Сертаконазол у лікуванні поверхневих мікозів

Поверхневі мікози (ПМ) – група широко розповсюджених захворювань, спричинених паразитичними грибами, які уражають шкіру, нігті та слизові оболонки. До ПМ належать, зокрема, стригучий лишай, кандидоз, висівкоподібний лишай, чорний лишай тощо. Розповсюдженість ПМ у дорослій популяції становить близько 10%, у структурі інфікування грибами частка ПМ дорівнює 70-80%. ПМ є однією з найчастіших причин звернення до дерматолога. Для лікування ПМ використовуються різноманітні протигрибкові засоби. Утім, слід зазначити, що доступність безрецептурних препаратів, застосування нераціональних комбінацій (наприклад, з антибактеріальними засобами або кортикостероїдами) і неналежна терапія призводять до підвищення резистентності грибкових патогенів, а також асоціюються з високим ризиком рецидивів та ускладнень, у тому числі внаслідок системної дії кортикостероїдів. Усе це сприяло розробці нових протигрибкових засобів, таких як сертаконазол – імідазол нового покоління із широким спектром активності, покращеним профілем безпеки та високою ефективністю в лікуванні ПМ.

Сертаконазол є похідним імідазолу та бензотіофену із широким спектром дії стосовно патогенних грибів, деяких грампозитивних бактерій і найпростіших. Подвійна дія сертаконазолу забезпечується наявністю в структурі молекули двох активних компонентів. За фунгістатичний ефект відповідає азольне кільце, яке порушує синтез ергостеролу клітинної мембрани грибів. Фунгіцидна дія препарату зумовлена бензотіофеном, структурно схожим на триптофан. Завдяки високій ліпофільності бензотіофену сертаконазол тривалий проміжок часу (близько 72 год) утримується шкірою і не потрапляє в системну циркуляцію.

Механізм дії та фармакокінетика

Сертаконазолу нітрат пригнічує синтез ергостеролу шляхом інгібування цитохром-Р450-залежної 14-ланостеролдеметилази (Erg11p, CYP51), яка кодується геном *ERG11*. У результаті порушення синтезу ергостеролу клітинних мембран відбувається накопичення токсичних для гриба проміжних стеролів, збільшується проникність мембран, ріст гриба зупиняється. Інгібування 14-ланостеролдеметилази також блокує перехід дріжджів у міцелярні форми, що попереджує адгезію гриба до клітин макроорганізму – важливий етап розвитку інфекції. Сертаконазол безпосередньо зв'язується з ліпідами стеролів клітинних мембран гриба, збільшуючи проникність останніх, що спричиняє втрату внутрішньоклітинних компонентів, зокрема АТФ, із подальшою загибеллю грибкових клітин; зазначена властивість вважається унікальною для цієї молекули. Крім фунгістатичної та фунгіцидної дії, сертаконазол забезпечує протизапальний ефект (шляхом активації сигнального шляху p38-ЦОГ-2-PGE2) та протисвербіжний вплив (завдяки індукції простагландину D2, який гальмує вивільнення гістаміну). Ці додаткові властивості полегшують симптоми ПМ, значно зменшуючи активність запального процесу.

Системна абсорбція сертаконазолу після місцевого застосування є незначною, концентрації в крові та сечі не визначаються. Через 24 год після аплікації 72% застосованої дози зберігають активність у глибоких шарах епідермісу. Тривалий період напівжиття у шкірі (60 год) дозволяє застосовувати сертаконазол один раз на добу. Для місцевого використання наявні препарати сертаконазолу у вигляді крему 2% та овулів 300 мг для інтравагінального введення.

Протигрибкова й антибактеріальна активність

Сертаконазол демонструє високу фунгістатичну активність *in vitro* проти широкого спектра дерматофітів (*Trichophyton, Epidermophyton* і *Microsporum*), дріжджів (*Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia furfur*) і грибкових опортуністичних інфекцій (*Aspergillus spp.*, *Alternaria spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*). На відміну від інших протигрибкових препаратів сертаконазол чинить бактерицидну дію стосовно грампозитивних бактерій (стафілококів, стрептококів), *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis* та *Trichomonas vaginalis*. Значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) знаходяться в межах 0,35-5,04 мкг/л для дріжджів, 0,24-2 мкг/л для дерматофітів (фунгістатична дія); фунгіцидна дія спостерігається при МІК 0,5-16 мкг/л. Крім того, сертаконазол продемонстрував активність проти 21 ізоляту грампозитивних бактерій із МІК 0,88 мкг/мл. Carrillo-Munoz і співавт. (2003) дослідили активність сертоконазолу in vitro стосовно 309 клінічних ізолятів, що належали до 11 видів дерматофітів. Тестування проводили відповідно до рекомендацій Національного комітету з клініко-лабораторних стандартів (NCCLS) з деякими модифікаціями. Сертаконазол був активний проти всіх клінічно важливих дерматофітів із середньою МІК 0,21 мкг/мл (діапазон від 0,01 до 8 мкг/мл). $МІК_{50}$ та $МІК_{90}$ становили 0,25 та 1 мкг/мл відповідно. Найвищу активність сертаконазол показав проти *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* та *Microsporum canis* (МІК 0,08, 0,13, 0,13 та 0,19 мкг/мл відповідно). Найменш чутливим до сертаконазолу був *Microsporum audouinii* (МІК 0,59 мкг/мл).

Таким чином, резистентність значимих патогенів до сертаконазолу є мінімальною, оскільки всі МІК значно нижчі за концентрації, які досягаються при місцевому застосуванні, і нижчі порівняно з такими інших протигрибкових препаратів. Висока фунгіцидна активність сертаконазолу дозволяє знизити ризик рецидиву та досягти рівня ерадикації у 99% випадків уже через годину після експозиції.

Терапевтична ефективність

Дерматофітії

Дерматофітія, також відома як стригучий лишай, включає низку поверхневих грибкових інфекцій, спричинених дерматофітами (кератинофільними грибами), зокрема представниками родин *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton*.

Великим дослідженням дерматофітії стоп є робота американців Savin і Jorizzo (2006), які спостерігали 588 хворих: 383 з них були рандомізовані в групи терапії 2% кремом сертаконазолу або плацебо (основа крему) двічі на день протягом 4 тиж. Це багатоцентрове подвійне сліпе дослідження показало, що до кінця періоду спостереження мікологічного одужання досягли 70,3% пацієнтів в групі сертаконазолу і лише 36,7% учасників у групі порівняння ($p<0,001$). Достовірність різниці з групою плацебо була встановлена і при відстроченій клінічній оцінці (через 6 тиж). Автори дійшли висновку, що сертаконазол швидко усуває клінічні прояви дерматофітії, дозволяє досягти високих показників одужання і захищає шкіру стоп від реінфекції протягом 2 тиж після відміни препарату (Savin R., Jorizzo J., 2006).

Borelli і співавт. (2010) спланували відкрите порівняльне дослідження 2% крему і розчину сертаконазолу в лікуванні пацієнтів із дерматофітіями гладкої шкіри, міжпальцевою формою мікозу стоп і поверхневим кандидозом. Результати показали клінічну ефективність для 2% розчину в 90,6% випадків, для крему – у 88,9%. Автори дійшли висновку, що ефективність і безпека обох форм є зіставними.

У дослідженні Shivamurthy і співавт. (2014) порівнювали протигрибкову активність сертаконазолу 2% крему та клотримазолу 2% крему в 60 пацієнтів із дерматофітіями. Препарати застосовували двічі на день упродовж 3 тиж. Порівняння вихідних значень і показників після завершення терапії в обох групах свідчило про більш виражену позитивну динаміку показників еритеми, лущення і свербіння в групі сертаконазолу, а також про значне покращення таких параметрів, як край та розмір ураження. На думку авторів, це свідчить про більш високу протигрибкову та протизапальну активність сертаконазолу.

Перевагу крему сертаконазолу 2% над кремом міконазолу 2% було продемонстровано в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 250 хворих на дерматофії. Після 2 тиж лікування мікологічне одужання було досягнуто в 64% пацієнтів групи сертаконазолу та в 45% хворих групи міконазолу.

У подвійному сліпому порівняльному дослідженні Ghaninejad і співавт. (2009) спостерігали пацієнтів із дерматофітіями складок, гладкої шкіри та стоп. Ефективність у групах порівняння становила 73,2% для міконазолу і 82,6% для сертаконазолу без помітної різниці між різними локалізаціями ураження. У групі сертаконазолу клінічна ефективність була значно вищою на 15-й день лікування ($p<0,01$), а на 43-й день в усіх пацієнтів було зафіксовано мікологічне одужання. Крім того, в жодного учасника групи сертаконазолу захворювання не рецидивувало.

У дослідженні Chatterjee і співавт. (2016), у якому брали участь пацієнти з локалізованими дерматофітіями, після 4 тиж лікування клінічне одужання було досягнуто в 93 і 89% хворих, які отримували сертаконазол або тербінафін відповідно. Обидва препарати добре переносилися.

Van Esso і співавт. (1995) провели відкрите багатоцентрове дослідження за участю дітей віком 2-16 років із мікроспорією і руброфітією гладкої шкіри. Застосування 2% крему сертаконазолу (1 р/добу) забезпечило виліковування в 31% пацієнтів після 1 тиж, у 75% після 2 тиж та в 100% після 4 тиж терапії (рис. 1).

Рис. 1. Мікроспорія тулуба в дитини (*Microsporum canis*): до лікування та через тиждень лікування сертаконазолом

Кандидоз

На вульвовагінальний кандидоз (ВВК) страждають 75% жінок репродуктивного віку. У дослідженнях було встановлено, що сертаконазол у різних лікарських формах (крем, овулі) створює високі локальні концентрації у вагінальному секреті за мінімальної системної експозиції.

У дослідженні Lutsevich і співавт. (2008) 62 вагітних із ВВК рандомізували на дві групи для інтравагінального лікування сертаконазолом (супозиторій 300 мг однократно) або клотримазолом (таблетки 100 мг 1 р/добу протягом 7 днів). Через 7 днів після терапії сертаконазолом клінічне одужання з повною мікологічної санацією спостерігалося у 28 (93,4%) пацієнток, а після курсу клотримазолу – у 23 (71,9%) вагітних. Через 28 днів після лікування сертаконазолом одна (3,3%) пацієнтка залишалася носієм *Candida* без проявів

клінічної картини захворювання. Натомість у групі вагітних, які лікувалися клотримазолом, відсутність мікологічної санації спостерігалась у 7 (21,9%) пацієнток, і лише у 2 (6,3%) з них, що були носіями *Candida albicans*, – без клінічних проявів захворювання. Таким чином, показники клінічної ефективності при віддаленому спостереженні становили 100,0 і 84,4% у групах однократного інтравагінального застосування сертаконазолу та багатократного інтравагінального застосування клотримазолу відповідно. Мікологічне одужання через 28 днів у групі сертаконазолу відзначено в 96,7%, у групі клотримазолу – у 78,1% випадків. Автори дійшли висновку, що висока ефективність сертаконазолу при одноразовому режимі лікування, його добра переносимість і зручність у застосуванні дозволяють вважати цей препарат одним з перспективних в антифунгальній терапії гострого ВВК у жінок під час вагітності.

Quereux і співавт. (2000) спостерігали більш високі показники ефективності лікування ВВК у разі комбінованого застосування 2% крему сертаконазолу 1 р/добу протягом 7 днів з однократною дозою сертаконазолу у формі супозиторіїв 300 мг порівняно з використанням лише супозиторіїв.

Сертаконазол також є високоефективним у лікуванні кандидозу шкіри. Alomar і співавт. (1992) оцінювали ефективність і переносимість 2% крему сертаконазолу та 2% крему міконазолу в пацієнтів із кандидозом шкіри. Після 4 тиж лікування одужали 95,6 і 88% пацієнтів, які отримували сертаконазол або міконазол відповідно. У багатьох учасників групи сертаконазолу значне покращення відзначалося вже після 1 тиж лікування (рис. 2).

У низці досліджень також було продемонстровано ефективність сертаконазолу при кандидозному пелюшковому дерматиті; після 7-го застосування

Рис. 2. Інтертригінозний кандидоз (*C. albicans*): до лікування та через тиждень лікування сертаконазолом

препарату у формі 2% крему симптоми значно зменшувалися, клінічне та мікологічне одужання відзначалось у 89% випадків. Зауважимо, що сертаконазол у цьому дослідженні був ефективний не лише проти *C. albicans*, ізольованої у 88% випадків, а й стосовно *C. parapsilosis* (8%) і *C. glabrata*, відомих своєю підвищеною резистентністю до антимікотиків.

Себорейний дерматит

Сертаконазол у формі крему може застосовуватися при себорейному дерматиті (Elewski B.E., Cantrell W.C., 2011). У дослідженні Balighi і співавт. (2016) порівнювали сертаконазол 2% крем і гідрокортизон 1% крем у 60 хворих на себорейний дерматит. Препарати застосовувалися двічі на день протягом 4 тиж. Автори зазначають, що сертаконазол є настільки ефективним, як і топічні кортикостероїди, але на відміну від останніх не має несприятливих віддалених ефектів. Подібність результатів у групах терапії, ймовірно, зумовлена протизапальними властивостями сертаконазолу.

Багатонаціональна група Lotti і співавт. (2013) порівняла 2% креми сертаконазолу та кетоконазолу в лікуванні 132 хворих на себорейний дерматит. Після 4 тиж терапії симптоми захворювання значно зменшились у 83,3% пацієнтів групи сертаконазолу та в 53,3% хворих групи кетоконазолу. Подібні результати спостерігали Goldust і співавт. (2013) при порівнянні сертаконазолу 2% крему та кетоконазолу 1% крему. Після 28 днів найвищу задоволеність лікуванням відзначили 87,6 і 50% пацієнтів, які отримували сертаконазол або кетоконазол відповідно. В іншому дослідженні Goldust і співавт. (2013) за участю 60 пацієнтів із себорейним дерматитом сертаконазол 2% крем виявився значно ефективнішим за такролімус 0,03% крем.

Слід зазначити, що в дослідженнях, які продемонстрували ефективність сертаконазолу 2% крему в лікуванні себорейного дерматиту, брали участь пацієнти з ураженням тулуба або лицевої ділянки. При себорейному дерматиті волосистої частини голови доцільно застосовувати препарати у формі розчину або шампуню.

Інші патологічні стани

Сертаконазол 2% крем також продемонстрував ефективність у лікуванні висівкоподібного лишаю (ПМ, спричинений *Malassezia spp.*) (Nasarre J. et al., 1992), еритразми (поверхневого псевдомікозу внаслідок інфікування *Corynebacterium minutissimum*) (Carrillo-Munoz A.J. et al., 2005) та чорного мікозу (кератоміkозу долонь, зумовленого пліснявими грибами *Hortaea werneckii*) (Fierro-Arias L. et al., 2016). У пацієнтів з атопічним дерматитом сертаконазол чинить протисвербіжну дію (Stander S. et al., 2016).

Переносимість

Сертаконазол є препаратом з хорошою переносимістю у пацієнтів з дерматологічними та гінекологічними грибковими інфекціями. Частота небажаних ефектів, пов'язаних з його місцевим застосуванням, становить лише 0,5 на 100 тис. пролікованих пацієнтів. Сприятливий профіль безпеки сертаконазолу пояснюється низькою системною абсорбцією та тривалим збереженням високих локальних концентрацій. Рідкісні побічні реакції можуть включати еритему, ексудацію, кропив'янку, макулопапульозні висипання, свербіння, контактний дерматит, печіння, біль, гіпер- або гіпопігментацію в місці нанесення; ці небажані явища можуть спостерігатися при застосуванні будь-яких азольних похідних.

Висновки

Поверхневі грибкові інфекції шкіри, слизових оболонок, нігтів і волосся є дуже поширеними в людській популяції, причому захворюваність на цю патологію продовжує зростати. Нераціональне лікування та вільний доступ до протигрибкових препаратів сприяють підвищенню стійкості грибкових збудників. Сертаконазол – сучасний імідазол нового покоління, який добре проникає в шкіру з тривалим збереженням високих концентрацій, забезпечуючи фунгістатичний, фунгіцидний та антибактеріальний ефекти. Завдяки високій клінічній і мікологічній ефективності, сприятливому профілю безпеки, а також додатковим протизапальним і протисвербіжним властивостям сертаконазол можна вважати препаратом вибору в лікуванні ПМ і змішаних інфекцій у широкій популяції пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Moreno-Vazquez K., Ubbelohde-Henningsen T., Magallon-Zazueta L., Bonifaz A. Sertaconazol en micosis superficiales. Dermatol Rev Mex 2017; 61 (5): 386-397.

Переклав з іспан. ***Олексій Терещенко***