki dermatologii weterynaryjnej wskazują, że w przypadku dermatofitoz u zwierząt, dawki terbinafiny niezbędne do zapewnienia skuteczności leczenia są znacznie wyższe niż stosowane u ludzi (26). Zalecane dawkowanie terbinafiny u psów i kotów to 30–40 mg/kg m.c. co 24 godziny wraz z jedzeniem przez 2–3 tygodnie. Uproszczone dawkowanie sugeruje, aby podawać jedną czwartą tabletki dla małych kotów i psów (62,5 mg), pół tabletki dla średnich zwierząt (125 mg) i jedną tabletkę dla zwierząt dużych (250 mg), wszystkie podawane raz dziennie (26). Dotychczas nie określono skutecznych dawek terbinafiny dla dużych zwierząt. Podaje się również, że lek nie wykazuje skuteczności w leczeniu dermatofitoz u koni (26). Biodostępność terbinafiny po podaniu doustnym u większości zwierząt jest wysoka i waha się od 31% u kotów do 0,46% u psów. Okres półtrwania u psów i kotów wynosi odpowiednio 8,6 i 8,1 godziny. Wchłanianie leku po podaniu doustnym u koni jest niskie w porównaniu z psami i stąd terbinafina nie jest zalecana do leczenia doustnego dermatofitoz u koni.

Doniesienia naukowe wskazują na wysoką skuteczność leku w terapii dermatofitoz u psów i kotów. Favre i wsp. (25) podają, że terbinafina wykazuje najniższe wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, minimal inhibitory concentrations) w porównaniu z itraconazolem, flukonazolem, ketokonazolem i gryzeofulwiną w przebiegu dermatofitoz u psów i kotów, od których izolowano dermatofity z rodzajów *Microsporium*

Ryc. 1. Struktura 2D cząsteczki terbinafiny (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terbinafine>)



i *Trichophyton*. Przedstawione wnioski zostały zweryfikowane w kilku badaniach z wykorzystaniem izolatów weterynaryjnych *Microsporium canis* (24 izolatów) i *Trichophyton* spp. (19 izolatów) oraz w większym badaniu obejmującym 300 izolatów wymienionych gatunków grzybów (27, 28). W tych badaniach minimalne wartości hamujące terbinafiny dla dermatofitów mieściły się w zakresie od 0,002 do 0,25 µg/ml, a dla 90% izolatów grzybów w zakresie 0,008–0,03 µg/ml. Natomiast badania *in vivo* z wykorzystaniem świnki morskiej wykazały, że wyleczenie zakażeń powodowanych przez *M. canis* wymagało wyższej doustnej dawki terbinafiny niż zakażenia *Trichophyton mentagrophytes* (29). Uśrednione wartości minimalnego stężenia hamującego terbinafiny dla dwóch wymienionych patogenów wynoszą 0,006 µg/ml. Wszystkie 10 świnek morskich uczestniczących w badaniu zakażonych *T. mentagrophytes* lub *M. canis* zostało wyleczonych terbinafiną w dawce odpowiednio 6 mg/kg m.c. i 20 mg/kg m.c.; należy jednak zauważyć, że zwierzęta były leczone tylko przez dziewięć dni. Ponadto wartości minimalnego stężenia hamującego terbinafiny przed i po terapii u 37 zwierząt leczonych w czasie 1 do 39 tygodni nie wykazały tendencji wzrostowej, jak również minimalne stężenie grzybobójcze terbinafiny po zakończeniu leczenia utrzymywało się na tym samym poziomie jak przed terapią (28). Hofbauer i wsp. (28) stwierdzili również, że *M. canis* nie był statystycznie znacząco mniej podatny na leczenie terbinafiną w porównaniu z innymi gatunkami dermatofitów.

Farmakokinetyka terbinafiny

W literaturze naukowej dostępne są cztery niezależne badania oceniające farmakokinetykę terbinafiny w terapii dermatofitoz u psów (30, 31, 32, 33). Dane z 1989 r. podają, że lek jest bardzo dobrze wchłaniany >46% po podaniu doustnym (33). Williams i wsp. (31) wskazują, że u psów chartów otrzymujących 30 mg/kg m.c. terbinafiny, lek był szybko wchłaniany, osiągając największe stężenia w osoczu po 2 godzinach od podania, z okresem półtrwania wynoszącym 8,6 godziny. W 24 godziny po podaniu średnie stężenie terbinafiny w osoczu wynosiło 0,092 µg/ml. Sakai i wsp. (30) wykazują, że przy zastosowaniu dawki od 30 do 35 mg/kg m.c. maksymalne stężenie terbinafiny w osoczu zostało osiągnięte po 3,6 h (zakres 2–6 h). Czas utrzymywania się w osoczu stężenia przekraczającego minimalne stężenie hamujące dla dermatofitów wynosił od 17 do 18 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej. Natomiast Gimmler i wsp. (32) przeprowadzili badanie, w którym psy otrzymywały 30 mg/kg m.c. terbinafiny doustnie raz dziennie przez 21 dni, po czym mierzone stężenia leku w surowicy, łożu i warstwie rogowej naskórka. W tym badaniu ujawniono, że terbinafina nie kumulowała się w warstwie rogowej naskórka ani w łożu w porównaniu ze stężeniami osiąganymi w surowicy. Średnie stężenia terbinafiny w warstwie rogowej łąpy, skórze klatki piersiowej i łożu w pierwszym dniu po rozpoczęciu leczenia wynosiło >0,01 µg/ml i w okresie siedmiu kolejnych dni było \geq niż 0,1 µg/ml, a więc osiągnęło wartość, którą można uznać za skuteczną w leczeniu dermatofitozy (32).

Farmakokinetykę terbinafiny oznaczono również w badaniach naukowych przeprowadzonych w leczeniu dermatofioz u kotów (34, 35, 36, 37). Bezpośrednie porównanie wyników jest trudne, ponieważ lek jest przechowywany w tkance tłuszczowej, stąd różnice mogą wynikać z wieku kotów, a także skutkiem może być różna gęstość sierści u kotów. Wang i wsp. (35) ujawnili, że biodostępność terbinafiny po podaniu doustnym (30 mg/kg m.c.) wynosiła $31 \pm 10,85\%$. Maksymalne stężenie terbinafiny w surowicy zostało osiągnięte w czasie krótszym niż 2 godziny po podaniu, z okresem półtrwania wynoszącym $8 \pm 3,36$ godziny. Inne doniesienia wskazały, że terbinafina jest silnie skoncentrowana w sierści kota (34, 36, 37). Stężenie terbinafiny w sierści kota po podaniu dawki 10–40 mg/kg m.c. zawierało się w granicach od 0,47 do 9,6 µg/g (36). Kotnik i wsp. (34) podali, że w niskim (10 do 20 mg/kg m.c.) i wysokim (30 do 40 mg/kg m.c.) dawkowaniu terbinafiny średnie stężenie leku w sierści kotów po dziewięciu dniach leczenia wynosiło odpowiednio 0,96 µg/g i 1,86 µg/g w leczeniu niską i wysoką dawką. Ci sami badacze stwierdzają, że po 60 dniach ciągłego leczenia średnie stężenie terbinafiny w sierści kotów wynosiło odpowiednio 1,24 µg/g i 4,91 µg/g w przypadku leczenia niskimi i wysokimi dawkami (34). Natomiast Foust i wsp. (37) ocenili, że stężenie terbinafiny we włosach kotów wynosiło 2,3 ng/mg (2,3 µg/g) po 14 dniach ciągłego podawania terbinafiny w dawce 35 do 45 mg/kg raz na dobę. Osiem tygodni po ostatniej dawce terbinafiny u 80% kotów stwierdzono stężenie terbinafiny we włosach powyżej wartości MIC₉₀ wynoszącej 0,03 µg/ml dla dermatofitów.

Badania kliniczne

Badania kliniczne dotyczące stosowania terbinafiny w terapii dermatomykoz obejmują ramy czasowe od 1998 do 2014 r., w których jeden raz dziennie stosowano szeroki zakres dawek od 5 mg/kg m.c. do 40 mg/kg m.c. (tab. 2; 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44). Czas wyleczenia wahał się od 21 do 158 dni; należy jednak zauważyć, że z wyjątkiem dwóch badań dotyczących schronisk jednoczesne leczenie miejscowe nie było stosowane, a dezynfekcję środowiska odnotowano tylko w czterech badaniach. Interesujące jest, że chociaż badania farmakokinetyczne wykazały, że po 14 dniach stosowania ogólnoustrojowego, terapeutyczne stężenia terbinafiny w mieszkach włosowych utrzymywało się jeszcze przez 8 tygodni, taka 14-dniowa terapia kotów w badaniu terenowym zakończyła się niepowodzeniem. Wyleczenie dermatomykozy u kotów uzyskano dopiero po zastosowaniu ciągłej terapii 21-dniowej (37, 42). Dodatkowo w literaturze dostępne są badania kliniczne wskazujące na obecność dermatofitów w biopsjach skórnych u kotów po zastosowaniu terbinafiny jako jedynej terapii (45). W próbkach biopsyjnych skóry kotów (n = 9 kotów w każdej grupie), którym podawano doustnie 10–20 mg/kg m.c. lub 30–40 mg/kg m.c. terbinafiny raz dziennie, ujawniono dermatofity po 43 dniach leczenia odpowiednio w 88 i 22% kotów otrzymujących niską i wysoką dawką. Dermatofity były niewykrywalne dopiero po 103 i 73 dniach leczenia terbinafiną, odpowiednio w grupach otrzymujących niską i wysoką dawkę.

Tabela 2. Badania kliniczne nad stosowaniem terbinafiny u psów i kotów w terapii dermatomykoz

Piśmiennictwo	Leczenie ogólnoustrojowe terbinafiną	Leczenie miejscowe	Liczba zwierząt w badaniu	Dezynfekcja środowiska	Długość terapii	Działania niepożądane
Balda (38)	5 mg/kg m.c. i 20 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	35 psów/kotów	nie stosowano	21–33 dni	wymioty, gorączka, podwyższona aktywność ALT i/lub SAP
Castanon (39)	8,25 mg/kg m.c., dwa razy dziennie	nie stosowano	9 kotów asymptomatycznych	stosowana	9 tygodni	nie odnotowano
Chen (52)	10–30 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	41 psów, 24 koty	nie stosowano	7–6 tygodni u psów; 8–9 tygodni u kotów	nie odnotowano
DaBoer (40)	15–30 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	6 kotów	stosowano	8–6 tygodni	nie odnotowano
Kotnik (48)	10–20 mg/kg m.c. lub 30–40 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	9 kotów	nie stosowano	wysoka dawka: 40–109 dni; niska dawka powyżej 109 dni	rzadkie, wśród nich biegunki, wymioty w czasie do 10 minut od podania leku; u jednego kota świeża krew w kale
Mancianti (41)	30 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	11 kotów	nie stosowano	30 dni	nie odnotowano
Moriello (42)	20–40 mg/kg m.c., raz dziennie	Lime sulfur, raz lub dwa razy na tydzień	21–63 psy/koty (różne grupy)	stosowano	14 dni (u kotów brak efektu), wprowadzono itraconazol przez 21–22 dni (pełna skuteczność)	sporadycznie wymioty zaraz po podaniu leku
Newbury (43)	20–40 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	ognisko zakażenia w schronisku dla zwierząt	stosowano	31 z 38 wyleczonych w ciągu 6–7 tygodni, ognisko zakażenia zlikwidowano w ciągu 5 miesięcy	wymioty po podaniu leku
Orozim (51)	10–20 mg/kg m.c., raz dziennie	nie stosowano	6 kotów	nie stosowano	84–159 dni	przemijające miękkie stolce, wymioty

Działania niepożądane

Przegląd badań klinicznych pod kątem działań niepożądanych po zastosowaniu terbinafiny w leczeniu grzybic powierzchownych u psów i kotów wykazał, że lek był dobrze tolerowany, działania niepożądane były rzadkie i łagodne oraz w żadnym badaniu nie odnotowano padnięć związanych z podawaniem leku (30, 31, 46, 34, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44). Wymioty po podaniu leku zwykle łagodziło karmienie zwierzęcia bezpośrednio po podaniu leku, a zmniejszenie apetytu było przemijające. Mancianti i wsp. (41) wskazali, że leczenie jednego z 12 kotów przerwano z powodu trzech epizodów wymiotów. U psów i kotów zgłaszano ponadto sporadyczne miękkie stolce i biegunkę. Niemniej jednak Berger i wsp. (47) ujawnili, że po kontrolowanym podaniu placebo zjawisko to występowało z równą częstością, jak u psów otrzymujących terbinafinę.

Monitorowanie parametrów hematologiczne u psów i/lub kotów w leczeniu dermatomykoz terbinafiną wskazało na niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i/lub fosfatazy zasadowej (ALP) w surowicy. Badanie bezpieczeństwa i tolerancji u kotów otrzymujących doustnie 10 do 20 mg/kg m.c. lub 30 do 40 mg/kg m.c. terbinafiny nie ujawniło żadnych zmian w parametrach biochemicznych w surowicy lub pełnej morfologii krwi (48). W dwóch przypadkach kotów zgłoszono wystąpienie ogólnoustrojowych objawów klinicznych, w tym letargu, anoreksji i utraty masy ciała w pierwszym tygodniu po 14-dniowym podawaniu leku (37). Ponadto u tych dwóch kotów wystąpił intensywny świąd twarzy i plamka lub grudkowa reakcja skórna od 7 do 14 dni po odstawieniu leku. Wyniki badania histopatologicznego wskazały, że objawy te miały cechy reakcji alergicznej

(37). Niemniej jednak w cytowanym badaniu klinicznym wszystkie koty były hodowane w mieszkaniach z właścicielami w regionie półtropikalnym, a dodatkowo nie wiadomo, czy koty pochodziły z tego samego gospodarstwa domowego (37). Sakai i wsp. (30) opisałi u dwóch psów obrzęk okołogałkowy, chemozę i rumień spojówkowy w osiem godzin po podaniu terbinafiny. Objawy te nie były jednak związane z jakimkolwiek dyskomfortem ocznym i/lub świądem, a ich ustąpienie nastąpiło samoistnie. Ciekawych danych dostarczają również chińskie badania, w których cztery grupy kotów (n = 7 każda) otrzymywały terbinafinę doustnie raz dziennie w dawce 0, 10, 20 lub 40 mg/kg m.c. przez 35 dni (46). Przeprowadzona po doświadczeniu sekcja zwłok kotów nie wykazała żadnych patologicznych zmian w nerkach lub wątrobie.

Podsumowanie

Odkrycie w 1955 r. amfoterycyny B przez Gold i wsp. (49) oraz jej dopuszczenie przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do klinicznego stosowania rozpoczęło złotą erę leków przeciwgrzybiczych. Trwającą od tamtej pory poszukiwania „świętego Graala” terapii przeciwgrzybiczej jak dotychczas nie przyniosły zadowalających rezultatów (11). Terbinafina jest syntetyczną alliloaminą, działającą poprzez preferencyjne hamowanie enzymu epoksydazy skwalenu dermatofitów. Lek ten posiada korzystny profil farmakokinetyczny, jest bardzo dobrze tolerowany, nie wykazuje istotnych działań niepożądanych i teratogenności oraz nie stwierdzono wobec niego żadnych interakcji lekowych. Właściwości te plasują terbinafinę na pozycji lidera w preferowanej terapii dermatofitów u psów i kotów.

Piśmiennictwo

- Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Zięba P.: The prevalence of symptomatic dermatophytoses in dogs and cats and the pathomechanism of dermatophyte infections. *Postępy. Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2019, **58**, 165–176.
- de Hoog G.S., Dukik K., Monod M., Packeu A., Stubbe D., Hendrickx M., Kupsch C., Stielow J.B., Freetje J., Göker M., Rezaei-Matehkolaei A., Mirhendi H., Gräser Y.: Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017, **182**, 5–31.
- Dworecka-Kaszak B., Dąbrowska I.: Dermatofity - Nowa taksonomia i współczesne metody różnicowania. Przegląd aktualnego stanu wiedzy o mechanizmach patogenyzy i interakcjach patogen-gospodarz. *Med. Weter.* 2017, **73**, 613–617.
- Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A.: Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *J. Appl. Microbiol.* 2020, **129**, 212–232.
- Gnat S., Nowakiewicz A., Zięba P.: Taxonomy of Dermatophytes – the Classification Systems May Change But the Identification Problems Remain the Same. *Postępy. Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2019, **58**, 49–58.
- Moriello K.A., Coyner K., Paterson S., Mignon B.: Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet. Dermatol.* 2017, **28**, 266–268.
- Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Trościańczyk A., Zięba P.: In search of the source of dermatophytosis: Epidemiological analysis of Trichophyton verrucosum infection in llamas and the breeder (case report). *Zoonoses Public. Hlth.* 2019, **66**, 982–989.
- Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Trościańczyk A., Zięba P.: Infection of Trichophyton verrucosum in cattle breeders, Poland: A 40-year retrospective study on the genomic variability of strains. *Mycoses.* 2018, **61**, 681–690.
- Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M.: Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008, **51** SUPPL. 4, 2–15.
- Lamb J.H., Rebell G., Jones P.E., Morgan R.J., Knox J.M.: Combined therapy in histoplasmosis and coccidioidomycosis: Methyltestosterone and Meth-Dia-Mer-Sulfonamides. *A. M. A. Arch.. Dermatolog. Syphilol.* 1954, **70**, 695–712.
- Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Dyląg M.: Clinically Used and Potential Antimycotics in the Context of Therapy of Dermatomyces. *Postępy. Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2020, **59**, 63–74.
- Odds F.C., Brown A.J.P., Gow N.A.R.: Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends. Microbiol.* 2003, **11**, 272–279.
- Singh S.D., Robbins N., Zaas A.K., Schell W.A., Perfect J.R., Cowen L.E.: Hsp90 governs echinocandin resistance in the pathogenic yeast *Candida albicans* via calcineurin. *PLoS. Pathog.* 2009, **5**, e1000532.
- Sardana K., Arora P., Mahajan K.: Intracutaneous pharmacokinetics of oral antifungals and their relevance in recalcitrant cutaneous dermatophytosis: Time to revisit basics. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017, **83**, 730–732.
- Bechter R., Schmid B.P.: Teratogenicity in vitro - A comparative study of four antimycotic drugs using the whole-embryo culture system. *Toxicol. Vitro.* 1987, **1**, 11–15.
- Sahni K., Singh S., Dogra S.: Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian. Dermatol. Online. J.* 2018, **9**, 149–158.
- Bao Y. qiu, Wan Z., Li R. Yu.: In Vitro Antifungal Activity of Micafungin and Caspofungin Against Dermatophytes Isolated from China. *Mycopathologia.* 2013, **175**, 141–145.
- Cruz M.C., Goldstein A.L., Blankenship J., Del Poeta M., Perfect J.R., McCusker J.H., Bennani Y.L., Cardenas M.E., Heitman J.: Rapamycin and less immunosuppressive analogs are toxic to *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* via FKBP12-dependent inhibition of TOR. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001, **45**, 3162–3170.
- Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Dyląg M.: Resistance to terbinafine among human and animal isolates of Trichophyton mentagrophytes related to amino acid substitution in the squalene epoxidase gene. *Med. Mycol.* 2020, in press.
- Darkes M.J.M., Scott L.J., Goa K.L.: Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003, **4**, 39–65.
- Balfour J.A., Faulds D.: Terbinafine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Superficial Mycoses. *Drugs.* 1992, **43**, 259–284.
- Favre B., Ryder N.S.: Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1996, **40**, 443–447.
- Faergemann J., Zehender H., Denouel J., Millerioux L.: Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once per day for four weeks. *Acta. Derm. Venereol.* 1993, **73**, 305–309.
- Khurana A., Sardana K., Chowdhary A.: Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal. Genet. Biol.* 2019, **132**, 103–255.
- Favre B., Hofbauer B., Hildering K.S., Ryder N.S.: Comparison of in vitro activities of 17 antifungal drugs against a panel of 20 dermatophytes by using a microdilution assay. *J. Clin. Microbiol.* 2003, **41**, 4817–4819.
- Papich M.G.: Terbinafine hydrochloride. W.: Papich M.G.: *Drugs of the Future.* St. Louis: W.B. Saunders; 4th ed., 1993, p. 587.
- Tan D., Seyyal A.: Antifungal susceptibility testing to different antifungal agents to isolates of *M. canis* from dogs. *J. Anim. Vet. Adv.* 2008, **7**, 226–230.
- Hofbauer B., Leitner I., Ryder N.S.: In vitro susceptibility of *Microsporum canis* and other dermatophyte isolates from veterinary infections during therapy with terbinafine or griseofulvin. *Med. Mycol.* 2002, **40**, 179–183.
- Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H.: Activity of terbinafine in experimental fungal infections of laboratory animals. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1987, **31**, 1558–1561.
- Sakai M.R., May E.R., Imerman P.M., Felz C., Day T.A., Carlson S.A., Noxon J.O.: Terbinafine pharmacokinetics after single dose oral administration in the dog. *Vet. Dermatol.* 2011, **22**, 528–534.
- Williams M.M., Davis E.G., Kukanich B.: Pharmacokinetics of oral terbinafine in horses and Greyhound dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2011, **34**, 232–237.
- Gimmler J.R., White A.G., Kennis R.A., Cruz-Espindola C., Boothe D.M.: Determining canine skin concentrations of terbinafine to guide the treatment of *Malassezia dermatitis*. *Vet. Dermatol.* 2015, **26**, 411–6, e95–6.
- Jensen J.C.: Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). *Clin. Exp. Dermatol.* 1989, **14**, 110–113.
- Kotnik T., Eržen N.K., Kužner J., Drobnic-Košorok M.: Terbinafine hydrochloride treatment of *Microsporum canis* experimentally-induced ringworm in cats. *Vet. Microbiol.* 2001, **83**, 161–168.
- Wang A., Ding H., Liu Y., Gao Y., Zeng Z.: Single dose pharmacokinetics of terbinafine in cats. *J. Feline. Med. Surg.* 2012, **14**, 540–544.
- Erzen N.K., Kuzner J., Drobnic-Košorok M.: The development of the method for the determination of terbinafine in cat's plasma and hair. *Pflugers. Arch. Eur. J. Physiol.* 2000, **440** SUPPL. 5, R168–170.
- Foust A.L., Marsella R., Akucevich L.H., Kunkle G., Stern A., Moattari S., Szabo N.J.: Evaluation of persistence of terbinafine in the hair of normal cats after 14 days of daily therapy. *Vet. Dermatol.* 2007, **18**, 246–251.
- Balda A.C., Otsuka M., Larsson C.E.: A clinical trial using griseofulvin and terbinafine in the treatment of canine and feline dermatophytosis. *Cienc. Rural.* 2007, **37**, 750–754.
- Castañón-Olivares L.R., Manzano-Gayosso P., Lopez Martinez R., De La Rosa-Velázquez I.A., Soto-Reyes-Solis E.: Effectiveness of terbinafine in the eradication of *Microsporum canis* from laboratory cats. *Mycoses.* 2001, **44**, 95–97.
- DeBoer D.J., Moriello K.A., Volk L.M., Schenker R., Steffan J.: Lufenuron and terbinafine for treatment of *Microsporum canis* infections in a feline model. *Vet. Dermatol.* 2004, **15**, 7–8.
- Mancianti F., Pedonese F., Millanta F., Guarnieri L.: Efficacy of oral terbinafine in feline dermatophytosis due to *Microsporum canis*. *J. Feline. Med. Surg.* 1999, **1**, 37–41.
- Moriello K., Coyner K., Trimmer A., Newbury S., Kunder D.: Treatment of shelter cats with oral terbinafine and concurrent lime sulphur rinses. *Vet. Dermatol.* 2013, **24**, 618–e150.
- Newbury S., Moriello K., Coyner K., Trimmer A., Kunder D.: Management of endemic *Microsporum canis* dermatophytosis in an open admission shelter: a field study. *J. Feline. Med. Surg.* 2015, **17**, 342–347.
- Millanta F., Pedonese F., Mancianti F.: Relationship between in vivo and in vitro activity of terbinafine against *Microsporum canis* infection in cats. *J. Mycol. Med.* 2000, **10**, 30–33.
- Kotnik T., Cerne M.: Clinical and histopathological evaluation of terbinafine treatment in cats experimentally infected with *Microsporum canis*. *Acta. Vet. Brno.* 2006, **75**, 541–547.
- Qing-hua W., Zhi-jun Q., Yi-peng J., Zeng-yang P., Lin D.: The toxic effects of terbinafine hydrochloride by oral on liver and kidney of feline. *Chinese. J. Vet. Med.* 2010, **46**, 19–21.
- Berger D.J., Lewis T.P., Schick A.E., Stone R.T.: Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine *Malassezia dermatitis* – a pilot study. *Vet. Dermatol.* 2012, **23**, 418–e79.
- Kotnik T.: Treatment with terbinafine of experimentally infected cats with *M. canis*: tolerability and side effects of the drug. *Slov. Vet. Res.* 2000, **37**, 67–76.
- Stiller E.T., Vandeputte J., Wachtel J.L.: Amphoterics A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. II. The isolation and properties of the crystalline amphotericins. *Antibiot. Annu.* 1955, **3**, 587–591.
- Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A.: Mechanisms of dermatophyte resistance to antifungal substances. *Postępy. Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2019, **59**, 153–165.
- Orozim E.: Treatment of *Microsporum canis* infected cats with terbinafine. Preliminary study. *Acta Dermatovenerol. Alp Pannonica. Adriat.* 1998, **7**: 157–163.
- Chen C.: The use of terbinafine for the treatment of dermatophytosis. *Vet. Dermatol.* 2000, **11** (Suppl. 1), 41.

Lek. wet. Dominik Łagowski, e-mail: dominik.lagowski@up.lublin.pl