

ФЕНТИКОНАЗОЛ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ. АКТУАЛЬНА РОЛЬ У ТЕРАПІЇ*

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СТЕФАНО ВЕРАЛЬДІ

професор Інституту дерматологічних наук Міланського університету, Науковий інститут стаціонарного лікування та догляду (I.R.C.C.S.), поліклініка Манджагаллі та Реджини Елени, м. Мілан, Італія

РОДОЛЬФО МІЛАНІ

Міланський університет «Біокка», директор клініки акушерства та гінекології Державної служби охорони здоров'я Сан Джерардо ді Монца, м. Мілан, Італія

Контакти:

проф. Стефано Веральді
Інститут дерматологічних наук
Університету Мілана
20122, в'яз Пасе 9, Мілан, Італія
Email: stefano.veraldi@unimi.it

ВСТУП

Частота грибкових інфекцій підвищується в результаті збільшення кількості осіб з ослабленим імунітетом, таких як літні люди та особи, які приймають імуносупресори при супутніх захворюваннях, а також пацієнти з гіперглікемією/неконтрольованим цукровим діабетом [1]; це також може стосуватися змішаних грибкових/бактеріальних інфекцій шкіри та вульвовагінальних тканин. Змішані інфекції можна контролювати за допомогою комбінованої протигрибкової, антибактеріальної і кортикостероїдної терапії. Такий підхід ефективний, але може викликати резистентність, а також може бути пов'язаний з високою частотою системних та місцевих небажаних явищ.

Лікарські засоби, які є похідними імідазолу, впливають на грибкові клітини шляхом руйнування мембрани клітини грибка через пригнічення ізоферменту P450 грибка, необхідного для перетворення ланостеролу в ергостерол, найважливіший компонент для синтезу мембрани клітини грибка [2].

Фентиконазол – ефективний протигрибковий лікарський засіб імідазолу широкого спектра з хорошою переносимістю, який використовують для місцевого лікування грибкових інфекцій шкіри та вульвовагінальних тканин. Вже давно відомо з досліджень *in vitro* [3] та клінічних досліджень [4], що фентиконазол, як похідний імідазолу, має високу активність *in vitro* проти широкого спектра грибкових патогенів, а також грампозитивних бактерій. Морфологічні дослідження свідчать, що фентиконазол блокує ферментативну активність грибів (цитохромоксидазу та пероксидазу) [5, 6] та пригнічує синтез (більше ніж активність) кислоти аспарагінової протеази яка є вірулентним ферментом *Candida albicans* і корелює з прикріпленням дріжджових грибів до епітелію [7–9]. Така властивість не спостерігається при застосуванні флуконазолу, кетоконазолу або міконазолу [7].

Лабораторні дослідження передбачають, що фентиконазол може відігравати важливу роль у лікуванні змішаних грибкових та бактеріальних інфекцій, таких як грибкові інфекції шкіри, асоційовані зі *Staphylococcus aureus*, коринєбактеріями та стрептококами [10].

Метою цього огляду є висвітлення актуальних клінічних відомостей щодо застосування фентиконазолу, включаючи цікаві дані про його терапевтичну ефективність при змішаних інфекціях, а також обговорення клінічної ролі фентиконазолу при дерматологічних та гінекологічних показаннях. Для висновку в цьому огляді визначили та відібрали відповідні клінічні дослідження з систематичних літературних джерел. Виконано два окремих пошуки у літературних джерелах за такими критеріями: з 1980 р. до теперішнього часу; будь-якою мовою; клінічне дослідження людини або огляд; бази даних MEDLINE, EMBASE та AdisBase (база даних, захищена правом власності Wolters Kluwer Health | Adis), дедупліковані за термінами «фентиконазол» та «гінекологія»; «фентиконазол» та «дерматологія».

РЕЗУЛЬТАТИ

Дерматологічні показання

Фентиконазол досліджували щодо застосування при дерматологічних показаннях у 24 клінічних дослідженнях. 14 були рандомізованими, подвійними сліпими або порівняльними контрольованими дослідженнями [11–24], а 10 досліджень були відкритими без порівняння [25–34]. Фентиконазол порівнювали з міконазолом [15, 16, 23, 24], еконазолом [19, 21, 22], біфоназолом [14, 18], нафтифіном [12, 20], клотримазолом [17], циклопіроксоламіном [13] та плацебо [11]. Фентиконазол 2% крем застосовували у більшості досліджень [11, 12, 15–19, 23–28, 30–32]. До критеріїв включення у дослідження належали грибкове ураження шкіри стоп [11], дерматомікоз [12, 13, 20, 21], висівкоподібний (різнобарвний) лишай [14–16, 22, 25, 26], дерматофітоз [15, 16, 34], кандидоз [16], дерматомікоз [17–19, 23–25, 32], поверхневий мікоз [27–32] або отомікоз [33]. Шість досліджень були доступні тільки у вигляді абстрактів англійською мовою [22, 26, 27, 29, 31, 33].

Відкриті дослідження / без порівняння

Перше дослідження терапевтичної ефективності та переносимості фентиконазолу опубліковане в 1984 р. Lеріне зі співавт. [34]. Двадцять вісім пацієнтів, хворих на дерматофітоз, лікували фентиконазолом 2%, гель використовували двічі на добу упродовж 28 днів. Клінічна

* Оригінал опублікований у журналі Drugs 68.15 (2008): 2183–2194.

регресія спостерігалася в усіх 25 пацієнтів, які повністю завершили участь у дослідженні. В 1986 р. Clerico [31] застосовував фентиконазол 2% у формі лосьйону, спрею або крему в 45 пацієнтів і спостерігав хороший або чудовий клінічний результат у всіх пацієнтів. Різні лікарські форми (фентиконазол 2% крем та фентиконазол 2% лосьйон відповідно) застосовували для лікування 30 пацієнтів, хворих на дерматомікоз, та 10 пацієнтів, хворих на висівкоподібний (різнобарвний) лишай [25]. Фентиконазол використовували двічі на добу впродовж 5 тижнів. Двадцять шість із 30 пацієнтів, хворих на дерматомікоз, та всі 10 пацієнтів, хворих на висівкоподібний (різнобарвний) лишай, одужали (36 з 40 пацієнтів, 90%).

Застосування фентиконазолу один раз на добу ґрунтується на тому факті, що лікарський засіб залишається на шкірі впродовж 72 год після одноразового нанесення у морських свинок [35]. Таку властивість фентиконазолу застосовували при лікуванні рецидиву дерматомікозів, таких як грибокве ураження шкіри стоп [11]. Найважливіше відкрите багаточентрове клінічне дослідження було опубліковане в 1988 р. [30]: фентиконазол крем, спрей або порошок наносили один або два рази на добу 760 пацієнтам, хворим на поверхневий мікоз. Негативні результати мікологічного дослідження отримали через 28–35 днів лікування. Показник клінічної і мікологічної відповіді був дуже високим при висівкоподібному (різнобарвному) лишай (100%) та кандидозі (95%). Це дослідження свідчить, що застосування фентиконазолу один раз на добу має високий рівень комплаєнсу.

Клінічної і мікологічної ремісії досягли всі з 51 хворого на поверхневий мікоз шкіри [29] та всі 30 хворих на висівкоподібний (різнобарвний) лишай [26] у дослідженнях, де фентиконазол у формі крему або лосьйону застосовували двічі на добу впродовж 2 тижнів. 27 пацієнтів (100%), яким фентиконазол у формі крему або лосьйону наносили двічі на добу, клінічного та мікологічного одужання досягли через 4 тижні [32]. Повна ремісія за результатами клінічних та мікологічних досліджень спостерігалася в усіх пацієнтів (n = 50), які страждали на отомікоз і отримували терапію фентиконазолом упродовж 2 тижнів [33].

Рандомізовані контрольовані дослідження

Порівняння з міконазолом

Перше подвійне сліпе дослідження фентиконазолу в порівнянні з міконазолом опубліковане в 1984 р. дослідником Stetter [23]. Тридцять пацієнтів із симетричним ураженням, спричиненим дерматофітами, пройшли лікування. Обидва протигрибкові засоби застосовували у вигляді 2% крему двічі на добу до загоєння (максимальна тривалість терапії складала 28 днів). Швидше загоєння уражень та швидше зникнення симптомів зареєстровано у групі фентиконазолу.

Фентиконазол порівнювали з міконазолом у рандомізованому подвійному сліпому багаточентровому дослідженні за участю 53 пацієнтів, хворих на дерматофітоз та висівкоподібний (різнобарвний) лишай [15]. Обидва препарати наносили двічі на добу впродовж 4 тижнів. Статистично значуща різниця між цими лікарськими засоби не зареєстрована. Однак отримано негативні результати мікологічних досліджень у 23 (92%) з 25 пацієнтів групи фентиконазолу та у 19 (79%) з 24 пацієнтів групи міконазолу.

Подібні результати отримано у 40 пацієнтів, хворих на висівкоподібний (різнобарвний) лишай, кандидоз або дер-

матофітоз, яких лікували фентиконазолом або міконазолом у формі крему. Клінічне одужання спостерігалася у 16 пацієнтів (а також покращення у 4 пацієнтів) у групі фентиконазолу в порівнянні з 14 пацієнтами (а також 5 пацієнтами, у яких спостерігалася покращення) групи міконазолу [16].

Гінекологічні показання

Фентиконазол вивчали при лікуванні вульвовагінітів, спричинених *Candida spp.*, *Trichomonas spp.*, змішаними або бактеріальними інфекціями у 17 дослідженнях (табл.). Чотири дослідження були подвійними, сліпими, плацебо-контрольованими або дослідженнями з контролем за препаратом порівняння [4, 37–39], два дослідження були простими сліпими дослідженнями [40, 41], а решта досліджень були відкритими [42–52]. У цих дослідженнях фентиконазол порівнювали з плацебо [4, 38, 39], клотримазолом [37, 40, 41, 45] або міконазолом [46]. Фентиконазол признавався у формі вагінальних капсул або м'яких капсул в усіх дослідженнях, крім п'яти, в яких цей засіб застосовували у формі 2% крему [4, 37] або м'яких капсул фентиконазолу з кремом або без нього [50, 52] чи шляхом зрошування піхви [51]. Фентиконазол у формі вагінальних капсул порівнювали з фентиконазолом у формі крему в одному дослідженні [47]. До критеріїв включення у дослідження належали: вагінальний кандидоз [37, 40–42, 45, 47–52], вагінальний трихомоніаз [38, 39, 51], змішані інфекції [43, 44] та бактеріальний вагіноз [4]. П'ять досліджень доступні тільки у вигляді абстрактів англійською мовою [4, 42, 46, 51, 52].

Мікробіологічна ефективність

Вагінальний кандидоз

Фентиконазол у формі вагінальних капсул в дозі 600 або 1000 мг одноразово або в дозі 200 мг/доба впродовж 3 днів або у вигляді 2% крему застосовували щодня впродовж 3 або 7 днів, комбінація вагінальних капсул фентиконазолу з кремом або зрошування піхви були ефективними в ерадикації *Candida spp.* у 75–100% пацієнток, а також в ерадикації всіх організмів у 70–100% пацієнток із вагінальним кандидозом [37, 40–42, 45–52]. Мікологічне одужання спостерігалася у 92% пацієнток ще в одному дослідженні без зазначення дозування вагінальних капсул фентиконазолу [42]. Такі показники ерадикації також були отримані впродовж 7 днів у більшості досліджень [40–42, 45, 46, 48, 49, 52] та підтверджені протягом 4–6 тижнів у двох дослідженнях [37, 51]. Фентиконазол у дозі 600 або 1000 мг одноразово або в дозі 200 мг/доба впродовж 3 днів [49] та вагінальні капсули фентиконазолу в дозі 200 мг або фентиконазол 2% крем, який застосовували щодня впродовж 3 днів [47], продемонстрував подібну ефективність у відкритих дослідженнях.

Вагінальний трихомоніаз

У трьох дослідженнях пацієнткам, хворим на вагінальний трихомоніаз, вводили вагінальні капсули фентиконазолу в дозі 600 або 1000 мг одноразово, зі зрошуванням піхви [51] або без нього [38] впродовж 5 днів, або впродовж 2 днів без зрошування піхви [39]. В результаті спостерігалася ерадикація всіх організмів у 28–65% пацієнток через 7 днів; ерадикація *T. vaginalis* та *Candida spp.* спостерігалася у 100% пацієнток на 7-й день. Разова доза фентиконазолу 1000 мг була значно ефективнішою, ніж фентиконазол у дозі 600 мг ($p < 0,01$) [38].

Таблиця. Узагальнення клінічних досліджень фентиконазолу при лікуванні гінекологічних інфекцій.

Фентиконазол вводили у вигляді вагінальних капсул або м'яких капсул, якщо не зазначено інше.

Дослідження (рік)	Дизайн (часова точка оцінки терапевтичної ефективності)	Діагноз	Терапія (кількість пацієнток)
Fernandez-Alba зі співавт. [44] (2004)	Відкрите багатоцентрове дослідження (8 днів)	Змішані інфекції	Фентиконазол 1000 мг, день 1 + 3 (101)
Naud зі співавт. [4] (2003)*	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження (9 або 28 днів)	Бактеріальний вагіноз	Фентиконазол 2% крем 5 г, 1–7 днів (не повідомляється)**; плацебо (не повідомляється)**
Munoz Reyes зі співавт. [46] (2002)*	Рандомізоване відкрите дослідження (7–10 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 200 мг, 1–3 дні (40); міконазол 400 мг, 1–3 дні (40)
Belaisch [42] (1996)*	Відкрите дослідження (7 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 1 день (116); фентиконазол 1-й + 4-й день (58) (доза не повідомляється)
Scalambrino зі співавт. [51] (1996)*	Відкрите багатоцентрове дослідження (28–35 днів після лікування)	Вагінальний трихомоніаз ± кандидоз	Фентиконазол 1000 мг 1 день + зрошення піхви – 5-й день (67)
Gorlero зі співавт. [39] (1994)	Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження (7 днів)	Вагінальний трихомоніаз	Фентиконазол 600 мг, 1-й + 2-й день (21); фентиконазол 1000 мг, 1-й + 2-й день (20); плацебо (20)
Gorlero зі співавт. [38] (1992)	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження (4 дні)	Вагінальний трихомоніаз	Фентиконазол 600 мг, 1 день (32)***; фентиконазол 1000 мг, 1 день (33)***; плацебо (31)***
Bukovsky зі співавт. [43] (1991)	Відкрите дослідження (7 днів)	Змішані інфекції	Фентиконазол 600 мг, 1 день (+ 7-й день, якщо прояви симптомів не минули) (87)
Lawrence зі співавт. [45] (1990)	Рандомізоване відкрите дослідження (7 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 600 мг, 1 день (75); клотримазол 500 мг, 1 день (78)
Schneider зі співавт. [48] (1990)	Відкрите дослідження (7 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 600 мг, 1 день (+ 8-й день, якщо прояви симптомів не минули) (72)
Studd зі співавт. [40] (1989)	Рандомізоване багатоцентрове просте сліпе дослідження (7 або 8 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 600 мг, 1 день (23); клотримазол 500 мг, 1 день (20)
Wiest зі співавт. [41] (1989)	Рандомізоване просте сліпе дослідження (7 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 600 мг, 1 день (40); клотримазол 500 мг, 1 день (40)
De Cecco зі співавт. [50] (1988)*	Відкрите багатоцентрове дослідження (не повідомляється)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол крем, 1–3 дні (31); фентиконазол 200 мг 1–3 дні (192); фентиконазол 200 мг + крем, 1–3 дні (46)
Sartani зі співавт. [47] (1988)	Відкрите багатоцентрове дослідження (≤ 15 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 200 мг 1–3 дні (334); фентиконазол 2% крем, 1–3 дні (50)
Scienza зі співавт. [52] (1987)*	Відкрите дослідження (10 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 200 мг 1 раз на добу або фентиконазол крем 100 мг двічі на добу, 1–3 дні (20)
Wiest та Ruffman [49] (1987)	Рандомізоване відкрите дослідження (7 днів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 200 мг 1–3 дні (20); фентиконазол 600 мг, 1 день (20); фентиконазол 1000 мг, 1 день (20)
Brewster зі співавт. [37] (1986)	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження (4–6 тижнів)	Вагінальний кандидоз	Фентиконазол 2% крем 5 г, 1–7 днів (27); клотримазол 1% крем 5 г, 1–7 днів (27)

* Доступні тільки у вигляді абстракту англійською мовою.

** Загальна популяція груп, які отримували фентиконазол та плацебо, складає 47 пацієнток.

*** Всі жінки отримували додатково фентиконазол в дозі 600 мг до 4 днів, якщо результати аналізу на *Trichomonas* залишалися позитивними, незважаючи на графік терапії.

Змішані інфекції

Разова доза фентиконазолу 600 або 1000 мг, що приймався у 1-й та 3-й день, сприяла ерадикації всіх організмів у 45% пацієнток через 7–8 днів у двох відкритих дослідженнях [43, 44]. У кінцевій точці дослідження 96% та 90% пацієнток мали негативні результати аналізу на *S. albicans*, а 67% та 70% – негативні результати аналізу на *T. vaginalis* після лікування фентиконазолом в дозі 600 та 1000 мг відповідно.

Бактеріальний вагіноз

Значно вищий показник мікробіологічного одужання спостерігався в пацієнток, хворих на бактеріальний вагіноз,

яких лікували фентиконазолом 2% кремом по 5 г щоденно упродовж 7 днів у порівнянні з плацебо в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (85% в порівнянні з 35%; $p = 0,003$) (в абстракті не зазначена тривалість лікування) [4].

Клінічна ефективність

У більшості досліджень у хворих на вагінальний кандидоз застосування фентиконазолу обумовило зменшення симптомів (наприклад, почервоніння, свербіж/подразнення/печіння, виділення, набряк) за кілька днів та повну регресію окремих або всіх симптомів у 52–100% пацієнток упродовж тижня [40, 42, 45–48]. У рандомізованому дослідженні

Первинні результати	
Мікробіологічна ефективність	
Негативний результат аналізу на <i>Candida albicans</i> мали 90% пацієнок; на <i>Trichomonas vaginalis</i> – 70% пацієнок; на <i>Gardnerella vaginalis</i> – 67% пацієнок; на змішану інфекцію – 45% пацієнок	Про небажані явища, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, не повідомляється
Показник одужання був значно вищим при застосуванні фентиконазолу в порівнянні з плацебо (85% в порівнянні з 35%; $p = 0,003$)	Помірні небажані явища, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, спостерігалися в 1 пацієнтки, яка отримувала фентиконазол
Мікробіологічна ефективність вважалася задовільною у 97,5% пацієнок обох груп	Незначні небажані явища спостерігалися у 0 пацієнок, які отримували фентиконазол, та в 2 пацієнок, які отримували міконазол
Мікологічне одужання продемонстровано результатами мікроскопічного дослідження у 92% пацієнок	Показники прийнятності та переносимості терапії зазначені як «хороші» або «чудові» 92–98% жінок
Мазок з піхви був негативним на <i>T. vaginalis</i> та <i>Candidas spp.</i> у 100% пацієнок	Переносимість оцінена як «дуже хороша»
Значно більше пацієнок, які отримували фентиконазол 1000 мг (58,8%) або 600 мг (65,0%), мали негативний результат дослідження на <i>T. vaginalis</i> в порівнянні з плацебо (15,0%) ($p \leq 0,005$)	Повідомляється про слабе або помірне відчуття печіння (2 пацієнтки) або почуття печіння та виділення (1 пацієнтка) при прийомі фентиконазолу 1000 мг
Значно більше пацієнок, які отримували фентиконазол 1000 мг (64%), мали негативний результат дослідження на всі організми в порівнянні з фентиконазолом 600 мг (28%) та плацебо (16%) ($p < 0,01$)	Загалом переносимість всіх схем терапії була хорошою
45% пацієнок мали негативний результат дослідження на всі організми, 67% – на <i>T. vaginalis</i> , 96% – на <i>C. albicans</i>	Про системні або місцеві небажані явища не повідомляється
Частка пацієнок, які отримували фентиконазол та клотримазол і мали негативний результат дослідження на всі організми, була подібною (92,0% в порівнянні з 88,5%)	Повідомляється про помірне місцеве короткочасне печіння (2 пацієнтки), відчуття болю (2 пацієнтки) або виділення з піхви (1 пацієнтка) при прийомі фентиконазолу
76% пацієнок мали негативні результати аналізу на всі організми, 92% – негативні результати аналізу на <i>C. albicans</i>	Про місцеві або системні небажані явища не повідомляється
Частка пацієнок, які приймали фентиконазол або клотримазол з негативними результатами аналізу на <i>Candida spp.</i> , була подібною (78% в порівнянні з 70%)	1 пацієнтка, яка приймала фентиконазол, повідомила про короткочасне відчуття печіння
Частка пацієнок, які приймали фентиконазол або клотримазол з негативними результатами аналізу на <i>C. albicans</i> , була подібною (87,5% в порівнянні з 92,5%)	Про місцеві або системні небажані явища не повідомляється
80,6% пацієнок, яких лікували кремом, 83,1% пацієнок, яких лікували м'якими капсулами та 83,8% пацієнок, яких лікували кремом + м'якими капсулами, показали негативні результати мікроскопічних досліджень	Про місцеві небажані явища повідомили 4 пацієнтки, про системні небажані явища – 2 пацієнтки
Частка пацієнок, які використовували супозиторії та крем з негативними результатами аналізів на всі організми, була подібною (82,6% в порівнянні з 70,0%)	Про небажані явища повідомили 9 пацієнок, які приймали м'які капсули та 3 пацієнтки, які застосовували крем
Культури були негативними у 100% пацієнок через 7 днів після закінчення терапії	Про місцеві або системні небажані явища не повідомляється
Частка пацієнок, які приймали фентиконазол в дозі 200, 600 або 1000 мг з негативними результатами аналізу на <i>C. albicans</i> , була подібною (80%, 75% та 85% відповідно)	Про місцеве відчуття печіння повідомила 1 пацієнтка, яка приймала фентиконазол у дозі 200 мг, та 2 пацієнтки, які приймали фентиконазол в дозі 1000 мг
Мікологічні змиви були негативними в 96,0% пацієнок, які приймали фентиконазол, та у 96,1% пацієнок, які приймали клотримазол	Про місцеві або системні ознаки або симптоми токсичності не повідомляється

порівняння зменшення симптомів вважалася задовільним у 100% пацієнок, які отримували фентиконазол, та у 97,5% пацієнок, які отримували міконазол [46].

При вагінальному трихомоніазі більш виражене симптоматичне покращення (виділення, свербіж, почервоніння, набряк) спостерігалася при разовій дозі фентиконазолу в 1000 мг у порівнянні з фентиконазолом в дозі 600 мг або плацебо на 4-й та 8-й день ($p < 0,05$), але значущої різниці між фентиконазолом в дозі 600 мг або плацебо не спостерігалася [38]. Однак пізніше у більшому дослідженні фентиконазол в дозі 1000 та 600 мг при щоденному застосуван-

ні упродовж 2 днів (а не плацебо) значно покращував усі окремі та загальні показники клінічних проявів на 7-й день в порівнянні з вихідними показниками, незважаючи на відсутність значущої різниці між активними групами [39].

У двох дослідженнях змішаних інфекцій фентиконазол на 7–8 день лікування значно зменшував симптоми вагінальної інфекції в порівнянні з вихідним станом ($p < 0,05$) [43, 44].

Переносимість

Фентиконазол 2% у формі крему добре переносився при застосуванні тривалістю до 4 тижнів у пацієнтів, хворих на дерматофітію, висівкоподібний (різнобарвний) лишай, дер-

матомікоз та грибокве ураження шкіри стоп. Найчастіше в пацієнтів спостерігалися небажані явища, пов'язані із зовнішнім застосуванням фентиконазолу – відчуття печіння/подразнення шкіри і свербіж в місці нанесення засобу в 1,1–6,0% [20–22] та в 1,1–10,0% хворих [13, 21, 24] відповідно. Тим не менш, у великій кількості досліджень не повідомляється про небажані явища [12, 16–19, 23, 28, 32]. У великому (n = 760) відкритому дослідженні повідомляється про небажані явища у 3,8% пацієнтів, які отримували фентиконазол, що призвело до припинення застосування лікарського засобу приблизно у 1% пацієнтів [30]. Інші небажані явища спостерігалися у > 1% пацієнтів після зовнішнього нанесення фентиконазолу, включаючи почервоніння [21, 24] та лущення [14, 25].

Фентиконазол у формі вагінальних капсул або м'яких капсул і крему добре переносився жінками, хворими на вагінальний кандидоз, трихомоніаз, бактеріальні та змішані інфекції, в дослідженнях, які тривали до 4–6 тижнів. Найчастішим небажаним явищем, пов'язаним із терапією, було відчуття печіння, часто короткочасне та від слабкої до помірної тяжкості, яке спостерігалось в до 7,3% пацієнок, які отримували фентиконазол [37, 39–41, 43–49]. Про це небажане явище повідомляється в < 1% пацієнтів у 6 з цих досліджень [37, 41, 43, 44, 46, 48]. Варто зазначити, що в кількох дослідженнях такий відомий симптом вагінозу, як відчуття печіння, застосовували як параметр шкали симптомів у пацієнок, котрі відповідають критеріям включення.

Іншими небажаними явищами, про які повідомляється у > 1% пацієнок, які отримували фентиконазол у формі вагінальних капсул або крему, були вагінальний біль (2,7%) та виділення з піхви (1,3%) [45].

ВИСНОВКИ

Фентиконазол має широкий спектр активності проти *Candida spp.* та інших дріжджових грибів, дерматофітів, *Trichomonas spp.* та багатьох бактерій, які часто пов'язані з інфекціями шкіри і піхви. Фентиконазол – єдиний протигрибковий препарат імідазолу, який демонструє пригнічення секреції кислих аспарагінових протеаз після разової дози і в залежності від дози *in vitro*. Фентиконазол забезпечує швидкий контроль і добре переноситься при різноманітних інфекціях шкіри та піхви. Упродовж 20 років клінічного застосування фентиконазол продемонстрував відсутність системної дії та хорошу переносимість. Сучасні лабораторні дослідження підтверджують, що фентиконазол ефективний при лікуванні змішаних інфекцій грибкового, бактеріального та/або *Trichomonas* походження, що продемонстровано у багатьох клінічних дослідженнях. Незважаючи на те, що фентиконазол є одним з перших розроблених препаратів імідазолу, останні дослідження продовжують демонструвати його клінічну користь як економічно доступного препарату першого ряду терапії інфекцій шкіри та вульвовагінальних інфекцій. З огляду на підвищення частоти інфекцій змішаної етіології та супутніх захворювань, потенційне клінічне застосування фентиконазолу в цій області підтримується подальшими дослідженнями у великих рандомізованих клінічних дослідженнях. □

Повну версію статті та список літератури можна знайти за адресою: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840006>

ФЕНТИКОНАЗОЛ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ. АКТУАЛЬНА РОЛЬ У ТЕРАПІЇ

Огляд літератури

Стефано Веральді, професор Інституту дерматологічних наук Міланського університету, Науковий інститут стаціонарного лікування та догляду (I.R.C.C.S.), поліклініка Манджагаллі та Реджини Елени, м. Мілан, Італія
Родольфо Мілані, Міланський університет «Біокка», директор клініки акушерства та гінекології Державної служби охорони здоров'я Сан Джерардо ді Монца, м. Мілан, Італія

Метою цього огляду є висвітлення клінічних відомостей щодо застосування фентиконазолу, включаючи його терапевтичну ефективність при змішаних інфекціях, а також обговорення клінічної ролі фентиконазолу при дерматологічних та гінекологічних показаннях.

Фентиконазол належить до похідних препаратів імідазолу з широким спектром протигрибкової дії відносно дерматофітів та дріжджових грибів за результатами клінічних і лабораторних досліджень. Фентиконазол виявляє свій унікальний протигрибковий механізм дії в наступні три способи: (I) пригнічення секреції кислоти аспарагінової протеази *Candida albicans*; (II) руйнування цитоплазматичної мембрани; (III) блокування цитохромоксидази та пероксидази. Крім того, з'ясовано, що фентиконазол демонструє антибактеріальну дію стосовно спектра бактерій, які зазвичай пов'язані з грибовою суперінфекцією шкіри і вагінальними інфекціями, а також протипаразитарну дію щодо найпростіших *Trichomonas vaginalis*. Таким чином, фентиконазол може бути ідеальним альтернативним засобом для місцевого застосування при багатокomпонентному лікуванні змішаних інфекцій, включаючи грибові, бактеріальні інфекції, дерматофіти та/або *Trichomonas spp.* Інтравагінальне застосування фентиконазолу пов'язане з високим показником мікробіологічної ефективності в хворих на вагінальний кандидоз, трихомоніаз, змішану інфекцію та бактеріальний вагіноз.

Фентиконазол має швидкий початок дії, а клінічна терапевтична ефективність загалом спостерігається упродовж кількох днів початкового лікування. Фентиконазол для місцевого застосування має гарну переносимість; небажані явища загалом незначні або помірні за тяжкістю і швидко зникають. До найчастіших небажаних явищ відносяться відчуття печіння/подразнення шкіри та свербіж при нанесенні на шкіру. Відчуття печіння – найчастіше небажане явище, яке спостерігається при інтравагінальному введенні фентиконазолу. Однак прояви такого симптому вагінальної грибової інфекції часто спостерігалися перед застосуванням лікарського засобу. Беручи до уваги підвищення частоти поверхневих грибових інфекцій та ймовірність змішаних інфекцій, фентиконазол для місцевого застосування є важливою складовою місцевої протигрибкової терапії.

Ключові слова: фентиконазол, протигрибкова терапія, вагінальний кандидоз.

ФЕНТИКОНАЗОЛ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ. АКТУАЛЬНА РОЛЬ В ТЕРАПІЇ

Обзор литературы

Стефано Веральди, профессор Института дерматологических наук Миланского университета, Научный институт стационарного лечения и ухода (I.R.C.C.S.), поликлиника Манджагалли и Реджини Елены, г. Милан, Италия
Родольфо Милани, Миланский университет «Бикока», директор клиники акушерства и гинекологии Государственной службы здравоохранения Сан Джерардо ди Монца, г. Милан, Италия

Целью этого обзора является освещение клинических сведений о применении фентиконазола, включая его терапевтическую эффективность при смешанных инфекциях, а также обсуждение клинической роли фентиконазола при дерматологических и гинекологических показаниях.

Фентиконазол относится к производным препаратов имидазола с широким спектром противогрибкового действия в отношении дерматофитов и дрожжевых грибов по результатам клинических и лабораторных исследований. Фентиконазол проявляет свой уникальный противогрибковый механизм действия следующими тремя способами: (I) подавление секреции кислой аспарагиновой протеазы *Candida albicans*; (II) разрушение цитоплазматической мембраны; (III) блокировка цитохромоксидазы и пероксидазы. Кроме того, установлено, что фентиконазол демонстрирует антибактериальное действие в отношении спектра бактерий, которые обычно связывают с грибковой суперинфекцией кожи и вагинальными инфекциями, а также противопаразитарное действие на простейшие *Trichomonas vaginalis*. Таким образом, фентиконазол может быть идеальным альтернативным средством для местного применения при многокомпонентном лечении смешанных инфекций, включая грибовые, бактериальные инфекции, дерматофиты и/или *Trichomonas spp.*

Интравагинальное введение фентиконазола связано с высоким показателем микробиологической эффективности у пациенток с вагинальным кандидозом, трихомониазом, смешанной инфекцией и бактериальным вагинозом.

Фентиконазол имеет быстрое начало действия, а клиническая терапевтическая эффективность в целом наблюдается в течение нескольких дней с начала лечения.

Фентиконазол для местного применения имеет хорошую переносимость; нежелательные явления в целом незначительные или умеренные по тяжести и быстро исчезают. К наиболее частым нежелательным явлениям относятся чувство жжения/раздражения кожи и зуд при нанесении на кожу. Жжение – самое частое нежелательное явление, которое наблюдается при интравагинальном введении фентиконазола. Однако проявления такого симптома вагинальной грибовой инфекции часто наблюдались перед применением лекарственного средства. Принимая во внимание повышение частоты поверхностных грибовых инфекций и вероятность смешанных инфекций, фентиконазол для местного применения является важной составляющей местной противогрибковой терапии.

Ключевые слова: фентиконазол, противогрибковая терапия, вагинальный кандидоз.

TOPICAL FENTICONAZOLE IN DERMATOLOGY AND GYNAECOLOGY. CURRENT ROLE IN THERAPY

Literature review

Stefano Veraldi, professor, Institute of Dermatological Sciences, University of Milan, I.R.C.C.S. Foundation, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena, Milan, Italy

Rodolfo Milani, Università degli Studi Bicocca, Direttore di Clinica ostetrica e ginecologia, Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, Milan, Italy

The objective of this review is to present the current clinical data on the use of fenticonazole, including data on its efficacy in mixed infections, and to discuss the clinical role of fenticonazole in dermatological and gynaecological indications.

Fenticonazole is an imidazole derivative with a broad spectrum of antimycotic activity against dermatophytes and yeasts in *in vitro* and clinical studies. Fenticonazole exerts its unique antimycotic mechanism of action in the following three ways: (I) inhibition of the secretion of protease acid by *Candida albicans*; (II) damage to the cytoplasmic membrane; (III) and by blocking cytochrome oxidases and peroxidases. Fenticonazole has also been shown to exhibit antibacterial action, with a spectrum of activity that includes bacteria commonly associated with superinfected fungal skin and vaginal infections, and antiparasitic action against the protozoan *Trichomonas vaginalis*. Therefore, fenticonazole may be an ideal topical alternative to multiagent treatment of mixed infections involving mycotic, bacterial, dermatophyte and/or *Trichomonas spp.*

Intravaginal fenticonazole is at least as effective as clotrimazole and shows similar efficacy to miconazole in patients with vaginal candidiasis. Fenticonazole has a rapid onset of action and clinical efficacy is generally observed within days of commencing treatment. Intravaginal administration of fenticonazole is associated with a high rate of microbiological efficacy in patients with vaginal candidiasis, trichomoniasis, mixed infection and bacterial vaginosis. Fenticonazole has a rapid onset of action and clinical efficacy is generally observed within days of commencing treatment. Topical fenticonazole is very well tolerated; adverse events are generally mild to moderate in severity and transient. The most frequent adverse events are burning sensation/cutaneous irritation and itch when applied to the skin. Burning sensation is the most common adverse event seen with fenticonazole when administered intravaginally. However, this symptom of vaginal fungal infection was often present in patients prior to drug administration. Given the rising incidence of superficial fungal, and possibly mixed, infections, topical fenticonazole represents an important part of the topical antimycotic armamentarium.

Keywords: fenticonazole, antimycotic therapy, vaginal candidiasis.