

Г.С. Стовбир

Клініка EuroDerm ТОВ «Інститут псоріазу та хронічних дерматозів», Київ

Сучасний погляд на особливості топічної та комбінованої терапії хворих на оніхомікоз

Оніхомікоз є розповсюдженим захворюванням нігтьового апарату, що спричинюється дерматофітами, грибами-сапрофітами і дріжджами і становить до 50 % від усіх захворювань нігтів. Оніхомікоз тяжко піддається лікуванню через компактну структуру нігтьової пластини, повільний її ріст та наявність біоплівки, які діють в якості захисного бар'єра для мікроорганізмів та допомагають грибам адаптуватися до стресових ситуацій і можуть бути постійним джерелом інфекції. Необхідно використовувати індивідуальний підхід у лікуванні цього захворювання, враховуючи ступінь ураження нігтьових пластин та використовуючи індекси КІОТОС або індекс тяжкості оніхомікозу (OSI – Onychomycosis Severity Index). Залежно від ступеня тяжкості призначають або топічну, або системну терапію, або їх комбінацію, використовуючи переваги кожного методу лікування. Для ефективного проникнення в нігтьову пластину діючої речовини потрібен баланс між фізико-хімічними властивостями лікарського засобу та біофізичними характеристиками нігтьової пластини. Завдяки перевагам сучасних топічних протигрибкових препаратів у вигляді лаку, що поліпшують адгезію та проникнення діючої речовини крізь нігтьову пластину, можна покращити доступ лікарського засобу крізь нігтьовий бар'єр, розширити спектр протигрибової дії, знизити навантаження системних антимікотичних препаратів на організм шляхом використання комбінованої терапії, яка за рахунок різних механізмів дії дає змогу скоротити тривалість лікування і зменшити кумулятивну дозу пероральних антимікотичних препаратів. Враховуючи відсутність резистентності до циклопіроксу, що доведено у багатьох дослідженнях, можливо довготривале використання цього препарату у складних випадках, які тяжко піддаються лікуванню, як протирецидивуючої терапії та як профілактичного засобу ураження нігтьових пластин грибовою інфекцією.

Ключові слова

Оніхомікоз, топічна терапія, комбінована терапія, індивідуалізація програм лікування, циклопірокс 8 %, «Цикложен», індекси тяжкості.

Оніхомікоз є поширеним захворюванням нігтьового апарату, що спричинюється дерматофітами, грибами-сапрофітами і дріжджами (до 50% від всіх захворювань нігтів) [7]. Тяжко піддається лікуванню. Для повного вилікування може знадобитися до 18 міс [15], але його не досягають узагалі у 20–25% пацієнтів, які отримували протигрибову терапію. Важливим також є те, що захворювання пов'язане з високою частотою рецидивів (6,5–53%) через наявність залишкових спор грибів або гіф [26]. Ефективність лікування обмежена повільним відростанням нігтьових пластин, товщиною нігтьової пластини та піднігтьовим гіперкератозом, котрий запобігає проникненню місцевих ліків, а також високим відсотком виживанням грибів у навколишньому середовищі протягом тривалого часу. Через непроникну природу та повільний ріст нігтьовий апарат є особливо складною тканиною для лікування оніхомікозу [9].

Традиційні варіанти лікування оніхомікозу передбачають обробку нігтьових пластин і фармакологічну терапію, яка варіює від застосування місцевих препаратів до перорального призначення системних протигрибкових препаратів.

Патогенез оніхомікозу залежить, з одного боку, від особливостей анатомічної будови та фізіології нігтьової пластини і її складових, а з іншого боку – від властивостей гриба-збудника.

Недооцінка значення кожного з цих факторів донедавна призводила до помилкових висновків щодо підходів до лікування хворих на оніхомікоз.

Розвитку грибів у нігтьовій пластині передують пошкодження або руйнування структур нігтьового апарату. Тому найчастіше розвиток оніхомікозу провокує травма нігтьової пластини та близьких їй структур. До оніхомікозу призводить переважно не одномоментне сильне пошкодження нігтя, а численні послідовні мікротравми, наприклад, у разі деформації стопи, носіння

тісного взуття та синдрому діабетичної стопи. Оклюзія та мацерація шкіри навколо нігтя також спричинює запалення та пошкодження природної межі нігтьової пластини.

Найчастішим сценарієм розвитку оніхомікозів є проникнення гриба під нігтьову пластину з-під її вільного краю. Так розвивається найпоширеніша дистальна форма оніхомікозу. Збудник розмножується та просувається нігтьовою пластиною в напрямку кореня нігтя, випереджаючи швидкість лінійного росту нігтя зі спрямованим назад вектором. Якби не було переваги в швидкості росту, то в процесі відростання нігтьової пластини маси гриба зміщалися б до вільного краю й видалялися. Найшвидший ріст нігтів у дитячому віці пояснює невелику поширеність оніхомікозів у цих пацієнтів. Повільне відростання нігтів після 60–70 років зумовлює високу захворюваність на оніхомікоз у цій віковій групі і труднощі в лікуванні [3].

Ще одним фактором, що може сприяти поширенню та ускладнювати лікування оніхомікозу, є швидке утворення грибами біоплівки.

Нещодавні дослідження в галузі мікробіології свідчать про те, що як бактерії, так і гриби можуть утворювати біоплівки — складні мікробні угруповання, з'єднані з епітеліальною поверхнею за допомогою позаклітинного матриксу (Anextracellular matrix (ECM)). Позаклітинний матрикс діє як захисний бар'єр для організмів, що містяться в біоплівці. Вона надзвичайно стійка до травмувань, допомагає грибам адаптуватися до стресових ситуацій та може бути постійним джерелом інфекції.

Мікробні біоплівки мають відмінні морфологічні особливості порівняно із аналогічними мікроорганізмами, що містяться у вільному середовищі та функціонують як спільні, організовані консорціуми, імітуючи поведінку багатоклітинного організму.

Біоплівка робить мікроорганізми стійкими до антибактеріальних агентів та до імунного захисту хазяїна. Впливає на підвищення вірулентності та комунікації мікроорганізмів, метаболічну співдію та прискорює колонізацію грибів у нігтьовій пластині. Все це відіграє суттєву роль у патогенезі оніхомікозу. Наявність захисного бар'єра, створеного грибними біоплівками, може бути причиною великого відсотка неефективності лікування та значної кількості рецидивів оніхомікозу [15].

Для досягнення клінічного та терапевтичного ефектів важливо обрати тактику лікування залежно від патологічного процесу, при цьому не перевантажити організм пацієнта ліками з токсичною дією.

Вибір лікування залежить від ступеня тяжкості патологічного процесу, особливостей макро- і мікроорганізму, можливих проблем, пов'язаних із взаємодією лікарських засобів або побічних ефектів, а також від успіху або невдачі попередніх методів лікування [9].

Тяжкість патологічного процесу оцінюють ступенем залучення нігтьової пластини. Об'єктивно ступінь ураження нігтьових пластин можна оцінити за допомогою індексів. У клінічній практиці індекси призначені для простої і швидкої оцінки тяжкості оніхомікозу та вибору виду й тривалості терапії. Крім того, конкретні значення індексів мають використовувати для індивідуалізації програми лікування й оцінки її тривалості [2].

Виділяють два основних індекси: КІОТОС (Клінічний індекс оцінки тяжкості оніхомікозів Сергеева) та OSI (Onychomycosis Severity Index).

Під час обчислення індексу КІОТОС враховують дві групи факторів: 1 — фактори, що оцінюють клінічну картину (глибину залучення нігтьової пластини в патологічний процес та ступінь піднігтьового гіперкератозу) й визначають терапевтичну тактику ведення пацієнтів; 2 — фактори, що впливають на швидкість росту нігтьової пластини (вік, локалізація патологічного процесу) і визначають рекомендовану тривалість терапії.

Клінічну частину індексу розраховують за формулою: КІ (клінічний індекс) = $d/3 \cdot (2 + h)$, де d — кількість балів за глибиною залучення; h — за ступенем гіперкератозу.

КІ може мати значення в діапазоні від 1 до 5.

Для обчислення індексу КІОТОС потрібно додатково врахувати бали, пов'язані з локалізацією нігтя та віком пацієнта. КІОТОС може мати значення від 1 до 30.

Що вища тяжкість оніхомікозу (глибше уражена нігтьова пластинка і більший піднігтьовий гіперкератоз та повільніше відростає нігтьова пластинка), то вищий індекс. Залежно від значень клінічного індексу КІ або КІОТОС автори рекомендують різні варіанти місцевої, системної або комбінованої терапії [3].

Для оцінки індексу OSI враховують такі клінічні особливості: площу залучення, близькість патології до матриксу, наявність дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу (за 2 мм; табл. 1).

Індекс OSI розраховують за простою формулою: бали за площу залучення множать на бали за близькість ураження до матриксу і додають 10 балів за наявності дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу понад 2 мм. Сумарний бал

Таблиця 1. **Onychomycosis Severity Index (OSI)**

Площа ураження		Близькість ураження до матриксу		Наявність дерматофітоми або піднігтьового гіперкератозу > 2 мм	
Площа ураження, %	Кількість балів	Глибина ураження від дистального краю	Кількість балів	Наявність	Кількість балів
0	0	< 1/4	1	Відсутня	0
1–10	1	1/4–1/2	2	Присутня	10
11–25	2	> 1/2–3/4	3	–	–
26–50	3	> 3/4	4	–	–
51–75	4	Матрикс задіяний	5	–	–
75–100	5	–	–	–	–

від 1 до 5 свідчить про легку форму оніхомікозу; 6–15 — про помірну тяжкість, 15–35 — про тяжке ураження [18].

Значення індексів допомагають прогнозувати результати лікування, оцінювати вірогідність виліковування або невдач: що вищий індекс, то гірший прогноз. Так само індекси допомагають вибрати правильну тактику ведення пацієнта: якщо індекс має невеликі значення (залучення нігтьової пластини в патологічний процес незначне), можливе лікування за допомогою зовнішньої терапії. Що вищий індекс, то вища ймовірність того, що тільки зовнішньої терапії буде недостатньо і потрібно розглядати питання про системну або про комбіновану терапію.

Для лікування оніхомікозу використовують різні терапевтичні стратегії: системне та/або місцеве лікування, видалення нігтьової пластини (абразивними методами та хірургічними), хімічна обробка, апаратні методики або комбінація цих методів [9].

Етіотропне лікування оніхомікозів буває місцевим, коли протигрибковий препарат наносять на уражений ніготь, або системним, коли препарат призначають внутрішньо. Кожен із підходів має переваги і недоліки та перелік показань і обмежень.

Системна терапія забезпечує проникнення препаратів у нігті через кров. Хоча вона не дає змоги відразу створювати в нігті такі високі концентрації, як у разі місцевого нанесення, надходження препарату в нігтьове ложе і матрикс за системної терапії гарантовано. Крім того, багато системних препаратів нагромаджуються в матриксі нігтя в концентраціях, значно більших за мінімальні пригнічувальні (МПК), і здатні зберігатися у нігтьовій пластині після закінчення лікування [3].

Обмеженням до застосування системної терапії є ризик побічних, а іноді токсичних виявів,

пов'язаних із тривалим, багатомісячним прийомом препаратів. Тому вагітним і матерям, що годують, особам із захворюваннями печінки або алергією на ліки системна терапія не показана [9].

Основними системними препаратами, котрі схвалені та найчастіше використовують для лікування оніхомікозу, є тербінафін і ітраконазол. Тербінафін рекомендований до застосування в дозі 250 мг/добу протягом 12–16 тиж при інфекції нігтів стоп. Ітраконазол призначають в дозі 200 мг/добу 12 тиж безперервно або по 400 мг/добу протягом 1 тиж на місяць (2–3 курси). Гризеофульвін також дозволений, але він менш ефективний і має високий рівень рецидивів, рекомендована доза становить 500–1000 мг/добу протягом 6–9 міс. Флуконазол може бути використаний для системної терапії в якості третьої лінії терапії [6].

Враховуючи нещодавні огляди та метааналізи, тербінафін показує більшу ефективність, порівняно з іншими системними протигрибковими препаратами, при лікуванні оніхомікозу [18].

Місцева терапія дає змогу створювати на поверхні нігтя дуже високі концентрації протигрибкового препарату. Такі концентрації, що є фунгіцидними для більшості збудників оніхомікозу, неможливо створити в разі системного призначення, оскільки це може спричинити токсичну дію на організм. У разі місцевого нанесення препарат не всмоктується в системний кровоплин, тому таке лікування є безпечним. Головна перевага місцевої терапії — не буває побічних і токсичних ефектів, які спостерігаються в разі застосування системних препаратів, причому концентрація діючої речовини в нігтьовій пластинці перевищує вміст системних засобів на 3–4 порядки. Друга перевага — широкий спектр антимікотичної дії [3, 4].

Зовнішня терапія здається досить привабливим підходом до лікування, однак недоліком її є обме-

ження проникнення препаратів через ніготь до збудника — гриба, розташованого в нігтьовому ложі та матриксі. Успіх доставки через нігтьову пластину нігтів безпосередньо залежить від товщини і структури нігтьової пластини. Це компактна структура з 80–90 мертвих, зроговілих шарів клітин, які розділені на дорсальний, проміжний і вентральний шари у співвідношенні 3 : 5 : 2 [11, 19].

Дорсальна поверхня нігтьової пластини містить фосфоліпіди, молекули кальцію і кератину. Спіральний кератин має кристалеву природу та перпендикулярно вбудований у не спіральну аморфну кератинову матрицю. Дисульфатні, водневі та інші зв'язки переважають у матриці, чим пояснюється твердість нігтьової пластини. Отже, кератинізовані клітини в нігтьовій пластині разом з дисульфатними зв'язками створюють бар'єр, який ускладнює проникнення місцевих протигрибкових препаратів. Дифузія лікарського засобу крізь нігтьову пластину залежить від низки чинників, а саме: ступеня гідратації клітинами нігтьової пластини, рН носія, молекулярної маси, гідрофільності/ліпофільності і його взаємодії з кератином матриці нігтьової пластини. Отже, для ефективного проникнення в нігтьову пластину потрібен баланс між фізико-хімічними властивостями лікарського засобу та біофізичними характеристиками нігтьової пластини. Для ліпшого проникнення препарату в нігтьову пластину молекула лікарського засобу повинна мати високий коефіцієнт проникності, кислий рН, бути об'єднаною/недисоційованою молекулою з малим розміром (< 300Da) і низькою спорідненістю до кератину [17]. Серед сучасних протигрибкових топічних препаратів найнижчу молекулярну масу має циклопірокс — 207; потім йде тербінафін — 291; аморолфін — 318; ефінаконазол — 348, та флутиконазол — 354.

Важливим показником антимікотичного препарату є ліпофільність, яка свідчить про здатність речовини проникати через клітинну мембрану. Оцінюють її за допомогою Hansch-Leo-method (Clog P) [16].

Що нижча ліпофільність, то нижча спорідненість кератину до препарату і вищі концентрація вільного лікарського засобу та його градієнт концентрації в нігтьовій пластині. Якщо розглядати препарати щодо ліпофільності, то циклопірокс має найменший показник Clog P — 2,03, потім ефінаконазол — 2,15, далі аморолфін — 5,44 і тербінафін — 5,96 [16].

Топічні препарати, що мають високу ліпофільність і спорідненість до кератину, можуть інактивуватися у нігтьовому ложі [24].

Місцева терапія ідеально підходить для лікування оніхомікозу легкого ступеня, де немає

ураження матриксу нігтьової пластини та значення індексів буде невисоке — поверхневий оніхомікоз (SWO), та легкий і середній ступінь дистально-латерального типу оніхомікозу (DLSO). За ураження багатьох або всіх нігтів доцільне призначення системних препаратів [17].

Для проведення лікарської речовини крізь нігтьову пластину до місця локалізації грибової інфекції — нігтьового ложа — використовують протигрибковий лак як систему транспортування лікарської речовини крізь нігтьовий бар'єр. Протигрибкові лаки для нігтів мають величезний потенціал у лікуванні оніхомікозів. Вони поліпшують адгезію та проникнення діючої речовини крізь нігтьову пластину, тим самим збільшують біодоступність лікарських засобів. Проте бар'єр нігтьової пластини все ще є проблемою для досягнення повноговилікування.

Раніше Sulbentine — лаки для нігтів використовували для лікування оніхомікозу легкого ступеня, та вони мали дуже низьку антимікотичну активність [18]. Пізніше Loceryl (аморолфін 5%) і Penlac (циклопірокс 8%) стали двома основними торговими марками на комерційному ринку.

Penlac 8% циклопірокс лак був схвалений FDA в США в 1999 р. Протигрибкові лаки виявляють фунгістатичну та фунгіцидну дію, на відміну від системних препаратів.

Ciclopirox належить до протигрибкових засобів класу гідроксипіридину, які шляхом пригнічення металозалежних ферментів впливають на дерматофіти [16]. Завдяки унікальному і багаторівневому механізму протигрибової дії циклопірокс забезпечує дуже низький потенціал розвитку резистентності у патогенних дерматофітів і дріжджових грибів [20].

Тільки до циклопіроксу не було резистентності серед мутуючих штамів *T. rubrum* [6]. Не виявлено толерантності або стійкості до циклопіроксу під час випробування цього препарату щодо *Candida albicans* [20].

Антимікотичний профіль циклопіроксу наведено в табл. 2 [23].

Також виявлено, що циклопірокс має найвиразніший протизапальний ефект порівняно з нафтифіном, тербінафіном, кетоконазолом та еконазолом [23].

Системні препарати, азоли мають фунгістатичну активність МПК 80%, водночас як циклопірокс — 100% МПК [21].

Доставці діючої речовини крізь нігтьову пластину сприяють допоміжні засоби, які допомагають видалити уражені рогові структури нігтя і прибрати піднігтьовий гіперкератоз. Піднігтьовий гіперкератоз — це товсті гіперкератичні маси між нігтьовою пластиною і нігтьовим ложем, що

Таблиця 2. Антимікотичний профіль циклопіроксу

Параметр	Amorolfin	Ciclopirox
Хімічна структура	Похідні морфоліну — фенілморфолін	Похідні піридину — гідроксипіридин
Система транспортування крізь нігтьову пластину	Водонерозчинні полімери	Водонерозчинні полімери
Механізм дії	Інгібує синтез стеролу в грибковій клітинній стінці, виснаження ергостерину та нагромадження нестандартних сферичних стеролів	Зниження активності металозалежних ферментів, які впливають на перенесення іонів через цитоплазматичні мембрани
Протигрибкова активність	Dermatophytes (<i>Trichophyton spp.</i> , <i>Microsporum spp.</i> , <i>Epidermophyton spp.</i>), yeasts (<i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Malassezia spp.</i>), molds (<i>Alternaria spp.</i> , <i>Hendersonula spp.</i> , <i>Scopulariopsis spp.</i>), other pathogenic fungi (<i>Cladosporium</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Sporothrix</i>)	Dermatophytes (<i>Trichophyton spp.</i> , <i>Microsporum spp.</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>), yeasts (<i>Candida spp.</i> , <i>Malassezia furfur</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>), molds (<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Fusarium solani</i>)
Антибактеріальна активність	Actinomycetes	Gram-positive bacteria (<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>), Gram-negative bacteria (<i>Escherichia spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>), Mycoplasma
Протизапальна активність	Не спостерігається	Спостерігається

не мають впорядкованої структури, але часто містять порожнини з колоніями грибів (дерматофітоми). В них активно утворюються біоплівки, що ускладнює надходження як системних, так і топічних препаратів до патогенних грибів.

З цієї причини місцеве лікування оніхомікозів проводять у два етапи: спочатку видаляють уражені частини нігтя (радикально — хірургічним шляхом або поступово — механічно чи хімічно за допомогою кератолітиків), а потім наносять протигрибкові препарати [3].

Комбінована терапія. Багато комбінованих методів лікування оніхомікозу ґрунтуються на поліпшенні доставки ліків у інфікований ніготь за допомогою допоміжних фізичних, механічних або хімічних методів: хірургічне видалення ураженої частини нігтьової пластини, видалення гіперкератозу абразивно за допомогою фрези, хімічне видалення або свердління невеликих отворів у нігтьовій пластині (мікрооперація) [14].

Один із видів комбінованої терапії — це поєднання зовнішньої терапії з місцевою. Їхнє поєднання може підвищити ефективність лікування оніхомікозу.

Використання комбінованої терапії може поліпшити результати за рахунок різних механізмів дії і відсутності грибкової резистентності та дає змогу скоротити тривалість лікування і зменшити кумулятивну дозу пероральних препаратів. Комбінована терапія може сприяти зниженню частоти і тяжкості системних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом оральних антимікотиків [5, 13].

А.К. Gupta і співавт. узагальнили результати досліджень, які об'єднують системні і/або топічні препарати для лікування оніхомікозу, і довели, що комбінована терапія є ефективнішою, ніж монотерапія. У більшості досліджень комбінований оральний тербінафін або ітраконазол поєднували з місцевими препаратами циклопірокс 8%, тербінафіном або аморолфіном 5% [14].

Використання топічних препаратів, зокрема лаків, як доповнення до системної протигрибкової терапії, може розширити спектр протигрибкової активності, підвищити ефективність до резистентних штамів (у дослідженні E. Ghelardi та співавт. (2014) тільки до циклопіроксу була відсутня резистентність серед мутуючих штамів) [10].

Так само місцеві препарати можуть бути використані задля профілактики рецидивів.

Комбіноване призначення орально тербінафіну і лаку для нігтів циклопірокс є безпечним і ефективнішим, ніж монотерапія тербінафіном, особливо у молодих пацієнтів і за нетривалого перебігу оніхомікозу [7].

За даними А.К. Gupta і співавт., у разі використання комбінованої терапії 8% лаку з циклопіроксом та системного тербінафіну вдалося скоротити прийом системного препарату на 4 тиж порівняно зі стандартними схемами лікування.

Циклопірокс призначали протягом 48 міс у комбінації з тербінафіном, що приймали 4 тиж по 250 мг/добу, потім була чотиритижнева перерва в прийомі тербінафіну, а далі ще один курс системного тербінафіну протягом 4 тиж. Ре-

зультат був ліпшим, ніж у разі безперервного прийому тербінафіну протягом 12 тиж при тяжкому оніхомікозі [12].

За даними інших авторів, при оніхомікозі, спричиненому дерматофітами, та ураженні нігтьових пластин на ногах з участю матриксу поєднане використання лаку для нігтів з оральним прийомом тербінафіну підвищує клінічну ефективність та є економічно вигіднішим, ніж монотерапія тербінафіном [8].

Висновки

Пізнє звернення хворих до дерматолога, тривалий перебіг нелікованого або невдало лікованого оніхомікозу ускладнює і часто спричиняє не-ефективність місцевої монотерапії. Проте у разі стійкості гриба до всіх системних антимікотиків показанням до місцевої терапії є використання лаку з циклопіроксом («Цикложен») [22].

Одним із перспективних підходів у місцевій терапії оніхомікозу є використання протигрибко-

вих лаків для нігтів. У разі нанесення лаку на нігтьову пластину випаровується розчинник і на поверхні нігтя залишається плівка, що працює як депо, поступово вивільняючи діючу речовину. Після випаровування розчинника концентрація діючої речовини (циклопіроксу) зростає від 8 до 35%.

Плівка лаку з циклопіроксом («Цикложен») не тільки працює як депо, а й сприяє гіпергідратації верхнього шару нігтя, що поліпшує дифузю діючої речовини в нігтьову пластину. Ефективна концентрація лаку з циклопіроксом 8% («Цикложен») зберігається 7–14 діб, що робить його препаратом вибору як при топічній, так і комбінованій терапії.

Схеми комбінованої терапії, що вже застосовують, можна визнати досить ефективними і безпечними. Кожен із методів лікування оніхомікозу (місцеві, системні, комбіновані) має свої показання і переваги. Для досягнення терапевтичних результатів потрібно застосовувати індивідуальний підхід до терапії хворих на оніхомікоз.

Список літератури

1. Касихина Е.И. Циклопирокс: клинический опыт и современные тенденции в топической терапии онихомикоза // Consilium Medicum. Дерматология (прил.).— 2017.— № 1.— P. 16–20.
2. Рикберг А.Б., Литус А.И. Проблема комплексного применения индексов тяжести онихомикозов // Дерматолог.— 2015.— № 1.— P. 40–45.
3. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю. и др. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей.— М.: Нац. акад. микол., 2013.— С. 8–40.
4. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. и др. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 2012.— № 3.— P. 73–80.
5. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов.— М.: Медицина для всех, 2004.— 200 с.
6. Ameen M., Lear J.T., Madan V. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of onychomycosis // Br. J. Dermatol.— 2014.— N 171 (5).— P. 937–958. doi: 10.1111/bjd.13358.
7. Avner S., Nir N., Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis // J. Dermatol. Treat.— 2005.— N 16 (5–6).— P. 327–330.
8. Baran R., Sigurgeirsson B., de Berker D. 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.— N 157 (1).— P. 149–157. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x.
9. Christenson J.K., Peterson G.M., Naunton M. et al. Challenges and Opportunities in the Management of Onychomycosis // J. Fungi (Basel).— 2018.— Vol. 4 (3).— pii: E87. doi: 10.3390/jof4030087.
10. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A. et al. Potential of Ergosterol Synthesis Inhibitors To Cause Resistance or Cross-Resistance in Trichophyton rubrum // Antimicrob. Agents Chemother.— 2014.— N 58 (5).— P. 2825–2829.
11. Gupchup G.V., Zatz J.L. Structural characteristics and permeability properties of the human nail // A review Journal of the Society of Cosmetic Chemists.— 1999.— N 50.— P. 363–385.
12. Gupta A.K. Onychomycosis Combination Therapy Study Group. Ciclopirox topical solution, 8 % combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study // J. Drugs. Dermatol.— 2005.— N 4 (4).— P. 481–485. PMID:16004022.
13. Gupta A.K., Baran R. Ciclopirox nail lacquer solution 8% in the 21st century // J. Am. Acad. Dermatol.— 2000.— N 43 (Suppl. 4).— P. 96–102.
14. Gupta A.K., Cernea M., Foley K.A. Improving cures rates in onychomycosis // J. Cutan. Med. Surg.— 2016.— N 20.— P. 517–531.
15. Gupta A.K., Daigle D., Carviel J.L. The role of biofilms in onychomycosis // J. Am. Acad. Dermatol.— 2016.— N 74.— P. 1241–1246. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.008.
16. Kasihina E.I. Cyclopirox: clinical experience and current trends in the topical treatment of onychomycosis // Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).— 2017.— Vol. 1.— P. 16–20.
17. Kataria P., Sharma G., Thakur K. et al. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis // Expert Opin. Drug Deliv.— 2016.— N 13 (7).— P. 937–952. doi: 10.1080/17425247.2016.1174691.
18. Kreijkamp-Kaspers S., Hawke K., Guo L. et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis // Cochrane Database Syst. Rev.— 2017.— N 7.— Cd010031.
19. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs // Expert Opin. Drug Deliv.— 2008.— N 5.— P. 1267–1282.
20. Niewerth M., Kunze D., Seibold M. et al. Ciclopirox Olamine Treatment Affects the Expression Pattern of Candida albicans Genes Encoding Virulence Factors, Iron Metabolism Proteins, and Drug Resistance Factors // Antimicrob. Agents Chemother.— 2003.— N 47 (6).— P. 1805–1817.
21. Schaller M., Borelli C., Berger U. et al. Susceptibility testing of amorolfine, bifonazole and ciclopiroxolamine against Trichophyton rubrum in an in vitro model of dermatophyte nail infection // Med. Mycol.— 2009.— N 47.— P. 753–758.
22. Shen T., Huang S. Repositioning the Old Fungicide Ciclopirox for New Medical Uses // Cur. Pharm. Des.— 2016.— N 22 (28).— P. 4443–4450.
23. Tabara K., Szewczyk A.E., Bienias W. et al. Amorolfinevs,

- ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis // *Postepy Dermatol. Alergol.*— 2015.— N 32 (1).— P. 40–45. doi: 10.5114/pdia.2014.40968.
24. Tatsumi Y., Yokoo M., Senda H., Kakehi K. Therapeutic efficacy of topically applied KP-103 against experimental tinea unguium in guinea pigs in comparison with amorolfine and terbinafine // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2002.— N 46 (12).— P. 3797–3801.
25. Tosti A., Elewski B.E. Onychomycosis: Practical approaches to minimize relapse and recurrence // *Skin Appendage Disord.*— 2016.— N 2 (1–2).— P. 83–87. doi: 10.1159/000448056.

А.С. Стовбир

Клиника EuroDerm ООО «Институт псориаза и хронических дерматозов», Киев

Современный взгляд на особенности топической и комбинированной терапии больных онихомикозом

Онихомикоз является распространенным заболеванием ногтевого аппарата, вызывается дерматофитами, грибами-сапрофитами и дрожжами и составляет до 50 % от всех заболеваний ногтей. Онихомикоз трудно поддается лечению через компактную структуру ногтевой пластины, медленный ее рост и наличие биопленок, которые действуют в качестве защитного барьера для микроорганизмов и помогают грибам адаптироваться к стрессовым ситуациям и могут быть постоянным источником инфекции. Необходимо использовать индивидуальный подход в лечении данного заболевания, учитывая степень поражения ногтевых пластин и используя индексы КИТОС или индекс тяжести онихомикоза (OSI — Onychomycosis Severity Index). В зависимости от степени тяжести назначают или топическую, или системную терапию, или их комбинацию, используя преимущества каждого метода лечения. Для эффективного проникновения в ногтевую пластину действующего вещества нужен баланс между физико-химическими свойствами лекарственного средства и биофизическими характеристиками ногтевой пластины. Благодаря преимуществам современных топических противогрибковых препаратов в виде лака, улучшающих адгезию и проникновение действующего вещества через ногтевую пластину, можно улучшить доступ лекарственного средства через ногтевой барьер, расширить спектр противогрибкового действия, снизить нагрузку системных противогрибковых препаратов на организм путем использования комбинированной терапии, которая за счет различных механизмов действия позволяет сократить продолжительность лечения и уменьшить кумулятивную дозу пероральных противогрибковых препаратов. Учитывая отсутствие резистентности к циклопироксу, что доказано во многих исследованиях, возможно длительное использование данного препарата в сложных случаях, трудно поддающихся лечению, в качестве противорецидивирующей терапии и как профилактическое средство поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией.

Ключевые слова: онихомикоз, топическая терапия, комбинированная терапия, индивидуализация программ лечения, циклопирокс 8 %, «Цикложен», индексы тяжести.

G.S. Stovbyr

«EuroDerm» Clinics, «Institute of Psoriasis and Chronic Dermatoses» LLC, Kyiv

Modern view on the specifics of topical and combined therapy of onychomycosis patients

Onychomycosis is a common disease of the nail apparatus, caused by dermatophytes, fungi- saprophytes and yeast, and makes up to 50 % of all nail diseases. Onychomycosis is difficult to treat, due to the compact structure of the nail plate, its slow growth, and the presence of biofilms, which act as a protective barrier for microorganisms, and help fungi to adapt to stressful situations and can be a constant source of infection. It is necessary to use an individual approach in the treatment of this disease, given the degree of damage to the nail plates using Onychomycosis Severity Index (OSI). Depending on the severity, either topical or systemic therapy, or a combination of them, is prescribed using the advantages of each treatment method. For effective penetration of the active substance into the nail plate, a balance between the physicochemical properties of the drug and the biophysical characteristics of the nail plate is needed. Due to the advantages of modern topical antifungal drugs in the form of varnish, which improve adhesion and penetration of the active substance through the nail plate, it is possible to improve drug access through the nail barrier, expand the spectrum of antifungal action, reduce the load of systemic antifungal drugs on the body, by using combination therapy, which, owing to different mechanisms of action, can reduce the duration of treatment and reduce the cumulative dose of oral antifungal drugs. Given the lack of resistance to ciclopirox, which has been proven in many studies, it is possible to use this drug for a long time in cases that are difficult to treat, as anti-recurrence therapy, and as a prophylactic agent for lesion of the nail plates with a fungal infection.

Key words: onychomycosis, topical therapy, combination therapy, individualization of treatment programs, ciclopirox 8 %, *Ciclogen*, severity indices. □

Дані про автора:

Стовбир Ганна Сергіївна, лікар-дерматовенеролог, член Європейської Академії дерматовенерології, член Council for Nail Disorders 04107, м. Київ, вул. Нагірна, 6/31
E-mail: astovbir@gmail.com