

Л.А. Болотна

Харківський національний медичний університет

Оцінка ефективності місцевого застосування сертаконазолу при дерматофітії

Мета роботи — оцінити ефективність крему, що містить сертаконазолу нітрат 2 % (крем «Онабет» 2 %), у пацієнтів з різними формами дерматофітії.

Матеріали та методи. Під амбулаторним спостереженням перебували 32 пацієнти віком 21–50 років. Тривалість дерматофітії варіювала від кількох тижнів до 3 міс. У 25,0 % пацієнтів діагностовано мікоз тулуба, у 43,8 % — мікоз стоп, у 31,2 % — пахвовий мікоз. Діагноз ґрунтувався на клінічних проявах захворювання і результатах мікроскопічного дослідження з гідроксидом калію (КОН). Клінічну картину оцінювали на підставі суб'єктивних та об'єктивних ознак (свербіж, еритема, лущення, везикули/мацерація, пустули) та їхньої інтенсивності за шкалою: 0 балів — відсутність, 1 бал — легкий, 2 бали — помірний, 3 бали — тяжкий ступінь. У пацієнтів визначали площу ураження шкіри за допомогою «правила долоні». Підсумковий бал клінічних проявів розраховували шляхом додавання індивідуальних балів кожної ознаки і значення площі ураженої шкіри. Крем «Онабет» 2 % пацієнти наносили двічі на добу на уражену ділянку шкіри протягом 4 тиж.

Результати та обговорення. В усіх пацієнтів завдяки зовнішньому лікуванню відзначено позитивну динаміку клінічних проявів дерматофітії. Регресування симптомів запалення (свербіж, еритема, мокнуття відповідно у 65,5, 40,6 і 71,4 % хворих) до кінця 1-го тижня лікування слугували доказом наявності, крім протигрибкового, ще й протизапального і протисвербіжного ефекту. Терміни регресування проявів дерматофітії залежали від клінічної форми інфекції. Клінічна ремісія до кінця 1-го тижня терапії у 34,4 %, клінічна ремісія та мікологічна негативація до кінця 2-го тижня у 81,3 % пацієнтів свідчать про швидку дію препарату. Наприкінці 6-го тижня клінічного успіху вдалося досягти у 93,7 %, мікологічного (ерадикація збудника) — у 100 % пацієнтів. Віддалені результати спостереження протягом 3 міс показали відсутність рецидиву захворювання у всіх обстежених. Побічних ефектів у процесі лікування не зареєстровано.

Висновки. «Онабет» крем 2 % є сучасним топічним антимікотиком із широким спектром дії, застосування якого двічі на добу протягом 1 міс дає змогу досягти клінічного вилікування у 93,7 %, етіологічного вилікування — у 100 % хворих на дерматофітії (мікоз тулуба, мікоз стоп і пахвовий мікоз). Висока ефективність і безпека крему «Онабет» у лікуванні хворих на дерматофітії дають можливість рекомендувати цей топічний засіб до застосування у клінічній практиці.

Ключові слова

Дерматофітія, зовнішня терапія, сертаконазол, крем «Онабет» 2 %, ефективність, безпека.

Грибкові ураження (мікози) належать до найпоширеніших інфекцій людини, на які щороку страждає приблизно 1 млрд осіб у світі [22]. Згідно з даними ВООЗ кожен п'ятий житель планети інфікований грибами, а кожен десятий має клінічні прояви інфекції. Почастішання випадків мікозів у цілому серед населення пов'язане з погіршенням екологічних умов, ослабленням антиінфекційної резистентності, різкою активацією умовно-патогенних грибів унаслідок дисбіозу, розширенням спектра патогенних збудників. Захворюваність на мікози

набуває епідемічного характеру, тому є однією зі значущих медико-соціальних проблем [14].

Грибковій інфекції шкіри нині приділяють пильгу увагу, що визначається низкою аспектів, серед яких перше місце посідають поширеність цієї патології та неухильне підвищення захворюваності. Поверхневі грибкові інфекції шкіри уражають приблизно 20–25 % населення планети і мають різноманітні клінічні прояви, пов'язані з видом збудника та особливостями організму хворого [12, 17]. Відомо, що кількість таких хворих за останніх 10 років збільшилась у 2,5 рази,

приріст захворюваності щороку становить 5 %. Серед мікозів переважають дерматофітії (85,2 %), значно рідше — кандидоз (11,2 %), *Malassezia*-інфекція (3,5 %) або інші грибкові інфекції (0,2 %) [17]. Зростання частоти мікотичної інфекції шкіри та слизових оболонок спричиняє збільшення питомої ваги прошарку населення з компрометованою імунною системою і такими тяжкими соматичними патологіями, як імунодефіцит при ВІЛ-інфекції, неопластичні процеси, ендокринопатії, а також тривалий прийом імуносупресивних препаратів, погіршення матеріальних і соціальних умов життя та процеси міграції.

Дерматофітії посідають друге місце після піодермій у структурі інфекційних дерматозів, їхня питома вага сягає 37–40 %, а в деяких географічних регіонах — 40–60 %. Дерматофіти — це мікроскопічні гриби, що використовують кератинізовані тканини як джерело живлення. Дерматофіти відповідальні за більшість поверхневих грибкових інфекцій, очікуваний ризик інфікування цими збудниками протягом життя становить від 10 до 20 % [12].

Найчастішими клінічними формами зазвичай є оніхомікоз (39,2 % загальної кількості дерматофітій), мікоз тулуба (22,7 %) та мікоз стоп (20,4 %). Переважаючими збудниками захворювання в 64 % випадків є *Trichophyton (T.) rubrum*, рідше — *Microsporum canis* (14 %) і *T. mentagrophytes* (10 %). Протягом останніх двох десятиліть спостерігається прогресивне зростання частоти мікозу стоп і особливо пахового мікозу (мікозу великих складок) [25]. Збільшення кількості хворих на дерматофітії безпосередньо пов'язане з частими рецидивами захворювання через недотримання схем лікування, доступністю топічних кортикостероїдів та антибіотиків, недостатністю заходів профілактики та активного виявлення хворих, а також реінвазією.

Грибкові інфекції шкіри часто зумовлюють виражене запалення і впливають на бар'єрну функцію шкіри, спричиняючи свербіж, лущення, гіперкератоз чи мацерацію шкіри і пошкодження тканин. Вчені переконані, що сучасні протигрибкові засоби повинні виявляти протизапальну активність, що виключає у низці випадків застосування комбінованих препаратів із додаванням кортикостероїдів.

Грибкова інфекція часто поєднується з хронічними дерматозами, які можуть мати атипичний, тяжкий перебіг, зумовлюючи діагностичні і терапевтичні складнощі. Серед пацієнтів із поєднанням *tinea pedis* визначено в 13,8 % випадків, що значно перевищує показник в осіб контрольної групи (7,4 %) [15]. Результати численних досліджень, проведених протягом останніх років,

підтверджують зв'язок між мікозами шкіри та захворюваннями алергійного генезу. Доведено роль грибів у патогенезі атопічного дерматиту, себорейного дерматиту, мікробної екземи та ін.

Нове тисячоліття ознаменувалося збільшенням кількості хворих із поєднаними бактеріально-мікотичними ураженнями шкіри. Це зумовлено частим використанням препаратів, які мають імуносупресивну дію, додаванням у косметичні та гігієнічні засоби для щоденного догляду за шкірою речовин з вираженим антимікробним ефектом, що призводить до порушення біоценозу шкірного покриву. З огляду на це для лікування хворих з мікозами доцільно використовувати топічні монопрепарати, що виявляють одночасно виражену антимікотичну та антибактеріальну дію.

Хоча дерматофітії не становлять небезпеки для життя, інфекції вважають проблемою громадського здоров'я, оскільки вони є заразними і спричиняють погіршення якості життя пацієнтів через свербіж, печіння, депресію, стигматизацію, часту коморбідність. Крім того, дискомфорт і запалення призводять до нездатності пацієнтом виконувати повсякденну роботу.

Ще однією глобальною проблемою системи охорони здоров'я є резистентність до протигрибкових засобів. Останнім часом деякі дерматофіти (*T. rubrum* і *T. mentagrophytes*) проявляють стійкість до антимікотичних засобів [14]. У літературі є повідомлення про стійкість до тербінафіну — препарату першої лінії, одного з найбільш використовуваних протигрибкових засобів за останнє десятиліття. Стійкість до тербінафіну (група аліламінів) пояснюється точковою мутацією в гені сквалепеноксидази [4]. Точкові мутації F397L і L393F виявлені у резистентних до тербінафіну штамів *T. rubrum* і *T. mentagrophytes*. Хоча резистентність до тербінафіну є найбільш вираженою, також досить поширена резистентність до азольних препаратів. З огляду на високий рівень захворюваності на дерматофітії та почастищення випадків резистентності до антимікотичних препаратів залишається актуальним питання вибору оптимального лікування хворих на поверхневі мікози шкіри.

Для місцевого лікування дерматофітій застосовують протигрибкові засоби різних груп, такі як похідні азолів, аліламіни, піримідини, похідні ундециленової кислоти та ін. [1, 2, 8, 20]. Місцеву монотерапію рекомендують за первинних випадків (первинного інфікування) і обмеженого ураження тулуба, складок, кистей чи стоп. Місцеві засоби можна використовувати як доповнення до лікування пероральними протигрибковими препаратами у разі більш поширених інфекцій

тулуба, рефрактерних (стійких) і рецидивних мікозів стоп і великих складок [18, 20]. Слід зазначити, що найбільш ефективними засобами для місцевого лікування грибкових інфекцій є імідазоли, аліламіни і тріазоли. Однак через відсутність національних або оновлених міжнародних рекомендацій щодо лікування хворих на мікоз шкіри виникає необхідність визначити клінічну ефективність протигрибкових засобів. Оновлені Кокранівські огляди щодо проведення місцевої терапії при *tinea corporis*, *tinea cruris* і *tinea pedis* допомагають подолати ці прогалини у знаннях [24].

Вибираючи місцевий препарат для лікування хворих на дерматофітії, необхідно враховувати наявність доказової бази щодо його ефективності та безпеки, спектра дії, зокрема можливої мікст-інфекції. З огляду на це доцільно надавати перевагу засобам, які одночасно з антимікотичною дією мають специфічну активність щодо супутньої мікрофлори. Для лікування хворих на мікоз гладкої шкіри, мікоз стоп чи кистей, складок дерматофітної та змішаної етіології одним із зареєстрованих в Україні протигрибкових препаратів є «Онабет» (крем сертаконазолу 2 %).

Сертаконазолу нітрат є відносно новим протигрибковим засобом з унікальною структурою (традиційне імідазолне кільце і принципово нова сполука бензотіофен, хімічно схожа на триптофан), що має широкий спектр дії проти дерматофітів і дріжджів, умовно-патогенних нитчастих грибів і грамполозитивних бактерій [7, 9, 19].

Механізм дії сертаконазолу полягає, з одного боку, у пригніченні синтезу ергостеролу — важливого компонента клітинної стінки грибів, що спричиняє порушення росту та реплікації міцелію, адгезії до шкіри і слизових оболонок [6], а з іншого — бензотіофенова група безпосередньо зв'язується з нестериновими ліпідами мембрани гриба, призводячи до підвищення її проникності та подальшого лізису [7]. Отже, сертаконазол проявляє як фунгістатичну, так і фунгіцидну дію. Визнано, що фунгіцидні препарати ефективніші за фунгістатичні в терапії дерматофітії, оскільки вищі показники клінічного одужання та ерадикації збудника досягаються за коротший термін лікування, що підвищує прихильність пацієнта до терапії та знижує частоту рецидивів [9].

Експериментально доведено, що мінімальна фунгіцидна концентрація сертаконазолу практично відповідає мінімальній інгібуючій концентрації (МІК), яка для всіх основних збудників поверхневих мікозів шкіри коливається в діапазоні від 0,06 до 1 мкг/мл [10]. Отже, концентрація сертаконазолу в кремні (2 %) значно вища за фунгіцидну. Крім того, сертаконазол показав

антибактеріальну дію за МІК 0,88 мкг/мл проти 21 ізоляту грамполозитивних бактерій.

Стойкість спор грибів може бути причиною неефективності протигрибкового лікування, а також рецидиву інфекцій та їхнього хронічного перебігу. На підставі вивчення спороцидної активності топічних антимікотиків методом лазерної нефелометрії мікропланшетів проти мікроконідій *Trichophyton*, хламідоспор *Epidermophyton*, бластоспор *Candida spp.* та інфікованої тривимірної моделі шкіри встановлено, що сертаконазолу нітрат пригнічує ріст дерматофітів, цвілей та дріжджів і має переваги над циклопіроксом і тербінафіном, що потрібно враховувати у лікуванні хворих із рецидивними дерматомікозами [11].

Лікування дерматофітії різними протигрибковими засобами висвітлено у 8 роботах, що увійшли до Кокранівського огляду, який об'єднав 364 дослідження з вибіркою понад 18 тис. хворих, а також у метааналізі I. Rotta 2013 р. [19, 24]. Порівняльний аналіз чутливості 8 препаратів імідазолної групи (сертаконазол, клотримазол, ізоконазол, кетоназол, міконазол, оксиконазол, еконазол і тіконазол) до різних штамів грибів *in vitro* свідчить, що їхня чутливість до сертаконазолу вища, ніж до інших імідазолів (87,6 % проти 57,2–86 %). Ефективність сертаконазолу у пацієнтів з мікозом шкіри доведена у клінічних дослідженнях, результати яких свідчать, що у разі застосування 2 % крему сертаконазолу при дерматомікозі гладкої шкіри та стоп частота клінічного та мікологічного одужання вища, ніж при лікуванні 2 % кремом міконазолу, 1 % кремом тербінафіну, 1 % кремом луліконазолу [Croxtal Jeraiani]. Окрім протигрибкової ефективності, сертаконазол має ще й протизапальну і протисвербіжну дію [16].

Для сертаконазолу характерні швидкий початок дії (10 хв) і необоротне пошкодження клітинної стінки гриба навіть за низького значення МІК, при цьому 90 % грибкових клітин гине вже протягом 1 год експозиції за концентрації 8 мкг/мл. Важливими перевагами сертаконазолу є стабільність його молекули, що зумовлює тривале збереження препарату в шкірі за умови застосування у терапевтичній концентрації, та профілактика повторного інфікування [3, 23]. Бензотіофен підвищує ліпофільність сертаконазолу, що сприяє його проникненню в глибокі шари шкіри. Існує думка, що гарне проникнення і період напівжиття препарату в шкірі (48–60 год) пояснюють ефективність, безпеку і поліпшення комплаєнсу пацієнтів завдяки застосуванню препарату один раз на добу [23].

Вибір сертаконазолу зумовлений не тільки широким спектром активності, подвійним меха-

нізмом дії, додатковими протизапальною і проти-свербіжною дією, а й можливістю попереджати розвиток резистентності до антимікотиків завдяки наявності двох синергічних класів в одній молекулі — 1-(2-арил-2-заміщену-етил)-азолової та бензотіофенової груп. Доведено, що комплексна молекула сертаконазолу дає змогу долати перехресну резистентність основних збудників мікозів. Його антимікотична активність зберігається щодо клінічних ізолятів дерматофітів із зниженою чутливістю до інших азолів [7].

Мета роботи — оцінити ефективність крему, що містить сертаконазолу нітрат 2 % (крем «Онабет» 2 %), у пацієнтів з різними формами дерматофітії.

Матеріали та методи

Під амбулаторним спостереженням перебували 32 пацієнти віком від 21 до 50 років (середній вік — $(33,1 \pm 3,8)$ року) з дерматофітією. До найбільших груп включено 34,3 % хворих віком 21–30 років і 31,2 % — віком 31–40 років. Серед обстежених було 13 жінок і 19 чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок становило 1,5 : 1). Більшість (81,8 %) хворих проживали у міській місцевості. У двох пацієнток діагностовано цукровий діабет 2-го типу (компенсована форма). Тривалість дерматофітії варіювала від кількох тижнів до 3 міс (середня тривалість — $(43,4 \pm 5,2)$ дня). Раніше у пацієнтів не було мікозу шкіри і вони не лікувалися з приводу цього захворювання.

У 8 (25,0 %) обстежених діагностовано мікоз тулуба (еритематозно-сквамозна форма), у 14 (43,8 %) — мікоз стоп (переважно сквамозну та інші форми: інтритригінозну, дисгідротичну, в кількох випадках — інтритригінозно-дисгідратичну), у 10 (31,2 %) — паховий мікоз (мікоз великих складок пахових, пахвинних, субмамарних).

У хворих на дерматофітію тулуба рожеві або червоно-рожеві із синюшним відтінком округлі плями з чіткими межами і тенденцією до периферичного росту локалізувалися на стегнах, сідницях і животі. У центрі вогнищ визначено ознаки регресу, по периферії — піднятий переривчастий запальний валик, що складався з везикул, кірочок та поодиноких папул. У 3 пацієнтів ураження шкіри було представлене одним осередком, у 5 — двома і більше. У 6 хворих виявлено лущення на шкірі міжпальцевих складок і підшов, яке в половині випадків супроводжувалось суб'єктивними відчуттями. У 4 пацієнтів мікоз стоп характеризувався гіперемією, набряклістю та мацерацією рогового шару в глибокій міжпальцевих складок стоп (між III та IV) та на бічних поверхнях пальців, супроводжував-

ся свербежем, печінням шкіри у вогнищах ураження. У 4 пацієнтів нечисленні везикули з товстою покришкою локалізувалися переважно на склепінні стопи, в міжпальцевих складках та на шкірі пальців. Хворі скаржилися на свербіж шкіри. Висипання пахової дерматофітії були представлені різко відмежованими або злегка припіднятими плямами діаметром від 1 до 5 см, рожевого або рожево-червоного кольору з дрібнопластинчастим лущенням на поверхні та поліциклічними фестончастими обрисами. У 5 хворих по периферії вогнищ виявлено дрібні везикули, гнійнички та кірочки, що супроводжувалися сильним свербежм. Процес локалізувався тільки в пахових чи пахвинних складках, під молочними залозами у 6 хворих, поширювався на внутрішню поверхню стегон або міжсідничну складку — у 4.

Діагноз ґрунтувався на об'єктивних і суб'єктивних проявах захворювання (свербіж, суцільна еритема чи по периферії вогнища, лущення, мацерація рогового шару, наявність пухирців та гнійничків), а також результатах мікроскопічного дослідження з гідроксидом калію (КОН) зскрібка шкіри з вогнища ураження, у деяких діагностично складних випадках — культурального методу шляхом посіву на середовище з декстрозним агаром Сабуро.

До обстеження і лікування не залучали пацієнтів з мікотичним ураженням нігтьових пластин та волосистої частини голови, гіперкератотичною формою мікозу стоп, мікозом стоп і кистей, паховим мікозом із вираженим мокнуттям, ерозіями і тріщинами. Критеріями виключення були період вагітності і годування груддю, психічні захворювання, прийом протигрибкових препаратів/імунодепресантів протягом попередніх 4 тиж, алергія на азоловий протигрибковий препарат.

Клінічну картину оцінювали на підставі суб'єктивних та об'єктивних ознак (свербіж, еритема, лущення, везикули/мацерація, пустули) та їхньої інтенсивності за шкалою: 0 балів — відсутність, 1 бал — легкий, 2 бали — помірний, 3 бали — тяжкий ступінь. У пацієнтів з дерматофітією визначали площу ураження шкіри за допомогою «правила долоні», яку вважають приблизно рівною 1 % площі поверхні тіла. Підсумковий бал (ПБ) клінічних проявів розраховували шляхом додавання індивідуальних балів кожної ознаки і значення площі ураженої шкіри. Середньостатичні показники інтенсивності свербежу та еритеми за значенням балів відповідали від помірного до важкого, лущення — від легкого до помірного, везикул і пустул — як відсутній чи легкого ступеня. За площею ураження шкіри (менше ніж 3 %) встановлено легкий ступінь тяжкості [18].

Таблиця 1. Результати лікування хворих на дерматофітії на підставі клінічної оцінки та мікологічного дослідження, абс./%

Показник	До лікування	Наприкінці лікування (через 4 тиж)	Через 6 тиж
<i>Клінічна оцінка</i>			
Свербіж	29/90,7	2/6,9	0
Еритема	32/100	2/6,2	1/3,1
Лущення	28/87,5	3/10,7	1/3,5
Везикули/мацерація	7/21,8	0	0
Пустули	5/15,6	0	0
<i>Мікологічна оцінка</i>			
Мікроскопія зскрібків з вогнищ позитивна	32/100	1/3,1	0

Примітка. Абс. — кількість пацієнтів за кожним показником; % — відсоток.

Крем «Онабет» 2 % (компанія Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) пацієнти наносили двічі на добу (вранці та увечері) на уражену ділянку шкіри, захоплюючи приблизно 1 см здорової шкіри навколо вогнища, протягом 4 тиж поспіль згідно з інструкцією. Період спостереження за хворими тривав ще 2 тиж (без терапії).

Динаміку клінічних виявів оцінювали до початку (0-й тиждень), наприкінці 1-го, 2-го, 4-го та 6-го тижнів, результатів мікроскопічного дослідження — до початку терапії, на 4-й та 6-й тижні. Усім хворим до і після лікування (4-й тиждень) проводили клінічний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (печінкові проби).

Основні параметри ефективності лікування ґрунтувалися на зменшенні інтенсивності клінічних симптомів, площі ураження та швидкості ерадикації дерматофітів (негативації результатів мікроскопії зскрібків шкіри). Додатковими параметрами ефективності були зміни ПБ в процесі терапії. Безпеку та переносність препарату оцінювали шляхом моніторингу побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, під час кожного візиту хворого.

Клінічним та мікологічним вилікуванням (успіхом) вважали суттєве зменшення/зникнення будь-яких проявів та ерадикацію збудника, які оцінювали наприкінці періоду спостереження (6-й тиждень). Зменшення значення ПБ розраховували за різницею на початку і на 4-й та 6-й тижні лікування. Відповідно до динаміки значення ПБ ефективність лікування оцінювали таким чином: клінічна ремісія — зменшення ПБ більше ніж на 95 %; значне покращення — зменшення до 94–75 %; покращення — зменшення менше ніж на 74–50 %; 49–30 % — незначне поліпшення; без ефекту — зниження ПБ менше

ніж на 29 %; погіршення — збереження негативної динаміки чи прогресування процесу.

Статистичний аналіз отриманих результатів та їхню графічну інтерпретацію здійснювали за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel та StatSoft Statistica 6.0.

Результати та обговорення

У всіх обстежених завдяки зовнішньому застосуванню крему «Онабет» відзначено позитивну динаміку клінічних проявів дерматофітії. До початку терапії свербіж визначено у 29 (90,7 %) пацієнтів, еритему — у 32 (100,0 %), лущення — у 28 (87,5 %), тоді як везикули і мацерацію — у 7 (21,8 %), пустули — у 5 (15,6 %). Наприкінці лікування (4-й тиждень) свербіж, еритему та лущення спостерігали у 2 (6,9 %), 2 (6,2 %) і 3 (10,7 %) хворих відповідно, в одного (3,1 %) пацієнта із лущенням за результатами лабораторного обстеження виявлено гіфи міцелію. Відзначено порушення режиму застосування крему пацієнтом, йому рекомендовано продовжувати зовнішню терапію до повної ерадикації патогенних грибів. Наприкінці 6-го тижня у 30 (93,7 %) із 32 хворих не було клінічних проявів, слабка еритема і лущення зберігалися у 2 (6,2 %) осіб, при цьому 32 (100,0 %) пацієнти мали негативні результати мікроскопії зскрібка шкіри (табл. 1).

Динаміку регресування клінічних виявів, виявлених у всіх пацієнтів (свербіж, еритема, лущення), через 1, 2, 4 і 6 тиж від початку терапії представлено на рис. 1.

Звертає увагу неоднакова швидкість розрешення клінічних проявів у хворих під впливом терапії. Так, наприкінці 1-го тижня більше ніж у половини (65,5 %) пацієнтів зменшилися чи регресували свербіж, у 40,6 % — еритема, у

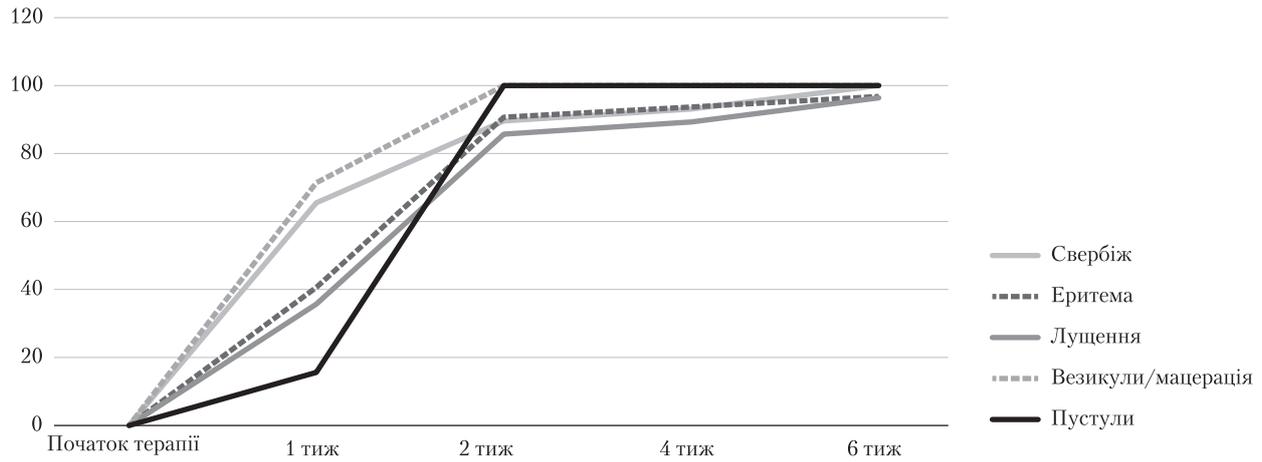


Рис. 1. Динаміка регресування клінічних ознак у хворих на дерматофітію в процесі терапії



Рис. 2. Пацієнтка з мікозом тулуба до терапії і через 1 тиждень лікування кремом «Онабет»

35,7 % — лущення у вогнищах, у 71,4 % — везикули/мокнуття, у 100 % — пустули; наприкінці 2-го тижня не скаржилися на свербіж 89,6 % хворих, не визначено еритему — у 90,7 %, лущення — у 85,7 % і везикули/мокнуття — у 100 %. Зникнення свербіжу, еритеми та лущення майже в усіх хворих відбулося на 4-й тиждень лікування (відповідно у 93,1, 93,7 і 89,3 % обстежених). Через 2 тижні після припинення терапії на шкірі лише двох (6,2 %) пацієнтів визначено слабку еритему і лущення. Серед хворих з неповним регресуванням проявів одна особа мала супутню патологію (цукровий діабет), другий пацієнт був найстаршого віку (50 років) серед обстежених.

Терміни регресування проявів дерматофітії залежали від клінічної форми інфекції. У хворих із дисгидротичною формою мікозу стоп уже в перші дні терапії припинилася поява нових везикул, «старі» пухирці підсихали, на їхньому місці виникло лущення. У пацієнтів з інтритригіноз-

ною та інтритригінозно-дисгидратичною формою мікозу стоп, мікозом великих складок через 6–8 днів лікування встановлено зменшення інтенсивності еритеми і свербіжу, в осіб зі сквамозною формою мікозу стоп та еритематозно-сквамозною формою мікозу гладкої шкіри раніше, на 4–6-й дні використання крему «Онабет», зменшилися гіперемія (рис. 2) та лущення. Терміни регресування свербіжу у хворих становили в середньому ($9,9 \pm 1,8$) дня, еритеми — ($10,5 \pm 2,1$) дня, лущення — ($14,3 \pm 2,6$) дня, везикул/мокнуття — ($8,2 \pm 0,9$) дня, пустул — ($6,1 \pm 1,2$) дня.

Звертає увагу швидкий початок протизапальної і протисвербіжної дії крему «Онабет». Еритема і свербіж зникли відповідно у 65,5 і 40,6 % пацієнтів з дерматофітією вже наприкінці 1-го тижня лікування. Відома протизапальна активність також інших протигрибкових засобів (циклопіроксоламін, флуконазол, міконазолу нітрат,

Таблиця 2. Частота успішних результатів лікування хворих на дерматофітії

Результат	Не досягнуто		Досягнуто		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клінічне вилікування	2	6,3	30	93,7	32	100
Мікологічне вилікування	1	3,1	32	100,0	32	100

Примітка. Абс. — кількість пацієнтів за кожним параметром, % — відсоток.

сертаконазолу нітрат, кетоконазол), встановлена на моделях дермального запалення та свербіжів, але тільки сертаконазолу нітрат зменшував вивільнення цитокінів активованими лімфоцитами і вираженість запалення на тваринних моделях простого контактного дерматиту та нейрогенного запалення [Liebel]. Крім того, встановлено, що протизапальна активність сертаконазолу нітрату *in vitro* та *in vivo* є вищою, ніж інших досліджуваних місцевих протигрибкових засобів. Протисвербіжна дія крему зменшує ймовірність виникнення вторинних бактеріальних інфекцій та екзематизації процесу.

Повну клінічну ремісію до кінця 1-го тижня терапії спостерігали в 11 (34,4 %) хворих, клінічну ремісію та мікологічну негативацію до кінця 2-го тижня — у 26 (81,3 %), у 28 (87,5 %) пацієнтів клінічне одужання відбулося між 2-м і 4-м тижнем лікування. Найшвидше регресували вогнища у пацієнтів з мікозом тулуба та мікозом стоп. Уже протягом 1-го тижня терапії відзначено значне регресування клінічних проявів. Через 2 тиж клінічне одужання настало у 9 (90,0 %) хворих на пахвову дерматофітію, у 9 (64,3 %) — на мікоз стоп (сквамозна форма) та у 8 (100 %) — на мікоз тулуба. Через 3 тиж одужання настало у всіх пацієнтів з мікозом пахвових складок, тулуба і стоп, зокрема у 5

(35,7 %) — з інтертригінозною/дисгидратичною формою.

Наприкінці 6-го тижня клінічного успіху (повне клінічне вилікування) вдалося досягти у 93,7 %, мікологічного (ерадикація збудника) — у 100,0 % пацієнтів (табл. 2).

Через 4 тиж лікування інтенсивність суб'єктивних та об'єктивних ознак дерматофітії суттєво зменшилася: свербіж — в 9,8, еритеми — в 3,7, лущення — в 3,2, везикул/мацерації і пустул — у 8,1 і 5,3 рази відповідно, площі ураження — в 13,9 рази. Наприкінці періоду спостереження ніхто з пацієнтів не скаржився на свербіж. Порівняно з результатами після лікування інтенсивність еритеми і лущення зменшились в 4,3 і 4,8 рази, що відповідало легким проявам дерматозу (табл. 3).

Середній відсоток зменшення ПБ від вихідного рівня (0-й тиждень) до кінця лікування становив 81,9 %, періоду спостереження — 96,3 % ($p < 0,01$), що визначило значне клінічне покращення (зниження ПБ до 94–75 %) на 4-й тиждень і клінічну ремісію (зменшення ПБ більше ніж на 95 %) — наприкінці 6-го тижня.

Показники загальноклінічних аналізів крові та сечі у хворих не відрізнялися від нормальних значень до і після лікування. Патологічних змін у лабораторних показниках, що характеризували

Таблиця 3. ПБ клінічних проявів у хворих на дерматофітії до і наприкінці лікування (4-й тиждень) та через 6 тиж

Показник	До лікування		Через 4 тиж		Через 6 тиж	
	М	SD	М	SD	М	SD
Свербіж	2,17	0,64	0,22	0,16	0,0	0,0
Еритема	2,55	0,81	0,69	0,37	0,16	0,09
Лущення	1,86	0,52	0,58	0,25	0,12	0,07
Везикули/мацерація	0,81	0,19	0,1	0,06	0	0,0
Пустули	0,53	0,14	0,1	0,08	0	0,0
Площа ураження, %	2,36	1,20	0,17	0,11	0,10	0,07
ПБ, бал	10,28	2,94	1,86	0,53	0,38	0,11

Примітка. n — загальна кількість пацієнтів досліджуваної групи; % — відсоток; М — середнє; SD — стандартне відхилення.

функціональний стан печінки, при зовнішньому лікуванні дерматофітій не спостерігали.

Віддалені результати спостереження (3 міс) показали відсутність рецидиву захворювання у 100 % пацієнтів.

Побічних ефектів у процесі лікування не зареєстровано. Усі обстежені відзначили гарну переносність та зручність застосування крему «Онабет». Безпеку застосування сертаконазолу підтверджено у численних дослідженнях, визначено його перевагу перед кетоконазолом, міконазолом, біфоназолом та еконазолом [19]. Зазвичай побічні ефекти при застосуванні сертаконазолу мінімальні, за частотою розвитку контактного дерматиту, ксерозу чи свербіжну шкіри зіставні з плацебо [21]. Препарат не спричиняє фотосенсибілізації, не має системного, мутагенного та тератогенного ефекту.

Завдяки застосуванню в лікуванні пацієнтів з різними формами дерматофітії крему, що міс-

тить сертаконазол 2 % (крем «Онабет»), клінічне вилікування відбулося в 93,7 %, мікологічне вилікування — в 100,0 % випадків. Отримані результати лікування подібні таким, що наводять інші автори [1, 5, 8, 13]. Клінічного і мікологічного поліпшення досягнуто у 86,7–97,0 % хворих наприкінці 4-го тижня.

Висновки

1. «Онабет» крем 2 % є сучасним топічним антимікотиком із широким спектром дії, застосування якого двічі на добу протягом 1 міс дає змогу досягти клінічного вилікування у 93,7 %, етіологічного вилікування — у 100 % хворих на дерматофітії (мікоз тулуба, мікоз стоп і пахвовий мікоз).

2. Висока ефективність і безпека крему «Онабет» у лікуванні хворих на дерматофітії дають можливість рекомендувати цей топічний засіб до застосування у клінічній практиці.

Конфлікту інтересів немає.

*Стаття виходить за підтримки компанії
«Гленмарк Україна»*

Список літератури

1. Дюдюн АД, Горбунцов ВВ, Башмаков ДГ, Литвин МС. Новые возможности при лечении микоза стоп — использование дополнительного эффекта крема сертаконазол. *Дерматовенерол Косметол Сексопатол.* 2012;1-4:273-279.
2. Савоськина ВА. Современные терапевтические подходы в терапии грибковых инфекций кожи и ее придатков в практике дерматолога. *Дерматол, венерол.* 2019;2(84):53-59.
3. Albet C, Fernández JM, Sacristán A, Ortiz JA. Physicochemical properties, analytical determinations and stability of sertaconazole nitrate. *Arzneim Forsch.* 1992;42:695-698. PMID: 1627185.
4. Appelt L, Nenoff P, Uhrlass S, et al. Terbinafine-resistant dermatophytoses and onychomycosis due to *Trichophyton rubrum*. *Hautarzt.* 2021;72:868-877. doi: 10.1007/s00105-021-04879-1.
5. Borelli C, Klövekorn G, Ernst TM, 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):371-8. doi: 10.2165/00128071-200708060-00007.
6. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(2):130-139. PMID: 16964330.
7. Croxtall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs.* 2009;69(3):339-359. doi: 10.2165/00003495-200969030-00009.
8. Dakhale GN, Gupta AV, Mukhi JI, Kalikar MV. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of sertaconazole and luliconazole cream in patients with dermatophytoses. A prospective, randomized, open-label study. *Perspect Clin Res.* 2021;12(4):223-228. doi: 10.4103/picr.PICR_24_19.
9. Del Rosso JQ. Comprehensive management of patients with superficial fungal infections: the role of sertaconazole nitrate. *Cutis.* 2008;81(6):4-18; quiz 19-20. PMID: 18693645.
10. Drohuet E, Dupon B. In vitro antifungal activity of sertaconazole. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* 1992;42(5):705-710. PMID: 1627187.
11. Fink S, Burmester A, Hipler U-Ch, et al. Efficacy of antifungal agents against fungal spores: An in vitro study using microplate laser nephelometry and an artificially infected 3D skin model. *Micriobiol Open.* 2022;11(1):e1257. doi: 10.1002/mbo3.1257.
12. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008;51(4):2-15.
13. 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. doi: 10.4103/0019-5154.105284.
14. Kruihoff C, Gamal A, McCormic TS, Ghannoum MA. Dermatophyte infections worldwide: increase in incidence and associated antifungal resistance. *Life.* 2024;14(1):1. doi: 10.3390/life14010001.
15. Leibovich V, Ramot Y, Siam R, et al. Prevalence of tinea pedis in psoriasis, compared to atopic dermatitis and normal controls — a prospective study. *Mycoses.* 2014;57(12):754-758. doi: 10.1111/myc.12227.
16. Liebel F, Lyte P, Garay M, et al. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:191-199. doi: 10.1007/s00403-006-0679-8.
17. Nenoff P, Klonowski E, Uhrlass S, et al. Clinical picture, causative agents and diagnostics of dermatomycoses. *Dermatologie (Heidelb).* 2022;74(12):974-993. doi: 10.1007/s00105-023-05245-z.
18. Rajagopalan M, Inamadar A, Mittal A, et al. Expert consensus on the management of dermatophytosis in India (ECTODERM India). *BMC Dermatol.* 2018;18(1):6. doi: 10.1186/s12895-018-0073-1.
19. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments.

- JAMA Dermatology. 2013;149(3):341-349. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1721.
20. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. Indian Dermatol Online J. 2016;7(2):77-86. doi: 10.4103/2229-5178.178099.
 21. Savin R, Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2 % for tinea pedis. Cutis. 2006;78(4):268-274.
 22. Shimoyama H, Sei Y. Epidemiological survey of dermatomycoses in Japan. Med Mycol J. 2019;60(3):75-82. doi: 10.3314/mmj.19.007.
 23. Susilo R, Korting HC, Strauss UP. Dermatophytes 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. doi: 10.2165/00044011-200323060-00002.
 24. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2015;172(3):616-641. doi: 10.1111/bjd.13441.
 25. Vena GA, Chieco P, Posa F, et al. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975. New Microbiologica. 2012;35:207-213. PMID: 22707134.

L.A. Bolotna

Kharkiv National Medical University

Evaluation of the effectiveness of topical use of sertaconazole in dermatophytosis

Objective – to evaluate the effectiveness of a cream containing sertaconazole nitrate 2 % (*Onabet 2 % cream*) in patients with various forms of dermatophytosis.

Materials and methods. 32 patients aged 21–50 were under outpatient observation. The duration of dermatophytosis varied from several weeks to 3 months. Tinea corporis was diagnosed in 25.0 % of patients, foot mycosis in 43.8 %, and axillary mycosis in 31.2 %. The diagnosis was based on the clinical manifestations of the disease and the results of microscopic examination with potassium hydroxide (PH). The clinical picture was evaluated based on the presence of subjective and objective signs (itching, erythema, scaling, vesicles/maceration, pustules) and their intensity according to the scale: 0 points – absence, 1 point – mild, 2 points – moderate, 3 points – severe. The area of skin damage was determined using the «rule of the palm» in patients. The final score of clinical manifestations was calculated by adding the individual scores of each symptom and the value of the area of the affected skin. *Onabet 2 % cream* was applied by patients twice a day to the affected area of the skin for 4 weeks.

Results and discussion. As a result of topical treatment, positive dynamics regarding the clinical manifestations of dermatophytosis were noted in all patients. The regression of inflammatory symptoms (itching, erythema, wetting in 65.5, 40.6 and 71.4 % of patients, respectively) by the end of the 1st week of treatment serves as evidence of anti-fungal, anti-inflammatory and anti-pruritic effects. The terms of regression of clinical manifestations of dermatophytosis depended on the clinical form of the infection. Clinical remission by the end of the 1st week of therapy in 34.4 % of patients, clinical remission and mycological negativity by the end of the 2nd week in 81.3 % of patients testify to the rapid effect of the drug. At the end of the 6th week, clinical success was achieved in 93.7 %, mycological (pathogen eradication) in 100.0 % of patients. Remote observation results within 3 months showed no disease recurrence in all patients. Side effects during treatment were not registered.

Conclusions. *Onabet cream 2 %* is a modern topical antimycotic with a wide spectrum of action; its use twice a day for 1 month allows for achieving clinical cure in 93.7 %, etiological cure in 100 % of patients with dermatophytes (tinea corporis, tinea pedis, and tinea cruris). The high effectiveness and safety of *Onabet cream* in treating dermatophytosis allow us to recommend this topical agent for treating patients with dermatophytosis.

Keywords: dermatophytosis, topical therapy, sertaconazole, *Onabet 2 % cream*, effectiveness, safety. □

Стаття надійшла до редакції / Received 26.07.2024.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 22.08.2024.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2024;3:33-41. doi: 10.30978/UJDVK2024-3-33.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2024;3:33-41. http://doi.org/10.30978/UJDVK2024-3-33.

Дані про автора / Author's informations

Болотна Людмила Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології

http://orcid.org/0000-0002-7357-5652

E-mail: l.a.bolotna@gmail.com