

В.І. Степаненко¹, Л.М. Шкарапута², Л.О. Наумова¹, Л.О. Тищенко²,
Л.А. Шевченко², Я.В. Цехмістер¹, В.П. Кухар², В.А. Голіков³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

³ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України», Київ

Застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином для місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених грибковою або бактеріальною мікрофлорою

Мета роботи — удосконалення місцевої терапії деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекціями, шляхом застосування нового топічного засобу, зокрема композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 43 хворих на дерматози, ускладнені грибковою або бактеріальною інфекцією, віком від 18 до 55 років. У 13 пацієнтів діагностовано інфекційну екзему, у 23 — дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форма), у 7 — розацеа (папуло-пустульозна форма).

Результати та обговорення. Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективною в разі місцевого лікування деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, зокрема інфекційної екземи, дерматомікозу стоп (дисгідротична форма) і розацеа. Доведено терапевтичну ефективність, відсутність побічної дії і хорошу переносність цього препарату, що засвідчує доцільність його застосування як альтернативного засобу для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекціями.

Висновки. Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективним альтернативним засобом для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Ключові слова

«Теобон-дитіомікоцид», гентаміцин, топічний лікарський засіб, ускладнені дерматози.

На сьогодні частота запальних захворювань шкіри, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією, в структурі дерматологічної патології зростає. За даними окремих дослідників, частота цих захворювань сягає майже 30 % дерматозів [2, 18]. Свербіж, порушення цілісності структури шкіри при розчухуванні сприяють розвитку вторинного бактеріального інфікування. Також може приєднатися й грибова інфекція, особливо за локалізації патологічного процесу на стопах. Бактеріальні, грибові або змішані інфекції, які ускладнюють перебіг запальних дерматозів, нерідко значно ускладнюють діагностику та схильні до рецидивів. Приєднанню бактеріальної інфекції при запальних

дерматозах передують порушення і пошкодження водно-ліпідної мантії шкіри, що сприяє проникненню інфекційних агентів [1].

Лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією, є актуальною і складною проблемою. Основним напрямом зовнішньої терапії є припинення запальних процесів у шкірі, відновлення епітелію, поліпшення бар'єрних функцій шкіри, усунення патогенетично значущих бактеріальних і грибових інфекцій шкіри. Переважно застосовують місцеву терапію, яку проводять з урахуванням шкірних змін, поширеності та локалізації їх [3, 5]. Найзручнішою формою зовнішньої терапії інфікованих дерматозів вважають поєднання препаратів різноспрямо-

ваної дії [1, 7]. Для лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, широко застосовують комбіновані препарати з протизапальною, протигрибковою і антибактеріальною активністю. Проте тривале застосування зовнішньої глюкокортикостероїдної терапії може сприяти розвитку вторинного бактеріального інфікування. Тому оптимізація лікування дерматозів із застосуванням засобів, що мають різноспрямований вплив на всі можливі ланки розвитку запальних процесів у шкірі, зокрема на бактеріальну та грибову інфекції, є актуальною проблемою дерматології.

Мета роботи — удосконалення місцевої терапії деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибовою інфекцією, шляхом застосування нового топічного засобу, зокрема композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином.

Матеріали та методи

Досліджували застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином (у вигляді гентаміцину сульфату) у формі крему або мазі. Вміст реагентів становив відповідно 5 і 0,1 %.

Було залучено 43 хворих на дерматози, ускладнені грибовою або бактеріальною інфекцією віком від 18 до 55 років. У 13 пацієнтів діагностовано інфекційну екзему, у 23 — дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форми), у 7 — розацеа (папуло-пустульозна форма). Дослідження проводили на клінічній базі кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та в шкірно-венерологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

«Теобон-дитіомікоцид» — високоефективний вітчизняний оригінальний препарат з виразною атимікотичною і антибактеріальною активністю проти грампозитивних та грамнегативних бактерій. Діюча речовина — N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію — належить до третього класу токсичності. Алергенної, шкірно-резорбтивної, подразної, сенсibiliзуючої, мутагенної, гонадотоксичної, ембріотоксичної, канцерогенної дії не має, кумулятивні властивості виражені слабо, $K_{\text{кум}} > 5$ [13]. Препарат зареєстровано МОЗ України як лікарський засіб для лікування і профілактики мікозів шкіри (Реєстраційні посвідчення № UA/6939/01/01, UA/4171/02/01) і виготовляється у вигляді субстанції та мазі на ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України» [3, 8, 13, 14].

Гентаміцин належить до другого покоління антибіотиків аміноглікозидів, активний щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, діє на штами стафілококів, стійких

до препаратів пеніциліну. Є одним із основних засобів боротьби з тяжкою гнійною інфекцією, зокрема спричиненою резистентною грамнегативною флорою. Його часто призначають в разі змішаної інфекції, а також якщо збудник не встановлений [5, 9, 10, 17].

Вивчення можливої шкідливої дії згаданого комбінованого препарату на організм лабораторних тварин у зазначених концентраціях свідчить [10] про його малотоксичність для білих мишей і щурів у разі введення в шлунок і нанесення на шкіру мишам, щурам, кролям і морським свинкам: LD_{50} (1250 мг/кг) — у разі введення в шлунок білим мишам (самцям і самкам), 3950 і 2133 мг/кг — білим щурам (відповідно самцям і самкам). У досліджуваних концентраціях препарат не подразнював шкіру та не порушував структуру шкіри і підшкірної основи, про що свідчили результати гістологічних досліджень. Алергенних властивостей препарату не виявлено. Кумулятивні властивості в разі введення в шлунок і аплікації на шкіру не виражені (інтегральні показники стану організму — склад периферичної крові, активність АлТ, АсТ, ЛФ, ХЕ, вміст у сироватці крові загального білка, холестерину, в сечі — білка, хлоридів істотно не змінювалися). Досліджуваний препарат у вигляді водних розчинів і мазі на основі вазеліну не подразнював шкіру і слизові оболонки, не впливав на стан серцево-судинної, дихальної, центральної нервової систем, морфологічний склад крові, функції і структуру печінки та нирок.

Результати та обговорення

Усім 43 хворим індивідуалізовано, з урахуванням нозологічних форм призначали дисенсибілізуючу та антибактеріальну системну терапію. Місцеву терапію проводили шляхом застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином. На цей період усі інші засоби зовнішньої терапії не використовували. Композицію «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином застосовували у вигляді крему (2–3 рази на добу змазували уражені ділянки). Тривалість курсу лікування визначали індивідуалізовано у кожного хворого від 14 до 20 днів.

Оцінювали клінічну ефективність лікування у кожного хворого індивідуалізовано, з урахуванням особливостей клінічних виявів інфекційної екзemi, дерматомікозу стоп та розацеа, зокрема характеру запального процесу на уражених ділянках шкіри та наявних морфологічних елементів висипки.

У 13 хворих на інфекційну екзему через 5–7 днів застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином спостерігалися припинення мокноття та регрес поверхневих гноячкових елемен-

Таблиця 1. Середні показники загального аналізу крові у хворих з дерматозами, ускладненими бактеріальною інфекцією, на тлі лікування композицією «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином

Показник	Референтний показник	До лікування	Після лікування
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,0–5,1	$4,38 \pm 0,45$	$4,72 \pm 0,43$
Гемоглобін, г/л	12,0–15,0	$13,2 \pm 0,67$	$13,8 \pm 0,20$
Лейкоцити, $10^9/л$	4,0–8,8	$6,39 \pm 1,72$	$6,40 \pm 1,98$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1–6	$1,0 \pm 0,35$	$3,0 \pm 0,82$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,0–72,0	$59,4 \pm 9,5$	$57,0 \pm 9,7$
Еозинофіли, %	0–5	$1,4 \pm 0,84$	$2,0 \pm 0,95$
Лімфоцити, %	19,0–37,0	$30,4 \pm 4,26$	$30 \pm 5,47$
Тромбоцити, $10^9/л$	180–320	$254 \pm 26,3$	$250 \pm 20,0$
ШОЕ, мм/год	2–15	$3,6 \pm 0,14$	$4,0 \pm 0,9$
Глюкоза крові, ммоль/л	3,3–5,5	$4,6 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,14$

Таблиця 2. Середні біохімічні показники крові у хворих з дерматозами, ускладненими бактеріальною інфекцією, на тлі лікування композицією «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином

Показник	Референтний показник	До лікування	Після лікування
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	10–35	$18,6 \pm 5,8$	$20,1 \pm 4,2$
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	5–40	$26,4 \pm 7,4$	$27,3 \pm 5,1$
Активність лужної фосфатази, ОД/л	≤ 240	$96,4 \pm 15,4$	$90,2 \pm 17,3$
Активність лактатдегідрогенази, ОД/л	200–450	$269,7 \pm 16,3$	$270,0 \pm 13,2$
Білок загальний, г/л	65–85	$72,4 \pm 6,9$	$70,3 \pm 5,6$
Креатинін, мкмоль/л	53–97	$74,6 \pm 7,5$	$75,1 \pm 8,3$
Сечовина, мкмоль/л	2,5–8,1	$5,1 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,4$
Білірубін загальний, мкмоль/л	3–20	$8,6 \pm 1,3$	$8,7 \pm 0,9$
Білірубін прямий, мкмоль/л	0–5	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,8$
Холестерин загальний, мкмоль/л	$\leq 5,7$	$3,64 \pm 0,32$	$4,0 \pm 0,20$
Тригліцериди, мкмоль/л	$\leq 2,3$	$1,73 \pm 0,12$	$1,75 \pm 0,18$

тів висипки. Нові гноячкові елементи у ділянках екзематозного ураження шкіри не виникали. Через 10–14 днів у всіх 13 хворих на інфекційну екзему досягнуто клінічного одужання.

У 23 хворих на дерматомікоз стоп (інтертригінозна або дисгідротична форма) через 3–5 днів місцевого застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином зареєстровано негативацію еритеми, припинення лущення і мокнуття в ділянках ураження на стопах та в міжпальцевих ділянках. Через 7–14 днів у всіх спостерігалися епітелізація ерозій і тріщин та повне відновлення цілісності шкіри в ділянках ураження на стопах.

Через 5–7 днів після місцевого застосування «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином у хво-

рих на розацеа в ділянках ураження на обличчі спостерігалися негативація еритеми та припинення утворення нових папульозних і пустульозних елементів висипки. Через 14–20 днів у всіх 7 хворих на розацеа зникла еритема та регресували папульозні й пустульозні елементи висипки в ділянках ураження на шкірі обличчя, що вказувало на значне клінічне поліпшення та ремісію цього дерматозу.

Скарж на переносність препарату не було. За 5-бальною шкалою цей показник для всіх пацієнтів дістав оцінку 1, тобто переносність дуже хороша (без побічних ефектів).

За даними дослідження (табл. 1, 2), застосування композиції «Теобону-дитіомікоциду» з

гентаміцином не зумовлювало патологічних змін лабораторних показників крові, що дає підставу говорити про відсутність негативного впливу препарату на організм пацієнтів.

Потрібно також зазначити, що вартість композиції «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином порівняно з іншими топічними комбінованими препаратами аналогічної дії, представленими на фармакологічному ринку України, значно менша. Це підвищує його доступність для багатьох пацієнтів.

Таким чином, композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективною в разі місцевого лікування деяких дерматозів, усклад-

нених бактеріальною інфекцією, зокрема інфекційної екземи, дерматомікозу стоп (дисгідротична форма), розацеа. Ефективність, відсутність побічної дії і хороша переносність цього препарату свідчить про доцільність його застосування як альтернативного засобу при дерматозах, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Висновки

Композиція «Теобону-дитіомікоциду» з гентаміцином є ефективним альтернативним засобом для місцевого лікування дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибковою інфекцією.

Список літератури

1. Денисенко О.І. Застосування крему «Триактан» у комплексному лікуванні алергодерматозів, ускладнених бактеріальною та грибковою інфекцією // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2007. — № 3. — С. 50–52.
2. Дерматовенерологія / За ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдоно, В.І. Степаненка. — Дніпропетровськ—Київ: Свідлер, 2008. — 600 с.
3. Дерматологія, венерологія / За ред. В.І. Степаненка. — К.: КІМ, 2012. — 848 с.
4. Иванов О.Л., Самгин М.А., Монахов С.А., Изюмова И.М. Крем «Залаин» в терапии микотических поражений кожи // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. — 2005. — № 6. — С. 54–57.
5. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. та ін. Оригінальний вітчизняний засіб Теобон-дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2002. — № 4 (7). — С. 35–37.
6. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и др. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // Клин. дерматол. и венерол. — 2005. — № 2. — С. 33–37.
7. Кутасевич Я.Ф., Огурцова А.Н., Машгакова И.А. Наружное лечение инфекционных воспалительных заболеваний кожи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2012. — № 3 (46). — С. 34–41.
8. Медведь О.В., Шкарапуца Л.М. та ін. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 3 (42). — С. 83–86.
9. Омельчук С.Т., Шкарапуца Л.М., Пельо І.М. та ін. Токсикологічна характеристика комбінованого препарату на основі Теобону-дитіомікоциду і гентаміцину сульфату // Довкілля та здоров'я. — 2015. — № 2. — С. 67–72.
10. Сасинович Л.М., Каган Ю.С., Баглей Е.А. и др. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитиомикоцида // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 2. — С. 68–73.
11. Сергеев Ю.В., Кудрявцева Е.В., Ларионова В.Н., Сергеев Е.Л. Кандид-Б и терапия дерматозов, ассоциированных с грибковой и смешанной инфекцией // Мед. кафедра. — 2003. — № 3. — С. 71–75.
12. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. — М.: Триада-фарм, 2005. — 688 с.
13. Степаненко В.І., Шкарапуца Л.М., Сологуб Л.В. та ін. «Теобон-димікоцид» — сучасний високоефективний антимікотик // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2016. — № 2 (61). — С. 91–93.
14. Степаненко В.І., Шкарапуца Л.М., Сологуб Л.В. та ін. Засіб для місцевого лікування екземи // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2016. — № 3 (62). — С. 79–82.
15. Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А., Суколина О.Г. Топические кортикостероиды в дерматологической практике // Мед. панорама. — 2006. — № 5.
16. Хлебникова А.Н. Рациональная терапия инфицированных дерматозов // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и косметология. — 2013. — № 3. — С. 22–27.
17. Шкарапуца Л.Н., Доля Н.Н., Степаненко В.И. и др. Производные 3-тиолен-1,1-диоксида / Под ред. проф. Л.Н. Шкарапуцы. — К.: Наук. думка, 2014. — 606 с.
18. Sator P.G., Schmidt J.B., Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 48, N 11. — P. 352–358.

В.І. Степаненко¹, Л.Н. Шкарапуца², Л.А. Наумова¹, Л.А. Тищенко²,
Л.А. Шевченко², Я.В. Цехмістер¹, В.П. Кухарь², В.А. Голиков³

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев

³ГП «Экспериментальный завод медицинских препаратов Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины», Киев

Применение композиции «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином для местного лечения некоторых дерматозов, осложненных грибковой или бактериальной микрофлорой

Цель работы — усовершенствование местной терапии некоторых дерматозов, осложненных бактериальной или грибковой инфекцией, путем применения нового топического средства, в частности композиции «Теобона-дитиомикоцида» с гентамицином.

Матеріали і методи. Під наглядом знаходилося 43 хворих з дерматозами, ускладненими грибовою або бактеріальною інфекцією, в віці від 18 до 55 років. У 13 пацієнтів було діагностовано інфекційну екзему, у 23 — дерматомикоз стоп (інтертригінозна або дисгідротическа форма), у 7 — розацеа (папуло-пустулезна форма).

Результати і обговорення. Композиція «Теобона-дитіомікоцида» з гентаміцином ефективна при місному ліченні деяких дерматозів, ускладнених бактеріальною інфекцією, в частині інфекційної екзема, дерматомикоза стоп (дисгідротическа форма) і розацеа. Доказана терапевтическа ефективність, відсутність побічних ефектів і хороша переносимість цього препарату, що указує на цеслообразність його применення як альтернативного засаду для місного лічення дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибовою інфекцією.

Висновки. Композиція «Теобона-дитіомікоцида» з гентаміцином являється ефективним альтернативним засаду для місного лічення дерматозів, ускладнених бактеріальною або грибовою інфекцією.

Ключеві слова: «Теобон-дитіомікоцид», гентаміцин, топическе лікарствене засаду, ускладненні дерматози.

V.I. Stepanenko¹, L.M. Shkaraputa², L.O. Naumova¹, L.O. Tyshchenko²,
L.A. Shevchenko², Ya.V. Tsekhmister¹, V.P. Kukhar², V.A. Golikov³

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

³SE «Experimental Plant of Medical Preparations of Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine», Kyiv

The use of composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin for topical treatment of dermatoses complicated by fungal or bacterial microflora

Objective — to improve topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infections by applying a new topical treatment, particularly, the composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamycin.

Materials and methods. We observed 43 patients with dermatoses complicated by fungal or bacterial infection, aged 18 to 55 years. 13 patients were diagnosed with infectious eczema, 23 — with dermatomycosis of the feet (intertrigo or dyshidrotic form), 7 — with rosacea (papulopustular form).

Results and discussion. The composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin is effective for topical treatment of certain dermatoses complicated with bacterial infection, particularly, infectious eczema, dermatomycosis of the feet (dyshidrotic form), rosacea. Therapeutic efficacy, absence of side effects and good tolerability of this drug were proved, which indicates the expediency of its use as an alternative for topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infection.

Conclusions. The composition of «Teobon-dithiomycocide» with gentamicin is an effective alternative for topical treatment of dermatoses complicated with bacterial or fungal infections.

Key words: «Teobon-dithiomycocide», gentamicin, topical drug, complicated dermatoses.

Дані про авторів:

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

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1, корп. 2

Тел. (044) 287-30-34. E-mail: dvk2@ukr.net

Шкарапута Леонід Миколайович, д. техн. н., проф., зав. відділу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Наумова Людмила Олександрівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

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

Шевченко Людмила Анатоліївна, мол. наук. співр. Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Цехмістер Ярослав Володимирович, д. пед. н., проф. кафедри медичної і біологічної фізики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Кухар Валерій Павлович, д. хім. н., акад. НАН України, почесний директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

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