



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91904** (13) **U**

(51) МПК (2014.01)

A61K 31/00

A61K 35/00

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2013 14935 | (72) Винахідник(и): Іваніщева Ірина Анатоліївна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 20.12.2013 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014 | (73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14 | |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МІКОЗУ СТУПНІВ

(57) Реферат:

Спосіб лікування мікозу ступнів включає призначення місцевої протигрибкової терапії. Додатково призначають імуноотропний препарат рибомуніл по 0,25 мг на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень з ранку натщесерце, та теобон-дитіомікоцид для змащування вогнища ураження 2 рази на добу протягом 3 тижнів.

UA 91904 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до однієї з галузей дерматології, і призначена для підвищення ефективності лікування хворих на мікоз ступнів.

Мікоз - група інфекційних захворювань шкіри, її придатків, внутрішніх органів, спричинених патогенними грибами. За даними різних авторів, описано та вивчено більш як 100 тисяч видів 5 грибів, 500 з яких патогенні для людини. Встановлено, що найпоширенішими серед грибкових захворювань людини є дерматомікози та оніхомікози [14]. За приблизними підрахунками експертів ВООЗ, близько 25 % населення земної кулі страждає на мікоз ступнів. [1]. За даними дослідження 1999 року в рамках "Ахіллес - проекту України", грибкові захворювання виявлені у 31 % з 92 492 обстежених пересічних громадян нашої держави, серед яких 52 % мали оніхомікоз. При цьому у 99 % обстежених хворих на оніхомікоз, ураження нігтів були обумовлені 10 грибковою мікст інфекцією (5). Наявність мікст - інфекції, на нашу думку, і є причиною більшості клінічних невдач при лікуванні мікозу у випадках, коли не було лабораторно встановлено збудника / збудників мікозу і, тому, призначення системного антимікотика було суто емпіричним. Поширеність оніхомікозу серед населення ряду країн Європи становить близько 29,6 %, а 15 грибкові інфекції ступнів є найбільш частими захворюваннями ступнів серед пацієнтів загальної популяції. Дані інших регіонів також свідчать про розповсюдженість мікозу стоп на рівні близько 25 %.

Актуальність вивчення мікозу ступнів зумовлена їх значним поширенням, діагностичними труднощами, поліетіологічністю, нез'ясованістю багатьох патогенетичних механізмів, 20 поліморфізмом клінічних проявів, хронічним рецидивуючим перебігом, розвитком ускладнень і частою резистентністю до терапії [2].

Слід зазначити, що вплив грибкової інфекції на організм не обмежений лише косметичними дефектами шкіри, її придатків і неприємними суб'єктивними відчуттями. Грибкова інфекція може ініціювати виразні імунологічні та алергічні реакції. Мікоз ступнів у декілька разів підвищує ризик 25 розвитку сенсibiliзаційних і бактеріальних ускладнень, гіперкератотичних і папіломатозних змін шкіри, лімфостазу.

Домінуючу роль у патогенезі та особливостях клінічного перебігу мікозу ступнів відіграють як специфічні, так і неспецифічні механізми резистентності макроорганізму. Провідною ланкою захисту вважать клітинно-опосередковані імунологічні реакції. Крім того, у відповіді 30 макроорганізму беруть участь імунoglobulінозалежні чинники та фагоцитоз гіфів грибів поліморфноядерними лейкоцитами. До неспецифічних факторів резистентності належать також здатність до регенерації епідермісу та швидкість росту нігтьових пластин. Імунологічні реакції, що розвиваються у відповідь на хронічний запальний процес при мікозі ступнів, виступають передумовою для формування сенсibiliзації до збудників і призводять до появи елементів висипки поза межами грибкових вогнищ ураження. Ці ефлоресценції носять здебільшого поширений і поліморфний характер. Вони можуть бути представлені еритематозно-сквамозними, везикулярними, скларитино- та уртикоподібними, псоріазоформними елементами висипки. Оскільки грибів у них немає, такі вияви ідентифікуються як токсико-алергічні ознаки мікозу ступнів [8]. Нерідко збудники фунгальної інфекції ступнів можуть 40 індукувати мікогенну сенсibiliзацію з формуванням нового патологічного процесу: екземи, нейродерміту, бронхіальної астми, вазомоторного риніту та призводити до появи вторинного імунodefіциту [12]. Тому, цілком обґрунтованим є застосування при мікозу ступнів імунотропних засобів. Однак, розгалуженість імунологічних механізмів розвитку патологічного процесу ускладнює пошук раціонального шляху терапевтичної корекції та призводить до численних випадків недосягнення бажаної ефективності терапії. Поліетіологічність, розгалуженість 45 механізмів розвитку, поліморфізм клінічних виявів, хронічно-рецидивний перебіг перешкоджають розробленню уніфікованих підходів до лікування хворих на мікоз ступнів.

Системні протигрибкові препарати досить високоефективні, проте мають низку протипоказань до застосування: печінкова та ниркова недостатність, захворювання крові, 50 онкологічна патологія, метаболічні хвороби, судинні розлади кінцівок. Але навіть за умови відсутності супутньої соматичної патології їх прийом нерідко призводить до розвитку таких побічних ефектів як реактивні гепатити, порушення травлення, алергічні реакції, гіпокаліємія, набряки [13]. Тому, особлива увага приділяється місцевому лікуванню та імунотропній терапії [9]. Є поодинокі повідомлення про досить успішне застосування аміксіну, тіотриазоліну, екстракту алое, ФіБС, циклоферону, протейфлазиду. Крім цього не досліджено їхнього впливу на місцевий імунітет. Місцеве лікування у хворих на мікоз ступнів можна застосовувати як 55 монотерапію, наприклад, при грибковій інфекції без ураження нігтьових пластинок або поєднувати з системними антимікотиками при оніхомікозах. Топічні засоби рідко супроводжуються розвитком побічних ефектів, не мають обмежень пов'язаних із супутньою 60 соматичною патологією, віком пацієнтів, можливим розвитком реакції взаємодії при

одночасному прийомі інших лікарських препаратів. Критеріями вибору оптимального протигрибкового засобу зовнішньої дії є: широкий спектр антимікотичної, бажано фунгіцидної, активності діючої речовини, наявність додаткових антибактеріального та протизапального ефектів і кількох лікарських форм, відсутність формування стійких штамів мікроорганізмів та імуносупресивних властивостей, безпечність (низька вірогідність виникнення загальних і місцевих побічних реакцій), мінімальна кратність застосування та відносно короткий термін використання [11, 10].

Відомий спосіб лікування мікозу ступнів [3, 15] шляхом призначення протигрибкового препарату групи імідазолів, а саме клотримазол у формі 1 % крему за схемою: вогнища ураження змащують тонким шаром крему 3 рази на добу, протягом 4 тижнів та додатково протягом 3 тижнів після зникнення симптомів захворювання.

Клотримазол має широкий спектр дії у відношенні патогенних грибів. Механізм дії гальмування деметиляції вуглецю C14 шляхом з'єднання із цитохромом Р-450 у процесі синтезу ергостеролу, який необхідний для побудови клітинних стінок грибів. В малих концентраціях препарат діє фунгістатично, а в великих - фунгіцидно. Крім антимікотичної дії клотримазол має також антибактеріальну дію.

Водночас недоліками представленого способу лікування є досить тривала терапія та застосування препарату кілька разів на добу, що створює додаткові незручності пацієнтам, оскільки, порушується графік призначень та знижується ефективність лікування. Існує також ризик виникнення алергічної реакції, що зумовлює потребу у проведенні шкірної проби на індивідуальну чутливість перед застосуванням препарату.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування мікозу ступнів, вибраний як найближчий аналог (прототип) (6) згідно якого призначають протигрибковий препарат групи карбоматів, а саме теобон-дитіомікоцид у формі 5 % мазі або у формі 3 % водного розчину, приготованим extempore за схемою:

При ексудативній формі мікозу стоп, та при мікозі ступнів з алергідами: вогнища ураження змащують тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоцид 2 рази на добу, протягом 3 тижнів.

При гіперкератотичній формі мікозу ступнів: зранку вогнища ураження змащують 3 % водним розчином препарату, ввечері - вогнища ураження змащують тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоцид 2 рази на добу, протягом 3 тижнів.

Теобон-дитіомікоцид має широкий спектр як антифунгальної, так і антибактеріальної дії. Зокрема до нього чутливі: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* /var. *interdigitale*/, *M. canis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. faecalis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibriopara haemolyticus*. Препарат порушує біосинтез стеролів, особливо ергостеролу, внаслідок пригнічення активності сквален-2,3-еоксидази, що призводить до фунгіцидного і фунгістатичного ефектів. Доведено, що препарат не має місцевих подразливих, алергізуючих, канцерогенних, мутагенних, тератогенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних властивостей. Доведено, що в терапевтичних дозах препарат не впливає на серцево-судинну, дихальну та нервову системи. Також встановлено, що використання препарату порівняно з призначенням клотримазолу та мазипредону+міконазолу, скорочує в середньому більше, ніж на 25 % (з 17 до 12-13 діб) тривалість лікування при досягненні суттєвого клінічного ефекту на 5-6 добу терапії. Клінічні дослідження продемонстрували більшу ефективність теобон-дитіомікоциду, порівняно з референтними препаратами. Критеріями слугували чотири ступені оцінки: перший - повне клінічне та мікологічне одужання; другий - мікологічне одужання (відсутність міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії або негативні результати культурального дослідження) за умови деяких залишкових клінічних симптомів або ознак; третій - поліпшення (зменшення кількості міцелію грибів у полі зору під час мікроскопії за умови незначного клінічного поліпшення стану); четвертий - відсутність ефекту.

Водночас недоліками представленого способу лікування є відсутність стимуляції механізмів локального захисту у хворих на мікоз ступнів, що запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу. Це вказує на необхідність замість монотерапії протигрибковим препаратом, застосовувати комбіновану терапію, що включає одночасне застосування протигрибкового та імунотропного препаратів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки удосконалених комплексних методів етіотропної та патогенетичної терапії мікозу ступнів.

Технічний результат: дослідження зміни показників рівня субкласів JgA; показників рівня IL-1B, IL-10, TNF-L та показників рівню ЦІК в екстрактах шкіри та сироватках крові в залежності від патогенезу та клінічного перебігу захворювання; корекція порушень стану місцевого та гуморальної ланки загального імунітетів у хворих на мікоз ступні, таких як дискоординація

цитокінової активності та імунорегуляторні розлади; зменшення вірогідності розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, що включає призначення місцевої протигрибкової терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають імунотропний препарат рибомуніл по 0,25 мг на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень з ранку натщесерце та теобон-дитіомікоцид для змащування вогнища ураження 2 рази на добу протягом 3 тижнів.

Відмінними особливостями способу є те, що комплексна терапія, яка включає одночасне застосування протигрибкового та імунотропного препаратів при лікуванні мікозу ступнів призводить до активації чинників неспецифічної резистентності та специфічного протиінфекційного імунітету, стимуляції механізмів локального захисту, запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу.

Препарат "Рибомуніл" поєднує властивості пероральної вакцини та неспецифічного імуномодулятора (4, 7). До складу "Рибомунілу" входять мікробні рибосомальні фракції. Під дією препарату активуються як чинники неспецифічної резистентності, так і специфічний протиінфекційний імунітет, зокрема, синтез секреторних Ig. Стимуляція за допомогою "Рибомунілу", насамперед механізмів локального захисту, запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу. Препарат активує дендритні клітини та регулює продукцію цитокінів. Стимулюючи натуральні кілери, він індукує продукцію інтерферону. Наголошується, що препарат має добру переносимість. Побічні ефекти спостерігаються лише в поодиноких випадках у вигляді короточасного підвищення температури тіла та нудоти, що носять транзиторний характер і не потребують змін або доповнень до терапії. "Рибомуніл" має мінімальну небажану дію, схожу з плацебо.

Комплексне використання у лікуванні мікозу ступнів протигрибкового препарату з високим рівнем доказової бази теобон-дитіомікоциду та імунотропного препарату рибомунілу, що поєднує властивості пероральної вакцини та неспецифічного імуномодулятора, має важливе значення для підвищення результатів лікування мікозу ступнів, запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу.

Спосіб здійснюють наступним чином:

На госпітальному етапі після верифікації діагнозу розпочинають лікування, яке включає:

- При мікозі ступнів з алергідами гіпосенсибілізуюча терапія (внутрішньовенне введення 30 % натрію тіосульфат по 10 мл 1 раз на добу, протягом 10 діб);
- При ексудативній формі мікозу ступнів - на вогнища ураження прикладали примочки з 0,1 % розчином ектирициду 2 рази на добу, протягом перших 3 діб;
- При гіперкератотичній формі для ділянок гіперкератозу застосовували препарат "Керасал" під компрес на ніч, протягом 5 діб.

Згідно з корисною моделлю, призначають препарати теобон-дитіомікоциду та рибомуніл за наступною схемою:

При мікозі ступнів з алергідами:

- з 11 дня лікування вогнища ураження змащують тонким шаром 5 % мазі теобон - дитіомікоцид 2 рази на добу, протягом 3 тижнів.
- з 11 дня лікування призначають рибомуніл по 0,25 мг 1 раз на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень, протягом 3 тижнів, зранку натще серце.

При гіперкератотичній формі мікозу ступнів:

- з 6 дня лікування вогнища ураження змащують 3 % водним розчином теобон-дитіомікоциду (зранку), тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоциду (ввечері), протягом 3 тижнів.
- з 6 дня лікування рибомуніл по 0,25 мг 1 раз на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень протягом 3 тижнів, зранку натщесерце.

При ексудативній формі мікозу стоп:

- з 4 дня лікування вогнища ураження змащують тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоцид 2 рази на добу, протягом 3 тижнів.
- з 4 дня лікування рибомуніл по 0,25 мг 1 раз на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень протягом 3 тижнів, зранку натщесерце.

Комплексне використання теобону-дитіомікоциду та рибомунілу достовірно скорочує тривалість лікування за досягнення суттєвого клінічного ефекту на 5-6 добу терапії.

Приклади конкретного виконання способу

Приклад 1:

Хворий І., 25 років звернувся до шкірно-венерологічного диспансеру зі скаргами на сильний свербіж та біль, що посилюється при русі в області правої та лівої ступнів. Хворіє протягом 6

місяців, виникнення скарг пов'язує з користуванням спільними душовими у фітнес-центрі. Раніше за допомогою до лікаря не звертався, самостійно не лікувався.

Об'єктивно: на склепінні ступнів, бокових поверхнях, пальцях, на тлі еритеми, відмічаються поодинокі везикули, ерозії із валиком відшарованого епідермісу по периферії.

5 Хворому проведено мікологічне обстеження на мікоз ступнів шляхом мікроскопії та засіву патологічного матеріалу на поживне середовище. Згідно з результатами проведених досліджень, збудник мікозу ступнів *Trichophyton rubrum*.

Діагноз: Мікоз ступнів, ексудативна форма.

10 Після верифікації діагнозу було розпочато лікування, яке включало прикладання на вогнища ураження примочки з 0,1 % розчином ектирициду 2 рази на добу, протягом перших 3 діб (для зменшення мокнуття), мазь теобон-дитіомікоцид, рибомуніл за схемою:

- з 4 дня лікування вогнища ураження змащують тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоцид 2 рази на добу, протягом 3 тижнів.

15 - з 4 дня лікування рибомуніл по 0,25 мг 1 раз на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень протягом 3 тижнів, зранку натщесерце.

Після проведеного лікування у хворого відмічалось значне покращення стану. На 4 день лікування відмічалось значне зменшення свербіжу та відсутність вогнищ мокнуття. Еритема та ерозії відсутні на 18 день лікування. Суб'єктивно: свербіж та болючість при русі в області правої та лівої ступнів відсутні. При проведенні 3-разових контрольних мікологічних обстежень -

20 збудник не виявлено.

Приклад 2:

Хворий К., 33 роки звернувся до шкірно-венерологічного диспансеру зі скаргами на потовщення шкіри та тріщин у ділянках п'ят правої та лівої ступнів; незначну болючість при русі. Хворіє протягом 1 року. Раніше за допомогою до лікаря не звертався, самостійно не лікувався.

25 Об'єктивно: в ділянці підшов та п'ят ділянки дифузного потовщення шкіри, подібні до змозоліlostей, жовтуватого кольору, на поверхні яких є різної глибини тріщини. На тлі сухості шкіри - незначне лущення.

Хворому проведено мікологічне обстеження на мікоз ступнів шляхом мікроскопії та засіву патологічного матеріалу на поживне середовище. Згідно з результатами проведених

30 досліджень, збудник мікозу ступнів *Trichophyton rubrum*.

Діагноз: Мікоз ступнів, гіперкератотична форма.

Після верифікації діагнозу було розпочато лікування, яке включало застосовування препарату "Керасал" під компрес на ніч, протягом 5 діб, на ділянки гіперкертозу (для очищення

35 поверхні шкіри від рогових мас), мазь теобон-дитіомікоцид, рибомуніл за схемою:

- з 6 дня лікування вогнища ураження змащують 3 % водним розчином теобон-дитіомікоциду (зранку), тонким шаром 5 % мазі теобон-дитіомікоциду (ввечері), протягом 3 тижнів.

- з 6 дня лікування рибомуніл по 0,25 мг 1 раз на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень протягом 3 тижнів, зранку натщесерце.

Після проведеного лікування у хворого відмічалось значне покращення стану. На 6 день лікування відмічалась відсутність рогових мас в ділянках підшов та п'ят. Тріщини, лущення

40 відсутні на 21 день лікування. Суб'єктивно: болючість при русі в області правої та лівої ступнів відсутні. При проведенні 3-разових контрольних мікологічних обстежень збудник не виявлено.

Підсумовуючи все вищезазначене, можна стверджувати, що комплексне застосування препаратів теобон-дитіомікоциду і рибомунілу має важливе значення для активації чинників

45 неспецифічної резистентності та специфічного протиінфекційного імунітету, стимуляції механізмів локального захисту, для підвищення ефективності терапії мікозу ступнів та запобігає розвитку пролонгованого та рецидивуючого перебігу патологічного процесу.

Таким чином отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб для широкого впровадження в практику лікування хворих з мікозом ступнів.

50 Джерела інформації:

1. Арлін Ф. Хофман. Оніхомікоз Грибкові захворювання нігтів - проблема загально медична та соціальна. Збірка статей. - К., 2001. - Т. 1. - С. 69-70.

2. Битиева Ф.Э. Опыт лечения тербинафином стоп и онихомикозов // Матеріали наук.-практ. конф. "Кроки до розробки стандартів діагностики та лікування захворювань шкіри та ІПСШ". - К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2012. - С. 22-23.

3. Болотная Л.А., Шмелькова Е.А. Оптимизация местной терапии при дерматофитиях //Український журнал дерматології, венерології, косметології 2011. № 3(42) С. 87-92.

4. Зубов В.О., Тарин С.Г., Кизь О.В. Синтез та антимікробна активність аналізін 4-гідроокси-2-оксо-1-феніл-2,5-дегідро-1Н-піроло-3-карбонової кислоти //Вісник фармації – 2008 - № 4 - С. 13-16.

60

5. Коляденко В.Г., Заплавская Е.А., Аліллес - проект Укаїни-99 // Грибкові захворювання нігтів проблема загально медична та соціальна. Збірка статей. - К., 2001. - Т. 1. - С.15. 19.

6. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т. Оригінальний вітчизняний засіб теобондітіомікоцид для зовнішнього лікування мікозів шкіри //Український журнал дерматології, венерології, косметології - 2002 - № 4 - С. 35-37.

7. Компедіум 2000/2001 за ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова - лікарські препарати. - К.: МОРІОН, 2000 - С. 456.

8. Короленко В.В. Сучасний стан проблеми мікозів та застосування сертаконазолу в їх лікуванні // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. - № 3 (38). - С. 109-115.

9. Короленко В.В. Стан проблеми та сучасні підходи до ведення пацієнтів з оніхомікозами //Український журнал дерматології, венерології, косметології - 2012. - № 3 (46). - С. 118-123.

10. Медведь О.В., Шкарапута Л.М., Коляденко В.Г. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2011. №3(42). С.83-86

11. Михийлец Н.В., Святенко Т.В. Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. № 1 (36). -С. 70-75.

12. Притуло О.А., Прохоров Д.В. Лечение поверхностных микозов гладкой кожи кремом "Экзодерил" //Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010. - № 2 (37). - С. 77-79.

13. Резніченко Н.Ю., Богиров В.А., Резніченко Ю.Г. Мікотичні ураження шкіри: новітні можливості зовнішнього //Дерматовенерологія, косметологія. Сексопатологія. - 2011 - № 1-4 - С. 160-166.

14. Руденко А.В., Коваль Э.З., Рыжко П.П., Заплавская Е.А. Онихомикозы у жителей Украины //ООО "ТСК". - К., 2001. - С. 247.

15. Сергеев Ю.В. Микозы кожи и слизистых оболочек. Клиническая микология. - 2007 - Т. 3. № 1 - С. 105-106.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування мікозу ступнів, що включає призначення місцевої протигрибкової терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають імуноотропний препарат рибомуніл по 0,25 мг на добу 3 таблетки, 4 рази на тиждень з ранку натщесерце, та теобон-дитіомікоцид для змащування вогнища ураження 2 рази на добу протягом 3 тижнів.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601