

І.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Особливості фармакологічної дії комбінованого препарату пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти при оніхомікозі

Незважаючи на наявність значної кількості препаратів для лікування оніхомікозу, фармакотерапія цього захворювання пов'язана із низкою проблем: недостатньою прихильністю пацієнтів до лікування за рахунок необхідності довготривалої терапії та повільного розвитку видимих ознак клінічного покращення; поганим проникненням багатьох антимікотиків у нігтьову пластинку; розвитком резистентності збудників до препаратів. У статті представлено результати аналізу даних літератури щодо особливостей фармакологічної дії комбінованого препарату пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти, недавно зареєстрованого в Україні під назвою «Онїхоцид® Емтрікс». Цей засіб чинить протигрибкову дію (зумовлену фізичною взаємодією з клітинною стінкою грибів, зсувом рН у кислий бік, кислотним стресом та утворенням антимікробних пептидів); викликає гідратуючий та кератолітичний ефекти. Результати проведеного аналізу дають підстави вважати, що цей препарат має достатню доказову базу щодо його ефективності; він є зручним і простим у застосуванні; діючі речовини добре проникають всередину нігтьової пластинки; забезпечує швидке покращення стану нігтьової пластинки (через 2 тиж), сприяючи підвищенню прихильності пацієнтів до лікування; виявляє широкий спектр протигрибкової дії, включаючи основних збудників оніхомікозу; запобігає розвитку вторинної бактеріальної інфекції; не викликає розвитку резистентності збудників; може застосовуватися в комбінації з пероральними протигрибковими засобами; може застосовуватись під час вагітності й в період лактації. Застосування цього засобу розширює можливості лікарів щодо лікування оніхомікозу, вирішуючи низку існуючих проблем.

Ключові слова

Пропіленгліколь, сечовина, молочна кислота, розчин для нігтів K101, «Онїхоцид® Емтрікс», оніхомікоз.

На сьогодні оніхомікоз є найбільш поширеним ураженням нігтів [25, 39]. У країнах Заходу захворюваність на цю патологію становить від 2 до 14% та може сягати 50% серед осіб старше 70 років. [12]. З огляду на поступове збільшення тривалості життя актуальність цієї проблеми з часом ще більше зростає.

Найчастішою причиною оніхомікозу є дерматофіти *Trichophyton rubrum* і *Trichophyton mentagrophytes*, а також дріжджеподібні гриби *Candida albicans* [13, 21, 39].

Серед фармакотерапевтичних засобів, які використовують у лікуванні оніхомікозу, розрізняють препарати системної та місцевої дії. Системні протигрибкові засоби (тербінафін, ітраконазол) характеризуються високою ефективністю, однак вони можуть мати системні побічні ефек-

ти та вступати у взаємодію з іншими ліками, які приймає хворий. Засоби місцевої дії (аморолфін, тіконазол, циклопірокс) забезпечують прицільне надходження діючої речовини в ділянку локалізації патологічного процесу та не спричиняють системних побічних ефектів [1, 23, 29].

Незважаючи на значну кількість препаратів для лікування цієї патології, фармакотерапія оніхомікозу як системними, так і місцевими засобами пов'язана з низкою проблем. Передусім йдеться про необхідність тривалого застосування препаратів, водночас видиме покращення стану нігтів відбувається надзвичайно повільно. А це у свою чергу істотно зменшує прихильність пацієнтів до лікування.

Ще однією проблемою є обмежене проникнення наявних протигрибкових засобів у ділян-

ку локалізації патологічного процесу. Так, застосування місцевих препаратів передбачає необхідність проникнення діючих речовин через нігтьову пластинку. Згідно з сучасними уявленнями основним бар'єром нігтьової пластинки є її поверхневий (дорзальний) шар, який розглядається як гідрофільна гелева мембрана, проникна для водорозчинних сполук [30]. Встановлено, що при оніхомікозі проникнення гідрофільних речовин у нігтьову пластинку підвищується, водночас для ліпофільних речовин залишається незмінним [34]. При цьому слід враховувати, що більшість наявних антимікотиків є ліпофільними сполуками.

Застосування системних протигрибкових препаратів також не гарантує досягнення ефективних концентрацій у ділянці локалізації патологічного процесу. Це пояснюється анатомічними особливостями нігтів та специфікою їх кровопостачання, за рахунок яких при введенні пероральних засобів у центральних ділянках нігтьового ложа та пластинки досягаються концентрації вищі, ніж у латеральних відділах [9].

Не менш важливою проблемою, яка викликає занепокоєння науковців та лікарів-практиків, є поширення резистентності до наявних протимікозних засобів [31]. Слід враховувати те, що деякі протигрибкові засоби використовують для лікування не лише поверхневих, а й глибоких мікозів. Сформована резистентність до цих засобів може стати серйозною перешкодою у лікуванні таких загрозливих для життя захворювань, як аспергіллез легень, криптококовий менінгіт та ін.

З огляду на актуальність цієї проблеми багато фармацевтичних компаній працюють над створенням більш досконалих протимікозних засобів, здійснюючи спроби синтезувати нові хімічні сполуки. Ще один можливий шлях створення нових препаратів полягає у поглибленому вивченні властивостей добре відомих речовин, встановленні нових аспектів їх дії та визначенні показань для застосування. Саме такий шлях обрала компанія «Моберг Фарма АБ» (Швеція) у створенні нового протимікозного засобу «Онїхоцид® Емтрікс», який кілька років тому з'явився на фармацевтичному ринку України (zareєстровано UA.MD.041-16 від 30.12.2016 наказ № 77).

«Онїхоцид® Емтрікс» — це комбінований препарат, який містить у своєму складі пропіленгліколь (66,4%), сечовину (20%), молочну кислоту (10%). Ця комбінація речовин відома у науковій літературі під назвою «розчин для нігтів К101».

«Онїхоцид® Емтрікс» є прозорою безбарвною рідиною. Випускається у пластиковій тубі об'ємом 10 мл із силіконовим крапельним наконечником. Форма випуску забезпечує легке та зруч-

не застосування засобу. Препарат наносять на уражені нігті та під кінчики нігтів один раз на добу перед сном. Висихання розчину триває кілька хвилин. Однієї упаковки вистачає на 3 міс (у разі щоденної обробки до 3 нігтьових пластин). Відпускається без рецепта.

Сучасні уявлення про механізми дії препарату

Основною діючою речовиною препарату «Онїхоцид® Емтрікс» є пропіленгліколь. Пропіленгліколь (1,2-пропандіол) — це безбарвна прозора в'язка рідина, яку отримують із продуктів нафтопереробки. Цю сполуку широко використовують у харчовій промисловості та виробництві різноманітних косметичних засобів. Завдяки тому, що пропіленгліколь є хорошим розчинником та має здатність посилювати проникнення інших речовин, його активно застосовують у фармацевтичній промисловості для виготовлення ліків для перорального, парентерального та місцевого застосування [40]. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) дозволяє його використання в концентрації 98% при місцевому та 92% при пероральному застосуванні.

Пропіленгліколь чинить гідратуючу дію, за рахунок чого підтримує необхідний рівень зволоження, витягуючи воду з навколишнього середовища та запобігаючи висиханню нігтьової пластинки. Добре розчиняється у воді. Має низьку леткість, тому випаровується повільно і не висушує нігтьову пластинку. Йому притаманні поверхнева активність та емульгуючі властивості.

Пропіленгліколь широко використовують як консервант завдяки його антибактеріальній та протигрибковій дії [35, 40], механізм якої остаточно не з'ясований. Однак є підстави вважати, що механізм дії пропіленгліколю на мікроорганізми зумовлений його впливом на клітинну стінку та клітинну мембрану [27]. Він підвищує їх проникність, внаслідок чого вода може легко проходити крізь ці бар'єри, спричиняючи осмотичні зміни та руйнування клітин.

Безпечність використання пропіленгліколю багато разів перевіряли міжнародні комісії. FDA надала йому статус GRAS (generally recognized as safe — «загалом визнаний безпечним»).

Таким чином, терапевтичний ефект пропіленгліколю у лікуванні оніхомікозу зумовлений його здатністю зв'язувати воду, кератолітичною активністю, антимікотичною та антибактеріальною дією.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному фармацевтичною компа-

нією «Моберг Фарма АБ» (Швеція) із залученням 21 пацієнта з оніхомікозом, вивчали ефективність 90% розчину пропіленгліколю порівняно з розчином, який містить у своєму складі 70% пропіленгліколю, 20% сечовини, 10% молочної кислоти. Значно кращий терапевтичний ефект відзначено при застосуванні комбінованого засобу [38]. Це дає підстави вважати, що в реалізації лікувальної дії препарату «Онїхоцид® Емтрікс» важливу роль відіграють інші компоненти — сечовина та молочна кислота.

Сечовина використовується як ефективний та безпечний засіб у лікуванні захворювань шкіри та її придатків уже понад 100 років. Це низькомолекулярна, неполярна сполука, яка утворюється в організмі людини у процесі обміну білків.

Сечовина є важливим гігроскопічним компонентом епідермісу, де вона бере участь у гідратації як компонент природного зволожуючого фактора (NMF) рогового шару [7, 8, 18].

У основі кератолітичної дії сечовини лежить здатність викликати розрив водневих зв'язків та впливати на четвертинну структуру кератину, в результаті чого вона сприяє утворенню дисперсії кератину та його денатурації [20, 26]. У разі застосування сечовини у концентрації 40% у вигляді лаку двічі на добу відбувається хімічна авульсія (відрив) нігтя [4].

Сечовина має здатність полегшувати проникнення інших речовин у шкіру та нігтьову пластинку. Застосування сечовини перед або одночасно з іншими місцевими засобами, зокрема протигрибковими, підвищує їх ефективність [8, 37].

Результати дослідження, яке провели S. Grether-Beck та співавт. [19], свідчать про те, що сечовина є не тільки пасивним метаболітом, вона виконує функцію низькомолекулярного регулятора структури та функції епідермісу. При нанесенні на шкіру сечовина транспортується в кератиноцити за допомогою транспортерів UT-A1 та UT-A2, а також аквапоринів 3, 7 та 9. У дослідженні із залученням 21 здорового добровольця сечовина при місцевому застосуванні покращувала бар'єрну функцію епідермісу з одночасним посиленням експресії антимікробного пептиду (LL-37 та β -дефенсину-2) [19].

Кателіцидин людини (LL-37) — це антимікробний пептид людини, який має широкий спектр протимікробної дії відносно різних збудників, зокрема бактерій та грибів.

У своєму дослідженні R.A. Dorschner та співавт. [11] встановили, що для нігтя характерна посилена локальна експресія LL-37, що є важливим механізмом вродженого імунітету. LL-37 має здатність порушувати цілісність клітинної стінки грибків. За даними досліджень X.-L. Luo та спі-

авт. [32], LL-37 пригнічував ріст міцелію грибків, адгезію міцелію та запобігав грибковій інвазії.

Завдяки своєму позитивному заряду LL-37 зв'язується з негативно зарядженими мембранами мікроорганізмів, спричиняючи порушення проникності мембран, утворення трансмембранних пор, лізис клітин [46]. Зазначений механізм може відігравати важливу роль у розвитку протигрибкового та антибактеріального ефектів сечовини.

Таким чином, сечовина проявляє гідратуючу, кератолітичну, протигрибкову, антибактеріальну активність, здійснює регуляцію структури та функції епідермісу, спричиняє розчинення білків, посилює проникнення речовин крізь нігтьову пластинку, що визначає її лікувальну дію при оніхомікозі

Молочна кислота — ендogenous метаболіт організму людини, який має здатність пригнічувати життєдіяльність мікроорганізмів [6].

Молочна кислота забезпечує зсув рН у кислую сторону. Добре відомо, що низький рівень рН шкіри та нігтів є дуже важливим для захисту від патогенних мікроорганізмів. [43]. Хоча низький рівень рН не завжди пригнічує ріст мікроорганізмів, він може сприяти зміні рівня їх патогенності. Це, зокрема, встановлено відносно *C. albicans*: низький рівень рН не інгібує її ріст, але пригнічує перетворення бластоспор на міцелій і таким чином знижує ризик інфекції [36]. Що стосується *T. Rubrum*, вплив рН є ще складнішим [33]. *T. rubrum* у відповідь на зміну рН середовища ініціює активацію генів, які кодують різноманітні білки, зокрема ферменти, що мають оптимальну активність при кислому рН середовища. Навіть якщо ріст *T. rubrum* не пригнічується в кислому середовищі, утворення артроконідій залежить від рівня рН, яке є найактивнішим при рН 7,5 і знижується на 85% при рН 4,5 [45].

N. Desjacs та співавт. [10] виділяють такі основні механізми впливу молочної кислоти на мікроорганізми:

- кислотний стрес спричиняє порушення клітинної регуляції;
- мікроорганізми витрачають більше енергії на відновлення рН шляхом видалення кислоти;
- мікроорганізми змінюють свій метаболізм з метою продукції речовин із лужними властивостями;
- кислотний стрес призводить до утворення вільних радикалів, що спричиняє порушення клітинних механізмів.

Окрім глибокого впливу на мікроорганізми, молочна кислота чинить кератолітичну дію. Вона порушує зв'язки між корнеоцитами за рахунок збільшення відстані між ними, зменшення заряду на поверхні клітин, пригнічення ферментів, необхідних для когезії корнеоцитів,

розриву десмосом (унаслідок зменшення рН середовища) [28].

Молочна кислота проникає крізь епідерміс, посилює дозрівання епітеліоцитів рогового шару і спричиняє десквамацію поверхневого шару, не порушуючи його бар'єрну функцію [17].

Таким чином, на основі аналізу фармакологічної дії основних діючих речовин можна стверджувати, що «Онїхоцид® Емтрікс» чинить мультимодальну протигрибкову дію, зумовлену фізичною взаємодією з клітинною стінкою грибків, зсувом рН у кислую сторону, кислотним стресом та утворенням антимікробних пептидів.

Більшість протигрибкових засобів, які широко використовують, впливають на метаболічні процеси шляхом інгібування специфічних ферментів (азоли, аліламіни, аморолфін), зв'язуються з певними компонентами клітинної мембрани (полієни) або клітинної стінки (каспофунгін). Резистентність збудників до цих речовин розвивається досить швидко, її механізм пов'язаний зі специфічним механізмом дії препарату [31].

На противагу цим лікарським засобам, комбінований препарат пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти має неспецифічний механізм протигрибкової та антибактеріальної дії, в основі якого лежить фізичне uszkodження клітинної стінки та клітинної мембрани. Очевидно, це пояснює той факт, що не було описано жодного випадку резистентності мікроорганізмів до цього засобу [27].

Враховуючи те, що пропіленгліколь, сечовина та молочна кислота мають не лише протигрибкову, а й антибактеріальну активність, препарат є ефективним щодо запобігання розвитку вторинної бактеріальної інфекції.

Важливе значення у реалізації лікувальної дії цього комбінованого засобу має його здатність викликати гідратуючий ефект. Це робить нігті більш м'якими та більш гнучкими, оскільки вода відіграє роль пластифікатора нігтьової пластинки та визначає її еластичність [41]. При онїхомікозі збільшується кількість пор у нігтьовій пластинці, що може спричинити посилену втрату води. На думку деяких дослідників [3, 34], потовщення нігтя при онїхомікозі може бути адаптаційною реакцією організму на інфекцію з метою відновлення водного балансу. З огляду на це гідратуючий ефект препарату може сприяти зменшенню товщини нігтьової пластинки. Крім цього, вода підвищує проникність нігтьової пластинки [22, 44] і, таким чином, гідратуючий ефект препарату сприяє кращому проникненню його компонентів усередину нігтьової пластинки, а отже, підвищенню ефективності лікування.

Цей лікарський засіб чинить виразну кератолітичну дію, що забезпечує видалення уражених ділянок нігтьової пластинки та зменшення виживів піднігтьового гіперкератозу.

Доказова база щодо ефективності застосування комбінованого препарату у лікуванні онїхомікозу

У дослідженнях *in vitro* К. Hultenby та співавт. [27] встановили, що мінімальна цидна концентрація розчину для нігтів K101 (торгові назви — Emtrix, Nalox™, Naloc™) відносно *Trichophyton rubrum* та *Candida albicans* становить 50% при експозиції тривалістю 60 хв. Це означає, що розчин для нігтів K101 при розведенні його водою до концентрації 50% забезпечує загибель цих грибків.

За допомогою методу скануючої електронної мікроскопії встановлено, що 50% розчин K101 спричиняє зморщення поверхні клітин *C. albicans* та руйнування клітин *T. rubrum*. Використовуючи метод трансмісійної електронної мікроскопії, виявили, що 50% розчин K101 спричиняв руйнування органел та інші вияви некрозу в більшості клітин *C. albicans*. Клітинна стінка була зруйнована, спостерігали порушення контакту між клітинною стінкою і внутрішньою мембраною. Майже всі клітини *T. rubrum* були некротизовані. У деяких клітинах з ознаками колапсу в цитоплазмі виявляли залишки зруйнованих органел у вигляді дрібних мембранних везикул та множинних великих вакуолей. Клітинна стінка була зруйнована, внутрішня мембрана uszkodжена. Таким чином, встановлено ефективність розчину для нігтів K101 відносно *T. rubrum* та *C. albicans*.

Уперше ефективність розчину пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти у клінічних умовах була вивчена у дослідженні за участю 23 пацієнтів з онїхомікозом, які використовували досліджуваний розчин двічі на день упродовж 2–6 міс. Розчин виявився ефективним у 21 з 23 пацієнтів [15].

У подальшому ефективність, безпечність та переносність розчину для нігтів K101 порівняно з плацебо була підтверджена у рандомізованому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні (III фаза), яке проводили у Швеції (28 центрів) та Польщі (10 центрів) [14]. У дослідження було залучено 493 пацієнти з дистальним піднігтьовим онїхомікозом (ураження нігтів ≤ 50%). Застосування розчину для нігтів K101 забезпечувало мікологічне одужання через 26 тиж лікування (27 проти 10%). При цьому майже половина пацієнтів спостерігали деяке покращення стану нігтів уже через 2 тиж та 75%

хворих через 8 тиж лікування. Частота мікологічного одужання при застосуванні розчину для нігтів K101 була аналогічною такій при використанні циклопіроксу або аморолфіну у вигляді лаку [24].

J. Faergemann та співавт. [16] у відкритому дослідженні вивчали ранні клінічні ефекти розчину для нігтів K101 у 72 пацієнтів з оніхомікозом упродовж 8 тиж. Уже через 2 тиж лікування видиме покращення стану нігтів спостерігалось у 76,7% пацієнтів, а через 8 тиж сягнуло 91,8%. Пацієнти, які використовували K101, відзначали зменшення таких симптомів, як потовщення, зміна кольору та ламкість нігтів.

На сьогодні розчин для нігтів K101 використовують як безрецептурний лікарський засіб у країнах Європейського Союзу, Азії та Північної Америки для лікування оніхомікозу під торговими назвами Emtrix[®], Kerasal Nail[®], NaloxTM, NalocTM.

Позитивний досвід ефективного використання комбінованого препарату пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти («Онїхоцид[®] Емтрікс») є і в Україні. Так, у дослідженні Т.О. Литинської [2] за участю 27 хворих із різними клінічними формами оніхомікозу «Онїхоцид[®] Емтрікс» застосовували як монотерапію один раз на добу. Тривалість лікування залежала від поширеності й тяжкості клінічного перебігу захворювання та становила від 3 до 6 міс. Після курсу лікування клінічний ефект у вигляді повного або часткового відновлення нігтьової пластинки відзначено у 83,3% хворих із дистально-латеральною та білою поверхневою та у 60% — з тотально-дистрофічною формою оніхомікозу. Негативні результати мікологічного дослідження наприкінці курсу лі-

кування були у 85,2% пацієнтів. Небажаних реакцій у процесі лікування не спостерігали.

Розчин для нігтів K101 можна використовувати також для комбінованої терапії разом із пероральними протигрибковими засобами. Так, у дослідженні А. Shemer та співавт. [42] за участю 91 пацієнта комбінована терапія тербінафіном або ітраконазолом у поєднанні з розчином для нігтів K101 упродовж 15 міс забезпечувала повне одужання у 54,5 та 64,3% пацієнтів відповідно. Ці результати були аналогічними таким комбінованої терапії тербінафін перорально + аморолфін місцево впродовж 18 міс [5].

Висновки

- Комбінований препарат пропіленгліколю, сечовини та молочної кислоти («Онїхоцид[®] Емтрікс») має достатню доказову базу щодо ефективності.
- Препарат є зручним та простим у застосуванні.
- Діючі речовини препарату добре проникають всередину нігтьової пластинки.
- Препарат забезпечує швидке покращення стану нігтьової пластинки (через 2 тиж), що сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.
- Засіб має широкий спектр протигрибкової дії, зокрема відносно основних збудників оніхомікозу.
- Запобігає розвитку вторинної бактеріальної інфекції.
- Не спричиняє резистентності збудників.
- Препарат можна використовувати в комбінації з пероральними протигрибковими засобами.
- Дозволений для застосування під час вагітності та у період лактації.

Список літератури

1. Анфілова М.Р. Терапія оніхомікозів: проблемні питання та практичні рекомендації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— Т. 70, № 3.— С. 75—82.
2. Литинська Т.О. Онїхомікоз: сучасні можливості топічної терапії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2019.— Т. 73, № 2.— С. 108—111.
3. Baraldi A., Jones S.A., Guesne S. et al. Human nail plate modifications induced by onychomycosis: implications for topical therapy // Pharm. Res.— 2015.— Vol. 32.— P. 1626—1633.
4. Baran R., Tosti A. Chemical avulsion with urea nail lacquer // J. Dermatolog. Treat.— 2002.— Vol. 13, N4.— P. 161—164.
5. Baran R., Sigurgeirsson B., de Berker D. et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement // Br. J. Dermatol.— 2007.— Vol. 157.— P. 149—157.
6. Boomsma B., Bikker E., Lansdaal E., Stuut P. L-Lactic Acid — A Safe Antimicrobial for Home- and Personal Care Formulations // Sofwjournal.— 2015.— Vol. 141 (10).— P. 2—5
7. Celleno L. Topical urea in skincare: A review // Dermatol. Ther.— 2018.— Vol. 31 (6).— P. e12690. doi: 10.1111/dth.12690.
8. Dars S., Banwell H.A., Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a systematic review // J. Foot Ankle Res.— 2019.— P. 12—22. doi: 10.1186/s13047-019-0332-3.
9. Del Rosso J.Q., Faocd D.O. The Role of Topical Antifungal Therapy for Onychomycosis and the Emergence of Newer Agents // J. Clin. Aesthet. Dermatol.— 2014.— Vol. 7 (7).— P. 10—18.
10. Desriac N., Broussolle V., Postollec F. et al. Bacillus cereus cell response upon exposure to acid environment: toward the identification of potential biomarkers // Front. Microbiol.— 2013.— Vol. 4.— P. 284. doi: 10.3389/fmicb.2013.00284.
11. Dorschner R.A., Lopez-Garcia B., Massie J. et al. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides // J. Am. Acad. Dermatol.— 2004.— Vol. 50.— P. 343—348.
12. Elewski B.E., Charif M.A. Prevalence of Onychomycosis in Patients Attending a Dermatology Clinic in Northeastern Ohio for Other Conditions // Arch. Dermatol.— 1997.— Vol. 133 (9).— P. 1172—1173. doi: 10.1001/archderm.133.9.1172.

13. Elewski B. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management // *Clin. Microbiol. Rev.*— 1998.— Vol. 11 (3).— P. 415–429.
14. Emtestam L., Kaaman T., Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study // *Mycoses.*— 2012.— Vol. 55.— P. 532–540.
15. Faergemann J., Swanbeck G. Treatment of Onychomycosis with a Propylene Glycol-Urea-Lactic Acid Solution // *Mycoses.*— 1989.— Vol. 32 (10).— P. 536–540. doi: 10.1111/j.1439-0507.1989.tb02178.x.
16. Faergemann J., Gullstrand S., Rensfeldt K. Early and visible improvements after application of K101 in the appearance of nails discoloured and deformed by onychomycosis // *J. Cosmet. Dermatol. Sci.*— 2011.— Vol. 1.— P. 59–63.
17. Fluhr J.W., Cavallotti C., Berardesca E. Emollients, moisturizers and keratolytic agents in psoriasis // *Clin. Dermatol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 380–386.
18. Friedman A.J., von Grote E.C., Meckfessel M.H. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside // *J. Drugs Dermatol.*— 2016.— Vol. 15 (5).— P. 633–639.
19. Grether-Beck S., Felsner I., Brenden H. et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (6).— P. 1561–1572. doi: 10.1038/jid.2012.42.
20. Grice K., Sattar H., Baker H. Urea and retinoic acid in ichthyosis and their effect on transepidermal water loss and water holding capacity of stratum corneum // *Acta Derm. Venereol.*— 1973.— Vol. 53 (2).— P. 114–118.
21. Grover C., Khurana A. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2012.— Vol. 78.— P. 263–270. doi: 10.4103/0378-6323.95440.
22. Gupchup G.V., Zatz J.L. Structural characteristics and permeability properties of the human nail: A review // *J. Cosmet. Sci.*— 1999.— Vol. 50.— P. 363–385.
23. Gupta A.K., Uro M., Cooper E.A. Onychomycosis therapy: past, present, future // *J. Drugs Dermatol.*— 2010.— Vol. 9.— P. 1109–1113.
24. Gupta A.K., Daigle D., Foley K.A. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence based review // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2014.— Vol. 15.— P. 489–502.
25. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment // *J. Cutan. Med. Surg.*— 2017.— Vol. 21 (6).— P. 525–539. doi: 10.1177/1203475417716362.
26. Helligren L., Larsson K. On the effect of urea on human epidermis // *Dermatologica.*— 1974.— Vol. 149 (5).— P. 289–293.
27. Hultenby K., Chryssanthou E., Klingspor L. et al. The effect of K101 Nail Solution on *Trichophyton rubrum* and *Candida albicans* growth and ultrastructure // *Mycoses.*— 2014.— Vol. 57.— P. 630–638. doi: 10.1111/myc.12211.
28. Jacobi A., Mayer A., Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review // *Dermatol. Ther. (Heidelb).*— 2015.— Vol. 5.— P. 1–18. doi: 10.1007/s13555-015-0068-3.
29. Khamidah N., Ervianti E. Combination antifungal therapy for onychomycosis // *Indonesian J. Trop. Infect. Dis.*— 2018.— Vol. 7 (1).— P. 15–20.
30. Kobayashi Y., Miyamoto M., Sugibayashi K., Morimoto Y. Drug Permeation through the Three Layers of the Human Nail Plate // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 51 (3).— P. 271–278. doi: 10.1211/0022357991772448.
31. Leah E., Cowen L.E., Sanglard D. et al. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance // *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.*— 2015.— Vol. 5.— P. a019752.
32. Luo X.-L., Li J.-X., Huang H.-R. et al. LL37 Inhibits *Aspergillus fumigatus* Infection via Directly Binding to the Fungus and Preventing Excessive Inflammation // *Front. Immunol.*— 2019.— Vol. 10.— P. 283. doi: 10.3389/fimmu.2019.00283.
33. Martinez-Rossi N.M., Persinoti G.F., Peres N., Rossi A. Role of pH in the pathogenesis of dermatophytoses // *Mycoses.*— 2012.— Vol. 5.— P. 381–397.
34. McAuley W.J., Jones S.A., Traynor M.J. et al. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates // *Eur. J. Pharm. Biopharm.*— 2016.— Vol. 102.— P. 178–184.
35. Nalawade T.-M., Bhat K., Sogi S.-H. Bactericidal activity of propylene glycol, glycerine, polyethylene glycol 400, and polyethylene glycol 1000 against selected microorganisms // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2015.— Vol. 5 (2).— P. 114–119. doi:10.4103/2231-0762.155736; 10.4103/2231-0762.155736.
36. Odds F.C. Morphogenesis in *Candida*, with special reference to *C. albicans*. In: Odds FC (ed) *Candida and Candidosis. A Review and Bibliography*, 2nd edn.— London: Bailliere Tindall.— 1988.— P. 42–58.
37. Pan M., Heinecke G., Bernardo S. et al. Urea: a comprehensive review of the clinical literature // *Dermatol. Online J.*— 2013.— Vol. 19 (11).— P. 20392.
38. Patent N US5525635A. Pharmaceutical compositions containing propylene glycol and/or polyethylene glycol, and urea as active main components and use thereof / Sven Moberg, Swedcn. Patent Number: // Date of Patent: Jun. 11, 1996.
39. Piraccini B.M., Alessandrini A. Onychomycosis: A Review // *J. Fungi.*— 2015.— Vol. 1.— P. 30–43. doi: 10.3390/jof1010030.
40. Propylene glycol used as an excipient EMA/CHMP/334655/2013.— 97 p.
41. Shanbhaga P.P., Urvi Janib U. Drug delivery through nails: Present and future // *New Horizons in Translational Medicine.*— 2017.— Vol. 3.— P. 252–263.
42. Shemer A., Gupta A.K., Babaev M. et al. A Retrospective Study Comparing K101 Nail Solution as a Monotherapy and in Combination with Oral Terbinafine or Itraconazole for the Treatment of Toenail Onychomycosis // *Skin. Appendage Disord.*— 2018.— Vol. 4.— P. 166–170. doi: 10.1159/000484211.
43. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2000.— Vol. 19.— P. 296–302.
44. Walters K.A., Flynn G.L., Marvel J.R. Physicochemical characterization of the human nail: Permeation pattern for water and the homologous alcohols and differences with respect to stratum corneum // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 3 (5).— P. 28–33.
45. Yasdanparast S.A., Barton R.C. Arthroconidia production in *Trichophyton rubrum* and a new ex vivo model for onychomycosis // *J. Med. Mycol.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1577–1581.
46. Yin L.M., Edwards M.A., Li J. et al. Roles of hydrophobicity and charge distribution of cationic antimicrobial peptides in peptide-membrane interactions // *J. Biol. Chem.*— 2012.— Vol. 287.— P. 7738–7745. doi: 10.1074/jbc.M111.303602.

И.М. Гаврилюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Особенности фармакологического действия комбинированного препарата пропиленгликоля, мочевины и молочной кислоты при онихомикозе

Несмотря на наличие большого количества препаратов для лечения онихомикоза, фармакотерапия этого заболевания сопряжена с рядом проблем: недостаточной приверженностью пациентов к лечению вследствие необходимости длительной терапии и медленного развития видимых признаков улучшения; плохим проникновением многих антимикотиков в ногтевую пластинку; развитием резистентности возбудителей к препаратам. В статье представлены результаты анализа данных литературы относительно особенностей фармакологического действия комбинированного препарата пропиленгликоля, мочевины и молочной кислоты, недавно зарегистрированного в Украине под названием «Онихоцид® Эмтрикс». Это средство оказывает противогрибковое действие (обусловленное физическим взаимодействием с клеточной стенкой грибов, сдвигом рН в кислую сторону, кислотным стрессом и образованием антимикробных пептидов); вызывает гидратирующий и кератолитический эффекты. Результаты проведенного анализа дают основание полагать, что эффективность данного препарата имеет достаточную доказательную базу; он удобен и прост в применении; действующие вещества хорошо проникают внутрь ногтевой пластинки; обеспечивает быстрое улучшение состояния ногтевой пластинки (через 2 нед), способствуя повышению приверженности пациентов лечению; обладает широким спектром противогрибкового действия, включая основных возбудителей онихомикоза; предупреждает развитие вторичной бактериальной инфекции; не вызывает развитие резистентности возбудителей; может использоваться в комбинации с пероральными противогрибковыми средствами; может использоваться во время беременности и в период лактации. Применение этого препарата расширяет возможности врачей при лечении онихомикоза, решая ряд существующих проблем.

Ключевые слова: пропиленгликоль, мочевина, молочная кислота, раствор для ногтей K101, «Онихоцид® Эмтрикс», онихомикоз.

I.M. Havrylyuk

Danylo Halytskiy Lviv National Medical University, Lviv

Pharmacological action of combined drug containing propylene glycol, urea and lactic acid in onychomycosis

Despite the wide range of drugs available for the treatment of onychomycosis, the pharmacotherapy of this disease is associated with the following problems: poor compliance of patients due to long lasting treatment and slow symptoms improvement; poor penetration of antimycotics into the nail plate; development of resistance to existing drugs. In the article we summarize the available experimental and clinical evidence presented in literature regarding the pharmacological actions of combination drug containing propylene glycol, urea and lactic acid which has been registered recently in Ukraine as *Onychocid® Emtrix*. This drug produces antifungal influence (by physically interacting with the cell wall of fungi, by making pH of the environment more acidic, by causing acidic stress and increasing the formation of antimicrobial peptides), has hydrating and keratolytic effects. The review indicates that the efficacy of this combination drug in onychomycosis has satisfactory evidence base; this drug is easy to use; its active ingredients readily penetrate into the nail plate; it provides early visible improvements in nails affected by onychomycosis (after 2 weeks of treatment) thus increasing the patient's adherence to therapy; has a broad spectrum of antifungal action including the most common causes of onychomycosis; prevents secondary bacterial infection; does not cause resistance to pathogens; can be combined with oral antimycotic drugs; can be used during pregnancy and lactation. The use of this drug expands opportunities in the treatment of onychomycosis by solving a number of existing problems.

Key words: propylene glycol, urea, lactic acid, K101 nail solution, *Onychocid® Emtrix*, onychomycosis. □

Дані про автора:

Гаврилюк Ірина Михайлівна, к. мед. н., доц. кафедри фармакології
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Тел. (032) 276-78-21
E-mail: iryna_havrylyuk@ukr.net