

П.Д. Кроули, Х.К. Галлагер, Ірландія

Клотримазол как фармацевтический препарат: прошлое, настоящее, будущее

Клотримазол – синтетический противогрибковый препарат с широким спектром действия, широко применяющийся в лечении инфекции *Candida albicans* и других микозов. Антимикотические свойства препарата были открыты в конце 1960-х годов. Клотримазол также применяется для облегчения симптомов трихомониаза, резистентного к метронидазолу (Cudmore et al., 2004), и обладает активностью в отношении некоторых грамотрицательных бактерий (Alsterholm et al., 2010).

Структурная и молекулярная формулы

Молекулярная формула клотримазола – $C_{22}H_{17}ClN_2$, молекулярный вес – 344,8 г/моль. Структурная формула клотримазола представлена на рисунке 1.

Особенности строения молекулы клотримазола

Клотримазол отличается своеобразной химической структурой (рис. 1). Его молекула содержит четыре ароматических кольца, связанных с тетраэдрическим (sp³-гидридизованным) атомом углерода, что обуславливает на последнем высокое стерическое препятствие. Одна из ароматических групп представляет собой имидазольное кольцо, которое опосредует реакции переноса электронов в биологических системах (Eaton, Wilkins, 1978; Eaton, Wilson, 1979). Остальные ароматические кольца составляют триметилфениловую систему – структуру, которая образует и стабилизирует радикальные промежуточные соединения (Hicks, 2007). Одно из этих колец является хлорозамещенным в позиции С2. Несмотря на то что клотримазол – ахиральная молекула, два его фениловых кольца являются энантиотропными: одно правовращающее, другое левовращающее. Энантиотропные особенности клотримазола могут проявляться при взаимодействии с хиральной молекулой (Eliel et al., 1994).

Вычислительное моделирование клотримазола показало возможность существования четырех стабильных конформационных изомеров, ни один из которых не имеет два ароматических кольца в одной и той же плоскости (Navas et al., 2004). В этом исследовании также было установлено, что предполагаемый компланарный конформационный изомер содержит очень большой запас энергии, что обуславливает экстремальную нестабильность вследствие взаимодействия между замещающими атомами в ортопозициях в ароматических кольцах. Авторы пришли к выводу, что клотримазол не обладает компланарными физическими свойствами (типичными для многих ксенобиотиков, действующих как лиганды для арилуглеводородного рецептора), а имеет пропеллероподобную структуру. Это предположение подтверждается рентгеновским дифракционным анализом кристаллической формы клотримазола (Song, Shin, 1998). Navas и соавт. (2004) вычислили молекулярный электростатический потенциал (МЭП) и дипольный момент клотримазола. Эти два параметра отражают распределение заряда и электростатический потенциал молекулы, поэтому они

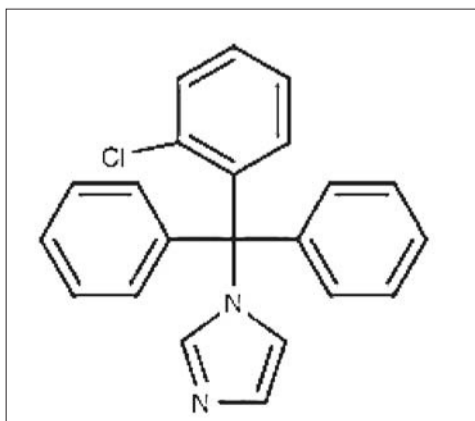


Рис. 1. Химическая структура клотримазола (1-[(2-хлорфенил) дифенилметил]-1H-имидазола)

используются для моделирования и объяснения взаимодействий между биологически активными химическими агентами и их биомолекулярными мишенями. Картирование МЭП показало, что клотримазол содержит периферическую, богатую электронами область, соответствующую незамещенному атому азота, и область с положительным электростатическим потенциалом, которая соответствует замещенному атому азота. Следовательно, клотримазол будет эффективно взаимодействовать с кислотными и электрофильными группами, присутствующими в биологических молекулах-мишенях, посредством незамещенного азота. Значения дипольного момента клотримазола являются типичными для молекул с высоким отношением содержанием гетероатомов, низкой симметрией и относительно большим размером. Для всех четырех конформационных изомеров клотримазола дипольное направление от имидазольного кольца (отрицательный конец) к атому хлора (положительный конец), при этом дипольный момент варьирует от 3,78 до 5,58 Д.

Терапевтический класс и фармацевтическое применение

Клотримазол относится к классу азолов – синтетических противогрибковых агентов. В свою очередь, азолы являются самым крупным классом антимикотических средств, используемых в клинической практике. В зависимости от химической структуры азолы разделяются на триазолы и имидазолы, клотримазол относится к последним. Клотримазол является препаратом выбора для топической терапии дерматофитозов стопы (tinea pedis, «стопа атлета»), паховых и подмышечных областей (tinea cruris), поверхностных излиятий (tinea corporis), вызываемых изолятами *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* и *C. albicans* (Gelone, O'Donnell, 2006). Кроме того, клотримазол широко применяется для топической терапии вульвовагинального и орофарингеального кандидоза.

Краткий обзор противогрибковой активности

Все азольные антимикотические препараты, в том числе клотримазол, вмешиваются в биосинтез эргостерина – главного компонента цитоплазматической мембраны грибов, а именно – ингибируют цитохром Р450 (СУР)-зависимое деметилирование 14 α -ланостерина в микросомах (Hitchcock et al., 1990) (рис. 2). В результате недостаток эргостерина и его замещение aberrантным стеринном – 14 α -метилстеринном – нарушает нормальную проницаемость и текучесть клеточной мембраны. Последующие эффекты включают снижение активности мембранных ферментов, в том числе принимающих участие в синтезе клеточной стенки, уменьшение плотности клеточной стенки и выход содержимого клетки за ее пределы. Кроме того, поскольку эргостерин непосредственно стимулирует рост грибковых клеток, действуя наподобие гормона, быстрая инициация вышеуказанных событий приводит к дозо- и времязависимому подавлению роста грибов. В целом клотримазол считается фунгистатическим препаратом, однако при использовании в более высоких концентрациях

проявляет фунгицидные свойства. Клотримазол также оказывает антибактериальное действие.

Селективность азольных препаратов в отношении грибковых клеток *in vivo* отражает их более высокую аффинность к ферментам СУР грибов по сравнению с ферментами СУР млекопитающих. В частности, эти препараты воздействуют на фермент Р450-Erg11p (Сур51p), обладающий монооксигеназной активностью и катализирующий отщепление 14 α -метильной группы ланостерина и/или эбурикола у грибов. На сегодня кристаллическая структура Сур51p описана только для *Mycobacterium tuberculosis* (Podust et al., 2001). При изучении кристаллической структуры этого фермента на нем были обнаружены распознающие субстрат сайты, предположительно отвечающие за активность азольных антимикотических препаратов. Белки Сур41p содержат железо-порфириновую группу, расположенную в их активном сайте, и именно в этом сайте азолы связываются с атомом железа через атом азота (N-3 или N-4) имидазольного (N-3) или триазольного (N-4) кольца. Другая часть азольного кольца связывается с апопротеином, и это взаимодействие зависит от структуры препарата. Строение активного сайта существенно различается у разных видов грибов, а также среди многих ферментов Р450 у млекопитающих (Marichal et al., 1990). Используя эти различия, можно создавать препараты с улучшенной эффективностью в отношении конкретного штамма гриба.

Как уже указывалось, главным механизмом, отвечающим за противогрибковое действие клотримазола, является ингибирование СУР, однако препарат обладает и другими разнообразными фармакологическими свойствами. Последние включают ингибирование Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума (Bartolommei et al., 2006), истощение внутриклеточных запасов кальция (Jan et al., 2000), блокирование кальцийзависимых калиевых каналов и вольтажзависимых кальциевых каналов (Rittenhouse et al., 1997; Wu et al., 1999; Shah et al., 2001; Tian et al., 2006). Предполагается, что влияние клотримазола

на эти мишени вызывает биологические эффекты, не зависящие от противогрибкового действия. Например, клотримазол ингибирует пролиферацию различных линий нормальных и раковых клеток *in vitro* (Benzaquen et al., 1995), снижает экспрессию молекул адгезии, вызываемую TNF (Thara et al., 2009), проявляет нейропротекторные эффекты и модулирует цитотоксичность катионов некоторых металлов (Oyama et al., 2006). В настоящее время исследуется терапевтический потенциал клотримазола при серповидноклеточной анемии, поскольку его метаболит ICA 17043, блокируя кальциевые каналы Гардо, уменьшает дегидратацию эритроцитов (Brugnara et al., 1996; Brugnara, De Franceschi, 2006; Gbotosho et al., 2013). Клотримазол также проявляет антималярийную активность *in vitro* (Tiffert et al., 2000), предположительно за счет ингибирования гемопероксидазы и как следствие – индукции окислительного стресса у паразитов (Triverdi et al., 2005).

Лекарственные формы, дозы и схемы терапии

В Европейском союзе клотримазол доступен в формах: крема для топического применения, пессариев и вагинальных таблеток. Существуют комбинированные препараты клотримазола со стероидами гидрокортизоном или бетаметазоном (Sweetman, 2007). В качестве вспомогательных веществ препараты клотримазола обычно включают бензиловый и цетостеариловый спирт, среднецепочечные триглицериды и тристеарет-4-фосфат.

Монопрепараты клотримазола, как правило, продаются без рецепта, в то время как комбинированные средства часто являются рецептурными. При лечении вульвовагинального кандидоза применяются пессарии клотримазола 100, 200 или 500 мг, которые назначаются ежедневно в течение 6, 3 или 1 дня соответственно. Такие же дозы можно получить при использовании 1%, 2% или 10% вагинального крема. В соответствии с Фармакопеей США препараты клотримазола для вагинальных форм должны содержать не менее 90% и не более 110% действующего вещества от заявленного.

Побочные эффекты, взаимодействия и противопоказания

Топические формы клотримазола доступны в виде безрецептурных препаратов и считаются достаточно безопасными и не имеющими серьезных побочных эффектов. Тем не менее в литературе описаны отдельные случаи развития контактного аллергического дерматита при использовании крема клотримазола, не связанного с аллергией на вспомогательные вещества (Kalb, Grossman, 1985). Интравагинальный клотримазол, назначаемый в форме

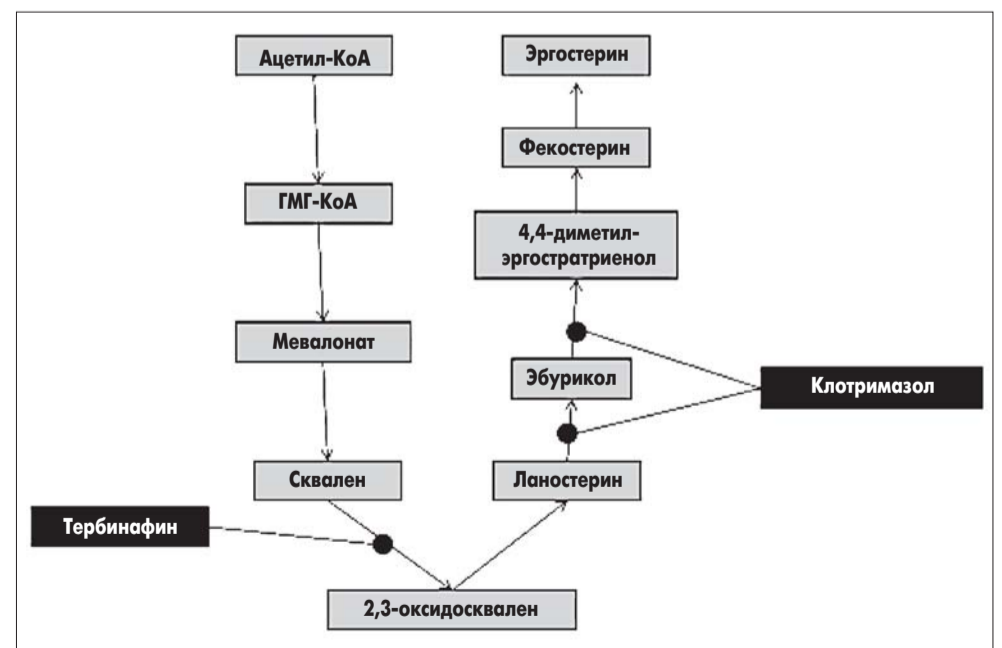


Рис. 2. Эргостерин – жизненно необходимый компонент грибковых плазматических мембран, выполняющий такую же функцию, как холестерин в клеточных мембранах животных. Клотримазол воздействует на фермент ланостерин-14 α -деметилазу, отвечающую за превращение ланостерина в 4,4-диметилэргостриенол, – общую мишень для всех азольных препаратов. Другие противогрибковые препараты, такие как тербинафин, воздействуют на скваленэпоксидазу

пессариев, может повреждать латексные контрацептивы (презервативы), что обуславливает необходимость принятия дополнительных мер контрацепции на период лечения.

Вследствие очень низкой системной абсорбции значимые лекарственные взаимодействия при лечении клотримазолом не наблюдаются. Препарат может безопасно применяться с алкоголем и не влияет на способность управлять автомобилем. На сегодня нет данных, которые бы свидетельствовали о негативном воздействии клотримазола на плод в период беременности. Пессарии не рекомендуется использовать у детей, хотя сам препарат не несет каких-либо специфических рисков в этой возрастной популяции. Клотримазол можно безопасно назначать пациентам пожилого возраста и женщинам, кормящим грудью.

Токсичность для окружающей среды

Перед тем как выйти на рынок, фармацевтические препараты всесторонне исследуются в отношении токсичности у человека. В то же время их воздействие на экологию практически не изучается. Некоторые типы химических веществ длительно персистируют в окружающей среде благодаря способности к биоаккумуляции в различных видах животных и растений. Особенно высокому риску подвергается водная флора и фауна, на которые воздействуют бытовые и промышленные сточные воды. Химические вещества, которые влияют на ключевые ферментные пути, эволюционно сохранившиеся у разных видов (например, цитохром P450), могут приводить к значимым экотоксикологическим эффектам. После всесторонней оценки экологической безопасности клотримазола был сделан вывод, что этот препарат не несет существенных рисков для морской флоры и фауны (OSPAR Commission, 2005). Несмотря на это, в некоторых более поздних исследованиях были получены указания на то, что клотримазол в низких концентрациях может влиять на морские водоросли (Porsbring et al., 2009).

Выводы и перспективы

За последние десятилетия распространенность инвазивных грибковых инфекций увеличилась, и сегодня они являются значимой причиной заболеваемости и смертности, особенно у иммуносупрессированных лиц (Malani, Kaufmann, 2007). Одна из причин этой неблагоприятной тенденции заключается в значительном росте популяции пациентов с глубокой иммуносупрессией, отражающем успехи в других областях медицины – трансплантологии, лечении ВИЧ-инфекции и злокачественных новообразований.

Между тем, продолжают активные исследования клотримазола как фармацевтического препарата, касающиеся новых показаний и новых лекарственных форм. Структура на основе клотримазола используется как фармакофор для разработки и синтеза инновационных противомаларийных препаратов, недорогих и легких в производстве (Gemma et al., 2007, 2008). Комплексы клотримазола с палладием, проявляющие улучшенную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток по сравнению с клотримазолом в виде монопрепарата, исследуются в качестве инновационных антинеопластических средств (Navarro et al., 2006). Противоопухолевыми свойствами также обладают комплексы клотримазола с другими металлами, такими как рутений и платина (Navarro et al., 2009; Robles-Escajeda et al., 2013). Клотримазол и его метаболиты используются в качестве ведущих соединений в разработке новых препаратов для лечения серповидноклеточной анемии (Brugnara et al., 1996; Brugnara, De Franceschi, 2006; Gbotosho et al., 2013).

Новыми перспективными лекарственными формами клотримазола являются буккальная биоадгезивная пленка, ингибирующая оральный кандидоз на протяжении

6 ч (Singh et al., 2008), и термочувствительный вагинальный гель, образованный путем комплексования клотримазола с бета-циклодекстрином, который характеризуется замедленным высвобождением клотримазола по сравнению со стандартными препаратами (Bilensoy et al., 2006). Эффективность формы с замедленным высвобождением может превышать таковую традиционных систем доставки (вагинальных кремов, пессариев и таблеток), которые отличаются непродолжительным временем экспозиции клотримазола в очаге инфекции (Vanic, Skalko-Basnet, 2013). Нанокapsулы RS 100 в лечении инфекции *C. albicans* и *C. glabrata* обеспечивали более высокую эффективность по сравнению с обычным клотримазолом (Santos et al., 2014). Учитывая объем современного рынка вульвовагинальных препаратов клотримазола,

инновационные лекарственные формы, демонстрирующие преимущества над традиционными, могут привлечь большие финансовые потоки. Согласно предварительным данным, специальная лекарственная форма на основе нановолокон для перорального применения также характеризуется улучшенной эффективностью и сниженной токсичностью по сравнению с применяющимися сегодня таблетками-леденцами и порошками (Tonglairoum et al., 2014).

Таким образом, клотримазол является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом с уникальными химическими свойствами, который широко применяется в лечении кожных, вульвовагинальных и орофарингеальных грибковых инфекций. Под различными торговыми наименованиями клотримазол

в разнообразных лекарственных формах присутствует на рынке большинства развитых стран мира. В обозримом будущем клотримазол будет все так же широко использоваться в повседневной клинической практике. Текущие исследования клотримазола как фармацевтического агента направлены на разработку новых показаний для назначения, создание на его основе инновационных препаратов и оптимизацию лекарственных форм с целью улучшения доставки действующего вещества.

Печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future // J. Appl. Microbiol. – 2014 Sep. – Vol. 117 (3). – P. 611-617.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

- Використовується для санації родових шляхів⁽²⁾
- Рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я⁽³⁾
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі⁽⁴⁾



(1) 2011 European (ECDC/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jørgen Skov Jensen

(2) Інструкція до медичного застосування препарату Канестен, затверджена наказом МОЗУ №254 від 29.03.2013.

(3) World Health Organization. Guidelines for the management of the sexually transmitted infections. www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/en/Accessed 9 April 2013

(4) Phyllis R. Sawyer, R.N., Brogden, R.M., Pinder, T.M., Speight and C.S. Avery - Clotrimazole: A Review of its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy. - Drugs 9: 424-447 (1975)

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

