

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Топічна терапія оніхомікозів — що впливає на ефективність та результат?

Оніхомікоз є різновидом грибкової інфекції, зумовленої дерматоміцетами, дріжджами або міцеліальними грибами, при якій уражається нігтьовий апарат. У зв'язку з недостатньою активністю ефективного клітинного імунітету нігтьовий апарат має схильність до інвазії грибковими патогенами при їхньому впливі на тлі певних чинників ризику, тому що є ідеальною екологічною нішею для тривалого персистування грибів. Це пояснює, чому оніхомікоз є, як правило, хронічною інфекцією, що протікає без ознак активного запалення.

За відсутності лікування при оніхомікозі існує значний ризик повного руйнування нігтьової пластини із залученням до процесу навколишніх шкірних покривів, а також поширення інфекції зазвичай за рахунок автоінокуляції. У кожного пацієнта з оніхомікозом слід розглядати необхідність і можливість проведення терапії, проте рішення про вибір як методів, так і конкретного препарату має залежати від низки індивідуальних чинників.

У статті розглянуто фактори впливу на ефективність топічної терапії оніхомікозу. Показано, що перед вибором терапії оніхомікозу необхідно враховувати кілька факторів: вид збудника, підтип оніхомікозу, анатомічну локалізацію (кисті, стопи), залучення матриксу, кількість уражених нігтів, товщину ураженої нігтьової пластини і співіснування інших мікозів з різним розташуванням. Місцеві протигрибкові препарати містять високі концентрації діючих речовин, але для покращення проникності і підвищення ефективності топічної терапії потребують використання допоміжних засобів (механічних, апаратних, хімічних, фізичних). За результатами міжнародних досліджень молекула аморолфіну демонструє суттєві переваги, володіючи найменшою інгібуючою концентрацією для знищення збудників оніхомікозу, глибоко проникає в нижні шари нігтя навіть після одноразового нанесення.

Протигрибковий лак «Амодерм Нео» володіє широкою протигрибковою активністю, мінімальним спектром побічних ефектів, рекомендований для топічного лікування дерматофітних і недерматофітних оніхомікозів, комплексної терапії оніхомікозів та їхньої профілактики.

Ключові слова

Оніхомікоз, топічна терапія, лак, аморолфін, циклопірокс, ефективність.

Оніхомікоз є різновидом грибкової інфекції, зумовленої дерматоміцетами, дріжджами або міцеліальними грибами, при якій уражається нігтьовий апарат. Оніхомікоз — одна з найпоширеніших клінічних форм дерматомикозів, що становить близько половини всіх патологічних станів, пов'язаних з патологією нігтьової пластинки. Залежно від особливостей патогенезу оніхомікози можна поділити на первинні та вторинні. При первинному оніхомікозі грибкова інвазія розвивається на інтактній нігтьовій пластинці, в той час як вторинний оніхомікоз пов'язаний із фоновим порушенням структури нігтя, що можливо при низці захворювань або у разі травматичного пошкодження. Слід зазначити, що первинний оніхомікоз зустрічається в значно меншому відсотку випадків. Нігтьова пластинка має деякі структурні та функціональ-

ні особливості, які відіграють певну роль в процесах інфікування та інвазії. Нігтьовий апарат постійно зазнає впливу умов навколишнього середовища і мікроорганізмів, але за нормальних умов ніготь фізично захищений кутикулою і дистальним піднігтьовим епітелієм. Незважаючи на те що ніготь відділений від клітинно-опосередкованої імунної відповіді організму, він здатний до формування вираженої відповіді завдяки природному імунітету. В цілому через недостатню активність ефективного клітинного імунітету нігтьовий апарат має схильність до інвазії грибковими патогенами за їхнього впливу на тлі певних чинників ризику і є ідеальною екологічною нішею для тривалого персистування грибів. Це пояснює, чому оніхомікоз є зазвичай хронічною інфекцією, перебіг якої не супроводжується ознаками активного запалення [3, 6, 14].

За відсутності лікування при оніхомікозі існує значний ризик повного руйнування нігтьової пластинки із залученням до процесу навколишніх шкірних покривів, а також поширення інфекції, як правило, за рахунок автоінокуляції. У кожного пацієнта з оніхомікозом слід визначати необхідність і можливість проведення терапії, проте рішення про вибір як методів, так і конкретного препарату має залежати від низки індивідуальних чинників. Основною метою терапії оніхомікозів є ерадикація етіологічно значущого патогену, в той час як клінічне поліпшення або повне відновлення ураженої нігтьової пластинки розглядають як вторинну мету лікування. При цьому необхідно враховувати, що повна ерадикація збудника не означає обов'язкове повноцінне відновлення структури нігтьової пластинки по завершенні терапії, що пов'язано з розвитком дистрофічних процесів, які також можуть передувати розвитку захворювання і бути зумовлені травмою або іншим неінфекційним захворюванням, виступаючи однією з початкових ланок патогенезу оніхомікозу [12, 13].

Перед вибором терапії оніхомікозу слід враховувати вид збудника, підтип оніхомікозу, анатомічну локалізацію (кисті, стопи), залучення матриксу, кількість уражених нігтів, товщину ураженої нігтьової пластинки і співіснування інших мікозів різної локалізації [10].

Показаннями до проведення системної терапії є дистальний або латеральний оніхомікоз у випадках, якщо уражено понад 3 нігті і задіяно більше 1/2 площі нігтьової пластинки і є ураження матриксу. Також системна терапія показана при проксимальному або тотальному оніхомікозі. Говорячи про системну терапію як грибкових інфекцій взагалі, так і оніхомікозів зокрема, слід пам'ятати про необхідність чіткого і постійного контролю за виникненням небажаних лікарських реакцій і потенційних лікарських взаємодій у пацієнтів, яким проводять супутню терапію. Їм може знадобитися модифікація дози або навіть відміна терапії, якщо, на думку лікаря, розвинеться стан, що загрожує тиме їхньому життю і здоров'ю [8, 24].

Монотерапія оніхомікозів місцевими препаратами рекомендована в таких випадках: дистальний піднігтьовий оніхомікоз, що вражає < 50 % нігтя без залучення матричної зони, без наявності жовтих смуг уздовж бічного краю нігтя і жовтих онхолітичних ділянок у ділянці центральної частини нігтя (дерматофітома); «класичний» білий поверхневий оніхомікоз; оніхомікоз унаслідок цвілі (крім тих, що зумовлені *Aspergillus spp.*), оскільки вони зазвичай не реагують на системні протигрибкові засоби; відмова

пацієнта від лікування або непереносність пероральних засобів; необхідність у проведенні підтримувальної терапії після курсу перорального лікування [11].

Місцеві протигрибкові препарати містять діючі речовини у дуже високих концентраціях, що є активними проти грибів, збудників оніхомікозу. Але ці високі концентрації створюються тільки на поверхні нігтьової пластинки, а вглиб, до нігтьового ложа, де розташовані найбільш життєздатні гриби, діючі речовини-антимікотики не завжди проникають в ефективних концентраціях. Сьогодні з метою вирішення цієї проблеми використовують допоміжні засоби для видалення уражених рогових структур нігтя і покращення ефективності топічної терапії оніхомікозу [5, 22].

Механічні методи підвищення ефективності топічної терапії оніхомікозу

Механічне поступове видалення є найпростішим і найпоширенішим способом. Уражену нігтьову пластинку видаляють за допомогою манікюрних пилок і кусачок (зазвичай це робить сам пацієнт). Механічне видалення пластинки нігтя показано при дистально-латеральному типі ураження, відсутності вираженого піднігтьового гіперкератозу і при поверхневому типі. Хірургічний спосіб полягає у видаленні ураженої пластинки нігтя. Але ця операція дуже болюча, крім того, разом з пластинкою видаляють і матрикс — паросткову зону нігтя, що травмує нігтьове ложе, призводячи до відростання деформованих нігтів. Апаратне видалення гіперкератозу і чищення нігтьового ложа як метод лікування оніхомікозів почали впроваджувати протягом останніх кілька років. Є публікації, присвячені використанню різних апаратів при лікуванні оніхомікозу з вираженим гіперкератозом. Зазвичай вони мають систему обертових фрез, що дають змогу пошарово знімати маси гіперкератозу. Апаратне видалення є щадним і нетравматичним методом видалення уражених частин нігтьових пластинок, показане у випадках, коли кератолітичні засоби небажані (наприклад, при оніхомікозі у хворих на цукровий діабет) або їхнє застосування неможливе через наявність у пацієнтів екземи чи алергійних реакцій на кератинолітики [4, 20].

Хімічні методи підвищення ефективності топічної терапії оніхомікозу

Хімічне розчинення нігтьової пластинки або видалення за допомогою кератолітичних розчинів, кремів і пластирів — спосіб, поширений в амбулаторній практиці. Він показаний при ураженні кількох нігтів, залученні всієї нігтьової пластинки

і матриксу, а також при вираженому гіперкератозі нігтьового ложа. Засоби, що використовують на сьогодні, містять як кератолітичний компонент сечовину або саліцилову кислоту [21].

Фізичні методи підвищення ефективності топічної терапії оніхомікозу

Лазери з довжиною хвилі від 870 до 1360 нм і фотодинамічна терапія. ND: YAG або неодимові лазери з довжиною хвилі 1064 нм впливають на гриби фототермічно (нагрівають міцелій до 45–50 °С). *Ербієві лазерні установки Er: YAG.* За допомогою методу холодної абляції може бути проведено випаровування нігтьової пластинки товщиною понад 2 мм, при цьому зменшується товщина нігтьової пластинки по всій площині. *Діодний лазер з довжиною хвилі 870–1360 нм* виявляє аналогічний фототермічний вплив на міцелій гриба, але є менш потужним, ніж неодимовий лазер. Визначальне значення має правильний підбір параметрів лазеротерапії. Діаметр плями лазера (лазерний промінь) має бути не менше 4 мм, тривалість імпульсу — в діапазоні від 35 до 55 мс, щільність енергії — 35–55 Дж/см², кількість сеансів — до 4–6 з перервою між ними 2 тиж. Методика лазеротерапії включає обробку всієї площі нігтьової пластинки, зокрема росткової зони і паронімія [15, 16, 25].

Для місцевої терапії при оніхомікозах використовують лаки і розчини, які містять аморолфін, циклопірокс, тіоконазол, ефінаконазол. Лаки з аморолфіном і циклопіроксом є найпоширенішими засобами для місцевого лікування оніхомікозів. Інші речовини групи імідазолу, такі як тіоконазол, біфоназол, міконазол і кетоконазол, а також препарати, що містять бутенафін, мають обмежене використання. Тербінафіну формілак наразі тестують. Традиційні форми місцевих препаратів, такі як креми або мазі, не є дієвим засобом для діючих речовин через кералинову структуру нігтів, що відрізняється від структури епідермісу. При нанесенні лаку на нігтьову пластинку розчинник випаровується. При цьому концентрація аморолфіну зростає з 5 до 25 %. Плівка на поверхні нігтьової пластинки забезпечує більш тривалий контакт активної речовини, покращує гідратацію нігтя та дифузцію агента через уражену поверхню. Лаковані неактивні речовини (транспортні засоби) підтримують належну концентрацію активної речовини на поверхні нігтя. Їхні фармакокінетичні властивості дають змогу добре проникати крізь ніготь до нігтьового ложа, а поглинання активної речовини в кровообігу дуже низьке. Плівка, яка залишилася після випаровування розчинника, працює як депо препарат, з якого активна діюча

речовина вивільняється і проникає крізь ніготь протягом певного періоду часу. Створюється високий дифузний градієнт для проникнення лікарського засобу в нігтьову пластинку. Утворення плівки на нігтьовій пластинці також сприяє зменшенню втрати води з поверхні нігтя [23].

Ефективність аморолфіну і циклопіроксу оцінювали у багатьох дослідженнях. Аморолфін має найсильнішу протигрибову активність щодо найбільш відомого збудника оніхомікозу — дерматофітів. Аморолфін виявив найбільш ефективну фунгістатичну і фунгіцидну активність *in vitro* проти семи клінічних ізолятів гриба *Trichophyton rubrum*, потім у спадаючому порядку — циклопіроксаміну і біфоназолу. Мінімальну фунгіцидну концентрацію нігтів (Nail-MFC) визначали на моделі оніхомікозу. Статистичний аналіз результатів показав значну різницю між двома групами з аморолфіном і циклопіроксоламіном ($p < 0,001$). Середня концентрація аморолфіну становила 12,28 мкг/мл і була достатньою для знищення всіх штамів, тоді як для циклопіроксаміну необхідна концентрація приблизно вдвічі вища, тобто 24,13 мкг/мл [17].

У дослідженні *in vitro* [19] вивчали здатність аморолфіну та чотирьох інших антимікотиків (циклопірокс, біфоназол, тербінафін та флуконазол) знищувати мікроконідії дерматофіту *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* і бластоспори *Candida albicans*. Аморолфін та циклопірокс виявили однакову спороцидну ефективність та кінетику для всіх трьох різновидів спор. Обидва були ефективнішими, ніж флуконазол та біфоназол, проти мікроконідій та хламідоспор, а також трохи потужніші проти хламідоспор та бластоспор, ніж тербінафін, після 4 днів інкубації та концентрації ≥ 10 мкг/мл.

M. Schaller та співавт. (2017) досліджували результати терапії пацієнтів (лікування, прихильність і задоволеність) із дистально-латеральним оніхомікозом при застосуванні лаку з 5 % аморолфіном та лаку з 8 % циклопіроксом, які наносили 1 раз на тиждень (група А), чи мазі із 40 % сечовиною та 1 % крему біфоназолу, що використовували 1 раз на день у комбінованому режимі (група Б). Пацієнти групи А наносили аморолфін і циклопірокс на протилежні нижні кінцівки протягом 12 тиж, особи групи Б наносили аморолфін і сечовину/біфоназол на протилежні нижні кінцівки впродовж 6–7 тиж. Оцінювання проводили за такими критеріями: дотримання інструкції із застосування, переваги щодо лікування та дані опитувальника. Результати дослідження у групі А: більше пацієнтів були прихильні до аморолфіну (85 %), ніж до

циклопіроксу (60 %). У групі Б: більше осіб дотримувались лікувального режиму аморолфіном (81,8 %), ніж комбінацією сечовина/біфоназол (59,1 %). Наприкінці дослідження 85,7 % пацієнтів надали перевагу аморолфіну проти 14,3 % осіб, які застосовували сечовину/біфоназол. Менше обстежених відчували локальні побічні ефекти при застосуванні аморолфіну (4,5 %) порівняно із використанням сечовини (27,3 %) і біфоназолу (15 %). Отже, на підставі результатів дослідження автори наголошують, що використання лаку для нігтів з 5 % аморолфіном — це простий і зручний спосіб лікування, який сприяє поліпшенню прихильності пацієнта до терапії, а отже, підвищенню ефективності лікування оніхомікозу [18].

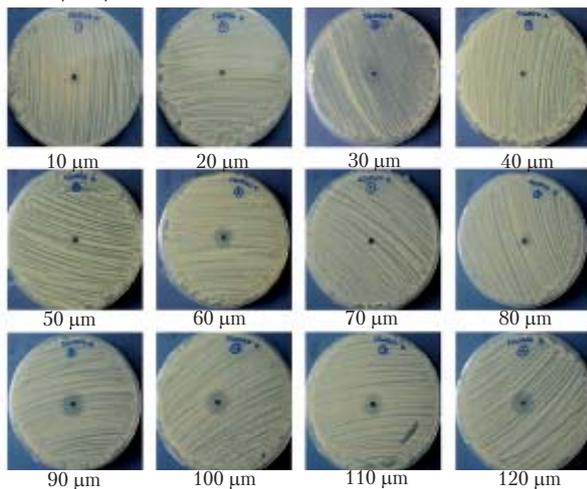
М.В. Delgado-Charro, оцінюючи результати топічної терапії оніхомікозів, дійшов висновку, що кількість пацієнтів з оніхомікозом, у яких було досягнуто повного виліковування препаратами для місцевого використання, становила 5–9 % для таваборолу та циклопіроксу, 15–18 % — для ефінаконазолу та найбільше для аморолфіну — 12,7–54 %. Отже, ми все ще далекі від кінцевої мети — доступності ефективних місцевих методів лікування. Автор вважає, що продуктивність протигрибкового лаку залежить від багатьох чинників. Перш за все фармакодинаміка, в цьому випадку протигрибкова активність, диктує активну концентрацію, необхідну на цільовій ділянці. Ця концентрація має забезпечуватися за рахунок вивільнення, доставки і місцевого поглинання активної речовини з правильною швидкістю і ступенем [7].

У 2019 р. в пілотному дослідженні *ex vivo* порівнювали проникнення у різні шари нігтів на нижніх кінцівках протигрибкових концентрацій аморолфіну 5 % лаку для нігтів з 10 % розчином тербінафіну, 8 % лаку для нігтів циклопіроксу і 1 % розчину нафтифіну для нігтів (рис. 1). Крім того, оцінювали, чи впливає ефект пиляння нігтів на проникнення перед нанесенням препаратів. Через 24 год після нанесення нігті нарізали (10 мкм), солюбілізували і додавали в чашки з агаром, засіяні *Trichophyton rubrum*, після чого визначали зони затримки росту. Аморолфін 5 % давав найбільшу зону пригнічення (116 мм). Тербінафін 10 %, циклопірокс 8 % і нафтифін 1 % дали зони 78, 48 і 30 мм відповідно. В однакових концентраціях з іншими протигрибковими засобами аморолфін все одно виробляє найбільші зони інгібування порівняно з іншими з'єднаннями. Наприклад, аморолфін 1,25 %, тербінафін 1,25 %, циклопірокс 1 % і нафтифін 1 % продукували зони інгібування 90, 58,47 і 30 мм відпо-

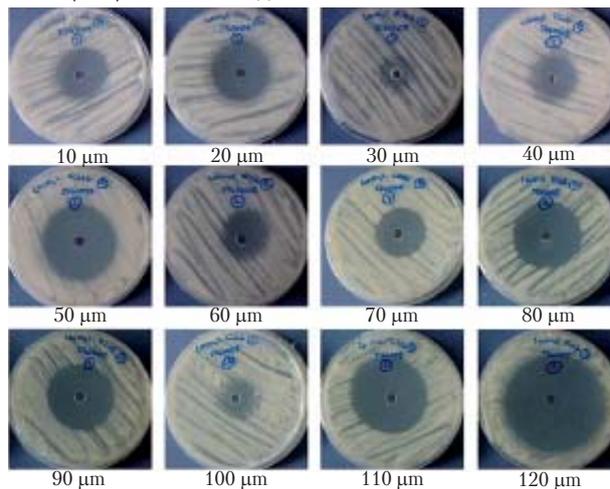
відно. Аморолфін також продемонстрував у цьому дослідженні найнижчу концентрацію для отримання зони інгібування: аморолфін — 0,095 мкг/мл (0,0000095 %; розмір зони — 6 мм), тербінафін — 24,4 мкг/мл (0,0024 %; розмір зони — 9 мм), циклопірокс — 156 мкг/мл (0,016 %; розмір зони — 9 мм) і нафтифін — 625 мкг/мл (0,06 %; розмір зони — 12 мм) (рис. 2). Аморолфін був єдиним антимікотиком, що здатен проникати в ніготь в активних концентраціях на різній глибині нігтьової пластинки. Нанесення аморолфіну 5 % лаку на непошкоджені (не підпиляні) нігті дало максимальну зону інгібування 20 мм на глибині 90 мкм, однак тільки в одному з трьох нігтів. У зразках з підпилюваними нігтями обробка аморолфіном призводила до більшої зони пригнічення в двох з трьох нігтів, максимальну зону інгібування 61 мм спостерігали на глибині 120 мкм. Зон гальмування не було ні в одному з трьох зразків, оброблених тербінафіном 10 %, циклопіроксом 8 % і нафтифіном 1 %. Розрахунок концентрації аморолфіну показав, що кумулятивна концентрація аморолфіну (середнє значення \pm стандартне відхилення, $n = 3$) становила ($771,8 \pm 1160,5$) мкг/мл в обпиляних нігтях і ($19,2 \pm 33,2$) мкг/мл — в інтактних. Це вказує на те, що підпилювання нігтя до лікування збільшило проникнення аморолфіну в ніготь у 40 разів. Це дослідження підтвердило, що аморолфін 5 % лак для нігтів в ефективній протигрибковій концентрації проникає в глибокі шари нігтя протягом 24 год після одноразового нанесення. Після одноразового застосування циклопіроксу протигрибкової активності не спостерігали. Автор вважає, що можливим поясненням цього може бути більш висока ефективність аморолфіну проти *T. rubrum*. Крім того, аморолфін має низьку спорідненість до кератину порівняно з тербінафіном і циклопіроксом, що може сприяти високій концентрації діючої речовини і проникненню у більш глибокі шари нігтя [9].

У 2017 р. АТ «Київмедпрепарат», що входить до Корпорації «Артеріум», вивів на фармацевтичний ринок України лікарський засіб — лак для нігтів лікувальний «Амодерм Нео» із діючою речовиною аморолфін 5 %. Аморолфін, який входить до складу лаку для нігтів «Амодерм Нео», має широкий спектр дії. Він є високоактивним щодо як найбільш поширених, так і рідкісних збудників грибкових уражень нігтів, таких як дерматофіти: *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*; дріжджові гриби: *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.* (*Pityrosporum spp.*); цвілеві гриби: *Alternaria spp.*, *Scopula-*

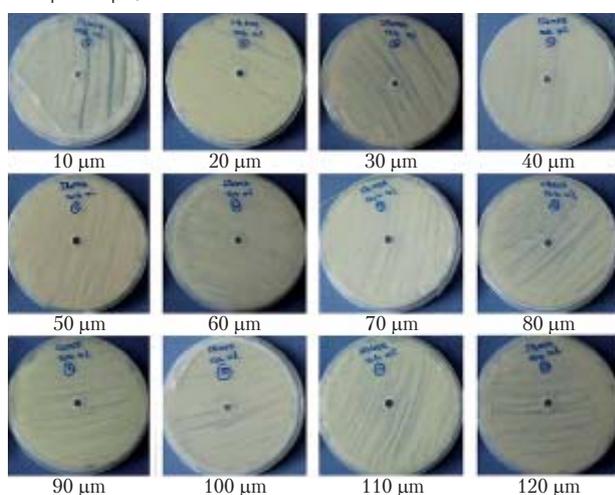
А. Аморолфін, 5 % (інтактна нігтьова пластинка)



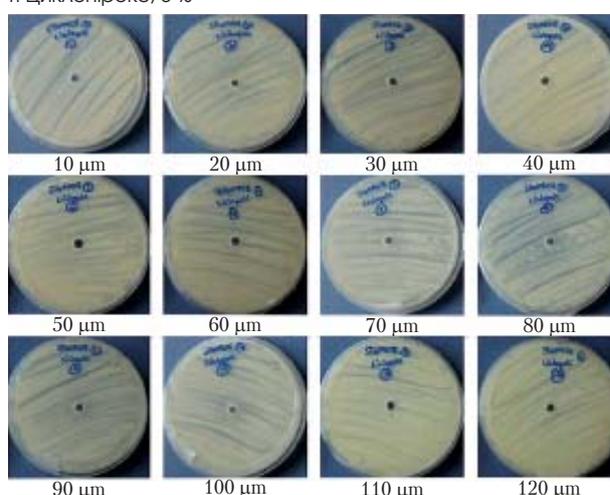
Б. Аморолфін, 5 % (пошкоджена нігтьова пластинка)



В. Тербінафін, 10 %



Г. Циклопірокс, 8 %



Д. Нафтифін, 1 %

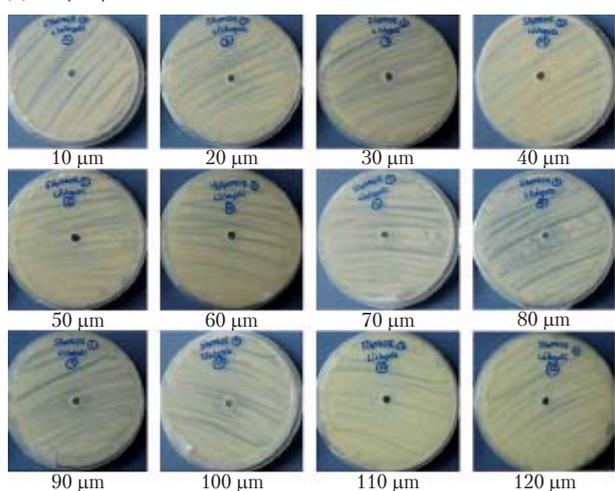


Рис. 1. Зона інгібування

А — індукована аморолфіном 5 % (інтактна нігтьова пластинка);
 Б — аморолфіном 5 % (пошкоджена нігтьова пластинка);
 В — тербінафіном 10 %;
 Г — циклопіроксом 8 %;
 Д — нафтифіном 1 %.

Через 24 год після нанесення сполук на поверхню нігтя нігтьові пластинки нарізали (зрізи 10 мкм), кожен зріз солубілізували, додавали в агар, засіяний *Trichophyton rubrum*, та визначали зони пригнічення росту. Фото адаптоване з посилання (9).

riopsis spp., *Hendersonula spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Mucorales spp.*; гриби роду *Dematiaceae*: *Cladopsorium spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Wangiella spp.*; диморфні гриби: *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix spp.* Протягом перших 24 год після нанесення лак «Амодерм Нео» проникає в нігтьову пластинку і далі — в нігтьове

ложе. Ефективна концентрація аморолфіну зберігається в пошкодженій нігтьовій пластинці протягом 7–10 діб уже після першої аплікації. Системна абсорбція незначна: концентрація аморолфіну в плазмі крові нижча за межу чутливості, встановлену за різних методів визначення (нижче 0,5 нг/мл). Лак для нігтів лікувальний

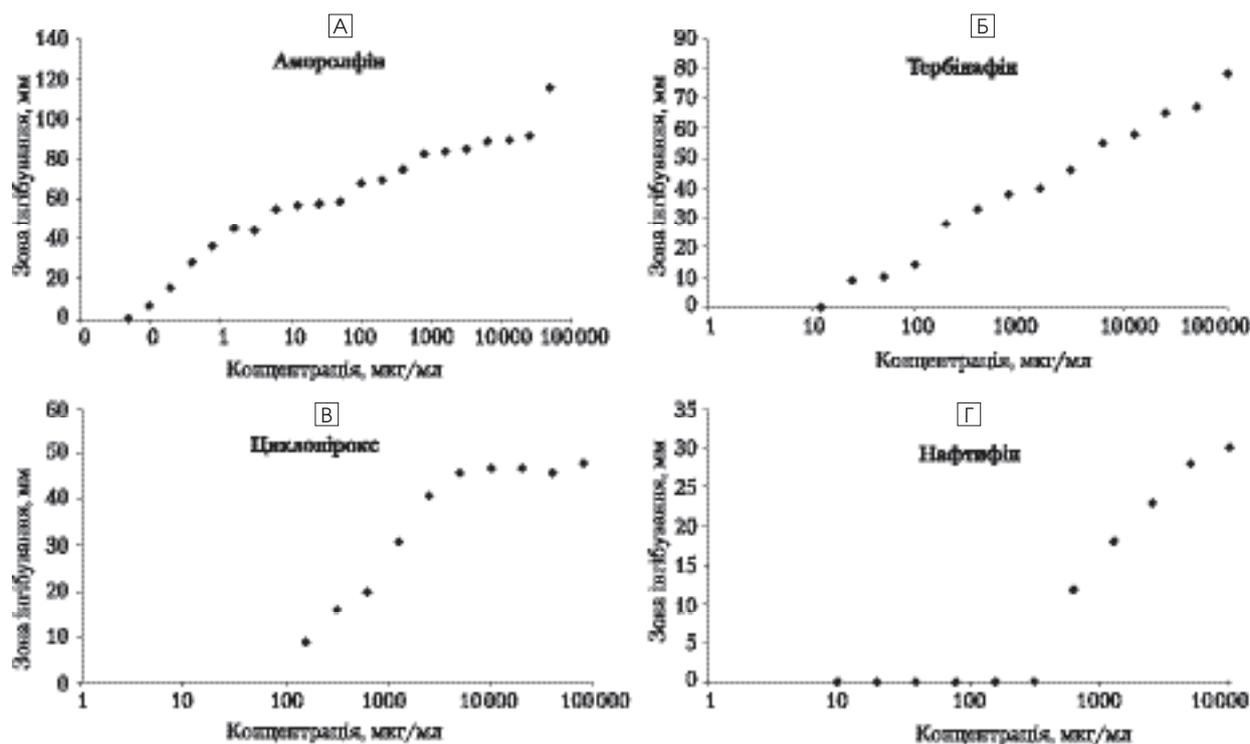


Рис. 2. Стандартні криві залежності розміру зон інгібування від концентрації для:

А — аморолфіну; Б — тербінафіну; В — циклопіроксу; Г — нафтифіну. Фото адаптоване з посилання (9).

«Амодерм Нео» можна використовувати не тільки для лікування неускладнених дистальних і латеральних оніхомікозів, спричинених дерматоміцетами, дріжджовими і цвілевими грибами, обмежених двома нігтями або без ураження нігтьової основи, а й для профілактики грибкових уражень нігтів. Лак «Амодерм Нео» зручний у застосуванні — наноситься на уражену ділянку нігтя один раз на тиждень, що значно полегшує курс лікування для пацієнта. Курс лікування слід продовжувати без перерв, поки ніготь не відновиться і не загояться уражені ділянки. Частота і тривалість лікування залежать здебільшого від інтенсивності та локалізації інфекції. Зазвичай лікування триває 6 міс (для нігтів на пальцях верхніх кінцівок) та від 9 до 12 міс (для нігтів на нижніх кінцівках). Повторювати курс лікування рекомендовано з інтервалами приблизно 3 міс. За наявності дермофітії стоп необхідно використовувати відповідний протигрибковий крем. Перед першим нанесенням лікарського засобу «Амодерм Нео» дуже важливо, щоб уражені ділянки нігтя (зокрема його поверхня) були відшліфовані якомога ретельніше за допомогою одноразової пилочки для нігтів. Потім поверхню нігтя слід очистити і знежирити спиртовим розчином. Перед повторним нанесенням лікарського засобу «Амодерм Нео» уражену ділянку нігтя

потрібно знову відшліфувати, після чого ніготь очистити спиртовим розчином [1, 2].

Висновки

1. Перед вибором терапії оніхомікозу необхідно враховувати вид збудника, підтип оніхомікозу, анатомічну локалізацію (кисті, стопи), залучення матриксу, кількість уражених нігтів, товщину ураженої нігтьової пластинки і співіснування інших мікозів різної локалізації.

2. Місцеві протигрибкові препарати містять діючі речовини у високих концентраціях, але для покращення проникності і підвищення ефективності топічної терапії потребують використання допоміжних засобів (механічних, апаратних, хімічних, фізичних).

3. За результатами міжнародних досліджень зроблено висновок, що молекула аморолфіну демонструє суттєві переваги, маючи найнижчу інгібуючу концентрацію для знищення збудників оніхомікозу та глибоко проникає в нижні шари нігтя навіть після одноразового нанесення.

4. Протигрибковий лак «Амодерм Нео» має широку протигрибкову активність, мінімальний спектр побічних ефектів, рекомендований для топічного лікування дерматофітних і недерматофітних оніхомікозів, а також для комплексної терапії оніхомікозів та їхньої профілактики.

Список літератури

1. Анфілова М.Р. Терапія оніхомікозів: проблемні питання та практичні рекомендації // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— № 3 (70).— С. 75–82.
2. Анфілова М.Р. Порівняльна клінічна ефективність препаратів для лікування дистально-латеральних оніхомікозів. Лак чи розчин? // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2020.— № 1 (76).— С. 36–44.
3. Aluja Jaramillo F, Quíasúa Mejía D.C., Martínez Ordúz H.M., González Ardila C.J. Nail unit ultrasound: a complete guide of the nail diseases // *Ultrasound*.— 2017.— Vol. 20 (3).— P. 181–192. doi: 10.1007/s40477-017-0253-6.
4. Ameen M., Lear J.T., Madan V. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014 // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— Vol. 171 (5).— P. 937–58. doi: 10.1111/bjd.13358.
5. Angelo T., Borgheti-Cardoso L.N., Gelfuso G.M. et al. Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: A review // *Med. Mycol.*— 2017.— Vol. 55 (5).— P. 461–475. doi: 10.1093/mmy/myw084.
6. de Berker D. Nail anatomy // *Clin. Dermatol.*— 2013.— Vol. 31 (5).— P. 509–515. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.06.006.
7. Delgado-Charro M.B. A pharmaceutical perspective on drug delivery to the nail: recent advances and challenges // *Ther. Deliv.*— 2015.— Vol. 6 (7).— P. 773–577. doi: 10.4155/tde.15.26.
8. Feuillade de Chauvin M. Treatment of onychomycosis // *J. Mycol. Med.*— 2014.— Vol. 24 (4).— P. 296–302. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.10.009.
9. Ghannoum M., Long L., Kunze G. et al. A pilot, layerwise, ex vivo evaluation of the antifungal efficacy of amorolfine 5 % nail lacquer vs other topical antifungal nail formulations in healthy toenails // *Mycoses*.— 2019.— Vol. 62 (6).— P. 494–501. doi: 10.1111/myc.12896.
10. Gupta A.K., Mays R.R., Versteeg S.G. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*— 2018.— Vol. 16 (12).— P. 929–938. doi: 10.1080/14787210.2018.1544891.
11. Gupta A.K., Simpson F.C. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update // *Expert Opin. Pharmacother.*— 2015.— Vol. 16 (2).— P. 227–236. doi: 10.1517/14656566.2015.993380.
12. Hanna S., Andriessen A., Beecker J. et al. Clinical Insights About Onychomycosis and Its Treatment: A Consensus // *J. Drugs Dermatol.*— 2018.— Vol. 17 (3).— P. 253–262.
13. Hasche E.G., Podda M. Onychomycosis: Practical treatment strategies // *Hautarzt*.— 2018.— Vol. 69 (9).— P. 718–725. doi: 10.1007/s00105-018-4255-x.
14. Kayarkatte M.N., Singal A., Pandhi D. et al. Nail dermoscopy (onychoscopia) findings in the diagnosis of primary onychomycosis: A cross-sectional study // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2020.— Vol. 86 (4).— P. 341–349. doi: 10.4103/ijdv.IJJDVL_100_19.
15. Koren A., Salameh F., Sprecher E., Artzi O. Laser-assisted Photodynamic Therapy or Laser-assisted Amorolfine Lacquer Delivery for Treatment of Toenail Onychomycosis: An Open-label Comparative Study // *Acta Derm. Venereol.*— 2018.— Vol. 98 (4).— P. 467–468. doi: 10.2340/00015555-2874.
16. Park K.Y., Suh J.H., Kim B.J. et al. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis // *Ann. Dermatol.*— 2017.— Vol. 29 (6).— P. 699–705. doi: 10.5021/ad.2017.29.6.699.
17. 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.— Vol. 47 (7).— P. 753–758. doi: 10.3109/13693780802577892.
18. Schaller M., Sigurgeirsson B., Sarkany M. Patient-reported outcomes from two randomised studies comparing once-weekly application of amorolfine 5% nail lacquer to other methods of topical treatment in distal and lateral subungual onychomycosis // *Mycoses*.— 2017.— Vol. 60 (12).— P. 800–807. doi: 10.1111/myc.12676.
19. Seidl H.P., Jäckel A., Müller J. et al. Sporocidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections // *Mycoses*.— 2015.— Vol. 58 (10).— P. 610–619. doi: 10.1111/myc.12369.
20. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2011.— Vol. 77 (6).— P. 659–672. doi: 10.4103/0378-6323.86475.
21. Sonthalia S., Jakhar D., Yadav P., Kaur I. Chemical Peeling as an Innovative Treatment Alternative to Oral Antifungals for Onychomycosis in Special Circumstances // *Skin Appendage Disord.*— 2019.— Vol. 5 (3).— P. 181–185. doi: 10.1159/000495152.
22. Šveikauskaitė I., Počekvičius A., Briedis V. Potential of Chemical and Physical Enhancers for Transungual Delivery of Amorolfine Hydrochloride // *Materials (Basel)*.— 2019.— Vol. 12 (7).— P. 1028. doi: 10.3390/ma12071028.
23. Tabara K., Szewczyk A.E., Bienias W. et al. Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. — *Postepy Dermatol. Alergol.*— 2015.— Vol. 32 (1).— P. 40–45. doi: 10.5114/pdia.2014.40968.
24. Wenig J.A. The systemic treatment of onychomycosis // *Clin. Podiatr. Med. Surg.*— 2004.— Vol. 21 (4).— P. 579–589. doi: 10.1016/j.cpm.2004.05.003.
25. Zhang J., Lu S., Huang H. et al. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer // *Lasers Med. Sci.*— 2016.— Vol. 31 (7).— P. 1391–1396. doi: 10.1007/s10103-016-1990-z.

М.Р. Анфилова

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Топическая терапия онихомикозов — что влияет на эффективность и результат?

Онихомикоз является разновидностью грибковой инфекции, обусловленной дерматомицетами, дрожжами или мицелиальными грибами, при которой поражается ногтевой аппарат. В связи с недостаточной активностью эффективного клеточного иммунитета ногтевой аппарат имеет склонность к инвазии грибковыми патогенами при их воздействии на фоне определенных факторов риска, являясь идеальной экологической нишей для длительного персистирования грибов. Это объясняет, почему онихомикоз является, как правило, хронической инфекцией, протекает без признаков активного воспаления.

При отсутствии лечения онихомикоза существует значительный риск полного разрушения ногтевой пластины с вовлечением в процесс окружающих кожных покровов, а также распространения инфекции, как правило, за счет

аутоинокуляції. У кожного пацієнта с онихомікозом слід розглядати необхідність і можливість проведення терапії, однак рішення про вибір методу, так і конкретного препарату повинно залежати від ряду індивідуальних факторів.

В статті розглянуті фактори впливу на ефективність топическої терапії онихомікоза. Показано, що перед вибором терапії онихомікоза необхідно врахувати декілька факторів: вид збудителя, підтип онихомікоза, анатомічну локалізацію (кисти, стопи), залучення матрикса, кількість уражених нігтів, товщину ураженої нігтьової пластини і співіснування інших мікозів з різним розташуванням. Местні противірогові препарати містять високі концентрації діючих речовин, але для покращення проникності і підвищення ефективності топическої терапії вимагають використання допоміжних засобів (механічних, апаратних, хімічних, фізичних). По результатам міжнародних досліджень молекула аморолфіну демонструє суттєві переваги, маючи найнижчу інгібіруючу концентрацію для знищення збудителів онихомікоза, глибоко проникає в нижні шари нігтя навіть після однократного нанесення.

Противіроговий лак «Амодерм Нео» має широку противірогову активність, мінімальним спектром побічних ефектів, рекомендований для топического лікування дерматофітних і недерматофітних онихомікозів, комплексної терапії онихомікозів і їх профілактики.

Ключові слова: онихомікоз, топическа терапія, лак, аморолфін, циклопірокс, ефективність.

M.R. Anfilova

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Topical therapy of onychomycoses — what influences efficiency and results?

Onychomycosis is a type of fungal infection caused by dermatomycetes, yeast or filamentous fungi, in which the nail apparatus is affected. Due to the insufficient activity of effective cellular immunity, the nail apparatus tends to be invaded by fungal pathogens when exposed to certain risk factors, being an ideal ecological niche for long-term persistence of fungi. This explains why onychomycosis, as a rule, is chronic infection, proceeding without signs of active inflammation.

In the absence of treatment of onychomycosis, there is a significant risk of complete destruction of the nail plate with the involvement of the surrounding skin, as well as the spread of infection, as a rule, due to autoinoculation. The need and possibility of therapy should be considered for each patient with onychomycosis. However, the decision on the choice of methods and a specific drug should depend on a number of individual factors.

The article considers the factors influencing the efficiency of topical therapy for onychomycosis. It has been shown that before choosing a therapy for onychomycosis, several factors must be taken into account: the type of pathogen, subtype of onychomycosis, anatomical localization (hands, feet), matrix involvement, the number of affected nails, the thickness of the affected nail plate, and the coexistence of other mycoses in other locations. Topical antifungal drugs contain high concentrations of active substances, but to improve permeability and increase the efficiency of topical therapy, they require the use of auxiliary means (mechanical, instrumental, chemical, physical). According to the results of international studies, the amorolfine molecule demonstrates significant advantages, having the lowest minimal inhibitory concentration for the destruction of onychomycosis pathogens, penetrates deep into the lower layers of the nail even after a single application. Antifungal varnish *Amoderm Neo* has broad antifungal activity, a minimum spectrum of side effects, is recommended for topical treatment of dermatophytic and non-dermatophytic onychomycoses, complex therapy of onychomycosis and their prevention.

Key words: onychomycosis, topical therapy, varnish, amorolfine, ciclopirox, efficiency. □

Дані про автора:

Анфілова Марина Родіонівна, д. мед. н., доц. кафедри шкірних та венеричних хвороб
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: m_anfilova@ukr.net