

# Отечественный антимикотик дитиомикоцид в наружной терапии дерматомикозов

Федотов В. П.<sup>†</sup>, Макаrchук А. А.<sup>‡</sup>, Носонова А. В.<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Запорожский государственный медицинский университет

<sup>‡</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

## ВІТЧИЗНЯНИЙ АНТИМІКОТИК ДИТІО- МІКОЦИД У ЗОВНІШНІЙ ТЕРАПІЇ ДЕРМАТОМІКОЗІВ

Федотов В. П., Макаrchук А. О., Носонова Г. В.

Маззю дитіомікоцид проліковано 52 хворих на мікози стоп, рубромікоз, кандидоз у порівнянні з 52 аналогічними хворими, які отримували мазь Екзифін. Клініко-лабораторне одужання отримали у 80 % хворих, значне покращення – у 15 %, що було на 20 % більше, ніж при лікуванні маззю Екзифін, та досягнуто за більш короткий термін. Переносимість даної мазі була «добра», «дуже добра».

## UKRAINIAN MADE ANTIMYCOTICS DITIO- MYCOCIDE IN THE EXTERNAL TREAT- MENT OF DERMATOMYCOSES

Fedotov V. P., Makarchuk A. A., Nosonova H. V.

52 patients with mycosis pedis, rubromycosis and candidiasis have been treated with the ointment ditiomycocid, compared with 52 similar patients who have received the ointment ekzifin. Clinical and laboratory recovery has occurred for 80 % of patients, significant improvement – for 15 %, which has been 20 % higher than the efficacy of treatment with the ointment ekzifin and achieved in a shorter time. Tolerance of the ointment in question has been “good” and “very good”.

Грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек представляют собой серьезную социально-экономическую и медицинскую проблему, решение которой зависит не только от медицинских работников, но и в значительной мере от уровня жизни населения, экологических факторов. Существенную роль играет уровень научных достижений в дерматовенерологии и использование их результатов в деятельности медицинских учреждений [5, 11].

По данным ВОЗ, 20-25 % населения Земли страдает дерматомикозами, а в отдельных странах этот показатель достигает 50-70 %. Результаты обследования 92492 пациентов в 16 областях Украины показали, что более 31 % населения страны страдает микозами. Среди всех воспалительных урогенитальных заболеваний микозы составляют 30-45 %. Колонизация слизистых оболочек грибами рода *Candida* у практически здоровых людей колеблется от 15 до 40 % и может увеличиваться до 80 %. По данным ведущих микологов мира, около 85-90 % населения страдает малассезиозом кожи [6, 7].

Известно, что грибы в основном являются сапрофитами, а при действии неблагоприятных факторов становятся патогенными и вызывают

те ли иные заболевания. Поражения грибами оказывают общетоксическое и сенсibiliзирующее действие на организм больных, способствует развитию аллергических реакций, ухудшают течение хронических процессов. Имеются наблюдения изменений иммунного статуса, сдвигов в составе белков сыворотки крови у больных микозами. Грибковые инвазии характеризуются длительностью, устойчивостью к терапии современными антимикотиками, частым возникновением рецидивов и осложнением вторичной инфекцией [8, 10].

Увеличение частоты грибковых инвазий в последние годы можно объяснить более активным применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, лучевой терапии и др., снижающих способность сапрофитной флоры человека препятствовать избыточному росту патогенных грибов, а также увеличением количества больных с иммунодефицитными состояниями, обусловленными врожденными или приобретенными нарушениями иммунитета на фоне экологических и других экзогенных воздействий. Всё это обуславливает большое разнообразие клинических вариантов грибковых

заболеваний и трудности их терапии [12, 13].

Современные схемы терапии микозов включают наружное, системное и комбинированное лечение микозов. Необходимо отметить, что системные антимикотики, несмотря на высокую эффективность лечения, снижают активность надпочечникового стероидогенеза, биосинтез тестостерона в яичках, ингибирует ароматазу – фермент, превращающий андрогены в эстрогены, а в больших дозировках угнетают *T*-клеточный иммунитет [2, 9]. Поэтому нередко приходится прибегать к наружным средствам терапии.

К наружным фунгицидным препаратам относят различные химические соединения, которые отличаются различной противогрибковой активностью:

- антибиотики:
  - 1) нистатин;
  - 2) натамицин;
  - 3) гризеофульвин;
- препараты азолового ряда:
  - 1) клотримазол;
  - 2) миконазол;
  - 3) эконазол;
  - 4) изоконазол;
  - 5) кетоконазол;
  - 6) бифоназол;
  - 7) оксиконазол;
  - 8) сертаконазол;
- другие противогрибковые средства:
  - 1) ундециленовая кислота;
  - 2) салициловая кислота;
  - 3) циклопирокс;
  - 4) тербинафин;
  - 5) аморолфин;
  - 6) толциклат;
  - 7) нафтифин.

К преимуществам наружной терапии относятся [3, 14]:

- непосредственное влияние на область поражения;
- минимизация побочных эффектов
- возможность применения у пациентов, которым противопоказана системная терапия.

Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый отечественный препарат для наружной терапии грибковых поражений кожи – дитиомикоцид. Этот препарат производит ГП «Экспериментальный завод медицинских препаратов Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины» (Киев) в форме 5-процентной мази для наружного применения. В 100 г мази:

- действующее вещество калия *N* – (1.1 диоксотиолан-3-ил) – дитиокарбамата – 5 г;
- дополнительные вещества – вазелин 95 г.

Препарат рекомендован для лечения и профилактики грибковых поражений кожи [4].

Проведенные Институтом биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины с участием кафедры дерматовенерологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца исследования показали высокую противогрибковую активность в лечении различных видов микозов этим препаратом, позволило сократить сроки лечения, в сравнении с микозолоном. При экспериментальных исследованиях показана низкая токсичность как при нанесении препарата на кожу, так и при введении в желудок. Животные при этом не погибают, не было признаков интоксикации, препарат не влиял на прием пищи, воды; состав периферической крови у них, а также активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ХЭ, содержание общего белка, холестерина существенно не изменялись. Препарат в терапевтических дозах не оказывает влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы, кровь, функцию печени и почек, минеральный обмен. Патоморфологические исследования не выявили нарушения структуры внутренних органов и норм.

Аллергенные свойства дитиомикоцида не установлены с помощью иммунологических тестов после внутрикожной и накожной сенсибилизации. Не обнаружены эмбриотоксическое и гонадотоксическое действие препарата. Дитиомикоцид не влиял на репродуктивную функцию, не оказывал тератогенного действия.

Субстанция, готовая лекарственная форма (мазь) зарегистрированы МОЗ Украины, утверждены:

- аналитическая нормативная документация;
- инструкция для медицинского использования;
- листок-вкладыш;
- этикетки.

Продукты зарегистрированы Ассоциацией товарной нумерации Украины. Разработаны и согласованы технологические промышленные регламенты на производство субстанции и мази дитиомикоцид.

Фирма производитель препарата исходила из следующих критериев его применения:

- широкий спектр действия, что дает постоянно хороший результат лечения;
- быстрое исчезновение симптомов, что вызывает большое доверие у врача и пациентов;
- безопасность и удобство назначения с оптимальным выполнением назначений доктора;
- препарат должен дополнительно оказывать антибактериальный и противовоспалительный эффект [1, 15].
- кратность его использования должна быть минимальной, а срок применения коротким.

Было установлено, что дитиомикоцид уничтожает и угнетает развитие:

- грибов
  - 1) *Trichophyton rubrum*;
  - 2) *Microsporium canis* (МПК 0,62 – 0,15 мг/мл);
  - 3) *Candida albicans*;
  - 4) *Candida tropicalis* (МПК 0,08 и 0,62 мл/мг);
- бактерий кишечной и кокковой группы:
  - 1) *Staphylococcus aureus*;
  - 2) *Staphylococcus epidermidis*;
  - 3) *Staphylococcus faecalis*;
  - 4) *Bacillus cereus*;
  - 5) *Eccherichia coli*;
  - 6) *Shigella sonnei*;
  - 7) *Shigella flexneri*;
  - 8) *Salmonella typhimurium*;
  - 9) *Vibrio alginolyticus*;
  - 10) *Vibrio parahaemolyticus*.

В. Г. Коляденко с соавт. [4] провели открытое клиническое исследование с целью наружной терапии дитиомикоцидом больных:

- эпидермофитией;
- рубромикозом стоп и кистей;
- микозом паховых складок;
- кандидозом;
- микроспорией гладкой кожи;
- трихофитией;
- распространенным микозом гладкой кожи.

Мазь наносили тонким слоем на очаги поражения 2 раза в сутки. Контрольная группа больных была пролечена наружно клотримазолом и микозолоном. Авторы сделали выводы, что мазь 5 % дитиомикоцида превышает эффективность клотримазола и микозолона, при этом средняя длительность лечения была на 25 % меньше. Переносимость препарата была хорошая, вредных воздействий на организм не установлено. Авторы рекомендуют наладить выпуск препарата и создать предпосылки для экспорта продукции за рубеж. Целесообразно, как отмечают авторы, проведение дальнейших исследований препараты с целью расширения сферы применения.

По инициативе фирмы «Фарма Стар» проведены клинические исследования в терапии микозов в 12 регионах Украины на базе городских и областных КВД с охватом около 200 больных. По данным их заключений и протоколов, во всех случаях получены благоприятные результаты лечения с хорошей переносимостью дитиомикоцида.

Мы провели исследование по определению эффективности наружной терапии микозов на базе Днепропетровской клинической больницы № 17. В исследовании участвовало 52 больных (34 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 18 до 62 лет; установлен:

- сквамозный и сквамозно-гиперкератотический микоз стоп – у 39 больных;
- распространенный рубромикоз – у шести;

- кандидоз складок – у пяти;
  - кандидозная паронихия – у двух больных.
- Пациенты были отобраны методом случайной выборки и составили основную группу. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, а также микроскопических и микологических исследований; установлен:
- *Trichophyton rubrum* – у 40 больных;
  - *Trichophyton menthayrophytes interdigitale* – у пяти;
  - *C. albicans* – у семи больных.

Длительность заболевания колебалась от 2-3 месяцев до 11 лет.

Пациентам основной группы наносили мазь дитиомикоцид на пораженные участки 2 раза в сутки, слегка втирая в кожу. В качестве группы сравнения использованы ранее леченные 52 больных с аналогичными диагнозами и равнозначные основной группе количественно. Пациентам группы сравнения наносили 2 раза в сутки мазь эскифин, который мы избрали для сравнения, учитывая фунгицидное действие тербинафина (*Dr. Reddy's*).

Оценивали клинико-антимикотическую эффективность и переносимость дитиомикоцида в виде мази на основе вазелина в сравнении с референтным препаратом мази Эскифин. Критерием излеченности было:

- отсутствие субъективных клинических проявлений (зуд, жжение, ощущение дискомфорта и др.);
- отсутствие объективных клинических проявлений (мацерация, эритема, шелушение, налет и др.);
- отрицательные результаты микроскопические исследования на элементы гриба;
- отсутствие роста культуры гриба на среде Сабуро.

Также критерием оценки было значительное улучшение.

Эффект отсутствовал, когда сохранялась субъективная и объективная симптоматика, обнаруживались в очагах поражения грибы.

- У пациентов основной группы установлено:
- клинико-лабораторное излечение – у 80 %;
  - значительное улучшение – у 15 %;
  - улучшение – у 5 %.

Продолжительность терапии в среднем составила:

- 18-21 день – при микозе стоп и рубромикозе;
- 16-18 дней – при кандидозе.

Среди пациентов группы сравнения клиническое излечение наблюдалось у 60 % больных, улучшение – у 20 %, а продолжительность терапии была, соответственно, 24-28 дней и 19-21 день.

Таким образом, эффективность терапии была в среднем на 18-20 % выше при использовании дитиомикоцида, чем Эскифина.

Статистическая обработка с целью доказательства достоверности параметрических показателей проводилась по методу Шеллинга–Вольфейла путем вычисления  $X_2$  показателя значимости различий результатов терапии в опытной группе и группе сравнения ( $X_2 = 5,64$ ;  $X_2 = 6,16$ ;  $P < 0,05$ ).

Было установлено, что при лечении микозов переносимость дитиомикоцида практически идентична Экзифину. Побочных реакций при использовании дитиомикоцида не наблюдали. Показатели общеклинических анализов крови и мочи, биохимические показатели крови до и после лечения были такими, как у здоровых людей, что свидетельствовало об отсутствии выраженного побочного влияния препарата на организм пациентов. В целом переносимость пре-

парата можно оценить как «хорошую» и «очень хорошую».

Таким образом, учитывая высокую эффективность и безопасность дитиомикоцида, мы рекомендуем применение этого препарата в лечебной практике врачей дерматовенерологов как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Однако, на наш взгляд, его целесообразно использовать как один из компонентов комплексной терапии дерматомикозов. У больных с диссеминированными формами микозов, наличием онихомикоза необходимо, наряду с наружными препаратами, назначение системных антимикотиков (например, Спорагала, по нашему опыту) и патогенетической корригирующей терапии, в первую очередь – иммуномодуляторов.

### Выводы

1. Дитиомикоцид в виде 5-процентной мази на основе вазелина при лечении микозов стоп, рубромикоза и кандидоза кожных складок, паронихий оказался эффективнее Экзифина как по срокам лечения, так и по результатам клинико-лабораторного обследования.

2. Переносимость дитиомикоцида мы оце-

ниваем как «хорошую» и «очень хорошую»; отсутствовали неблагоприятные воздействия препарата на организм.

3. Необходимы дальнейшие исследования по расширению сферы применения дитиомикоцида, а также широкое внедрение препарата в практическое здравоохранение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бутов Ю. С.* Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. - М.: Медицина, 2002. – 399 с.
2. *Гайдучок І. Г.* До питання епідеміології дерматомикозів // Тези доп. VII Укр. з'їзду дерматовенерологів. – К., 1999. – С. 75.
3. *Глухенький Б. Т. та ін.* Лікування хворих з піддерміями та поверхневими мікозами гладкої шкіри препаратами нової генерації // Здоров'я України. – 2004. – № 5. – С. 1-9.
4. *Коляденко В. Г., Степаненко В. У., Глухенький Б. Т., Шкаранута Л. М., Тищенко Л. О., Даниленко В. В., Мячик В. М., Головач М. Ф.* Оригінальний вітчизняний засіб Теобон–дитіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри // Укр. журнал дерматол. венерол. косметол. – 2002. – № 4. – С. 35-37.
5. «Круглый стол» по проблемам эпидемиологии, клиника и лечения микозов кожи и ее придатков // Дерматология и венерология. – 2001. – № 4 (14). – С. 64-79.
6. *Кулага В. В., Романенко И. М.* Лечение болезней кожи. – Луганск, 1996 – 415 с.
7. *Кутасевич Я. Ф.* Современная стратегия лечения онихомикозов // Журнал дерматологии

- и венерологии. – 2000. – № 1 (9). – С. 58 – 61.
8. *Лещенко В. М.* Микозы стоп // Вест. дерматол. и венерол. – 1991. – № 8. – С. 68-73.
9. *Лыкова С. Г., Позднякова О. Н.* Лечение микозов в условиях Западной Сибири // Тези доп. VII Укр. з'їзду дерматовенерологів. – К., 1999. – С. 76-77.
10. *Рукавишников А. И., Суколин Г. Н., Куклин В. Т.* Лечение и профилактика микозов стоп. – Казань, 1994. – 124 с.
11. *Степанова Ж. В., Воробьева И. А., Ремнев В. К.* Использование производных имидазола для местного применения в терапии микозов. – М., 2000. – 44 с.
12. *Суколин Г. И.* Клиническая дерматология. – СПб.: Гарт-Курсив, 1997. – 384 с.
13. *Федотов В. П.* Грибы – пятое царство живой природы // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2 (7). – С. 9-26.
14. *Федотов В. П., Шпак А. М., Белозерская Ю. А.* Эффективность наружного лечения дерматомикозов отечественным антимикотиком Кетодином // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 3-4 (7). – С. 49-51.