

# Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи

Е.В. Матушевская<sup>1</sup>, Е.В. Свирщевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова» Российской академии наук 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Представлены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности сертаконазола (СК). Приведены исследования, которые показывают широкий спектр действия СК к практически всем грибковым агентам и отсутствие резистентности к препарату. Ряд исследований открывает новые возможности применения СК для лечения дерматозов, в патогенезе которых отводится важная роль оппортунистической инфекции. Высокая эффективность и комплаентность, значительно больший индекс безопасности, чем у других представителей группы азолов, позволяют говорить о СК как о препарате, который расширяет возможности наружной антимикотической терапии грибковых заболеваний кожи.

Ключевые слова: **микозы, топическая терапия, клинико-микробиологические исследования, сертаконазол.**

Контактная информация: matushevskaya@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 106—111.

# Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin

E.V. Matushevskaya<sup>1</sup>, E.V. Svyrzhevskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Improvement of professional skill of Federal Medico-Biological Agency of Russia Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, 125371, Russia

<sup>2</sup> M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov institute of bioorganic chemistry of the Russian Academy of Sciences Miklukho-Maklaya str., 16/10, Moscow, 117997, Russia

The data of foreign and domestic clinical studies on the efficacy and safety of sertaconazole (SK) is discussed. Broad spectrum of activity of SK and lack of resistance to the drug is established. Several studies opens new opportunities for the SK for the treatment of dermatosis, in the pathogenesis of which play an important role of opportunistic infection. High efficiency and compliance, a significantly greater safety index than that of the other members of the azole group, suggest the SK as a formulation that extends the capabilities of the outer antimycotic therapy of fungal infections of the skin.

Key words: **mycosis, topical therapy, clinical and microbiological studies, sertaconazole.**

Corresponding author: matushevskaya@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 106—111.

■ В настоящее время в связи с высоким уровнем заболеваемости дерматомикозами и нарастающей резистентностью к антимикотическим препаратам остаются актуальными вопросы выбора оптимального лечения грибковых заболеваний кожи. Основные направления современных клинических исследований зарубежных и отечественных авторов включают сравнительный анализ эффективности и безопасности антимикотических препаратов при различных инфицирующих агентах, а также поиск наиболее оптимальных системных и наружных лекарственных средств. Препараты азольного ряда на настоящий момент считаются наиболее эффективной линией антимикотиков для лечения микозов кожи, ногтей и слизистых оболочек. Основное действие препаратов выражено в торможении роста грибов (фунгистатическое действие), что требует длительного контакта мицелия грибов с препаратом. Создание новых азольных препаратов является перспективным в совершенствовании лечебных и профилактических мероприятий [1].

Синтетическое производное бензотиофена и имидазола, полученное Ferrer Group Research Centre (Испания), сертаконазол (СК) является первым в мире противогрибковым препаратом с двойным механизмом действия. СК содержит 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловую группу и бензотиофеновую группу (см. рисунок). СК оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах [2]. Азоловая структура 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 СК блокирует диморфную трансформацию грибов [2]. Бензотиофеновая группа по структуре похожа на триптофан (см. рисунок), она встраивается в мембрану гриба вместо молекул триптофана, повышает ее проницаемость и перфорирует ее, за счет чего оказывается фунгицидное действие. Бензотиофен является липофильным фрагментом, что значительно повышает проникновение препарата в кожу и ее адгезию и придает новые свойства всему соединению. Показано, что СК сохраняет свою активность в глубоких слоях эпидермиса в течение 48 часов [3].

### Широкий спектр действия

СК характеризуется широким спектром действия в отношении большого числа клинически значимых грибковых патогенов: дрожжевых грибов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudo-tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и *Malassezia*, filamentных грибов — оппортунистов *Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus* и

*Fusarium*, грамположительных (стафилококки и стрептококки, *L. monocytogenes*) и грамтрицательных микроорганизмов (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P. acnes*), представителей рода *Trichomonas*. Оценка фунгистатического и фунгицидного действия СК в отношении дерматофитов проведена *in vitro* в исследовании А. Carrillo-Muñoz и соавт. на 150 клинических изолятах возбудителей дерматофитии стоп: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum* [4]. Авторы показали, что по устойчивости к СК дерматофиты располагались в ряду *E. floccosum* < *Trichophyton rubrum* < *Trichophyton mentagrophytes* с концентрациями, подавляющими рост или убивающими 50% грибов: 0,5, 1, 8 мкг/мл и 1, 4, 8 мкг/мл соответственно. Было показано, что СК наиболее эффективен против дрожжеподобных грибов [5]. Исследования *in vitro* показывают, что противогрибковая активность СК против 110 штаммов дрожжей *Candida* (50 *C. albicans*, 15 *C. glabrata*, 2 *C. guilliermodii*, 8 *C. krusei*, 1 *C. kefyr*, 8 *C. parapsilosis* и 26 *C. tropicalis*) была выше, чем у бифоназола, кетоконазола, эконазола и миконазола. В целом 86% штаммов грибов показали чувствительность к СК. При этом доля штаммов, чувствительных к бифоназолу,

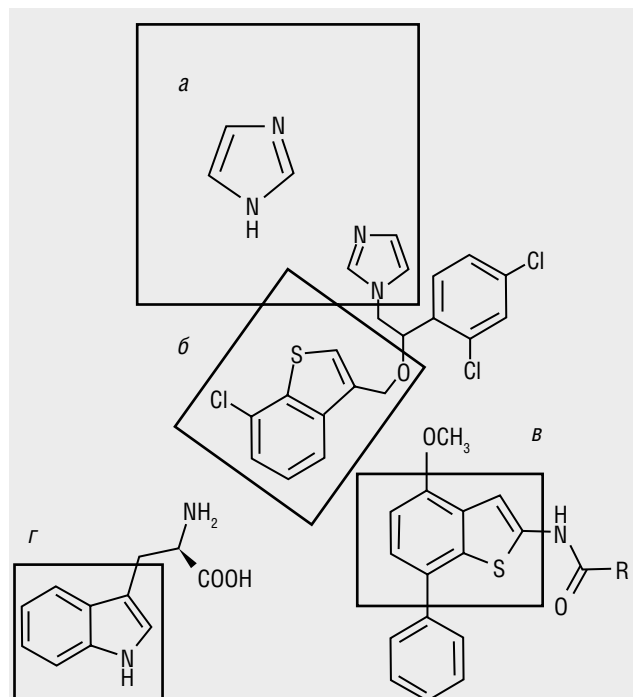


Рис. Структура сертаконазола (б), включающая имидазольную группу (а) и бензотиофеновую группу (в), сходную по структуре с триптофаном (г)

кетокконазолу, эконазолу и миконазолу, составила 59, 76, 64 и 72% соответственно, что достоверно ниже, чем эффективность СК ( $p < 0,001$ ). В ряде зарубежных исследований противомикотическая активность СК в отношении представителей рода *Candida* была более высокой, чем других исследуемых *in vitro* антимикотических средств. Например, активность сертаконазола *in vitro* превосходила активность тербинафина в 12 раз, а нафтифина — в 48 раз [6—7]. Минимальная эффективная концентрация (MIC) СК составляет от 0,06 до 1 мкг/мл против различных изолятов дерматофитов ( $n = 456$ ), из которых 114 были резистентны к флуконазолу (MIC > 16 мкг/мл); от 0,1 до 4 мкг/мл для грибов *Candida spp* (от 0,1 до 100 мкг/мл для флуконазола) [5]. СК в концентрации 0,9 мкг/мл подавлял рост грамположительных бактерий ( $n = 21$ ). В клиническом исследовании, проведенном в Испании, показано, что топическое применение СК эффективно подавляло рост грибов-дерматофитов и оказывало противовоспалительное действие. Из 250 изолятов дерматофитов и *Scopulariopsis brevicaulis* только 4% были устойчивы к СК. Формирования резистентности к СК штаммов *Candida spp* не наблюдалось даже при длительном культивировании [8]. Широкий спектр действия и практически отсутствие резистентности делают СК наиболее перспективным из азольных препаратов, поскольку устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам является одной из причин низкой эффективности терапии.

#### **Механизм противовоспалительного действия СК**

Показано, что СК оказывает не только антимикотическое, но и противовоспалительное действие. Так, при контакте кератиноцитов с СК наблюдается активация р38 митоген-активируемой киназы, циклооксигеназы 2 (COX-2) и выброс простагландина E2 (PGE2), что приводит к подавлению синтеза воспалительных цитокинов [9]. Инактивация в кератиноцитах р38 киназы малыми РНК подавляет выброс PGE2, что показывает связь между активацией этих генов. Подавление продукции PGE2 с помощью антител или подавление синтеза COX-2 с помощью ингибитора NS398 отменяет эффект СК на продукцию воспалительных цитокинов. Аналогичный эффект наблюдался также и на клетках периферической крови человека. В модели тетрадеканойл-форбол ацетат индуцированного дерматоза у мышей эффект СК, снижающий отек обработанного уха, отменялся NS398. Соответственно, противовоспалительный эффект СК осуществляется через р38-COX-2-PGE2 путь.

#### **Клиническая эффективность сертаконазола**

СК эффективно применяется в дерматологии для лечения микозов стоп, кистей, гладкой кожи, себорейного дерматита. В исследовании С. Borelli и соавт. оценивалась безопасность и эффективность терапии

микоза стоп интертригинозной формы 2% кремом сертаконазол нитрата в ограниченном исследовании, включившем 92 больных [10]. Первичной оценкой эффективности считали отсутствие патогенов, подтвержденное микробиологическими исследованиями, и снижение общего индекса клинической тяжести заболевания по крайней мере на 2 пункта. Вторым показателем эффективности и безопасности считали снижение клинической симптоматики заболевания и отсутствие побочных эффектов терапии. Через 4 недели 89% больных достигали эффективности по первому критерию, у 64% исчезала эритема, у 33% отсутствовала десквамация, у 91% не отмечался зуд. Незначительные побочные эффекты наблюдали у 9% больных. Аналогичное исследование М.В. Горячкиной и соавт. включило 31 больного с микозами кожи, получивших лечение 2% сертаконазолом [11]. После проведенного лечения клиническое выздоровление отмечалось у 28 (90,3%) больных при 100% микологической излеченности. Более детально анализ эффективности 2% крема СК в терапии микоза гладкой кожи и микоза стоп изучали в клиническом многоцентровом, двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании на 271 больном. Показан достоверный эффект терапии СК при применении 2 раза в день в течение 35 дней по сравнению с плацебо [12].

#### **Сравнительная эффективность терапии микозов кожи с использованием сертаконазола**

Большое количество исследований посвящено изучению сравнительной эффективности СК с препаратами азольного ряда (миконазол, люмиконазол, кетокконазол, клотримазол), тербинафином, гидрокортизоном, метронидазолом, пимекролимусом, такролимусом и другими ЛС. В сравнительном двойном слепом исследовании Н. Ghaninejad и соавт. оценивали эффективность 2% крема миконазола и 2% крема сертаконазола у 100 больных дерматофитией. Препараты назначали по стандартной схеме и оценивали эффективность на 0, 15, 29 и 43-й день. Излечение определяли по отрицательным результатам микробиологического исследования на грибы. Побочные эффекты в виде зуда выявили у 40 и 33% больных в группах, получавших лечение с применением сертаконазола и миконазола соответственно ( $p = 0,28$ ), однако эффекты оценили как допустимые для того, чтобы продолжать лечение [13]. На 15-й день терапии сертаконазол показал лучший уровень излечения, к концу исследования клинический эффект был сравним в обеих группах больных. В аналогичном проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании 4-й фазы 2011 года А. Sharma и соавт. также провели сравнение эффективности терапии 260 больных дерматофитиями 2% кремов сертаконазола ( $n = 122$ ) и миконазола ( $n = 128$ ). Лечение прово-

дили 2 недели по стандартному протоколу. Оценивали общий индекс эритемы, зуда, десквамации, жжения, формирования пустул. Начиная уже с 1-й недели терапии эффективность сертаконазола была выше ( $p < 0,05$ ) как по действию на отдельные симптомы, так и по общему индексу тяжести [14]. Клиническое излечение наблюдали у 62 и 45% больных в группах сертаконазола и миконазола соответственно. Терапия переносилась хорошо, легкие и умеренные побочные эффекты выявили у 5 и 9 больных в этих же группах соответственно. Авторы сделали вывод, что терапия кремом сертаконазол более эффективна и безопасна по сравнению с миконазолом. Ранее полученные данные о 631 больном микозами кожи в рандомизированном слепом исследовании 1992 года показали более высокую эффективность как СК, так и миконазола (96 и 88% соответственно) [15] (табл.). СК в виде 2% крема также показал большую эффективность при сравнении с 1% кремом тербинафина и 1% кремом люликоназола в исследовании Н. Jerajani [16], которое включило 83 больных с микозами кожи. Препараты применяли по стандартной схеме: СК дважды в день 4 недели, тербинафин и люликоназол — один раз в день 2 недели. Зуд исчезал у 85% больных в группе СК и у 55 и 70% в группах тербинафина и люликоназола. Большая эффективность СК наблюдалась также по суммарным параметрам (зуд, эритема, десквамация, пузыри) (97%, 91 и 93% соответственно). Побочная аллергическая реакция зарегистрирована у одного пациента. На момент окончания терапии наблюдали микологическое излечение во всех группах.

Перспективным является изучение применения СК при лечении себорейного дерматита, развитию кото-

рого способствует активизация липофильного дрожжевого гриба *Malassezia furfur*. Так, М. Goldust и соавт. провели ряд клинических исследований по сравнению эффективности 2% крема сертаконазола с 1% кремом клотримазола, 1% кремом пимекролимуса, 0,03% кремом такролимуса, 2% кремом гидрокортизона, 2% кремом кетоконазола и 1% гелем метронидазола [17—22]. Исследования включили от 60 до 157 больных себорейным дерматитом. Во всех случаях крем применяли 2 раза в день 4 недели. Клиническую эффективность оценивали на 2-й и 4-й неделях. Эффективность терапии сертаконазолом во всех случаях была наиболее высокой и составила около 88—90% на 28-й день терапии (см. табл.).

СК для топического применения при микозах кожи выпускается в двух лекарственных формах — в виде крема и раствора. Отличительной особенностью растворов является отсутствие жиров, поэтому они могут применяться у лиц с непереносимостью мазей и кремов. Растворы просты и удобны для использования, особенно в области складок и на участках с волосным покровом. Растворы могут легко и равномерно наноситься на поверхность кожи и легко с нее удаляться. Растворы заняли важное место в дерматологии благодаря отсутствию видимых следов применения, быстрой проникновения в кожу введенных в их состав лекарственных веществ, хорошей переносимости.

В проспективном открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании С. Bogelli и соавт. сравнивали эффективность этих лекарственных форм СК. В исследование были включены 313 больных, получавших 2% раствор ( $n = 160$ )

Таблица

Сравнительная эффективность сертаконазола в терапии себорейного дерматита и микозов кожи

Препарат сравнения	Форма	Число больных	Клиническая эффективность, %	Сертаконазол, 2% крем, эффективность, %
<b>Себорейный дерматит</b>				
Такролимус	0,03% крем	60	83	90 [15]*
Пимекролимус	1% крем	60	80	90 [16]
Гидрокортизон	1% крем	30	83	90 [17]
Метронидазол	1% гель	157	56	87 [18]
Клотримазол	1% крем	128	50	88 [19]
<b>Микозы кожи</b>				
Люликоназол	1% крем	128	50	88 [13]
Миконазол	2% крем	260	45	62 [11]
Миконазол	2% крем	631	88	96 [12]
Тербинафин	1% крем	128	50	88 [13]

\* В скобках приведены статьи, откуда взяты данные.

или 2% крем ( $n = 153$ ) СК для лечения микозов кожи, включавших микозы стоп, межпальцевых промежутков и ассоциированного кандидоза. Препараты назначали дважды в день в течение 28 дней. Оценка эффективности проводилась по клинико-микробиологическим показателям. Эффективность двух лекарственных форм СК оказалась сравнимой по всем параметрам и составила 91 и 89% для раствора и крема соответственно [23]. Уровень побочных эффектов при применении раствора и крема также был низким.

В арсенале врача-дерматолога появился новый препарат СК — Сертамикол®, который выпускается компанией Glenmark Pharmaceuticals. На рынке препарат представлен в двух формах: крем 20 г и раствор 15 мл. При этом Сертамикол® раствор является уникальной формой выпуска СК на российском фармацевтическом рынке [24].

## Заключение

Таким образом, сертаконазол (Сертамикол®) является современным топическим антимикотиком с широким спектром действия и высокой эффективностью при лечении микозов гладкой кожи. Сравнительный анализ отсроченной эффективности антимикотических препаратов показал низкий процент рецидивов после применения сертаконазола. Препарат имеет более высокую эффективность в терапии микозов кожи и значительно больший индекс безопасности, чем используемые в настоящее время противогрибковые средства из группы азолов. Наличие двух лекарственных форм сертаконазола (крем 20 г и раствор 15 мл) влияет на приверженность к терапии и общую эффективность препарата. Отсутствие резистентности, быстрый результат, удобство применения, безопасность и экономичность дают уверенность в результатах лечения с применением сертаконазола. ■

## Литература

- Piraccini B.M., Gianni C. Update on the management of onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Dec; 148 (6): 633—8.
- Agut J. et al. Direct membrane damaging effect of Sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1992; 42: 721—724.
- Farre M., Ugena B., Badenas J.M. et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 752—754.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Cárdenas D.C., Estivill D., Giusiano G. Sertaconazole nitrate shows fungicidal and fungistatic activities against *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, causative agents of tinea pedis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (9): 4420—4431.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur C., Torres J. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, bifonazole, ketoconazole, and miconazole against yeasts of the *Candida* genus. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37 (4): 815—819.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine, and bifonazole against clinical isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and dermatophytes. *Chemotherapy.* 1997; 43 (6): 387—392.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Bornay-Llinares F.J., Arévalo P. Comparative study of the in vitro antifungal activity of bifonazole, naftifine and sertaconazole against yeasts. *J Chemother.* 1999 Jun; 11 (3): 187—190.
- Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs.* 2009; 69 (3): 339—359.
- Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (2): 336—344.
- Borelli C., Kortling H.C., Bödeker R.H., Neumeister C. Safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of tinea pedis interdigitalis: a subgroup analysis. *Cutis* 2010; 85: 2: 107—111.
- Goryachkina M.V., Belousova T.A., Potekaev N.N. Sertaconazole in the topical treatment of superficial fungal infections of the skin. *Clinical Derm and Venereol.* 2012, 5, 42—47. [Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Поткаев Н.Н. Сертаконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи. *Клин дерматол венерол.* 2012, 5, 42—47].
- Susilo R., Kortling H.C., Strauss U.P. et al. Dermatomycoses of the glabrous skin: a double-blind, randomised, comparative trial of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. *Clin Drug Investig* 2003; 23 (6): 387—394.
- Ghaninejad H., Gholami K., Hashemi P., Hajibabai M., Rahbar Z., Farivar M.S., Mastani F., Rashidi A. Sertaconazole 2% cream vs. miconazole 2% cream for cutaneous mycoses: a double-blind clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34 (8): e837—9.
- Sharma A., Saple D.G., Surjushe A., Rao G.R., Kura M., Ghosh S., Bolmall C., Baliga V. Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs. miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis. *Mycoses.* 2011; 54 (3): 217—222.
- Alomar C., Bassas S., Casas M. et al. Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A): 767—737.
- Jerajani H., Janaki C., Kumar S., Phiske M. Comparative assessment of the efficacy and safety of sertaconazole (2%) cream versus terbinafine cream (1%) versus luliconazole (1%) cream in patients with dermatophytoses: a pilot study. *Indian J Dermatol.* 2013; 58 (1): 34—38.
- Goldust M., Rezaee E., Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59 (1): 25—29.
- Goldust M., Rezaee E., Raghifor R., Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol.* 2013; 59 (2): 73—77.

19. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimecrolimus 1 % cream. *Ir J Med Sci.* 2013; 182 (4): 703—706.
20. Goldust M., Rezaee E., Masoudnia S., Raghifar R. Clinical study of sertaconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59 (3): 119—123.
21. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. A double blind study of the effectiveness of sertaconazole 2% cream vs. metronidazole 1% gel in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59 (4): 173—177.
22. Goldust M., Rezaee E., Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59 (1): 25—29.
23. Borelli C., Klovekorn G., Ernst T.M. et al. Comparative study of 2% sertaconazole solution and cream formulations in patients with tinea corporis, tinea pedis interdigitalis, or a corresponding candidosis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (6): 371—378.
24. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View.aspx?idReg=85014&isOld=1&t=](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=85014&isOld=1&t=)

---

---

об авторах: ▶

Е.В. Матушевская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА России», Москва

Е.В. Свищевская — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клеточных взаимодействий Института биоорганической химии РАН, Москва

**Конфликт интересов**

Матушевская Е.В. является докладчиком ППАК Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед