

## Применение сертаконазола в амбулаторной практике

В лечении микотической инфекции значительные трудности могут быть связаны с ее устойчивостью к лекарственным средствам [1-16]. Под устойчивостью к противогрибковому препарату принято понимать неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Показателем устойчивости является повышенная минимальная подавляющая концентрация (МПК) для данного штамма. При определении устойчивости доказательны только те повышенные результаты определения МПК, которые сочетаются с отсутствием эффекта от лечения. Рассматривают как исходную устойчивость, проявившуюся с начала воздействия препарата, так и приобретенную, развившуюся во время лечения [10-13].

Исходная устойчивость является либо видовой характеристикой, либо встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Известна устойчивость дерматофитов к амфотерицину В, *Mucorales* – к азолам. Наиболее частыми причинами исходной устойчивости служат отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживаемость гриба под действием препарата.

Приобретенная устойчивость развивается во время терапии у штаммов, изначально чувствительных к применяемому препарату. Причина приобретенной устойчивости заключается в мутации грибов, приводящей к появлению и отбору устойчивых штаммов.

Одна из проблем заключается в том, что резистентность может развиваться сразу к нескольким противогрибковым соединениям – так называемая перекрестная резистентность. Например, выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу и флуконазолу. Получены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу [10-13, 15].

Определенную роль в формировании устойчивости играют нарушения доставки и выведения препарата из клетки.

Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков, с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам. По результатам проведенных исследований

оказывается, что активность переносчиков коррелирует с перекрестной устойчивостью к разным азолам, а также к аллиламинам и морфолинам.

Одним из механизмов устойчивости является изменение мишени – ферментов биосинтетической цепи эргостерина. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций. Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостерин-деметилазы, фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами и тем самым – к развитию устойчивости.

Неблагоприятные метаболические последствия, обусловленные действием антимикотика, запускают такой адаптационный механизм, как повышенное образование фермента-мишени. Причинами этого могут быть повышенная экспрессия и амплификация соответствующих генов. Другим адаптационным механизмом являются мутации генов и изменения ферментов эргостериновой цепи, не служащих мишенями для препаратов-ингибиторов [12]. Токсическое действие промежуточных продуктов эргостерина может зависеть от работы следующих после нарушенного звеньев цепи, в частности конечных звеньев. Мутации генов ERG2 и ERG3 сопровождаются развитием устойчивости.

В исследованиях *in vitro* было показано, что между некоторыми антимикотическими

препаратами существует синергизм, позволяющий преодолеть проблему перекрестной резистентности.

Исследователи Ferrer Group Research Centre (Испания) разработали вещество, содержащее два синергичных класса в одной молекуле – 1-(2-арил-2-замещенную-этил)-азоловую группу и бензотиофеновую группу. Бензотиофеновая группа химически похожа на триптофан, она встраивается в мембрану гриба вместо молекул триптофана, повышает ее проницаемость и перфорирует ее, за счет чего оказывает фунгицидное действие. Бензотиофен является высоколипофильным фрагментом, что значительно повышает проникновение препарата в кожу и ее придатки и придает новые свойства всему соединению. Более тонкие механизмы действия бензотиофена изучены недостаточно, однако показано, что использование двойной молекулы сертаконазола во многих случаях позволяет преодолеть проблему перекрестной резистентности [7].

На основе этого вещества был создан сертаконазол под торговым названием Залаин® – двойной противогрибковый препарат, производное бензотиофена и имидазола, оказывающий как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах. Залаин® обладает двойным механизмом действия, что обусловлено наличием в его структуре как традиционного имидазольного кольца, так и нового соединения – бензотиофена. Азоловая структура



Рис. 1. Рубромикоз гладкой кожи. Очаг поражения до лечения



Рис. 2. Рубромикоз гладкой кожи. Очаг поражения после лечения кремом Залаин®

препятствует синтезу эргостерина, одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки (фунгистатическое действие), а бензотиофен провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что приводит к ее гибели (фунгицидное действие). Показано также, что сертаконазол блокирует диморфную трансформацию грибов. Благодаря высокой липофильности бензотиофен глубоко проникает в кожу. Сертаконазол обладает широким спектром действия. Препарат активен в отношении дрожжевых грибов дерматофитов, филаментных грибов-оппортунистов, грамположительных (стафилококки и стрептококки).

Выраженное фунгицидное действие обеспечивает минимальный риск развития рецидивов. Высокая липофильность препарата усиливает местное противогрибковое

# Залаин

сертаконазолу нітрат

ПРОТИГРИБКОВИЙ ЗАСІБ  
ДЛЯ МІСЦЕВОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ



1 туба містить  
0,4 г сертаконазолу нітрату

- \* Висока фунгіцидна активність
- \* Ефективний щодо патогенних дріжджових грибів, дерматофітів та гр.+ штамів, які причиняють інфекційні захворювання шкіри та слизових оболонок
- \* Використовувати 1–2 рази на день\*

\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.  
Склад: діюча речовина: сертаконазолу нітрат. Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для місцевого застосування. Код АТХD01A C14. Побічні реакції. Місцево може з'явитися контактний дерматит (сухість шкіри, печіння, свербіж, кропив'янка). Можливі реакції гіперчутливості, місцеві швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припинити застосування препарату та ін. Р.П. №UA/1849/01/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.  
Виробник. Феррер Інтернаціональ, С.А. Іспанія/Ferrer International, S.A. Spain. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина/EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Контакти представника виробника в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





Рис. 3. Очаги поражения при микроспории гладкой кожи до лечения



Рис. 4. Очаги поражения при микроспории гладкой кожи после лечения кремом Залаин®

действие за счет повышения проникновения в кожу и ее придатки. Сертаконазол длительно сохраняет активность. Препарат оказывает противовоспалительное действие.

Сертаконазол не вызывает реакций фотосенсибилизации, не оказывает системного действия, его можно применять длительно без негативных последствий для организма [8]. Показана эффективность препарата при типичной форме поверхностной микроспории гладкой кожи [1, 8].

С другой стороны, ранее были получены данные о противовоспалительном и антибактериальном [3, 7-9, 16], противозудном [17] действии сертаконазола.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности сертаконазола в амбулаторной практике.

#### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 53 пациента в возрасте от 14 до 53 лет, из них 32 – женского пола, 21 – мужского. У 39 пациентов был диагностирован рубромикоз гладкой кожи, у 14 – микроспория гладкой кожи. Диагноз микоза во всех случаях был подтвержден микроскопически и культурально.

Критериями включения в исследование были: микотические поражения гладкой кожи, обусловленные *Trichophyton rubrum* либо *Microsporum canis*.

Критерии исключения:

- поражение ногтевых пластин;
- поражение волосистой части головы;
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Крем Залаин® наносили на очаги поражения 2 р/сут в течение 6 нед. Рассчитывали критерий общей терапевтической эффективности. Его определяли как сумму выздоровевших пациентов и пациентов со значительным улучшением. Если этот показатель превышает 80%, терапия считается эффективной [2].

Результаты терапии кремом Залаин® сравнивали с результатами, полученными в группе пациентов, использовавших 1% крем клотримазол. Группа состояла из 12 пациентов в возрасте от 15 до 52 лет (6 женщин и 6 мужчин). У 7 пациентов был диагностирован рубромикоз гладкой кожи, у 5 – микроспория гладкой кожи. Диагноз микоза во всех случаях был подтвержден микроскопически и культурально. Крем клотримазол наносили на очаги поражения 2 р/сут в течение 6 нед.

#### Результаты и обсуждение

Лечение все пациенты переносили хорошо. В первый день применения крема Залаин® у 4 пациентов было отмечено усиление эритемы и зуда, которые разрешились без каких-либо дополнительных назначений к концу 3-го дня терапии. Через 6 нед у всех пациентов (общий терапевтический эффект 100%) было отмечено полное клиническое и лабораторное разрешение.

Приводим 2 клинических примера. На рисунке 1 представлен очаг поражения у пациентки К. до лечения; на рисунке 2 – тот же очаг после лечения кремом Залаин®.

На рисунке 3 представлены очаги поражения у пациента М. с микроспорией гладкой кожи до лечения, на рисунке 4 – очаги поражения у того же пациента после лечения кремом Залаин®.

Последующее наблюдение в течение 3 мес показало отсутствие рецидивов заболевания в обоих случаях. В группе сравнения переносимость лечения была хорошей, в первый день лечения обострения ни у одного пациента не возникло.

Через 6 нед отмечено некоторое улучшение состояния в виде уменьшения эритемы, инфильтрации, шелушения. Полного выздоровления или значительного улучшения ни в одном случае не отмечено, то есть общий терапевтический эффект отсутствовал. В последующем для достижения результата потребовалось назначение дополнительной терапии.

Какого-либо негативного воздействия на показатели крови, мочи в результате терапии ни в первой, ни во второй группе не отмечено. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и безопасности терапии рубромикоза гладкой кожи и микроспории гладкой кожи кремом Залаин®. В 4 наблюдениях в начале применения крема отмечено небольшое усиление эритемы, зуда, что вполне допустимо при использовании антимикотической терапии. Результаты терапии кремом Залаин® превосходили результаты, полученные при применении клотримазола. Данные настоящего исследования подтвердили высокий общий терапевтический эффект, ранее отмеченный при использовании крема Залаин® [1, 3].

#### Выводы

Данные, представленные в литературе, а также собственные наблюдения позволяют рекомендовать применение крема Залаин® при рубромикозе гладкой кожи и микроспории гладкой кожи.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Русский медицинский журнал. 2018. № 8. (II).



## ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

### НОВОСТИ FDA

#### FDA одобрило пероральный препарат для лечения рассеянного склероза

29 марта Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило к применению препарат Мавенклад (кладрибин) в таблетках для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) у взрослых, в том числе с ремиттирующе-рецидивирующим и вторично-прогрессирующим РС. Препарат Мавенклад не рекомендован при клиническом дебюте заболевания. В соответствии с профилем безопасности препарат Мавенклад показан пациентам, у которых отсутствует адекватный ответ на альтернативную терапию РС либо имеет место непереносимость таковой.

Билли Данн, директор отделения неврологических продуктов Центра по оценке и исследованию лекарственных средств FDA, заявил: «Мы продолжаем поддерживать разработку безопасной и эффективной терапии для пациентов с РС. Новый препарат Мавенклад будет дополнительной опцией для тех, кто безрезультатно проходил другую терапию».

РС – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, в результате которого блокируются связи между мозгом и другими частями тела. РС часто является причиной неврологической нетрудоспособности взрослых, преимущественно в возрасте 20-40 лет. При этом РС чаще поражает женщин, чем мужчин.

В большинстве случаев РС начинается как ремиттирующе-рецидивирующий, когда эпизоды обострения сменяются ремиссией. Последняя может быть неполной (сохраняется остаточная нетрудоспособность). У многих больных РС отмечается стойкая утрата трудоспособности, со временем состояние ухудшается. При вторично-прогрессирующем РС болезнь усугубляется независимо от наличия/отсутствия приступов. Первые несколько лет многие пациенты с РС продолжают страдать от обострений, данная фаза называется активной; при ней также показаны препараты, одобренные для лечения рецидивирующих форм РС.

Эффективность препарата Мавенклад оценивалась в клиническом исследовании с участием 1326 пациентов с рецидивирующим РС, у которых отмечался как минимум 1 рецидив за последние 12 мес. По сравнению с плацебо Мавенклад значительно снизил число рецидивов, а также степень прогрессирования нетрудоспособности.

Препарат не должен использоваться у пациентов со злокачественными новообразованиями. При предшествующей онкопатологии или повышенном риске таковой необходимо оценить преимущества и риски терапии Мавенкладом. Препарат не следует применять беременным, а также женщинам и мужчинам репродуктивного возраста, которые не планируют использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 6 мес после курса терапии, из-за потенциального вреда для плода.

Препарат приводит к снижению количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови, может вызывать повреждение печени, а также угнетение костного мозга, поэтому рекомендуется выполнять общий анализ крови пациента до, во время и после терапии. Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщают пациенты, получающие Мавенклад в клинических испытаниях, включают инфекции верхних дыхательных путей, головную боль и снижение количества лимфоцитов.

Одобрение терапии препаратом Мавенклад получила фармацевтическая компания Segro Inc. Официальный адрес FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Подготовила **Ольга Татаренко**

## АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція з міжнародною участю

### Українська школа ендокринології

30-31 травня, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет (пр-т Науки, 4Б).

#### Тематика заходу

- Сучасні уявлення щодо механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень, новітні технології діагностики, терапії та реабілітації
- Проблеми коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією
- Наукові підходи до організації ендокринологічної допомоги на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я

#### Оргкомітет

61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10,

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Тел.: +380 (57) 700-45-39, +380 (57) 700-45-42; тел./факс: +380 (57) 700-45-38

Козаков Олександр Вікторович, тел.: +380 (67) 571-86-00

Зубко Михайло Іванович (розміщення в готелях), тел.: +380 (67) 919-01-27

E-mail: [org@iper.com.ua](mailto:org@iper.com.ua)