

H.Chr. Korting¹, P. Kiencke², S. Nelles², R. Rychlik²

¹ Клиника и поликлиника дерматологии и аллергологии, Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Германия

² Институт экономики эмпирического здравоохранения, Буршайд, Германия

Сравнимые эффективность и безопасность различных топических препаратов тербинафина в лечении грибковых заболеваний стоп независимо от режима терапии

Результаты метаанализа*

Грибковые заболевания стоп (ГЗС) — распространенные контагиозные заболевания [8]. Эти инфекции стоп вызывают дерматофиты. ГЗС характеризуются поражениями кожи между пальцами с возможным распространением на латеральные поверхности и ступни. Такие поражения являются хорошим индикатором возможных осложнений, в частности целлюлита ног и онихомикоза [4, 17]. Традиционное лечение ГЗС предполагает от одного до нескольких применений в сутки топических противогрибковых средств в течение 1–4 недель в зависимости от противогрибкового препарата [24].

Существует два типа противогрибковых препаратов: фунгицидные и фунгистатические. Фунгицидные препараты, включая аллиламины, уничтожают грибковые организмы (обычно разрушая их клеточные мембраны), в то время как фунгистатические препараты, включая имидазолы и триазолы, ингибируют рост грибов. В целом фунгицидные препараты более эффективны, чем фунгистатические. Действие всех противогрибковых препаратов не должно наносить существенного вреда организму человека.

Существующие классы топических противогрибковых препаратов для лечения ГЗС в первую очередь включают:

1. Представителей группы имидазолов (клотримазол, бифоназол, миконазол). Они ингибируют фермент 14 α -деметилазу, которая превращает ланостерол в эргостерол и поэтому необходима для синтеза клеточной мембраны гриба. Механизм действия имидазолов является преимущественно фунгистатическим против широкого спектра патогенов.

2. Аллиламины (тербинафин, нафтифин, бутенафин). Они также воздействуют на синтез эргостерола, что заключается в ингибировании фермента скваленэпоксидазы. Это приводит к токсической аккумуляции сквалена и фунгицидному действию против дерматофитов (первоочередного целевого патогена при ГЗС) и плесневых грибов. Тербинафин действует против дрожжевых грибов фунгицидно или фунгистатически в зависимости от штамма.

На сегодняшний день топический тербинафин существует в виде крема (наиболее распространенная форма), геля-эмульсии, раствора, а также новейшей формы — пленкообразующего раствора (ПОР), разработанного недавно для однократного лечения ГЗС. Для достижения эффективности 1 % ПОР тербинафина в условиях ГЗС активное вещество следует нанести на роговой слой, которое должно оставаться в нем в течение достаточного времени и в необходимой концентрации, чтобы уничтожить патоген, вызывающий заболевание. Это и происходит в данном случае: ПОР тербинафина наносится быстро

* American Journal of Clinical Dermatology.— 2007.— Vol. 8 (6).— P. 357—364. 1175-0561/07/0006-0357/\$44.95/0. Друкується зі скороченнями.

и в большом количестве, остается на коже длительное время, что способствует поддержанию фунгицидной концентрации в роговом слое до 13 дней [11].

Опубликовано множество клинических исследований по оценке эффективности и безопасности топического тербинафина. Они включают различные лекарственные формы, лечение разной длительности, начиная с однократной дозы до применения в течение 4 недель, а также использование 1 или 2 раза в сутки. Два систематических обзора литературы посвящены топической противогрибковой терапии тербинафином [9, 12], однако подробный метаанализ до сегодняшнего дня не проведен.

Цель исследования — метаанализ доступных данных относительно эффективности и безопасности топической терапии тербинафином в лечении ГЗС с помощью различных форм и режимов лечения по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением (например, другим противогрибковым средством).

Методы

Стратегия исследования

Для систематического поиска литературы за 1990—2006 гг. использовали следующие базы данных: Кокрановская база данных систематических отчетов; Medikat; база данных резюме обзоров и эффектов Национального здравоохранительного сервис-центра обзоров и распространения; Кокрановская база данных CENTRAL; MEDLINE; MEDLINE Alert; Международная база данных резюме фармацевтических исследований; BIOSIS Previews; EMBASE; EMBASE Alert; сервис Derwent Drug File и SciSearch. Дополнительный поиск библиографии всех идентифицированных документов был осуществлен вручную. Языковые ограничения отсутствовали.

Критерии выбора

Рассматривали все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых оценивали топическое лечение ГЗС у людей. В метаанализ были включены только РКИ, в которых оценивали тербинафин (крем, эмульсию-гель, раствор и ПОР) по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением.

Выборка данных и качество исследований

Выборку структурированных данных из выбранных статей осуществляли независимо два исследователя (SN, PK) для подтверждения соответствия критериям метаанализа, оценки качества исследований и выборки данных с помощью спе-

циально разработанной формы. Оба исследователя учитывали следующие критерии: тип исследования (то есть фаза клинической разработки), дизайн, уровень доказательности данных, время воздействия, применяемые дозировки, форма(ы) препарата(ов), препарат сравнения с тербинафином, критерий включения пациентов, описание популяции исследования, случаи выхода из исследования, результаты для каждой из групп относительно начала исследования, последующая оценка показателей клинического излечения, показателей микологического излечения и нежелательных явлений, статистические методы и оценка пояснительной записки.

Конечные точки

Микологическое излечение, которое определяли как отрицательный тест с гидроксидом калия и отрицательный результат анализа на грибковые культуры через 6 недель, было наиболее частым первичным параметром эффективности в выбранных исследованиях. Показатель клинического излечения, для оценки которого использовали шкалу симптомов, включавшую оценку эритемы, пустул, корок, зуда, шелушения и везикуляции, обычно выступал вторичным параметром эффективности. Среди зафиксированных нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечали зуд, сухость, жжение, раздражение и экзему.

Статистический анализ

Результаты относительно эффективности и безопасности в двоичные данные (количество излеченных и неизлеченных пациентов) для всех выбранных популяций трансформировали с целью определения относительного риска (ОР) для лечения ГЗС тербинафином по сравнению с плацебо или активным контрольным лечением.

Расчеты в рамках метаанализа проводили с помощью Stata™ Version 8.2 (StataCorp, College Station, Texas, США) для двоичных результатов. Рассчитывали ОР при 95 % CI для выбранных показателей излечения (микологическое и клиническое излечение) после 6 недель лечения, а также для зафиксированных нежелательных явлений, вместе со значениями P. Анализ гетерогенности для анализа групп и подгрупп проводили с помощью коэффициента I². В случае гетерогенности эффектов объединенных исследований (I² > 50 %) оценивали объединенные ОР для моделей случайных эффектов (DerSimonian и Laird), а не моделей фиксированных эффектов (Mantel-Haenszel statistics). Для графического представления гетерогенности эффектов были созданы диаграммы.

Результаты

В целом в 19 контролируемых клинических исследованиях рандомизированы 2899 пациентов. Оценка эффективности была возможна в подгруппе 2328 пациентов, что подразумевает показатель прерывания лечения 19,7 %.

В 9 РКИ тербинафин (1 % тербинафин крем, раствор, гель и ПОР) сравнивали с плацебо [6–8, 10, 13, 15, 19, 20, 22]. Режимы лечения варьировали от однократной дозы до применения в течение 4 недель, а также от 1 до 2 раз в суткам. В 10 РКИ сравнивали тербинафин с активным контрольным лечением: азолами — клотримазолом [2, 5, 16, 21], миконазолом [14, 25] и бифоназолом [18, 26], а также алиаминами — бутенафином [23] и нафтифином [1].

Интересно, что средняя длительность лечения тербинафином во всех исследованиях составляла 1,74 недели (SD ± 1,1), медиана — 1 неделя. Средняя длительность активного контрольного лечения составляла 2,63 недели (SD ± 1,4), медиана — 2 недели (t-тест для неравных переменных: df = 1094, 22; t = 14 197; p < 0,0001).

Показатели микологического и клинического излечения

Тербинафин по сравнению с плацебо

По сравнению с таковым для плацебо показатель микологического излечения при применении тербинафина был существенно выше (объединенный ОР 3,173; 95 % CI 2,67, 3,77; p < 0,001; n = 987; I² = 0 %). Показатель клинического излечения тербинафином также был существенно выше такового при применении плацебо (объединенный ОР 2,75; 95 % CI 2,32, 3,24; p < 0,001; n = 986; I² = 84,7 %).

Тербинафин по сравнению с активным контрольным лечением

Несмотря на существенную гетерогенность в данных результатах показатель микологического излечения при применении тербинафина был выше, однако статистически не значимо, чем таковой для активного контрольного лечения (объединенный ОР 1,03; 95 % CI 0,98, 1,07; p < 0,423; n = 1341; I² = 60,0 %).

Показатель клинического излечения также продемонстрировал несущественное преимущество тербинафина по сравнению с активным контрольным лечением (объединенный ОР 1,09; 95 % CI 1,04, 1,16; p = 0,11; n = 1341; I² = 68,3 %). В этих результатах также наблюдалась существенная гетерогенность.

В одном из исследований [18] получены необычные результаты — показатель клинического

излечения для тербинафина 1 % крема (80,1 %) был существенно выше, чем таковой для бифоназола (31,3 %), даже несмотря на то, что показатель микологического излечения был существенно ниже (11,5 и 50,0 % соответственно).

Формы тербинафина

Для микологического излечения различия эффектов для разных форм тербинафина по сравнению с плацебо были минимальными (в целом: ОР 3,04; 95 % CI 2,57, 3,60; 1 % крем: ОР 3,01; 95 % CI 2,33, 3,89; 1 % эмульсия-гель: ОР 2,42; 95 % CI 1,29, 4,54; 1 % ПОР: ОР 3,34; 95 % CI 2,41, 4,63). Общий тест на гетерогенность между подгруппами продемонстрировал Q = 0,85, df = 2, p = 0,652. Сравнимую тенденцию наблюдали для клинического излечения (в целом: ОР 2,78; 95 % CI 1,75, 4,40; 1 % крем: ОР 2,63; 95 % CI 1,43, 4,85; 1 % эмульсия-гель: ОР 2,08; 95 % CI 0,10, 4,33; 1 % ПОР: ОР 3,74; 95 % CI 2,53, 5,52). Общий тест на гетерогенность между подгруппами был значимым (Q = 14,06, df = 2, p = 0,001).

Нежелательные явления

Количество зафиксированных нежелательных явлений (НЯ) при применении плацебо было низким. Сообщения об НЯ в различных РКИ были разными: в 9 исследованиях зафиксировано минимум 1 НЯ [5–7, 13, 15, 16, 20–22], в 10 исследованиях НЯ не выявлены [1–3, 10, 14, 18, 19, 23, 25, 26]. Риск развития НЯ при применении тербинафина (все формы) был сравним с таковым плацебо (ОР 1,34; 95 % CI 0,74, 2,41; p = 0,34). Между тербинафином и активным контрольным лечением существенные различия не отмечены (ОР 1,084; 95 % CI 0,70, 1,68; p = 0,72).

Обсуждение

Метаанализ демонстрирует, что применение топического тербинафина (все лекарственные формы) в терапии ЗГС эффективно и хорошо переносится. Осуществлена возможность объединения результатов 19 РКИ и установления синтезированных относительных рисков. Вероятность микологического излечения тербинафином была примерно в три раза больше, чем таковая при применении плацебо. Кроме того, показатель вероятности клинического излечения был также примерно в три раза выше для тербинафина, чем таковой для плацебо. Показатели микологического и клинического излечения при применении тербинафина были сравнимы с таковыми для других противогрибковых препаратов. Однако средняя длительность лечения тербинафином (1 неделя) была в два раза меньше таковой для терапии другими противогрибковыми

средствами (2 недели). Таким образом, лечение тербинафином привело к достижению показателей микологического и клинического излечения, сравнимых с таковыми для других противогрибковых препаратов, при значительно меньшей длительности применения. Несмотря на то, что эти сравнимые показатели излечения следует рассматривать с учетом возможных различий в диагностических параметрах (клинических и лабораторных), они, очевидно, не повлияют на достоверность протокола, согласно которому отбыли документы для оценки.

Существенные различия в отношении эффективности и безопасности для различных форм или длительности лечения тербинафином не обнаружены. Следует отметить, что однократное применение тербинафина в виде 1 % ПОР обеспечивало аналогичные показатели микологического и клинического излечения, как и другие формы тербинафина, которые применяли более часто и в течение более длительного времени. Эффективность однократного приема 1 % ПОР тербинафина можно объяснить его фармакокинетическим профилем [11]. После однократного применения время пребывания 1 % ПОР тербинафина на поверхности кожи составляет до 96 часов по сравнению с 12 часами для 1 % крема тербинафина. Средняя длительность воздействия тербинафина на роговой слой (площадь под кривой концентрация-время) после применения 1 % ПОР тербинафина сравнима с таковой после применения 7 эквивалентных доз крема, при этом его количества достаточно для уничтожения патогенов в течение всего их жизненного цикла. Период полувыведения существенно больший для 1 % ПОР (162 часа), чем 1 % крема (68 часов). Тербинафин остается на роговом слое через 13 дней после нанесения 1 % ПОР, что дает препарату время для оказания терапевтического

действия. Таким образом, фармакокинетический профиль 1 % ПОР тербинафина показывает, что однократное применение этой формы высокоэффективно в отношении обеспечения нахождения тербинафина на коже по сравнению с кремом и поддерживает рациональность применения такого режима в лечении ГЗС.

Однократное применение 1 % ПОР тербинафина представляет собой особый интерес, так как существующее на сегодняшний день лечение ГЗС требует многократного применения 1–4 недели. Важно отметить, что однократное использование ПОР отличается от применения ранее разработанных форм еще и тем, что следует лечить обе ноги, включая ступни, независимо от наличия поражений кожи. Тем не менее представляется важным сравнение результатов этого лечения с таковыми для традиционной терапии, так как клиническая проблема, то есть ГЗС, идентична. Вероятнее всего, пациенты предпочитают режим топической терапии, которого легко придерживаться и который предлагает удобство однократной дозы, в отличие от режима, требующего нанесения препарата 1 или 2 раза в сутки в течение 1–4 недель. Улучшение комплаенса пациентов может помочь в борьбе с ГЗС, распространенность которых на сегодняшний день достигает эпидемических масштабов.

Выводы

Топическое применение тербинафина является эффективным и демонстрирует хорошую переносимость в лечении ГЗС. Новый 1 % ПОР тербинафина для однократного применения обеспечивает хорошую эффективность и безопасность, аналогичные таковым для других топических форм тербинафина с многократным применением, что может помочь улучшить комплаенс при ГЗС.

**Статья предоставлена
Представительством компании
«Новартис Консьюмер Хелс Сервисез С.А.» в Украине**

Список литературы

1. Ablon G., Rosen T., Spedale J. Comparative efficacy of naftifine, oxiconazole, and terbinafine in short-term treatment of tinea pedis // *Int. J. Dermatol.*— 1996.— Vol. 35.— P. 591–593.
2. Bergstresser P.R., Elewski B., Hanafin J.M. et al. Topical terbinafine and clotrimazole in interdigital tinea pedis: a multicenter comparison of cure and relapse rates with 1- and 4-week treatment regimens // *J. Am. Acad. Derm.*— 1993.— Vol. 28.— P. 648–651.
3. Berman B., Ellis C., Leyden J. et al. Efficacy of a 1-week, twice daily regimen of terbinafine 1 % cream in the treatment of interdigital tinea pedis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1992.— Vol. 26.— P. 956–960.
4. Bjornsdottir S., Gottfredson M., Thorisdottir A.S. et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case control study // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 41.— P. 1416–1422.
5. Evans E.G.V., Dodman B., Williamson D.M. et al. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis // *BMJ.*— 1993.— Vol. 307.— P. 645–657.

6. Evans E.G.V., James I.G.V., Joshipura R.C. Two-week treatment of tinea pedis with terbinafine (Lamisil) 1 % cream: a placebo controlled study // *J. Dermatol. Treat.*— 1991.— Vol. 2.— P. 95–97.
7. Feuilhade de Chauvin M., Viguie-Vallanet C., Kienzler J.L. et al. Novel, single-dose, topical treatment of tinea pedis using terbinafine: results of a dose-finding clinical trial. *Mycoses (Online Early Articles)* [online]. Available from URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0507.2007.01429.x> [Accessed 2007 Oct 12].
8. Foster K.W., Ghannoum M.A., Elewski B.E. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002 // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 50.— P. 748–752.
9. Hart R., Bell-Syer E.M., Crawford F. et al. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet // *BMJ.*— 1999.— Vol. 319.— P. 79–82.
10. Hollmen K.A., Kinnunen T., Kiistala U. et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1% emulsion gel in patients with tinea pedis // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2002.— Vol. 16.— P. 81–94.
11. Kienzler J.-L., Queille-Roussel C., Muggleston C. et al. Stratum corneum pharmacokinetics of the antifungal drug, terbinafine, in a novel topical formulation, for single dose application in dermatophytoses // *Curr. Med. Res. Opin.* In press.
12. Korting H.C., Kresimon J., Rychlik R. Vergleichende Bewertung der Wirkung und klinischen Wirksamkeit von terbinafinhaltigen und bifonazolhaltigen Topika bei der Behandlung der Fußmykose // *Akt Dermatol.*— 2004.— Vol. 30.— P. 210–217.
13. Korting H.C., Tietz H.J., Bräutigam M. et al. One week terbinafine 1 % cream (Lamisil®) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study // *Med. Mycol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 335–340.
14. Leenutaphong V., Tangwiwat S., Muanprasat C. et al. Double-blind study of the efficacy of 1 week topical terbinafine cream compared to 4 weeks miconazole cream in patients with tinea pedis // *J. Med. Assoc. Thai.*— 1999.— Vol. 82.— P. 1006–1010.
15. Ortonne J.P., Korting H.C., Viguie-Vallanet C. et al. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1 % formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 1307–1313.
16. Patel A., Brookman S.D., Bullen M.U. et al. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole // *Austr. J. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 197–200.
17. Roujeau J.C., Sigurgeirsson B., Korting H.C. et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study // *Dermatology.*— 2004.— Vol. 209.— P. 301–307.
18. Sanchez Carazo J.L., Fuente C., Oliver V. et al. Estudio comparativo de terbinafina vs. bifonazol crema al 1 % en aplicación única diaria en tina pedis // *Actas Dermo-Sif.*— 1994.— Vol. 85.— P. 388–394.
19. Savin R., Atton S.V., Bergstresser P.R. et al. Efficacy of terbinafine 1 % cream in the treatment of moccasin-type tinea pedis: results of placebo-controlled multicenter trials // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 30.— P. 663–667.
20. Savin R.C. Treatment of chronic tinea pedis (athlete's foot type) with topical terbinafine // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1990.— Vol. 23.— P. 786–789.
21. Schopf R., Hettler O., Bräutigam M. et al. Efficacy and tolerability of terbinafine 1 % topical solution used for 1 week compared with 4 weeks clotrimazole 1 % topical solution in the treatment of interdigital tinea pedis: a randomized, double-blind, multi-centre, 8-week clinical trial // *Mycoses.*— 1999.— Vol. 42.— P. 415–420.
22. Smith E.B., Noppakun N., Newton R.C. A clinical trial report of topical terbinafine (a new allylamine antifungal) in the treatment of tinea pedis // *J. Am. Acad. Derm.*— 1990.— Vol. 23.— P. 790–794.
23. Syed T.A., Hadi S.M., Qureshi Z.A et al. Butenafine 1 % versus terbinafine 1 % cream for the treatment of tinea pedis: a placebo-controlled, double-blind, comparative study // *Clin. Drug. Invest.*— 2000.— Vol. 19.— P. 393–397.
24. Tosti A., Hay R., Arenas-Guzman R. Patients at risk of onychomycosis risk factor identification and active prevention // *J. EADV.*— 2005.— Vol. 19 (suppl. 1).— P. 13–16.
25. Vermeert B.J., Staats C.C.G., van Houwelingen J.C. Terbinafine versus miconazol bij patienten met tinea pedis // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 1996.— Vol. 31.— P. 1605–1608.
26. Wahid Z., Butt J., Nishtar R. Multicentre double-blind study of efficacy and safety of terbinafine 1 % cream compared with bifonazole 1% cream in patients with tinea pedis moccasin type // *J. Dermatol. Treat.*— 1997.— Vol. 8.— P. 225–227.

H.Chr. Korting, P. Kiencke, S. Nelles, R. Rychlik

Порівнювані ефективність і безпечність різних топічних препаратів тербінафіну в лікуванні грибкових захворювань стоп незалежно від режиму терапії

Результати метааналізу

Це дослідження є першим метааналізом наявних даних про ефективність (показники клінічного і мікологічного вилікування) і безпечність (небажані явища) всіх топічних форм тербінафіну при грибкових захворюваннях стопи (ГЗС).

Міжнародний систематичний пошук літератури у 12 електронних базах даних (зокрема MEDLINE, EMBASE і Кокранівській) з використанням стратегії пошуку заданих змінних проведено в березні 2006 року. До метааналізу було включено лише рандомізовані контрольовані дослідження, в яких тербінафін застосовували для топічного лікування ГЗС порівняно з плацебо або активною контрольною терапією. Охоплено дослідження всіх топічних препаратів тербінафіну, частоти їх застосування і тривалості лікування.

Зі 100 ідентифікованих статей, опублікованих з 1990 до 2006 року, 19 відповідали критеріям аналізу. У ці дослідження було залучено 2899 пацієнтів з клінічним і мікологічним діагнозом ГЗС (9 плацебо-контрольованих та 10 активно контрольованих).

Аналіз ефективності продемонстрував, що показник мікологічного вилікування був істотно вищим у випадках застосування тербінафіну порівняно з плацебо (відносний ризик (ВР) 3,17; $p < 0,001$). Істотних відмінностей в ефективності різних препаратів тербінафіну, тривалості лікування і частоті застосування не виявлено. Було отримано порівнювані результати щодо показника клінічного вилікування для тербінафіну і плацебо (ОР 2,75; $p < 0,001$). Порівняння ефективності тербінафіну та активного контрольного лікування продемонструвало несуттєві відмінності на користь тербінафіну за показниками мікологічного (ОР 1,03; $p = 0,423$) і клінічного вилікування (ОР 1,09; $p = 0,11$). Середня тривалість терапії також була меншою для тербінафіну (1 тиждень), ніж для активного контрольного лікування (2 тижні).

Аналіз плацебоконтрольованих досліджень не виявив істотних відмінностей щодо ризику розвитку небажаних явищ для тербінафіну порівняно з плацебо (ОР 1,34; $p = 0,34$). Також не було істотних відмінностей за розвитком небажаних явищ для тербінафіну і активного контрольного лікування (ОР 1,08; $p = 0,72$).

Тербінафін переноситься добре у вигляді всіх фармацевтичних форм. Крім того, він високоефективний при ГЗС незалежно від лікарської форми, тривалості й частоти застосування, враховуючи й одноразовий режим лікування, що з'явився недавно. Також тербінафін має перевагу над іншими протигрибковими препаратами за тривалістю терапії.

H.Chr. Korting, P. Kiencke, S. Nelles, R. Rychlik

Comparable Efficacy and Safety of Various Topical Formulations of Terbinafine in Tinea Pedis Irrespective of the Treatment Regimen: Results of a Meta-Analysis

The present study is the first meta-analytic evaluation of the available data on the efficacy (clinical and mycologic cure rates) and safety (adverse events) of all topical forms of terbinafine for the treatment of tinea pedis.

An international, systematic literature search of 12 electronic databases (including MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases) using a pre-specified search strategy was conducted in March 2006. This meta-analysis included only randomized controlled trials in which terbinafine had been used for topical treatment of tinea pedis in comparison with placebo or an active control. Studies of all available topical formulations of terbinafine, frequencies of application, and durations of treatment were included.

Of 100 identified articles published between 1990 and 2006, 19 met the criteria for analysis. These 19 studies involved 2899 patients with clinical and mycologic diagnoses of tinea pedis (nine placebo-controlled trials and ten active-controlled trials).

Efficacy analysis demonstrated that the mycologic cure rate was significantly superior with terbinafine compared with placebo (relative risk (RR) 3.17; $p < 0.001$). No significant differences in efficacy were found amongst different formulations of terbinafine, treatment durations, or frequencies of application. Comparable results were obtained with respect to clinical cure rate for terbinafine compared with placebo (RR 2.75; $p < 0.001$). Comparison of the efficacy of terbinafine versus active control indicated a non-significant difference in favor of terbinafine with regard to mycologic cure rate (RR 1.03; $p = 0.423$) and clinical cure rate (RR 1.09; $p = 0.11$). The median duration of treatment was also shorter with terbinafine (1 week) compared with active controls (2 weeks).

Analysis of the placebo-controlled studies showed that there was no significant difference in the risk of adverse events with terbinafine compared with placebo (RR 1.34; $p = 0.34$). Likewise, no significant differences in adverse events were found between terbinafine and active controls (RR 1.08; $p = 0.72$).

Terbinafine is very well tolerated in any topical pharmaceutical formulation and also has high efficacy as a cure for tinea pedis, irrespective of type of pharmaceutical formulation, treatment duration, and frequency of application, including the recently established one-shot regimen. In addition, terbinafine has an apparently unique advantage over other antifungal agents with respect to the required duration of treatment for tinea pedis. □