



Mejor fámaco 1993

EUROPEAN
PHARMACOPOEIA
1st Spanish Medication



ЗАЛАЇН

Сертаконазол



1 туба (20 г) містить
0,4 г сертаконазолу нітрату**

ЛІКУЙ ГРИБОК СУЧАСНО

Показання. Для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами і дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомікоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомікоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай. **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять 1 або 2 рази на день тонким шаром на уражені ділянки шкіри, намагаючись захопити приблизно 1 см здорової шкіри. Рекомендована тривалість лікування — 4 тижні (для запобігання рецидиву, але в більшості випадків клінічне загоєння відбувається раніше — між 2 та 4 тижнями). **Побічні реакції.** Місцево може з'явитися контактний дерматит. Можливі місцеві, швидкоминучі еритематозні реакції, які не потребують припиняти застосування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. **Р.П.** №UA/1849/01/01. **Умови відпуску.** Без рецепта. **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Сертаконазол – сучасний протигрибковий засіб для лікування поверхневих мікозів

Грибкові інфекції шкіри, волосся, нігтів і слизових оболонок є одними з найпоширеніших захворювань людини. Основні етіологічні агенти – дерматофіти (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporium spp.*) і дріжджові гриби роду *Candida* [1]. Сертаконазол нітрат – місцевий протигрибковий засіб широкого спектра дії, верхівка еволюції класу азолів. Сертаконазол ліцензований європейськими, азійськими, південноамериканськими, близькосхідними та африканськими агенціями з лікарських засобів для лікування поверхневих дерматомикозів, як-от дерматофітія стоп (*tinea pedis*), кистей, тулуба, паху, а також поверхневих інфекцій, зумовлених грибами *Candida* та *Malassezia*. У США сертаконазол для місцевого застосування схвалено для лікування *tinea pedis* [2].

В Україні сертаконазол виробництва фармацевтичної компанії «ЕГІС» (Угорщина) представлений лікарськими засобами Залаїн крем 2% і Залаїн Овулі (песарії по 0,3 г). Крем Залаїн показаний для місцевого лікування грибкової шкірної інфекції, спричиненої дерматофітами, дріжджовими грибами: епідермофітія стоп, пахова епідермофітія, дерматомикоз гладенької шкіри, трихофітія ділянки бороди та вусів, дерматомикоз кистей, кандидоз, висівкоподібний лишай [3]. Залаїн Овулі показаний для місцевого лікування вагінального кандидозу [4].

Особливості молекули та механізми дії

Вдосконалення в імідазольному кільці сертаконазолу нітрату покращили його протигрибкову активність проти *Aspergillus*, *Candida*, дерматофітів і грамположитивних коків порівняно з іншими представниками класу азолів [5, 6]. Наявність у молекулі бензотіофенового радикала пояснює високу ліпофільність і проникність сертаконазолу до рогового шару шкіри. Водночас системна абсорбція відсутня [2].

Сертаконазол пригнічує біосинтез ергостеролу – основного біорегулятора плинності та цілісності клітинної мембрани грибів [2, 7]. Крім того, сертаконазол зв'язується безпосередньо з нестериновими ліпідами в мембрані, збільшуючи її проникність та спричиняючи витік внутрішньоклітинних компонентів, зокрема АТФ, а також ушкодження цитоскелета, лізис клітинних органел. Завдяки подвійному механізму дії відбувається ефективна ерадикація патогенних грибів і зменшується ймовірність розвитку резистентності [8].

Спектр активності

Сертаконазол ефективний щодо патогенних дріжджових грибів (*Candida albicans*, *Candida spp.*, *Malassezia furfur*), дерматофітів (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporium spp.*), а також деяких бактеріальних патогенів і найпростіших [3]. В експериментах *in vitro* з використанням клінічних ізолятів патогенних грибів *Candida* сертаконазол виявив низькі значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) і мінімальної фунгіцидної концентрації, що в поєднанні зі стрімкими кривими «час – знищення» пояснює високу клінічну ефективність при кандидозах шкіри та слизових оболонок [2]. У порівняльних випробуваннях *in vitro* за фунгіцидним ефектом проти *Candida* азоли були ранжовані так: сертаконазол > міконазол > клотримазол > кетоконазол [9, 10]. Сертаконазол також є активнішим проти інших патогенних грибів, ніж похідні імідазолу, з якими його порівнювали [10]. Біфоназол, клотримазол або кетоконазол виявляли лише фунгістатичну активність у зрістаних концентраціях та за однакової з сертаконазолом експозиції [10, 11].

Особливий інтерес зумовлює те, що сертаконазол також має активність *in vitro* проти *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* [2]. Ці мікроорганізми часто залучені до мікст-інфекцій шкіри та слизових оболонок. Сертаконазол активний щодо грамположитивних бактерій при меншій МІК (0,88 мкг/мл), ніж у міконазолу (0,97 мкг/мл) і клотримазолу (1,44 мкг/мл). Натомість сертаконазол не пригнічує лактобактерій та інших представників здорової мікробіоти організму людини [12].

Проникність до шкіри

Поглинання шкірою після місцевого застосування сертаконазолу в формі 2% крему змінювалося від 5 до 9,2% через 1 год, до 50% – через 4 год, а через 24 год в епідермісі виявляли 71% діючої речовини [13, 14]. Сертаконазол утримується в шкірі протягом тривалого періоду часу; період напіввиведення становить 60 год [12, 14]. Такі показники поглинання та утримування забезпечують високу клінічну

відповідь навіть при застосуванні крему 1 р/день [2, 11]. Концентрації, які створює сертаконазол у шкірі, є набагато вищими, ніж МІК, необхідні для пригнічення росту патогенних грибів, що забезпечує успішне мікологічне вилікування більшості поверхневих мікозів. Наприклад, нетривалий курс лікування сертаконазолом протягом 4 тижнів створював співвідношення $C_{max}/MİK > 1000$ проти грибів *Candida* [2].

Водночас через особливості молекули неможливо досягти високих концентрацій сертаконазолу в нижніх шарах шкіри, що дозволяє уникнути потенційного ризику системної абсорбції [2].

Протизапальний ефект

Сертаконазол чинить протизапальний ефект після місцевого застосування на шкірі та слизових оболонках. У його основі, як демонструють експериментальні дослідження, лежить здатність зменшувати вивільнення цитокінів з активованих лімфоцитів і кератиноцитів [16]. Протисвербіжна активність сертаконазолу опосередковується індукцією синтезу простагландину D_2 , який має протисвербіжну дію, пригнічуючи вивільнення гістаміну [2]. На тваринних моделях з індукованим контактним дерматитом сертаконазол пригнічував контактну гіперчутливість [16]. Протизапальні властивості додають цінності протигрибковому ефекту цього препарату, сприяючи підвищенню задоволеності пацієнтів лікуванням шкірних грибкових інфекцій. Протизапальний ефект допомагає полегшити неприємні симптоми, як-от набряк і свербіж, пов'язані з кандидозним вульвовагінітом та шкірними грибковими інфекціями. Сертаконазол також зменшує виразність еритеми, десквамації та утворення пустул [2].

Безпека

Лікування сертаконазолом зазвичай добре переноситься пацієнтами з мікозами шкіри та слизових оболонок. Частота побічних ефектів не відрізнялася від такої у хворих, котрі отримували плацебо-носії. Описаними побічними ефектами, пов'язаними з місцевим застосуванням сертаконазолу на шкірі, були контактний дерматит, сухість або печіння шкіри, реакція в місці нанесення, екзема, свербіж, чутливість шкіри [2]. У здорових добровольців після місцевого застосування крему сертаконазолу чи вагінальних супозиторіїв не знайдено доказів сенсibiliзуючої дії та спричинення контактного дерматиту [17]. Лише 1,1% пацієнтів, котрі брали участь у порівняльному дослідженні крему та розчину сертаконазолу, повідомили про побічні явища, які вважалися, ймовірно, пов'язаними з досліджуваним препаратом [18]. Для сертаконазолу також не є властивими реакції фоточутливості, а також шкідливий вплив побічних продуктів розпаду, спричинений прямим сонячним світлом [19].

Клінічна ефективність сертаконазолу в лікуванні шкірного кандидозу

Клінічну ефективність лікування кандидозу шкіри сертаконазолом добре демонструють результати дослідження Alomar і співавт. [20]. У подвійному сліпому контрольованому багатоцентровому дослідженні в паралельних групах оцінювали ефективність і переносимість 2% крему сертаконазолу порівняно із кремом міконазолу 2% при 2 щоденних застосуваннях у 631 пацієнта, що страждали на поверхневий шкірний мікоз, у т. ч. кандидоз (сертаконазол: $n=317$; міконазол: $n=314$). Показник клінічного одужання для обох видів лікування через 4 тижні становив 95,6% для сертаконазолу та 88,1% для міконазолу. Пацієнти, котрі отримували сертаконазол, виліковувалися раніше та в більшій частці, ніж ті, хто отримували міконазол, при цьому різниця була статистично значущою. Негативний результат

мікроскопічного дослідження та культурального тесту підтвердив перевагу сертаконазолу над міконазолом після 14 днів лікування. Наприкінці спостереження 98,6% пацієнтів у групі сертаконазолу отримали негативний результат культурального тесту на відміну від 91,7% у групі міконазолу, причому різниця була статистично значущою. Відсоток терапевтичної невдачі або рецидивів через 35 днів після початку лікування був нижчим (4,4%), ніж у міконазолу (11,9%; $p < 0,001$). Схожі результати отримано в дослідженнях під час порівняння клінічної ефективності сертаконазолу із сульконазолом, клотримазолом або біфоназолом для лікування пацієнтів, які страждають на кандидоз шкіри [21].

Сертаконазол у лікуванні дерматофітії

У низці клінічних досліджень сертаконазол підтвердив ефективність у лікуванні шкірних грибкових інфекцій, спричинених дерматофітами. Наприклад, у випробуванні, проведеному в США, при лікуванні міжпальцевої дерматофітії стоп 2% кремом сертаконазолу нітрату впродовж 4 тижнів 88,8% учасників досягли успіху за основними кінцевими точками, які включали ерадикацію збудника (підтверджену результатами грибового посіву) та зниження загальної клінічної оцінки (ТКС) щонайменше на 2 бали. Більшість пацієнтів також продемонстрували значне покращення ознак і симптомів після 4 тижнів лікування: 63,7% не мали еритеми, 33,0% не мали десквамації, а 91,2% позбулися свербіжу [22].

В порівняльних дослідженнях сертаконазол при застосуванні за класичною схемою 2 р/день перевершив за показниками клінічного та мікологічного одужання міконазол і клотримазол [23, 24]. Доведено, що на результати лікування грибкових інфекцій безпосередньо впливає ступінь прихильності пацієнтів до схем лікування, які часто є громіздкими та тривають по декілька тижнів. Одним із корисних альтернативних підходів є дозування місцевих протигрибкових препаратів 1 р/день замість традиційного режиму застосування 2 р/день. Дж. Вайнберг і співавт. провели невелике ($n=32$) клінічне випробування для визначення того, чи може використання 2% крему сертаконазолу 1 р/день бути так само ефективним, як і традиційна схема [25]. Результати показали, що сертаконазол є таким самим ефективним при застосуванні 1 р/день протягом 4 тижнів. Хворі повідомляли про швидке зменшення свербіжу вже на 2-му тижні, а через 6 тижнів спостереження в усіх пацієнтів не було еритеми, тоді як у 93,8% не спостерігалось свербіжу. Рецидивів також не відзначалося. Ці обнадійливі результати свідчать про те, що сертаконазолу нітрат може бути корисним у режимі прийому 1 р/добу, а також спричинити кращу прихильність пацієнтів до терапії.

Можливість одноразового нанесення врахована в інструкції для медичного застосування крему Залаїн (2% сертаконазолу нітрат) [3]. У розділі «Спосіб застосування та дози» зазначено так: «Крем наносити 1 чи 2 р/день (бажано на ніч або зранку та ввечері) тонким шаром, м'яко і рівномірно на уражену ділянку шкіри, намагаючись захопити ≈ 1 см здорової шкіри навколо ураженої ділянки. Тривалість лікування залежить від етіології збудника та локалізації інфекції. Зазвичай рекомендується застосування протягом ≈ 4 тижнів для досягнення клінічної ремісії з негативним результатом мікробіологічного контрольного дослідження для запобігання рецидиву, але в багатьох випадках клінічне одужання відбувається раніше – між 2 і 4 тижнями».

Висновки

- Сертаконазол (Залаїн) має подвійну (фунгістатичну та фунгіцидну) протигрибкову дію широкого спектра, яка досягається після нанесення на шкіру чи слизову.
- Спорідненість молекули до специфічних мішеней патогенних грибів у сертаконазолу є вищою, ніж в інших топічних азолів, тому ймовірність набуття резистентності надзвичайно низька.
- Додаткова антибактеріальна й антипротозойна активність корисна для лікування змішаних інфекцій.
- Протизапальні та антигістамінні властивості сертаконазолу полегшують неприємні симптоми дерматомикозів, як-от набряк і свербіж.
- Серед найцікавіших результатів клінічних досліджень є те, що спрощений режим застосування сертаконазолу 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів без втрати ефективності лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко