

Л.М. Шкарапута¹, Л.Л. Митрохіна¹, Л.О. Тищенко¹, Л.А. Шевченко¹,
І.П. Морозова¹, В.І. Степаненко², Я.В. Цехмістер², В.А. Голіков³

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України, Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

³ДП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАН України», Київ

Застосування «Теобону-дитіомікоциду» в лікуванні грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом

Сьогодні майже 30 % населення Землі страждає від мікозів, з яких найбільш поширеними є мікози стоп. Складну проблему становить лікування мікозів, ускладнених гіперкератозом.

Мета роботи — визначити ефективність вітчизняного оригінального антимікотика «Теобон-дитіомікоцид» у лікуванні грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом.

Матеріали та методи. В ході дослідження застосовували зареєстровані в Україні лікарські засоби: «Теобон-дитіомікоцид» у формі 3 % водного розчину *ex tempore* і 5 % мазі на основі парафіну білого м'якого. Спосіб лікування мікозу з вираженим гіперкератозом передбачав розм'якшення грубого рогового шару, видалення відмерлих клітин епідермісу з подальшою обробкою стоп, включаючи нігті, 3 % водним розчином субстанції препарату і використання 5 % мазі. Лікування проведено 12 пацієнтам віком від 25 до 63 років з різними формами ускладненого мікозу стоп.

Результати та обговорення. Лікування хворих за запропонованою схемою із використанням «Теобону-дитіомікоциду» виявилось ефективним. На 3-тю — 5-ту добу відзначено значне поліпшення стану пацієнтів: зникли неприємні суб'єктивні відчуття, на 9-й день тріщини повністю епітелізувались, гіперкератоз усунуто. Зовнішня терапія при лікуванні мікозів шкіри «Теобон-дитіомікоцидом» не спричинила патологічних змін лабораторних показників крові, що дає підставу відзначити відсутність негативного впливу препарату на організм пацієнтів. Досягнення повного клінічного лікування зафіксовано на 20–30-ту добу.

Висновки. Оригінальний вітчизняний антимікотик «Теобон-дитіомікоцид», що виявляє виражений антибактеріальний ефект, високоефективний у лікуванні грибкових уражень стоп, ускладнених гіперкератозом. Препарат визнано конкурентоспроможним щодо відомих зарубіжних протигрибкових засобів місцевої дії.

Ключові слова

«Теобон-дитіомікоцид», гіперкератоз, грибкові захворювання стоп, антимікотик, кератолітики.

Суттєве погіршення екологічного стану, широкое застосування потужних антибіотиків, імунодепресантів і багатьох інших лікарських засобів призвело до значного зростання частоти грибкових захворювань. Сьогодні майже 30 % населення Землі страждає від мікозів, з яких найбільш поширеними є мікози стоп [2].

Складну проблему становить лікування мікозів, ускладнених гіперкератозом. Порушення кератинізації епідермісу, що призводить до його надмірного ороговіння, властиве багатьом шкірним захворюванням. До них належать псоріаз, рогова екзема, клімактерична кератодермія, низка спадкових патологій, а також мікози стоп і під-

нігтьовий гіперкератоз. На уражених ділянках виникають глибокі болючі тріщини, які через наявність патогенних грибів і бактерій погано гояться. Створюються сприятливі умови для виникнення і розвитку оніхомікозів. Своєчасне лікування грибкових захворювань є одним з дієвих методів запобігання розвитку оніхомікозів. Досягнення терапевтичного ефекту пов'язано з усуненням гіперкератозу, який не дає змоги лікарському препарату безпосередньо впливати на уражені грибами і бактеріями шари епідермісу.

Тактика місцевого лікування мікозів, ускладнених гіперкератозом, полягає в послідовному застосуванні кератолітичних (сечовина, саліци-

лова кислота тощо) і фунгіцидних (клотримазол, міконазол тощо) препаратів або їхніх готових композицій (клотрикарб, клотрисал) [3, 9]. Термін лікування становить 4 тиж з подальшим подовженням ще на 2 тиж після зникнення симптомів захворювання.

Натепер фармацевтичний ринок протигрибкових лікарських засобів в Україні заповнений переважно генериками та препаратами зарубіжного виробництва (58,2%). Спільні дослідження науковців Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України імені В.П. Кухаря і кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця довели, що «Теобон-дитіомікоцид» є сучасним високоефективним антимікотиком з вираженою антибактеріальною дією [5, 12]. Діюча речовина «Теобону-дитіомікоциду» — (N-(1,1-діоксотіолан-3-іл) калію дитіокарбамат) [1, 7, 8] належить до 3-го класу токсичності [10], активно пригнічує як хвороботворні гриби *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, так і грампозитивні (*S. aureus*) та малочутливі навіть до пеніциліну грамнегативні бактерії (*E. coli*, *S. flexneri*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) [11]. Використання «Теобону-дитіомікоциду» порівняно з клотримазолом і мікозолоном сприяє скороченню тривалості курсу лікування на 25 %, підвищенню його ефективності з 2,15 до 1,32 бала і переносності — з 1,87 до 1,09 бала (1 бал — найвища оцінка) [4].

Вказане вище свідчить про доцільність визначення ефективності «Теобону-дитіомікоциду» у лікуванні грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом.

Мета роботи — визначити ефективність вітчизняного оригінального антимікотика «Теобон-дитіомікоцид» у лікуванні грибкових захворювань стоп, ускладнених гіперкератозом.

Матеріали та методи

У ході досліджень використовували зареєстровані (Реєстраційні посвідчення № UA/6939/01/01 і UA4171/02/01) в Україні лікарські засоби «Теобону-дитіомікоциду» у формі 3 % водного розчину *ex tempore* та 5 % мазі на основі парафіну білого м'якого. Субстанцію і мазь вироблено [6] в ДП «Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України».

Спосіб лікування мікозу з вираженим гіперкератозом стоп передбачав: розм'якшення огрубілого рогового шару; видалення відмерлих клітин епідермісу з подальшою обробкою 3 % розчином субстанції «Теобону-дитіомікоциду», терапію мікозу стоп, складок шкіри і нігтів з використанням мазі «Теобон-дитіомікоцид».

Лікування здійснювали таким чином. Раз на тиждень уражені мікозом з вираженим гіперкератозом стопи обробляли кератолітиком і вилучали розм'якшені ороговілі маси шляхом очищення, після чого їх занурювали на 15–20 хв у 3 % водний розчин «Теобону-дитіомікоциду» за температури 30–35 °C і на сухі уражені ділянки шкіри та нігті наносили тонким шаром мазь «Теобон-дитіомікоцид». Для домашнього лікування застосовували мазь «Теобон-дитіомікоцид» на чисті і сухі стопи двічі на день. При ускладнених формах гіперкератозу проводили обробку стоп 3 % водним розчином субстанції «Теобону-дитіомікоциду» з подальшим застосуванням мазі «Теобон-дитіомікоцид» щоденно. При лікуванні в такий спосіб уже через 3–5 днів відзначено значне покращання: зникнення неприємних суб'єктивних відчуттів (свербіж і сухість у вогнищах осередку ураження), активна епітелізація тріщин шкіри.

Результати та обговорення

Лікування «Теобон-дитіомікоцидом» грибкових захворювань, ускладнених гіперкератозом, проводили на кафедрі дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Обстежено і проліковано 12 хворих (7 чоловіків і 5 жінок) віком від 25 до 63 років. Клінічна картина захворювань характеризувалась мікозом зі значними кератозними утвореннями, лущенням та свербежем в міжпальцевих складках. На наведених нижче прикладах проілюстровано ефективність застосування препарату в динаміці лікування у запропонований спосіб.

Хворий Л., 63 роки. Попередній діагноз: мікоз стоп тривалістю більше 15 років (аналіз — *Trichophyton rubrum*). Скарги на мокнуття та свербіж у міжпальцевих проміжках, лущення на стопах, кератозні утворення на п'ятах. Призначено лікування за вказаною вище схемою. Після дії кератолітика розм'якшені ороговілі маси вилучали скальпельним інструментом і стопи занурювали у 3 % водний розчин «Теобону-дитіомікоциду» за температури 30–35 °C. Потім на висушені стопи наносили мазь «Теобон-дитіомікоцид» і легко її втирали. Впродовж тижня хворий двічі на день обробляв стопи маззю «Теобон-дитіомікоцид». Вже на 5-й день лікування відзначено активну епітелізацію тріщин шкіри. Через тиждень помітно покращився стан стоп: шкіра стала гладкою, зникли лущення, мокнуття і свербіж, помітно зменшилася вираженість кератозу. Для його остаточного усунення процедуру повторили ще двічі. Завдяки лікуванню впродовж місяця за такою схемою гіперкератозні утворення зникли,



Рис. 1. До лікування



Рис. 2. Після лікування впродовж місяця

шкіра на підшвах стала еластичною і гладкою. Патогенні гриби не виявлено (рис. 1, 2).

Хворий М., 36 років. Попередній діагноз: мікоз стоп тривалістю більше 3 років (аналіз — *Trichophyton rubrum*). Скарги на гіпергідроз, неприємний запах, свербіж, лущення шкіри стоп, значний гіперкератоз. Завдяки лікуванню за наведеною схемою значний позитивний ефект хворий відзначив на 4–6-ту добу. Мокнуття припинилось на 2-гу — 3-тю добу, свербіж зник на 3-тю — 4-ту добу, лущення — на 4–6-ту. На 9-й день тріщини повністю епітелізувалися, гіперкератоз зник. Досягнення повного клінічного вилікування зареєстровано на 20-ту добу.

Зовнішня терапія «Теобомом-дитіомікоцидом» при лікуванні ускладнених мікозів стоп не

спричиняла патологічних змін у лабораторних показниках крові пацієнтів. У процесі лікування побічних ефектів не зафіксовано. Всім пацієнтам після завершення протигрибкової терапії рекомендовано застосування 5% мазі «Теобону-дитіомікоциду» для профілактики мікозу.

Висновки

Оригінальний вітчизняний антимікотик «Теобон-дитіомікоцид», що виявляє виражений антибактеріальний ефект, є високоефективним у лікуванні грибкових уражень стоп, ускладнених гіперкератозом. Препарат визнано конкурентоспроможним щодо відомих зарубіжних протигрибкових засобів місцевої дії.

Список літератури

1. А. с. № 1822146, 1992. Способ получения (1,1-диоксо-тиолан-3-ил)дитиокарбамата калия / Шкарапута Л.Н., Кононов О.В., Поляков О.Д., Даниленко В.В., Литвиненко В.В.
2. Дерматология, венерология. Підручник / За ред. В.І. Степаненка.— К.: КІМ, 2012.— 848 с.
3. Дуллах А. Разработка состава и технологии мягкого лекарственного средства комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи: дис. ...канд. фарм. наук.— К., 2016.— 24 с.
4. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб «Теобон-дитиомікоцид» для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 4.— С. 35—37.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М. та ін. Нові можливості «Теобону-дитиомікоциду» // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1 (20).— С. 64—67.
6. Патент України № 108310. Способ одержання мазі Теобону-дитиомікоциду / Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Кухар В.П. Опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7.
7. Патент України № 19887. Способ одержання (1,1-диоксо-тиолан-3-ил)дитиокарбамату калию. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. Кононов О.В., Скляр В.Т., Воронова О.С., Жуковский В.М., Табаков А.В., Григор'ев А.О. / Опубл. 25.12.1997, Бюл. № 6.
8. Патент України № 19941. Способ одержання (1,1-диоксо-тиолан-3-ил)дитиокарбамату калию. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д., Скляр В.Т., Воронова О.С., Кононов О.В., Сидоренко В.М., Табаков А.В., Жуковский В.М., Гісар К.В., Борейко В.К. / Опубл. 25.12.1997, Бюл. № 6.
9. Романенко В.Н., Романенко К.В. Применение клотримазола для терапии и профилактики микоза стоп и кандидоза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2008.— № 4 (31).— С. 71—73.
10. Сасинович Л.М., Каган Ю.С., Баглей Е.А. и др. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитиомікоцида // Совр. пробл. токсикол.— 2001.— № 2.— С. 68—73.
11. Сасинович Л.М., Шкарапута Л.Н., Рязанова Р.А. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика нового отечественного фунгицида Сульфокрбатиона-К // Совр. пробл. токсикол.— 2002.— № 2.— С. 67—72.
12. Шкарапута Л.Н., Доля Н.Н., Степаненко В.І. и др. Производные 3-тиолан-1,1-диоксида. Технология, опыт применения, перспективы / Под ред. проф. Л.Н. Шкарапуты.— К.: Наукова думка, 2014.— 608 с.

Л.Н. Шкарапута¹, Л.Л. Митрохина¹, Л.А. Тищенко¹, Л.А. Шевченко¹, И.П. Морозова¹, В.І. Степаненко², Я.В. Цехмистер², В.А. Голиков³

¹ Інститут біоорганічної хімії та нефтехімії імені В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

³ ГП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАН України», Київ

Применение «Теобона-дитиомікоцида» в лечении грибковых заболеваний стоп, осложненных гиперкератозом

Сегодня почти 30 % населения Земли страдает от микозов, из которых наиболее распространены микозы стоп. Сложную проблему составляет лечение микозов, осложненных гиперкератозом.

Цель работы — определить эффективность отечественного оригинального антимикотика «Теобон-дитиомікоцид» в лечении грибковых заболеваний стоп, осложненных гиперкератозом.

Материалы и методы. В ходе исследования применяли зарегистрированные в Украине лекарственные средства: «Теобон-дитиомікоцид» в форме 3% водного раствора *ex tempore* и 5% мази на основе парафина белого мягкого. Способ лечения микоза с выраженным гиперкератозом предусматривал размягчение огрубелого рогового слоя, удаление отмерших клеток эпидермиса с последующей обработкой стоп, включая ногти, 3% водным раствором субстанции препарата и использование 5% мази. Лечение проведено 12 пациентам в возрасте от 25 до 63 лет с различными формами осложненного микоза стоп.

Результаты и обсуждение. Лечение больных по предложенной схеме с использованием «Теобона-дитиомікоцида» оказалось эффективным. На 3-и — 5-е сутки отмечено значительное улучшение состояния пациентов: исчезли неприятные субъективные ощущения, на 9-й день трещины полностью эпителизовались, гиперкератоз устранен. Наружная терапия при лечении микозов кожи «Теобон-дитиомікоцидом» не привела к патологическим изменениям лабораторных показателей крови, что позволяет констатировать отсутствие негативного влияния препарата на организм пациентов. Достижение полного клинического излечения зафиксировано на 20—30-е сутки.

Выводы. Оригинальный отечественный антимикотик «Теобон-дитиомікоцид», проявляющий выраженный антибактериальный эффект, является высокоэффективным в лечении грибковых поражений стоп, осложненных гиперкератозом. Препарат признан конкурентноспособным в отношении известных зарубежных противогрибковых средств местного действия.

Ключевые слова: «Теобон-дитиомікоцид», гиперкератоз, грибковые заболевания стоп, антимикотик, кератолитики.

L.M. Shkaraputa¹, L.L. Mytrokhina¹, L.O. Tyshchenko¹, L.A. Shevchenko¹, I.P. Morozova¹, V.I. Stepanenko², Ya.V. Tsekhmister², V.A. Holikov³

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

³ SE «Experimental Plant of Medical Preparations of IBOPC of NAS of Ukraine», Kyiv

Application of *Teobon-dithiomycocide* for treatment of fungal diseases of feet complicated by hyperkeratosis

Today, almost 30 % of the world's population suffers from mycoses, of which the most common are mycoses of the feet. The treatment of mycoses complicated by hyperkeratosis is a difficult problem.

Objective — to determine the effectiveness of using the domestic original antimycotic *Theobon-dithiomycocide* for the treatment of fungal diseases of feet, complicated by hyperkeratosis.

Materials and methods. In the course of the study, drugs registered in Ukraine were used: *Teobon-dithiomycocide* as 3 % aqueous solution *ex tempore* and 5 % ointment based on white soft paraffin. A method of treating mycosis with severe hyperkeratosis involves softening the coarse stratum corneum, removing the dead cells of the epidermis with the subsequent treatment of the feet, including the nails, by 3 % aqueous solution of the drug substance and further therapy using 5 % ointment. The treatment was performed on 12 patients aged 25 to 63 years with a different form of complicated foot fungal mycoses.

Results and discussion. Treatment of patients according to the proposed scheme with the use of *Teobon-dithiomycocide* showed its effectiveness. After 3–5 days of treatment, the patients showed significant improvement, unpleasant subjective sensations were eliminated. On the 9th day the cracks completely epithelialized, hyperkeratosis disappeared. External therapy in the treatment of mycoses of the skin with *Teobon-dithiomycocide* did not lead to pathological changes in laboratory blood parameters, which gives reason to argue about the absence of a negative effect of the drug on the patient's body. Achievement of a complete clinical cure was recorded on days 20–30.

Conclusions. The use of the original domestic antimycotic *Theobon-dithiomycocide* with a pronounced antibacterial effect provides a fairly high efficacy in the treatment of fungal foot infections complicated by hyperkeratosis and is competitive in comparison with the well-known foreign antifungal drugs of local actions.

Key words: *Theobon-dithiomycocide*, hyperkeratosis, fungal diseases of feet, antimycotics, keratolytics.

Дані про авторів:

Шкарапута Леонід Миколайович, д. техн. н., проф., зав. віділу хіміко-технологічних досліджень Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 1
E-mail: lnshk1@gmail.com

Митрохіна Людмила Леонідівна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Тищенко Людмила Олександрівна, к. хім. н., ст. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Шевченко Людмила Анатоліївна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Морозова Інна Петрівна, інженер Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України

Степаненко Віктор Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Цехмістер Ярослав Володимирович, д. пед. н., проф. Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Голіков Валерій Анатолійович, генеральний директор ДП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАН України»