

Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертаконазолом

А.Ю.Сергеев, Г.Н.Бурцева, В.О.Николаевский, Ю.Ю.Сергеев

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Национальная академия микологии, Москва

The evidence behind effective treatment of tinea infections with sertaconazole

A.Y. Sergeev, G.N. Burtseva, V.O. Nikolaevskiy, Yu.Yu. Sergeev

I.M. Sechenov 1st MSMU, Moscow
All-Russian National Academy of Mycology

Аннотация

Микозы гладкой кожи, кистей и стоп остаются одной из ведущих проблем в мировой дерматологии. Для их лечения выпускается обширная номенклатура противогрибковых средств, включая десятки наружных лекарственных форм. На смену традиционным антимикотикам из классов имидазолов и аллиламинов приходят новые молекулы. Это делает актуальной задачу сравнительной оценки этих средств. Одним из новых противогрибковых соединений является сертаконазол, отличающийся широким спектром действия, фунгицидностью и противовоспалительным эффектом. Накопленный доказательный опыт использования сертаконазола свидетельствует о его высокой эффективности в терапии основных форм дерматофитии, превосходящей эффективность многих широко распространенных антимикотиков. Международный опыт свидетельствует о преимуществе новых лекарственных форм сертаконазола нитрата, в частности – индийского препарата «сертамикол». Лекарственные формы «сертамикола»: 2% крем и раствор являются экономически обоснованным выбором в эффективной наружной терапии дерматомикозов.

Ключевые слова

Дерматофитии, микозы стоп, противогрибковые средства, сертаконазол

Введение

Грибковые инфекции кожи и ногтей стали одними из наиболее массовых заболеваний человека и вышли на лидирующие позиции в структуре дерматологической патологии и амбулаторного приема [1, 2]. Значительное внимание, уделявшееся онихомикозу в первую декаду XXI века, долгое время отодвигало проблему грибковых

Summary

Dermatophyte infections, including tinea pedis et corporis, retain their position as a major problem of global dermatology. A significant effort is made to develop and produce better antifungals, including dozens of topical preparations. Newer molecules gradually replace first generation imidazoles and allylamines. Their comparison is a challenging task for researches and clinical trials. One of newer antifungal preparations is sertaconazole, the potent, fungicidal azole compound with broad antifungal spectrum of action and inherent anti-inflammatory properties. Accumulated evidence of its clinical use describes topical preparations of sertaconazole nitrate as highly effective in treatment of major forms of tinea infections. International clinical trials favor selection of newer topical forms of sertaconazole, developed in India. In particular, cream and solution containing 2% of sertaconazole nitrate may be recommended as economically effective choice for topical therapy of cutaneous fungal infections.

Keywords

Tinea infections, tinea pedis, antifungals, sertaconazole

инфекций кожи на второй план в перспективе задач, рассматривавшихся в клинической микологии на страницах периодической печати и в повестке научно-практических мероприятий в России и за рубежом [3, 4, 5]. Своевременное лечение микоза стоп и кожи других локализаций является самым эффективным способом борьбы с дерматофитией в целом [6]. Внедрение создан-

ных в России генетических методов диагностики дерматофитии показало однородность этиологии онихомикоза и микоза стоп, что диктует необходимость борьбы и в перспективе – эрадикации всех форм дерматофитии кожи и ногтей, обусловленных антропофильными видами *T. rubrum* и *T. interdigitale* [7, 8].

Поэтому сегодня местная или наружная терапия грибковых заболеваний кожи различной этиологии по востребованности несколько не уступает системной терапии, что отражается как в практике здравоохранения, закрепленной в существующих нормативных документах и рекомендациях, так и в показателях рынка лекарственных средств [9, 10].

Как правило, в последние годы наружная терапия подразумевает использование официальных, серийно выпускаемых антимикотиков, окончательно сменивших ранее использовавшиеся антисептики и рецептуру сложного состава [11]. На отечественном рынке лекарственных средств наружные антимикотики входят в число лидеров по объему продаж, занимая ведущие позиции среди фармацевтической номенклатуры.

Врачам-дерматологам развитых стран, как правило, доступны сразу несколько химических классов (азолы, аллиламины и др.) и поколений противогрибковых средств, всего более десяти применяемых молекул (международных непатентованных названий – МНН), выпускаемых в нескольких лекарственных формах. Наиболее массово использовавшиеся последние 20 лет МНН, выделенные или синтезированные не позднее 1980 г., как правило, теперь выпускаются разными производителями и под разными торговыми наименованиями. Есть препараты (тербинафин, клотримазол), насчитывающие не 2–3, а 10 и более синонимов, есть и отдельные молекулы, с хорошо обобщенным или недостаточно изученным опытом применения. Стоимость этих препаратов определяется разными факторами и, как оказывается, не всегда соответствует силе доказательных рекомендаций [10, 12, 13, 14, 15].

В последние годы фармацевтическая промышленность стран BRICS разработала и выпустила несколько новых лекарственных форм на основе высокоактивных противогрибковых соединений. К таким препаратам, эффективным, безопасным, доступным и поэтому в большей степени подходящим для задач терапии наиболее распространенных микозов, можно отнести сертраконазол («сертамикол»). В данной статье мы обобщаем опыт и перспективам использования данного препарата в современной микологиче-

ской, дерматологической и общетерапевтической практике.

Современные представления о дерматофитии

Общепринятой классификацией дерматофитии является используемая в МКБ-10 топическая система, учитывающая локализации поражения без выделения видовой этиологии, за исключением не встречающегося в нашей стране черепитчатого микоза. Остальные нозологии внутри класса В35 по МКБ отражают возможную этиологию как *Trichophyton* разных видов, так и *Microsporum spp.* и *Epidermophyton floccosum*.

Микозы стоп – наиболее распространенная форма дерматофитии (код МКБ-10 В35.3) [1]. В некоторых отечественных клинических рекомендациях микозы стоп рассматриваются в одном разделе с микозами кистей, ногтей и гладкой кожи [9].

Дерматофития стоп (*tinea pedis*) – инфекционное заболевание, поражающее кожу подошв и межпальцевых складок стоп, вызываемое разными видами дерматофитов. Наряду с онихомикозом микозы стоп, по разным данным, поражают не менее 5-15% всех взрослых горожан развитых стран, встречаясь чаще у стареющего населения и отдельных профессиональных групп [16, 17, 18]. В европейских странах, включая Россию, микоз стоп выявлялся в 22,3% случаев при обращении к участковым (семейным) врачам-терапевтам и до 29% случаев – к дерматологу [2]. По данным Ю.В. Сергеева и соавт., в Москве в 2005-2012 гг. микоз стоп составлял 82% от всех выявленных форм дерматофитии [19]. Заболеваемость микозом стоп неуклонно возрастает, объясняя общий рост заболеваемости дерматофитией [1, 6, 19]. Возбудителями и микоза стоп, и онихомикоза, являются почти исключительно либо *T. rubrum*, либо *T. interdigitale* в отношении примерно 10 к 1 как в России [7, 8], так и в остальных странах Европы [20, 21, 22, 23].

В отечественной литературе традиционно выделяют следующие формы микоза стоп: 1) Межпальцевая/интертригинозная; 2) Подошвенная/сквамозная; 3) Дисгидротическая; 4) Острая форма. Могут встречаться варианты или смешанные типы. Современные зарубежные авторы иногда выделяют гиперкератотическую, но чаще «мокасиновую», т.е. сквамозную подошвенную, противопоставляя ее межпальцевой форме микоза стоп. Иногда ее характеризуют как «хроническую», а дисгидротическую называют «экзематоидной» [24].

За рубежом особо выделяются везикуло-буллезная, синонимичная дисгидротической, форма, и иногда – язвенная/острая язвенная, с риском вторичной бактериальной инфекции [25, 26, 27]. Предпринимаются попытки обосновать патогенез каждой из указанных форм и так называемых «id-реакций», опираясь на существующие знания о противогрибковом иммунитете и балансе цитокинов и субпопуляций лимфоцитов [26, 28, 29].

В 2012–2013 г. Т.В. Соколовой и соавт. в рамках всероссийского исследовательского проекта было показано, что встречаемость сквамозно-гиперкератотической формы микоза стоп в 2,2 раза преобладала над дисгидротической. В то же время эти формы характеризовали только руброфитию, а «эпидермофития стоп» – по существу, клинический диагноз, во многих случаях не подтверждаемый выделением *T. interdigitale*, подразделялся на интертригинозную (41,2%), сквамозную (31,3%) и дисгидротическую (23,4%) формы. Суммируя эти показатели по всей выборке 995 пациентов с микозом стоп, мы можем увидеть, что межпальцевая форма встречалась примерно у 25%, подошвенная у 46,4%, а дисгидротическая у 26,8% в данном исследовании. В то же время, микоз стоп осложнялся вторичной пиодермией и микотической экземой у 5,1% пациентов [30].

В клинических рекомендациях РОДВК такие формы и локализации, как микозы гладкой кожи (*tinea corporis* В35.4) и складок (*tinea cruris*, В35.6) рассматриваются в разделе, посвященном микозу стоп (В35.3) и кистей (*tinea manus*, В35.2), наряду с онихомикозом (В35.1). В практике зарубежных авторов эти нозологии чаще рассматриваются отдельно, и обобщающие мета-анализы и рекомендации также даются раздельно [31, 32, 33]. В то же время, эти нозологии могут объединяться в синдроме хронической руброфитии (*T. rubrum* синдром) в трактовке зарубежных авторов, указывающих на встречаемость руброфитийных поражений гладкой кожи у 7% больных с микозом стоп [25, 34].

Мы обнаружили микоз кистей у 12,5% из 6220 обследованных с онихомикозом в проекте «Горячая линия», Ю.В. Сергеев и соавт. отвели им 2,53% среди диагностированных на дерматологическом приеме форм дерматофитии, Т.В. Соколова и соавт. – у 6,3% из 2784 всей выборки с дерматофитией [19, 23, 30]. Эта нозология имеет отдельный код в МКБ, требует дополнительного внимания к дифференциально диагностике и рассматривается и в комплексе синдрома хронической руброфитии, и как часть «синдрома 2 стоп и 1 кисти» (ТФОНС) с подтвержденным

механизмом аутоинокуляции тем же штаммом возбудителя [35, 36, 37]. В проекте Ахиллес микозы гладкой кожи отмечались у 2% пациентов, а по данным нашей «Горячей линии» в 2001–2002 г. – у 10% пациентов с выявленным онихомикозом [2, 23]. В работе Т.В. Соколовой почти каждый пятый (20,9%) из 2784 обследованных больных с дерматофитией имел микоз кожи туловища [30].

Дерматомикозы и доказательная медицина

Клинические рекомендации по дерматомикозам, предлагаемые в качестве официальных документов национальными обществами дерматологов/микологов, или обобщенные в форме книг, пособий или статей консенсусом экспертов, в последнее время выпущены в разных странах [9, 17]. Перечень препаратов, включенных в эти документы и сопоставленных тем или иным нозологиям классов В35–37 МКБ определяется, во-первых, доступностью препаратов в стране, эксперты которой подготовили данные рекомендации, а во-вторых, доказательным опытом их применения. В рекомендации РОДВК 2013–2015 гг. входит 8 МНН имидазолов (изоконазол, кетоназол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, сертаконазол, эконазол и бифоназол, в форме нитратов этих соединений), 2 МНН аллиламинов (тербинафин и нафтифин, в форме гидрохлорида), и 2 других МНН: циклопирокс и ундециленаты, доступные в России [9]. При этом для каждого из этих МНН в лекарственной форме «крем», «мазь» и «раствор» даны показания сразу для лечения «микоза гладкой кожи стоп, кистей и других локализаций» разной или неопределенной продолжительности, а в силе рекомендаций указана категория В.

Это предполагает, что основаниями для включения служат, как минимум, высококачественные систематические обзоры клинических исследований. Вместе с тем, отечественными авторами такие обзоры не проводились, а немногие международные систематические обзоры вообще не процитированы в данной работе. Наиболее тщательные обзоры (мета-анализы), включенные в Кохрановскую базу данных включают только 2 публикации: по микозам стоп и по дерматофитии гладкой кожи и складок [39, 40].

В мета-анализе Crawford и Hollis (2007), посвященном терапии микозов стоп, рассматриваются 6 МНН имидазолов: бифоназол, клотримазол, миконазола нитрат, оксиконазола нитрат, сульконазола нитрат и тиокконазол; 3 МНН аллиламинов (тербинафин, нафтифин и бутенафин), цикло-

пирокс, толнафтат и ундециленаты. Строгий отбор, оставивший лишь 67 из 144 клинических исследований, был нацелен на подтверждение долговременной эффективности по сравнению с плацебо или другим препаратом. Авторы сделали вывод о том, что имидазолы и аллиламины доказали свою эффективность в лечении микоза стоп [39]. Современные авторы обычно отводят роль препаратов первой линии имидазольным наружным антимикотикам в силу их высокой экономической эффективности и необходимости противорецидивного использования [41, 42]

В мета-анализе van Zuuren и соавт. (2015), отобравшем всего 26 из 279 изученных исследований терапии микозов гладкой кожи и складок, авторы указали на то, что большинство исследований по имидазолам первого поколения проведено более 20 лет назад и с трудом поддается оценке. Тем не менее, сделаны выводы об эффективности имидазолов и аллиламинов в терапии дерматофитии гладкой кожи и складок [40]

В систематическом обзоре Rotta и соавт. (2012), посвященном наружной терапии дерматомикозов, среди изученных 12 препаратов для сертаконазола была показана достоверная эффективность 2-6 недельной схемы терапии в сравнении с плацебо, однако других препаратов сравнения, которые были бы сопоставимы или превосходили его по эффективности, не оказалось. Более того, сертаконазол оказался одним из наиболее изученным имидазольным МНН в плане безопасности лечения (вдвое против кетаконазола и миконазола, втрое против бифоназола

и эконазола) с частотой побочных эффектов даже меньшей, чем в группе сравнения [42].

Уже простой количественный анализ показывает значительность доли имидазольных антимикотиков наружного действия в номенклатуре, доступной дерматологу. Их оказывается 2/3 в рекомендациях РОДВК и ААД и 70% в рекомендациях немецкого общества дерматологов. В ряде статей множество МНН имидазолов приводит к рекомендациям использовать не какое-нибудь одно или несколько из этих соединений, но просто любое из класса азолов как средство выбора при дерматофитии складок и гладкой кожи, разноцветном лишае и «воспалительных» формах любых микозов [9, 43, 44, 45].

Поскольку имидазолы синтезировали и начали изучать раньше, чем аллиламины и другие МНН наружных антимикотиков, с ними проведено существенно больше клинических исследований, однако многие из них не поддаются систематическому обобщению с позиций доказательной медицины. Тем не менее, после отбора по строгим критериям, группа имидазолов лидирует среди всех антимикотиков (62% всех систематизированных исследований), превосходя и аллиламины, и антимикотики остальных групп по количеству сравнений как с плацебо (45%), так и с другими МНН антимикотиков: поскольку имидазолы, в том числе первого поколения, остаются референтными МНН сравнения. [42]. Мы сопоставили МНН имидазолов, доступных в России, данным систематического обзора и мета-анализов к 2015 г., в табл 1.

Таблица 1. Доказательный опыт применения МНН имидазолов для наружного применения

Имидазолы в формах для наружного применения	Есть данные мета-анализа по лечению микозов кожи*		Есть данные систематического обзора эффективно- сти лечения микозов кожи**	Всего обобщено мета-анализами**	
	Стоп	Гладкой кожи и складок		Исследований	Пациентов
Бифоназол	Да	Да	Да	3	255
Изоконазол	Нет	Нет	Нет	–	–
Кетоконазол	Нет	Да	Да	1	423
Клотримазол	Да	Да	Да	7	1529
Миконазол	Да	Да	Да	8	456
Оксиконазол	Да	Да	Да	1	266
Сертаконазол	Нет	Да	Да	2	988
Эконазол	Нет	Да	Да	3	291

* По данным для микозов стоп [39] и для микозов гладкой кожи и складок [40]

** По данным Rotta et al., опубликованным в 2013 г. [42]

Как видно из табл. 1, первый и единственный на 2015 г. мета-анализ эффективности терапии *tinea pedis* не успел рассмотреть более современные молекулы имидазолов для наружного применения – таких, как кетоконазол и сертаконазол. Тем не менее, сертаконазол, по количеству наблюдений в целом и на одно сравнительное исследование, представляется наиболее изученным имидазольными антимикотиком с позиций доказательной медицины.

Многолетний опыт использования первых молекул имидазолов и значительная доля несравнительных анализов с разными антимикотиками оказываются за рамками сравнительных анализов. В этих случаях можно провести простое количественное сравнение публикаций, посвященных конкретному МНН (табл. 2).

Чтобы составить табл. 2, мы взяли базы данных научных публикаций Medline (pubmed.gov) и «Академии» Google (scholar.google.com) и ввели англоязычные запросы, специфичные для каждого из доступных в России и включенных в рекомендации РОДВК МНН. Таким образом, получили максимально известное число публикаций для каждого препарата за 25 лет (1989–2014 гг.) и годы первой публикации о препарате, примерно соответствующие времени его синтеза. Затем запросы уточнили для лекарственных форм, приспособленных к наружной терапии дерматомикозов, последовательно исключив публикации, посвященные вагинальному кандидозу (для большинства молекул), использованию системных форм (для кетоконазола и миконазола), и некоторых редких и косметических форм (шампуни и др.).

Анализ данных табл. 2 показывает, что клотримазол и миконазол имеют самую долгую

историю использования и поэтому занимают 2 и 3 места по общему числу публикаций, уступая только кетоконазолу, который используется не только в дерматологии, долгие годы оставаясь единственным пероральным антимикотиком для системного применения. В то же время, сертаконазол оказывается самым современным препаратом из наружных имидазолов, доступных в России. При этом удельный вес публикаций, посвященных именно терапии дерматомикозов, наибольший именно у сертаконазола. Географический анализ общего интереса международной аудитории к антимикотикам, синтезированным после 1980 г. показывает, что в отличие от МНН первого поколения имидазолов, для них более характерна региональная специфика. В частности, большинство запросов по сертаконазолу локализуется в Индии, где производится значительное количество лекарственных форм сертаконазола и проведены крупные исследования его эффективности.

Сертаконазол как инновационный препарат

Сертаконазол является представителем класса антимикотиков азолов, а также имидазольных противомикробных препаратов. Это самый современный из используемых в России, но не последний в ряду из более 150 уже синтезированных и перспективных производных имидазола, обладающих противогрибковыми свойствами и другими биологическими эффектами [46]. Основным отличием химической структуры сертаконазола являются высокая липофильность и наличие бензотиофеновой группы, сообщающей молекуле дополнительные противомикробные свойства и способность проникать в кератини-

Таблица 2. Опубликованный опыт применения МНН имидазолов для наружного применения

Имидазолы для наружного применения	Год первой публикации	Всего публикаций*	Публикаций по наружным формам при дерматомикозах	
			Абс.	%
Бифоназол	1982	3810	400	10
Изоконазол	1979	2210	141	6
Кетоконазол	1978	29900	2070	7
Клотримазол	1970	17500	1230	7
Миконазол	1970	16700	1140	7
Оксиконазол	1979	2840	164	6
Сертаконазол	1989	1810	174	10
Эконазол	1974	9100	705	8

* Включая лекарственные формы для системного применения, а также вагинальные формы, шампуни, пасты, аэрозоли и порошки.

зированные структуры, в то же время, исключая системную резорбцию [47]. Особенности замещения имидазольного кольца связывают с более высокой противомикробной активностью [48, 49]. Молекула сертаконазола стабильна и долго сохраняется в эпидермисе [38].

Механизм противогрибкового действия сертаконазола имеет как типичные для всех азолов характеристики, так и особенности, обусловленные наличием бензотиофеновой группы. За счет этого дозозависимое фунгистатическое действие, характеризующее все антимикотики-азолы, дополняется присущим только сертаконазолу фунгицидным эффектом [50].

Фунгицидное действие сертаконазола объясняют прямым и независимым от угнетения синтеза эргостерина взаимодействием с липидами мембраны грибов, приводящим к нарушению ее проницаемости и потере внутриклеточных компонентов, включая аденозин-трифосфат (АТФ). Такое действие характерно для некоторых азолов. Токсическое действие сертаконазола отмечается уже через 10 минут после начала экспозиции [51]. В отличие от 4 наиболее распространенных имидазолов, используемых в терапии дерматомикозов, только сертаконазол обеспечивает гибель 90% грибковых клеток в течение 1 часа экспозиции при концентрации 8 мкг/мл [52].

Прямое фунгицидное действие сертаконазола за счет связей с мембраной грибковых клеток связывают с бензотиофеновой частью молекулы [53].

Спектр действия сертаконазола достаточно широк и включает всех возбудителей микозов, со штаммами которых проводились исследования. Обобщающие данные по изученной разными авторами противогрибковой активности сертаконазола в отношении различных дерматофитов представлены нами в табл. 3.

В работе Carrillo-Munoz A. и соавт. (2011) на 150 штаммах трех основных возбудителей микоза стоп – *T. rubrum*, *T. interdigitale* и *E. floccosum* – было продемонстрировано сравнение фунгистатической и фунгицидной активности в отношении дерматофитов. Геометрические средние фунгистатических концентраций в отношении всех штаммов дерматофитов для сертаконазола составили 0,26 мкг/мл, а фунгицидных 2,26 мкг/мл [52]. При этом концентрации порядка 10 мкг/мл обеспечивают фунгицидность и подавление роста почти 100% изученных штаммов. Они существенно ниже концентраций, создаваемых после нанесения крема или раствора сертаконазола, что обеспечивает необыкновенный потенциал для наружной терапии [55, 56]. В другой работе на более 300 штаммах дерматофитов были показаны средние фунгистатические концентрации сертаконазола 0,06–1 мкг/мл [57]. При этом главный возбудитель дерматофитии кожи и ногтей, *T. rubrum*, оказывается более чувствительным к сертаконазолу, чем к бифоназолу, флуконазолу и циклопироксоламину, и не менее чувствительным, чем тербинафин или аморолфин [56].

Виды грибов, устойчивые к действию сертаконазола, встречаются *in vitro* не чаще, чем почти казуистическая устойчивость к тербинафину [59]. По-видимому, сертаконазол уступает только тербинафину по доле чувствительных к препарату штаммов гриба (87,6 против 94%), а у других имидазолов этот показатель составляет 44–86% [60].

В этом отношении представляет интерес действие сертаконазола на штаммы грибов, устойчивые к другим антимикотикам. Так, виды *Trichophyton* spp., устойчивые к флуконазолу, сохраняли чувствительность к сертаконазолу [61]. Считается, что клиническое применение

Таблица 3. Исследованные противогрибковые концентрации сертаконазола

Грибы-возбудители	Концентрации, изученные со штаммами возбудителей, мкг/мл				
	Фунгистатические			Фунгицидные	
	МПК50	МПК90(100)	Средняя	МФК90	Средняя
Дерматофиты					
<i>T. rubrum</i>	0,25	1	0,19	≥16	4
<i>T. interdigitale</i>	1	8	0,73	≥16	8
<i>E. floccosum</i>	0,06	0,5	0,12	8	1
<i>M. canis</i>	0,25	0,5	0,19–0,27	н.д.	н.д.

Цит. по [102, 103, 104].

сертаконазола сможет повысить комплаентность лечения и снизить частоту рецидивов поверхностного кандидоза, прежде всего – за счет сочетанного фунгистатического и фунгицидного действия *in vivo*, практически исключающего устойчивость на уровне клетки гриба [62].

Как и некоторые другие имидазолы, сертаконазол активен в отношении бактерий и простейших [63, 64]. Кроме того, сертаконазол имеет прямую противовоспалительную активность. Ранние исследования показали, что в лимфоцитах периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином, сертаконазол существенно подавляет образование ряда провоспалительных цитокинов [65]. Сертаконазол также подавляет образование провоспалительных цитокинов моноцитами и клетками эпидермиса [62].

Sur и соавт. в 2008 г. показали, что сертаконазол стимулирует р38 митоген-активированную протеин-киназу: фермент, осуществляющий пост-транскрипционный контроль образования провоспалительных цитокинов. Это действие последовательно приводит к индукции циклооксигеназы-2 и высвобождению простагландина E₂ и подавлению выработки интерлейкина-8 [66]. Клинические исследования показали противовоспалительный эффект сертаконазола, сопоставимый с гидрокортизоном, такролимусом и пимекролимусом, в том числе при себорейном и атопическом дерматите [67, 68, 69].

Доказательный опыт лечения дерматофитии сертаконазолом

Клиническая эффективность сертаконазола в лечении дерматомикозов подтверждается как наблюдательными, так и контролируемыми исследованиями, в том числе по сравнению с плацебо и другими антимикотиками. Несмотря на относительную новизну препарата, он успел доказать свою эффективность в плацебо-контролируемых испытаниях и представляется безопасным, не уступающим или превосходящим другие антимикотики сравнения в лечении дерматофитии и других поверхностных микозах. Отдельные работы указывают на возможность использования сертаконазола при себорейном дерматите и других хронических воспалительных дерматозах [57].

Сведения об исследованиях клинической эффективности сертаконазола при дерматофитии, содержащиеся в публикациях уровня 1+/1++ по стандартам доказательной медицины (мета-анализ/систематический обзор с низким риском ошибок) включают, во-первых, 8 работ, разо-

бранных в кохрановском обзоре Van Zuuren et al. (2014-2015) по дерматофитии гладкой кожи и складок, обобщившем 364 исследования с 18086 обследованными по этой теме [40, 70]. Во-вторых, это 2 работы, включенные в неоднократно издававшийся общий мета-анализ Rotta и соавт. (2011-2013) по 65 исследованиям эффективности лечения дерматофитии (по *tinea scuris*, представленная также в кохрановском обзоре), и по *tinea pedis* [12, 45, 71].

В самой ранней из разобранных в этих публикациях работ Alomar и соавт. (1992) провели двойное слепое контролируемое сравнительное исследование смешанной группы из 631 больного с дерматофитией разных локализаций, сравнивая сертаконазол (n = 317) и миконазол (n = 314). Клиническая эффективность 2% крема сертаконазола при нанесении 2 раза в день составила 95,6%, а микологическая 98,6%, что оказалось выше, чем в группе сравнения. Авторы сделали вывод о превосходной эффективности и безопасности сертаконазола [72].

В исследовании Susilo и соавт., проводившемся в 1995–1997 гг., наблюдались 400 пациентов с «дерматофитией гладкой кожи» в 2 подгруппах, которым назначался либо 2% крем сертаконазола 1 раз в день, либо плацебо (основа). Результаты клинической и микологической оценки эффективности лечения показали достоверное при $p < 0,01$ отличие от плацебо в пользу 2% крема сертаконазола, и позволили рекомендовать однодневное использование препарата в практику лечения дерматофитии [73].

Следующая работа Vorelli и соавт. представляет открытое сравнительное исследование 2% крема и раствора сертаконазола в лечении смешанной группы с дерматофитией гладкой кожи, межпальцевой формой микоза стоп и поверхностным кандидозом. Авторы установили клиническую эффективность для 2% раствора в 90,6%, а для крема 88,9%. Был сделан вывод о сопоставимой эффективности и безопасности обеих форм [74].

В двойном слепом сравнительном исследовании Ghaninejad и соавт., проводившемся в Иране в 2007-2008 г., наблюдали смешанную группу из пациентов с дерматофитией складок (41%), гладкой кожи (21%) и стоп (26%). Эффективность в группах сравнения составил 73,2% для миконазола и 82,6% для сертаконазола по окончании лечения без заметной разницы между разными локализациями поражения. Достоверной оказалась разница по клинической эффективности в пользу сертаконазола на 15 день лечения ($p <$

0,01). К последней оценке ни у одного из больных, завершивших исследование, не наблюдалось рецидива заболевания [75].

В 2011 г. Sharma и соавт. в Индии исследовали эффективность сертаконазола, произведенного компанией Glenmark, на группе из 260 пациентов с дерматофитией разных локализаций. Полное клиническое излечение было достигнуто 62,3% в группе сертаконазола и 44,6% в группе миконазола, различия достоверны при $p < 0,05$, а по шкалам симптомов группа сертаконазола показала как достоверное снижение показателей уже на 1 неделе лечения, так и достоверное преимущество в положительной динамике по сравнению с группой миконазола [76].

В многоцентровом индийском сравнительном исследовании Jegaani и соавт. в 2011 г. наблюдались 83 пациента с дерматофитией гладкой кожи или крупных складок. Авторы установили, что из 62 пациентов, завершивших исследование, именно в группе сертаконазола отмечалось наиболее эффективное купирование зуда (85% против 54,6-70% в группах сравнения, различия достоверны при $p < 0,05$) и общая динамика проявлений (97,1% против 91,2-92,9%). В каждой подгруппе было достигнуто микологическое излечение без рецидива. Авторы сделали вывод о клинически значимом противозудном и противовоспалительном действии сертаконазола [77].

В небольшом сравнительном индийском исследовании Choudhary и соавт. (2013) наблюдали 38 больных с ограниченной дерматофитией гладкой кожи и складок, назначение 2% крема сертаконазола и 1% крема тербинафина, к 3 неделе дало 100% излеченность, различия не были статистически достоверными [78].

В другом индийском исследовании – хронологически последнем из рассмотренных в мета-анализе по лечению дерматофитии – Thaker и соавт. в 2013 г. наблюдали 125 больных с дерматофитией гладкой кожи и/или складок, обусловленной преимущественно *T. mentagrophytes* и в меньшей степени – *T. rubrum*. К концу периода наблюдения и на последовательных контрольных осмотрах через 10-дневные промежутки микологическое излечение было установлено у 90% получавших сертаконазол [79].

Данные, представленные в этих исследованиях, обобщены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, половина из работ, систематизированных в мета-анализе по использованию крема сертаконазола в лечении дерматофитии, приходится на Индию, страну-производитель препарата, поставляющегося также в

Российскую Федерацию. Общее количество больных, вошедших в группы наблюдения, которым назначался 2% крем сертаконазола, составляет 895. Средние показатели излечения, рассчитанные как доля достигших клинического излечения к концу терапии в общей группе получавших препарат, составляет 84%. Общие выводы, которые можно сделать по результатам этого обобщения, сводятся к следующим положениям:

1. Крем сертаконазола при дерматофитии достоверно эффективен по сравнению с плацебо;
2. Крем сертаконазола достоверно более эффективен, чем имидазолы ранних поколений (2% крем миконазола) и дает излечение быстрее;
3. Крем и раствор сертаконазола (2%) имеют одинаковую эффективность;
4. Крем сертаконазола имеет сопоставимую клиническую эффективность с 1% кремами аллиламинов (тербинафин, бутенафин), однако может лучше купировать отдельные симптомы воспаления, сопровождающие дерматофитию.

Зарубежным исследованием эффективности сертаконазола, не вошедшим в систематический обзор и мета-анализы, является работа испанской группы Van Esso и соавт. (1995), проводившей открытое многоцентровое наблюдение небольшой группы из 16 детей в возрасте 2-16 лет, в основном с микроспорией и руброфитией гладкой кожи. Двухнедельное лечение 2% кремом сертаконазола (1 раз в сут.) привело к излечению 31% больных после 1 нед. наблюдения, 75% – к окончанию периода лечения и 100% после 4 нед. наблюдения [80].

Крупным исследованием дерматофитии стоп является работа американцев Savin и Jorizzo (2006), наблюдавших 588 больных, из которых 383 были рандомизированы в группы лечения либо 2% кремом сертаконазола, либо плацебо (основа), дважды в день в течение 4 нед. Это многоцентровое, двойное слепое исследование показало, что к концу лечения микологического излечения достигли 70,3% больных в группе сертаконазола и лишь 36,7% в группе сравнения (достоверность различий при $p < 0,001$). Достоверность различий с группой плацебо была установлена и при отсроченной клинической оценке (6 нед.). Авторы сделали вывод о том, что сертаконазол быстро купирует клинические проявления дерматофитии, позволяет достигнуть высоких показателей излечения, и защищает кожу стоп от реинфекции в течение 2 нед. после отмены препарата [81].

Еще одно сравнительное исследование было опубликовано индийским коллективом Selvan и соавт. (2013), наблюдавших 150 больных с дер-

Таблица 4. Обобщенный доказательный опыт лечения дерматофитии 2% кремом сертаконазола

Автор	Год	Страна	Тип исследования (Ср/Сл/К)*	Локализации / формы дерматофитии	Количество пациентов**	Группа сравнения	Эффективность сертаконазола	Результаты сравнения	Ссылка
Alomar et al.	1992	Испания	Да/ Двойн./ Да	Не указаны	317	2% крем миконазола	95,6%	Сертаконазол достоверно эффективнее	[72]
Susilo et al.	2003	Германия	Да/ Двойн./ Да	Гладкой кожи, стоп	144	плацебо	81,8-82,8%	Сертаконазол достоверно эффективнее	[73]
Borelli et al.	2007	Германия	Да/ Откр./ Да	Гладкой кожи, стоп	153	2% раствор сертаконазола	88,9%	Сопоставимая эффективность с раствором (90,6%)	[74]
Ghaninejad et al.	2009	Иран	Да/ Двойн./ Да	Гладкой кожи, складок, стоп	55	2% крем миконазола	82,6%	Сертаконазол достоверно раньше дает излечение	[75]
Sharma et al.	2011	Индия	Да/ Двойн./ Да	Не указаны	128	2% крем миконазола	62,3%	Сертаконазол достоверно эффективнее	[76]
Jeraani et al.	2013	Индия	Да/ Откр./ Да	Гладкой кожи и складок	20	1% крем тербинафина или 1% крем люликоназола	85%	Сертаконазол эффективнее купирует симптомы	[77]
Choudhary et al.	2013	Индия	Да/ Слеп./ Да	Гладкой кожи и складок	18	1% крем тербинафина	73,3%	Равная клиническая эффективность	[78]
Thaker et al.	2013	Индия	Да/ Откр./ Да	Гладкой кожи и складок	60	1% крем бутенафина	90%	Равная клиническая эффективность	[79]

* Сравнительное / Слепое (двойное) или открытое / Контролируемое

** Получавших лечение 2% кремом сертаконазола

матофитией преимущественно гладкой кожи и складок. Авторы показали преимущество в клинической эффективности сертаконазола, в данной подгруппе она составила 93,3% по сравнению с 73,3–86,6% в подгруппах сравнения. Тем не менее, динамика купирования воспалительной симптоматики, выраженная в баллах, не име-

ла достоверных различий между подгруппами сравнения [82].

В 2014 г. были опубликованы результаты еще 1 индийского исследования Shivamurthy и соавт. (2009-2012), в котором эффективность лечения tinea corporis 2% кремом сертаконазола сравнивали с эффективностью лечения 2% кремом

клотримазола. К концу лечения клиническая динамика была достоверно более выражена в группе сертаконазола (при $p < 0,001$). Авторы сделали вывод о более высокой клинической эффективности 2% крема сертаконазола [83].

Несравнительное исследование, целью которого стал специфический противозудный эффект сертаконазола, связанный с лечением дерматофитии стоп, провел L. Kircik в США (2009). Наблюдая 21 больного, получавшего 2% крем сертаконазола дважды в день в течение 1 нед., автор использовал шкалы оценки качества жизни ДИКЖ и визуальную аналоговую шкалу для зуда. Установлены достоверное снижение интенсивности зуда на 63%, по сравнению с исходным состоянием (при $p < 0,001$) и сокращение ущерба по качеству жизни (на 5,6 пунктов с достоверностью при $p < 0,001$). Более 2/3 больных были удовлетворены результатами лечения кремом сертаконазола уже через неделю лечения. Автор сделал вывод о том, что заметное улучшение субъективных ощущений пациентов будет способствовать высокой комплаентности лечения, позволяя более эффективно выдерживать весь предписанный курс лечения, что сократит риск рецидива [84].

Фармакоэкономика наружной терапии микозов

Экономическая составляющая эффективности терапии микозов часто привлекает внимание практических врачей как в России и за рубежом [85, 86, 87, 88, 89]. Обзор наружной терапии Kyle и Dahl (2004), характеризующий опыт врачей США, дает нам возможность понять вариацию цен на антимикотики за рубежом, иногда совершенно не совпадающую с ситуацией в нашей стране. В частности, сравнивая цены, можно убедиться, что в США крем сертаконазола, производимый генериковой компанией Valeant, стоил в 5 с лишним раз дороже оригинального крема «лализил» [90]. А в других странах некоторые авторы прямо рекомендуют использовать «старые» имидазолы, т.е. препараты 1 поколения, чтобы избежать расходов на лечение аллиламинами и «новыми» азолами [45].

В России в продаже находятся 2 препарата сертаконазола, выпускаемые в форме 2% крема компаниями «Эгис» (Венгрия) как «залаин» и «Гленмарк Фармасьютикалз» (Индия) как «сертамикол». Это достаточно скромный «выбор» поставщиков, если учесть, к примеру, разнообразие торговых наименований для МНН тербинафина и клотримазола. Кроме того, сопоставляя сто-

имость препаратов, мы не можем оперировать терминами традиционной парадигмы «оригинал/генерик», поскольку срок патентной защиты оригинальных препаратов ограничен 20 годами (у оригинальной молекулы сертаконазола он истек в 2009 г.). Кроме того, патент на наружные формы сертаконазола нитрата в виде крема принадлежит как раз компании Гленмарк с приоритетом заявки на 2007 г. [91].

Чтобы провести простое сравнение цен на препараты сертаконазола нитрата в форме 2% крема для наружного применения, мы использовали запросы к базе данных по наличию лекарств и ценам на них в аптеках Москвы в ноябре 2015. Поисковый запрос «залаин» выдал цены 463 аптек в диапазоне 199–590 рублей. Поисковым запросом «сертамикол» выдал цены 91 аптеки в диапазоне 250–381 рубль. Средняя цена по аптекам г. Москвы для крема «залаин» составила $424,3 \pm 55,4$ руб. Средняя цена по аптекам г. Москвы для крема «сертамикол» составила $314,3 \pm 24,6$ руб. Таким образом, крем «залаин», содержащий МНН того же сертаконазола в аналогичной концентрации 2%, оказался в 1,35 дороже. Иными словами, крем «сертамикол» на 35% дешевле крема «залаин». Интересно, что сопоставляя эти показатели с данными статьи Kyle и Dahl, можно убедиться, что индийский препарат сертаконазола дешевле американского (в пересчете на цены и курсы валют 2004 и 2015 г.) в 9 раз!

Заключение

В данной работе мы постарались рассмотреть все аспекты, связанные с внедрением молекулы сертаконазола нитрата в дерматологический арсенал и обобщить опыт изучения препарата, накопленный за последние 25 лет. За рамками нашего обзора остались разные аспекты использования сертаконазола при вагинальном кандидозе. Поэтому наши выводы будут касаться только терапии дерматомикозов и хронических воспалительных дерматозов. Опираясь на данные отечественных и международных исследований, мы можем заключить, что:

1. Сертаконазол является высокоактивным противогрибковым препаратом широкого спектра действия с фунгицидной, противобактериальной и противовоспалительной активностью. Указанные свойства обеспечивают низкую вероятность развития устойчивости микробов или рецидивов при лечении наружными формами сертаконазола.
2. Накоплен и обобщен доказательный опыт эффективного использования сертаконазола

в терапии микозов кожи, обусловленных дерматофитами, *Candida* и *Malassezia* spp., причем значительная доля исследований проведена с препаратами сертаконазола, произведенными в странах BRICS и ШОС из которых в Россию поставляются крем и раствор «сертамикол» – экономически наиболее доступные населению.

3. Сертамикол может быть препаратом первой линии в терапии дерматофитии стоп, кистей, гладкой кожи и складок, и в том числе рецидивирующих, ассоциированных с аллергией и воспалительных форм данной инфекции.

4. Сертамикол может быть использован в терапии дерматофитии, леченной стероидами (*tinea incognito*), а также дерматофитид, экзематозных и осложненных вторичной бактериальной инфекцией форм дерматомикозов.

Многoletний и разносторонний опыт отечественных и зарубежных исследователей, изучавших различные аспекты использования сертаконазола в лечении микозов и воспалительных дерматозов, постоянно пополняется. В следующих работах мы рассмотрим использование препарата в лечении оппортунистических микозов кожи и ассоциированных с поверхностной микобиотой иммунозависимых дерматозов.

Литература

1. Сергеев Ю. В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы. Кремлевская медицина. 2010; 3: 18-24.
2. Бучинский О.И., Мокина Е.В., Жарикова Н.Е. Проект Ахиллес: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002; 5: 47-50.
3. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Онихомикозы: на пути к решению проблемы. *Consilium medicum*. 2003; 5 (3): 128-135.
4. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. М: Национальная академия микологии. Медицина для всех. 2007. 164 с.
5. Сергеев А. Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. *Рос. журн. кож. вен. Болезней*. 2001; 11: 97-104.
6. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов. *Успехи медицинской микологии*. 2003; 2: 154-155.
7. Сергеев В. Ю. Молекулярная диагностика онихомикозов: опыт внедрения отечественной ПЦР-системы обнаружения возбудителей дерматофитии ногтей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007; 3-С: 17-24.
8. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Маликов В.Е., Жарикова Н.Е., Крючков М.И. Исследование современной этиологии онихомикозов в России. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002; 5. С. 42-46.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами кистей, стоп и туловища. М.: РОДВК. 2015. 16 с.
10. Сергеев Ю. В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех. 2003. 200 с.
11. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Под ред. Ю.В.Сергеева. Пособие для врачей. М: Национальная академия микологии, 2003.32 с.
12. Rotta I., Otuki M. F., Sanches A, Correr CJ. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012; 58 (3): 308-318.
13. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: Национальная академия микологии. 2000.32 с.
14. Sergeev A. Y., Gupta A. K., Sergeev Y. V. The scoring clinical index for onychomycosis (SCIO Index). *Skin Therapy Lett*. 2002; 7(S1): 6-7.
15. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века. *Иммунопатол., аллергол, инфектол*. 2012; 3: 73-80.
16. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Вахлаков А.Н., Седова Т.Н., Дудник В.С.. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002; 3: 31-5.
17. Nenoff P., Krüger C., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H. J. Mycology—an update. Part I: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2014; 12; 3: 188-210.
18. Viegas C., Sabino R., Parada H., Brandão J., Carolino E., Rosado L., Veríssimo C. Diagnosis of Tinea pedis and onychomycosis in patients from Portuguese National Institute of Health: a four-year study. *Saúde & tecnologia*. 2013; 10: 36-41.
19. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008; 1:30-35.
20. Кукушкина С. В., Сергеев Ю. В., Дубровина Е. В. Поликлинические микозы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 2: 125-130.
21. Drakensjö IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005–2009. *Med Mycol* 2011; 49: 484–8.
22. Budak A, Bogusz B, Tokarczyk M, Trojanowska D. Dermatophytes isolated from superficial fungal infections in Krakow, Poland, between 1995 and 2010. *Mycoses* 2013; 56 (4): 422–8.
23. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Ларионова, В. Н., Каменных, П. В. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 1: 102-106.
24. Dias M., Quaresma-Santos M, Bernardes-Filho F, Amorim A, Schechtman R, Azulay D. R. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013. T. 88; 5: 764-774.
25. Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H. J. [Fungal nail infections—an update. Part 2-From the causative agent to diagnosis-conventional and molecular procedures]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2012. T. 63; 2: 130-137.

26. Ilkit M., Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Critical reviews in microbiology*. 2014; 1: 1-15.
27. Canavan T. N., Elewski B. E. Identifying Signs of Tinea Pedis: A Key to Understanding Clinical Variables. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2015. T. 14; 10: s42-7.
28. Tani K, Adachi M, Nakamura Y, et al. The effect of dermatophytes on cytokine production by human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:381-7.
29. Ogawa H, Summerbell RC, Clemons KV, Koga T, Ran YP, Rashid A, Sohnle PG, Stevens DA, Tsuboi R. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. *Med Mycol*. 1998;36 (S1):166-73.
30. Соколова Т.В., Малярчук, А.П., Малярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертраконазолом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013; 5: 28-39.
31. Chang C. H., Young-Xu Y., Kurth T., Orav J. E., Chan A. K. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2007. T. 120; 9: 791-798.
32. Gupta A. K., Ryder J. E., Johnson A. M. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*. 2004. T. 150; 3: 537-544.
33. Fleece D., Gaughan J. P., Aronoff S. C. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. *Pediatrics*. 2004. T. 114; 5: 1312-1315.
34. Piñeiro L., Larruskain J., Idigoras P., Pérez-Trallero E. Trichophyton rubrum syndrome: the tip of the iceberg and a preventable outcome. *Mycoses* 2010; 53: 186.
35. Mayser P. Mykosen im Bereich der Leistenhaut von Händen und Füßen. *Haut* 2012; 23: 2-6.
36. Zhan P, Ge YP, Lu XL et al. A case-control analysis and laboratory study of the two feet-one hand syndrome in two dermatology hospitals in China. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 468-72.
37. Халдин А. А., Сергеев В. Ю., Изюмова И. М. Современные представления о паховых дерматофитиях: этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия. *Рос ж кож вен бол*. 2005; 5: 1-8.
38. Матушевская Е.В., Свищевская Е.В. Топические формы сертраконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; (5): 106-111.
39. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. V. 3.
40. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2015. T. 172; 3: 616-641.
41. Moriarty B., Hay R., Morris-Jones R. The diagnosis and management of tinea. *BMJ* 2012;345:e4380
42. Rotta I, Ziegelmann P. K., Otuki M. F., Riveros B. S., Bernardo N. L., Correr C. J. 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.
43. Ferreirós M. P., García-Martínez F. J., Alonso-González J. Update on the treatment of superficial mycoses. *Actas Dermosifiliográficas*. 2012; 103 (9): 778-783.
44. Nenoff P., Krüger C., Paasch U., Ginter-Hanselmayer G. Mycology—an update Part 3: Dermatophytes: topical and systemic therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015; 13 (5): 387-411.
45. Drake L. A., Dinehart S. M., Farmer E. R., Goltz R. W., Graham G. F., Hordinsky M. K., Whitaker D. C. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 34 (2): 282-286.
46. Rani N., Sharma A., Gupta KG., Singh R. Imidazoles as potential antifungal agents: A review. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2013; 13 (11): 1626-1655.
47. Farre M, Ugena B, Badenas JM, Marquez M, Roset P, Ortiz JA. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A), 752-754
48. Raga MM, Moreno-Manas M, Cuberes MR et al. Synthesis and antimycotic activity of (benzo[b]thienyl)methyl ethers of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)- ethanol and of (Z)-1 (2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl) ethanone oxime. *Arzneim Forsch* 1992; 42: 691-694.
49. Albet C, Fernandez JM, Sacristan A, Ortiz JA. Physicochemical properties, analytical determinations and stability of sertaconazole nitrate. *Arzneim Forsch* 1992; 42: 695-698.
50. Carrillo-Muñoz A. J., Tur-Tur C., Cárdenes 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55 (9): 4420-4421.
51. Palacin C, Sacristan A, Ortiz JA. In vitro comparative study of the fungistatic and fungicidal activity of sertaconazole and other antifungals against Candida albicans. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A): 711-4
52. Agut J., Palacin C., Salgado J., Casas E., Sacristan A., Ortiz J.A. Direct Membrane-Damaging effect of Sertaconazole on Candida albicans as a Mechanism of its Fungicidal Activity. *Arzneim.-Forsh. Drug Res*. 1992; 42: 5a, 721-724.
53. Raga M., Palacin C., Castello J. M., Ortiz J. A. New Imidazole Antifungal Agents Derived from Benzo(b)thiophene. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1986; 21 (4):
54. Drouhet E, Dupont B. In vitro antifungal activity of sertaconazole. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A): 705-10
55. Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Del Valle O. In vitro antifungal activity of sertaconazole nitrate against recent isolates of onychomycosis causative agents [letter]. *J Chemother* 2008 Aug; 20 (4): 521-3
56. Croxtall J. D., Plosker G. L. Sertaconazole. *Drugs*. 2009; 69; 3: 339-359.
57. Carrillo-Munoz AJ, Fernandez-Torres B, Guarro J. In vitro antifungal activity of sertaconazole against 309 dermatophyte clinical isolates. *J Chemother* 2003; 15 (6): 555-7
58. Сергеев А. Ю., Маликов В. Е., Жариков Н. Е. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам. *Национальная академия микологии*. 2001. Вып. 4. 8 С.
59. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: Национальная академия микологии. 2000.
60. Carrillo-Munoz AJ, Guglietta A, Palacin C, et al. In vitro antifungal activity of sertaconazole compared with nine other drugs against 250 clinical isolates of dermatophytes and Scopulariopsis brevicaulis. *Chemotherapy* 2004 Dec; 50 (6): 308-13
61. Carrillo-Munoz AJ, Fernandez-Torres B, Cardenes DC, et al. In vitro activity of sertaconazole against dermatophyte isolates with reduced fluconazole susceptibility. *Chemotherapy* 2003 Sep; 49 (5): 248-51
62. Carrillo-Muñoz A., Tur-Tur C., Giusiano G., Marcos-Arias C., Eraso E., Jauregizar N., Quindós G. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2013; 11(4), 347-358.

63. Del Rosso JQ. Comprehensive management of patients with superficial fungal infections: the role of sertaconazole nitrate. *Cutis* 2008; 81(S6), 4–18.
64. Palacín C, Sacristán A, Ortiz JA. In vitro activity of sertaconazole. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A), 699–705
65. Liebel F, Lyte P, Garay M, et al. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res* 2006; 298 (4): 191-9
66. Sur R, Babad JM, Garay M, Liebel FT, Southall MD. 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.
67. Goldust M., Ranjkesh M. R., Amirinia M., Golforoushan F, Rezaee E., Rezaadeh Saatlou M. A. Sertaconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2013; 1: 1-3.
68. Goldust M., Rezaee E., Raghifar 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.
69. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimecrolimus 1% cream. *Irish journal of medical science* 2013; 182 (4): 703-706.
70. El-Gohary M., van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Burgess H., Doney L., Stuart B., Little P. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *The Cochrane Library.* 2014.
71. Rotta I., Otuki M. F., Sanches A, Correr CJ. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. *British Journal of Dermatology.* 2012; 166: 5: 927-933.
72. Alomar C, Bassas S, Casas M, Crespo V, Ferrándiz C, Fonseca E, 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. *Arzneimittel-Forschung* 1992;42 (5A): 267–73.
73. Susilo R, Kortring HC, Strauss UP, Sertaconazole Study Group. Dermatomycoses of the glabrous skin: a doubleblind, randomised, comparative trial of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. *Clinical Drug Investigation* 2003; 23(6):387–94.
74. Borelli C, Klövekorn G, Ernst TM, Bödeker RH, Kortring HC, Neumeister C. Comparative study of 2% sertaconazole solution and cream formulations in patients with tinea corporis, tinea pedis interdigitalis, or a corresponding candidosis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2007; 8(6):371–8.
75. Ghaninejad H, Gholami K, Hashemi P, Hajibabai M, Rahbar Z, Farivar MS, et al. Sertaconazole 2% cream vs. miconazole 2% cream for cutaneous mycoses: a doubleblind clinical trial. *Clinical & Experimental Dermatology* 2009;34(8): e837–9
76. Sharma A, Saple DG, Surjushe A, Rao GRR, Kura M, Ghosh S, et al. Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs. miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis. *Mycoses* 2011;54(3):217–22.
77. Jerajani HR, Janaki C, Kumar S, Phiske M. Comparative assessment of the efficacy and safety of sertaconazole (2%) cream versus terbinafine (1%) cream versus luliconazole (1%) cream in patients with dermatophytoses: A pilot study. *Indian Journal of Dermatology* 2013; 58 (1):34–8
78. Choudhary S, Bisati S, Singh A, Koley S. Efficacy and safety of terbinafine hydrochloride 1% cream vs. sertaconazole nitrate 2% cream in tinea corporis and tinea cruris: a comparative therapeutic trial. *Indian Journal of Dermatology* 2013; 58(6):457–60.
79. Thaker S.J., Mehta D.S., Shah H.A., Dave J.N., Mundhava S.G. A comparative randomized open label study to evaluate efficacy, safety and cost effectiveness between topical 2% sertaconazole and topical 1% butenafine in tinea infections of skin. *Indian Journal of Dermatology* 2013; 58 (6): 451–456.
80. Van Esso D, Fajo G, Losada I, Vilallonga M, Casanovas JM, Clanxet J, Aliaga A. Sertaconazole in the treatment of pediatric patients with cutaneous dermatophyte infections. *Clin Ther.* 1995; 17(2):264-9.
81. Savin R, Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis. *Cutis.* 2006;78 (4): 268-274.
82. Selvan A.T., Girisha G., Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharm* 2013; 4 (6): 224-228.
83. Shivamurthy, R, Shashikala G, Kallappa R, Somashekar S, Patil D, Patil U. Fungal Agents Sertaconazole and Clotrimazole in the Treatment of Tinea Corporis-An Observational Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014,-8(9): 9-12 DOI: 10.7860/JCDR/2014/10210.4866
84. Kircik L. Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis. *Cutis.* 2009; 84: 279-283.
85. Верхогляд И. В. Фармакоэкономическая оценка антимикотиков группы тербинафина. *Вестник последиplomного медицинского образования.* 2008; 2: 39-40.
86. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Фармакоэкономический аспект рационального выбора системного антимикотика в терапии онихомикозов. *РМЖ.* 2013; 8: 403.
87. Карабельская И. В., Колбин А. С., Клишко Н. Н. Фармако-эпидемиологический анализ использования противогрибковых средств в многопрофильном стационаре. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008; 10 (4): 355-361.
88. Einarson T. R. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. *Clinical therapeutics.* 1997; 19 (3): 559-569.
89. Gupta A. K. Pharmacoeconomic analysis of oral antifungal therapies used to treat dermatophyte onychomycosis of the toenails. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13; 2: 243-256.
90. Kyle A. A., Dahl M. V. Topical therapy for fungal infections. *American journal of clinical dermatology.* 2004; 5 (6): 443-451.
91. Bhamre NB, Dhulappa PS, Dhuppad UR, Khachane VS, Omkar G. Topical cream compositions of sertaconazole nitrate: WO 2009010986 A1. *Google Patents;* 2009.

Сведения об авторах:

Сергеев Алексей Юрьевич - профессор кафедр клинической аллергологии и иммунологии, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Тел.: (495) 395-64-97. E-mail myso@iaci.ru

Поступила 24.12.2015 г.