

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Терапія оніхомікозів: проблемні питання та практичні рекомендації

У статті розглянуто зміни нігтьових пластин при різних захворюваннях грибової і негрибової етіології. Показано доцільність та особливості використання такої лікарської форми як лікувальний лак, наведено переваги та показано ефективність протигрибового компонента лікувального лаку — молекули аморолфін.

Ключові слова

Оніхомікоз, оніходистрофія, оніхолізіс, оніхорексис, оніхошизіс, серединна каналоподібна дистрофія нігтів, трахіоніхія, оніхауксис, оніхогрифоз, койлоніхія, наперсткоподібна поколеність нігтя, лейконіхія, зміни нігтьових пластин, топічна тепарія, протигрибовий лак, аморолфін.

Оніхомікоз — одне з найбільш поширених захворювань у практиці сучасного дерматолога. Він зустрічається, щонайменше, у 5 % дорослого населення, у 30 % осіб старше 60 років, а також у 0,5–2,6 % немовлят і дітей. У дитячому віці його часто важко клінічно відрізнити від інших дистрофій нігтів, крім того, багато хто помилково вважає, що оніхомікоз не виникає в дитинстві [7]. Значна частина хворих, які звертаються в медичні заклади з приводу оніхомікозів, раніше проходили лікування мікозу стоп або оніхомікозу. Близько 30 % хворих мали іншого хворого в своїй родині. Невдале лікування і рецидиви після системної терапії підривають упевненість пацієнта щодо можливості одужання [1].

Оніхомікози можуть бути викликані як дерматофітами, так і іншими пліснявими та дріжджовими грибами. Безумовними лідерами вважаються дерматофіти (понад 80 %), однак ураження нігтів, викликані грибами *Candida spp.*, зустрічаються у 5–10 % хворих і можуть становити до 40 % випадків оніхомікозу на руках. Плісняві гриби, такі як *Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scytalidium spp.* та деякі інші, можуть викликати близько 10–15 % оніхомікозів. Неоднорідність етіології оніхомікозів допомагає пояснити випадки неефективності низки протигрибових засобів, спрямованих винятково або переважно проти дерматофітів.

На жаль, у практиці дерматологів дослідження на патогенні гриби зазвичай закінчується мікро-

скопією препарату, і справжня етіологічна структура оніхомікозу при цьому не завжди уточнюється. Це може пояснювати одну з головних причин неефективності багатьох протигрибових засобів, які часто призначаються без необхідності, формуючи, таким чином, у майбутньому резистентність до протигрибового препарату [1].

Адже ураження нігтів може бути частиною деяких синдромів і проявом багатьох захворювань внутрішніх органів. Зміни нігтьових пластин у більшості випадків не є специфічними для певних захворювань, й абсолютно однакові оніходистрофії зустрічаються при різних захворюваннях грибової і негрибової етіології.

Оніхолізіс — порушення зв'язку нігтьової пластини з нігтьовим ложем (рис. 1). Відокремлення нігтьової пластини від ложа розпочинається з вільного дистального краю і поступово прогресує у напрямку до проксимального краю. У більшості випадків частина нігтя, що відокремилася від ложа, становить не більше половини площі всієї нігтьової пластини, порівняно рідко відокремлюється весь ніготь. Відокремлена частина нігтьової пластини зазвичай зберігає нормальну структуру, гладеньку поверхню, але може змінювати забарвлення. Розрізняють травматичний оніхолізіс (механічний, фізичний); оніхолізіс при шкірних захворюваннях (псоріаз, екзема, atopічний дерматит, хвороба Девержі); оніхолізіс при системних захворюваннях (хвороби серцево-судинної, нервової або травної систем); оніхолізіс при ендокринних

порушеннях (гіпотиреоз, порушення обміну речовин); оніхолізіс при грибкових і бактеріальних інфекціях (руброфітія, епідермофітія, кандидоз, піодермія) [12].

Онїхорексис — розщеплення нігтьової пластини в поздовжньому напрямку (рис. 2). На дні борозни нігтя, особливо глибокої, навіть при травмах легко утворюється тріщина. Спочатку борозна розщеплюється на вільному краї нігтя, потім тріщина збільшується в довжину, у напрямку до матриксу нігтя. Залежно від характеру захворювання, що лежить в основі дистрофії нігтів, онїхорексис частіше виникає на пальцях рук, рідше — на окремих пальцях ніг. Онїхорексис зустрічається при таких шкірних захворюваннях, як екзема, псоріаз, червоний плоский лишай. До розвитку онїхорексису також може призводити постійний контакт із розчинами лугів, слабкими кислотами та іншими активними хімічними речовинами, які висушують нігтьову пластину. Як і інші онїходистрофії, онїхорексис часто спостерігається у хворих з грибковою етіологією ураження нігтів [25].

Онїхошизіс — дистрофія нігтів у вигляді їх розщеплення в поперечному напрямку, паралельно вільному краю нігтя (рис. 3). При цьому ніготь росте нормально до вільного краю, після чого починає розщеплюватися (2–3 шари і більше), обламається або продовжує рости у вигляді 2–3 дуже тонких пластинок, що лежать одна на одній. Найчастіше вражаються нігті 2-го, 3-го і 4-го пальців рук. Якщо нігті коротко обрізати, вони набувають нормального вигляду, але вільний край, що відростає, знову розшаровується. У патогенезі онїхошизісу основна роль належить частій травмі. Цей вид онїходистрофії виникає переважно в жінок, які часто застосовують різні шелаки, гель-лаки, лужні мила і синтетичні миючі засоби [24].

Серединна каналоподібна дистрофія нігтів характеризується глибокою каналоподібною борозною шириною 4–5 мм у центральній частині, що бере початок біля кореня нігтя, поступово просувається до вільного краю і розділяє його на дві рівні частини (рис. 4). Іноді поздовжні борозни бувають більшої ширини, але менш глибокими, з пластинчастим лущенням на дні, тріщинами і розщепленням на вільному краї нігтьової пластини; зустрічається локалізація борозни на бічних частинах нігтьової пластини. Найчастіше вражаються нігтьові пластинки перших пальців рук, рідше — решти пальців. У розвитку даного варіанта онїходистрофії відіграють роль різноманітні травматичні пошкодження ділянки матриксу і нігтьового ложа, епонїхіуму і гіпонїхіуму, й іноді грибкова інфекція [14].

Трахіоніхія — онїходистрофія, при якій нігтьова пластина стає тьмяною, шорсткуватою, може вкриватися дрібними тонкими лусочками, і на ній може бути відсутня луночка (рис. 5). Трахіоніхія часто спостерігається у хворих екземою, а також у жінок, які часто застосовують різні шелаки, гель-лаки [10].

Онїхауксис — гіпертрофія нігтя, що супроводжується втратою прозорості і потемнінням нігтьової пластини (рис. 6). Потовщення відбувається за рахунок накопичення піднігтьових рогових мас, а частково за рахунок потовщення самої нігтьової пластинки. Поверхня нігтя стає нерівною, колір — сірим, темно-сірим, бурим, майже чорним, залежно від характеру захворювання або пошкодження, що лежать в основі розвитку гіпертрофії нігтя. Зустрічається при псоріазі, екземі, грибкових захворюваннях нігтьового ложа і нігтьових валиків, при обмороженні, опіках, деяких ендокринопатіях, порушенні кровообігу в нижніх кінцівках [13].

Онїхогрифоз — потовщення, гіпертрофія, твердість, викривлення нігтьової пластини (рис. 7). Ніготь стає опуклим, росте спочатку вгору, потім починається ріст за межі пальця. Іноді деформований ніготь набуває форми рогу або закручується у вигляді спіралі. Поверхня нігтя зазвичай нерівна, шорсткувата, нерідко навіть горбкувата. Забарвлення нігтя брудно-жовте, буре, іноді чорне; консистенція настільки щільна, що неможливо обрізати його ножицями, що призводить до відростання довгого деформованого нігтя. У патогенезі незаперечна роль належить в основному різного роду травмам — механічним, фізичним, хімічним, біологічним. Також у хворих з онїхомікозами часто спостерігаються трихофітія, руброфітія, епідермофітія [26].

Койлоніхія характеризується утворенням блюдцеподібного заглиблення на поверхні нігтьової пластини (рис. 8). Нігтьова пластина при справжній койлоніхії зазвичай залишається гладенькою, нормальної товщини, з поступовим формуванням у центральній частині ложкоподібного або чашоподібного заглиблення. Койлоніхія, як правило, розвивається на нігтях рук, найчастіше на 2-му і 3-му пальцях, дуже рідко — на нігтях ніг. Найчастіше вражаються кілька нігтьових пластинок, але іноді в патологічний процес залучаються всі нігті. Койлоніхія може бути сімейною, спадковою. Описано випадки виникнення койлоніхії у хворих з анемією, тиреотоксикозом, гіпотиреозом, Аддісоною хворобою, синдромом Кушинга, склеродермією, черевним тифом, дизентерією та ін. У низці випадків койлоніхія формується при онїхомікозах [23].



Рис. 1. Оніхолізіс



Рис. 2. Оніхорексис



Рис. 3. Оніхошизіс



Рис. 4. Серединна каналоподібна дистрофія нігтів



Рис. 5. Трахіоніхія



Рис. 6. Оніхауксис



Рис. 7. Оніхогрифоз



Рис. 8. Койлоніхія



Рис. 9. Наперсткоподібна поколеність нігтя



Рис. 10. Лейконіхія



Рис. 11. Принцип проникнення лікувального лаку для нігтів

Наперсткоподібна поколеність нігтя клінічно характеризується появою на поверхні нігтьової пластини дрібних, точкових ямок, що за розміром відповідають заглибинам на наперстку (рис. 9). Ця дистрофія зустрічається при багатьох шкірних захворюваннях, а особливо часто при псоріазі. Також може спостерігатися при

гніздовій алопеції, ексфолювативному дерматиті, червоному плоскому лишайі, екземі, туберкульозі легень, ревматизмі, сифілісі, оніхомікозах [11].

Лейконіхія — один з поширених типів дистрофічних розладів і зміни пігментації нігтів, головним чином на руках (рис. 10). У товщі нігтьової пластинки наявні ділянки білого ко-

льору, різної величини і форми, але загальна структура і конфігурація нігтя залишаються нормальними. Часткова і тотальна лейконіхія можуть бути наслідком повторних локальних травм у ділянці нігтьової фаланги пальця, зокрема професійних, зустрічаються в осіб, які страждають звичкою гризти нігті; перенесених гарячково-інфекційних загальних, системних захворювань (кір, скарлатина, дизентерія, тиф, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, подагра, нефрит, туберкульоз); у осіб з порушенням кровообігу в кінцівках та при деяких клінічних варіантах оніхомікозів, зокрема поверхневому білому оніхомікозі [6].

Перед вибором терапії оніхомікозу необхідно враховувати кілька факторів: вид патогену, підтип оніхомікозу, залучення матриці, кількість уражених нігтів, місце (пальці рук або пальці ніг), товщина нігтьової пластини та співіснування інших мікозів з різним розташуванням. Лікування не повинно розпочинатися до мікологічного підтвердження інфекції. Метою терапії є знищення збудника (підтверджене негативною культурою та прямим мікроскопічним дослідженням) і регресія симптомів, тобто відновлення нормального вигляду нігтів.

Існує чимало медикаментозних засобів для терапії оніхомікозів, але на практиці лікування оніхомікозу супроводжується великими труднощами, зумовленими помилками як з боку лікаря, так і пацієнта. Варіанти терапії оніхомікозів на сьогодні обмежуються призначенням системних, місцевих протигрибкових препаратів, комбінованого системного та місцевого лікування в поєднанні з видаленням нігтьових пластин або їх уражених частин [1].

Для лікування оніхомікозу застосовують лікарські засоби, що відрізняються за хімічним складом, механізмом дії, фармакокінетикою, спектром антифунгальної активності. Загальною властивістю для них є специфічна дія на патогенні гриби. Цю групу представляють азоли (ітраконазол, флуконазол, кетоконазол), аліламіни (тербінафін, нафтифін), гризеофульвін, аморолфін, циклопірокс. Для лікування оніхомікозу застосовують препарати системної дії, які належать до групи азолів: ітраконазол, флуконазол, а також до групи аліламінів — тербінафін. Гризеофульвін для лікування оніхомікозів сьогодні не призначають через низьку ефективність і високий ризик розвитку небажаних явищ. Для місцевої терапії при оніхомікозах використовують лаки і розчини, які містять аморолфін, циклопірокс, тіконазол, ефінаконазол [2].

Поява високоефективних і малотоксичних антимікотичних препаратів значно полегшила

лікування грибкових захворювань шкіри і її придатків. Однак результати застосування антимікотиків часто виявляються недостатньо задовільними. Контрольовані клінічні випробування показали, що ефективність застосування системних антимікотиків після закінчення лікування становить від 40 до 80 %, а через 5 років — від 14 до 50 %. Також у результаті клінічних випробувань, проведених у країнах Європи, було встановлено, що ефективність лікування оніхомікозу можна підвищити в середньому на 15 % при одночасному застосуванні антимікотиків системної дії і антифунгального лаку, що містить аморолфін [3].

Для місцевого застосування, окрім лаків, призначені такі дозовані форми, як гелі, пасти, розчини. Але найбільш прийнятним засобом є лак для нігтів. Пасти, гелі, розчини недостатньо ефективні через те, що розтікаються, і це призводить до нерівномірного вивільнення лікарського засобу, на відміну від лаку, який утворює тонку водостійку плівку, яка діє як лікарське депо, що дає змогу контролювати вивільнення діючої речовини протягом більш тривалого періоду часу. Крім того, при використанні гелю або розчину на уражену ділянку накладається пов'язка. Це незручно і значно обмежує пацієнта у виконанні своїх щоденних справ. Тому лак для нігтів є найбільш оптимальною лікарською формою для доставляння діючої протигрибкової речовини до інфікованого нігтя. Протигрибкові лаки складаються з різних хімічних сполук: полімерів, пластифікаторів, розчинників та протигрибкової діючої речовини.

Полімери — основа будь-якого лакового покриття. До них належать нітроцелюлоза, етилцелюлоза, полімери метакрилату — традиційні складові сучасних лаків, що утворюють міцну блискучу плівку, яка називається лаковим покриттям. Розчинники виконують роль носіїв усіх інгредієнтів лаку. Лакові покриття тверднуть за допомогою випаровування розчинників, які входять до їх складу. Також їх склад визначає здатність лаку добре наноситися на нігті. Комбінація кількох видів розчинників забезпечує оптимальний час висихання лаку на нігтях. Розчинниками в лаках є ефіри, такі як етилацетат і бутилацетат [22].

Перший лак для лікування мікозів нігтів, до складу якого входив протигрибковий компонент, а плівкоутворюючим полімером була нітроцелюлоза, мав назву Sulbentine. Цей лак для нігтів не набув значного поширення через погану біодоступність діючої речовини в нігтьовій пластині, тож ним можна було лікувати тільки м'які мікози нігтів. Подальші дослідження призвели

до появи більш ефективних продуктів, а саме лаку з вмістом діючої протигрибкової речовини аморолфін. Перші клінічні дослідження щодо ефективності лаку з аморолфіном розпочалися ще у 1983 р., а сам лак вийшов на фармацевтичний ринок у 1992 р. Лак рекомендували наносити 1–2 рази на тиждень на уражені нігті протягом 6 міс для нігтів рук або 9–12 міс для нігтів ніг. Було виявлено, що аморолфін досягає фунгіцидної концентрації в нігтьовій пластині і тому визнаний ефективним у лікуванні оніхомікозу. Лак мав добру переносність, іноді з мінімальними несприятливими ефектами, які включали легке подразнення у місці застосування [18].

При нанесенні лаку на нігтьову пластину відбувається випаровування розчинника. При цьому концентрація аморолфіну зростає з 5 до 25 %. Плівка на поверхні нігтьової пластини забезпечує більш тривалий контакт активної речовини, покращує гідратацію нігтя та дифузію агента через уражену поверхню. Лаковані неактивні речовини (транспортні засоби) підтримують належну концентрацію активної речовини на поверхні нігтя. Фармакокінетичні властивості дозволяють добре проникати крізь ніготь до нігтьового ложа, поглинання активної речовини в кровообігу дуже низьке. Аморолфін можна виявляти в нігті приблизно 2 тиж. Плівка, яка залишилася після випаровування розчинника, працює як депо препарату. З цього депо активна діюча речовина вивільняється і проникає крізь ніготь протягом певного періоду часу. Створюється високий дифузний градієнт для проникнення лікарського засобу в нігтьову пластину. Утворення плівки на нігтьовій пластині також викликає зменшення втрати води з поверхні нігтя. Гідратація покращує розмір пор у нігтях, впливаючи на їх проникність. Гідратовані нігті виявилися більш проникними та еластичними [15] (рис. 11).

Аморолфін належить до морфолінової групи синтетичних протигрибкових препаратів. Виявляє фунгістатичну та фунгіцидну дію, що зумовлена зміною клітинної мембрани шляхом порушення біосинтезу стеринів. Аморолфін інгібує два різних ферменти, що беруть участь у біосинтезі ергостерол-дельта14-редуктази та дельта7-дельта8-ізомерази. Аморолфін має широкий спектр дії. Високоактивний як щодо найбільш поширених, так і рідкісних збудників грибкових уражень нігтів, зокрема дерматофітів: *Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton spp.*; дріжджових грибів: *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.* (*Pityrosporum spp.*); пліснявих грибів: *Alternaria spp.*, *Scopulariopsis spp.*, *Hendersonula spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Mucorales spp.*; грибів роду *Dematiaceae*: *Clado-*

psorium spp., *Fonsecaea spp.*, *Wangiella spp.*; диморфних грибів: *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix spp.*

Протягом перших 24 год після нанесення розчину аморолфін проникає в нігтьову пластину і далі в нігтьове ложе. Ефективна концентрація аморолфіну зберігається в пошкодженій нігтьовій пластині протягом 7–10 днів уже після першої аплікації. Аморолфін зберігається в нігтях протягом 14 днів після завершення лікування. Було показано, що лак для нігтів з аморолфіном ефективний приблизно в 50 % випадків дистально-латерального оніхомікозу пальців рук і ніг. Аналогічні результати були отримані і в багатьох інших дослідженнях, які підтвердили велику ефективність аморолфіну 5 %. Було також доведено, що нанесення препарату 1 раз на тиждень настільки ж ефективно, як і двічі на тиждень. Встановлено, що аморолфін також ефективний у профілактичному лікуванні рецидивів оніхомікозу [2, 22]. Із зараженого нігтя грибок через шкарпетки і взуття може поширюватися на здорові нігті та шкіру стоп, унаслідок чого вони можуть бути інфіковані. Створюючи захисну полімерну плівку, лак перешкоджає поширенню грибка на здорову частину нігтя [4, 21, 22]. Лак створює водонерозчинне полімерне покриття, яке залишається на поверхні нігтя незалежно від активності людини: зберігається під час купання, не змивається під час прийняття душу, не заважає під час повсякденної роботи [16, 17].

Лак з аморолфіном володіє протигрибковою активністю щодо найбільш відомого збудника оніхомікозу — дерматофітів. М. Schaller та співавт. (2009) вивчали мінімальну інгібуючу і фунгіцидну концентрацію аморолфіну і для порівняння — також біфоназолу і циклопіроксаміну. Аморолфін показав найбільш ефективну фунгістатичну і фунгіцидну активність *in vitro* проти семи клінічних ізолятів грибка *Trichophyton rubrum*, потім у спадаючому порядку — циклопіроксаміну і біфоназолу. Мінімальна фунгіцидна концентрація нігтів (Nail-MFC) визначалася на моделі оніхомікозу. Аморолфін і циклопіроксаміні мали Nail-MFC у діапазоні 2–32 мкг/мл і 16–32 мкг/мл відповідно. Навпаки, біфоназол не зміг знищити *T. rubrum* у цій моделі. Статистичний аналіз результатів показує значну різницю між двома групами з аморолфіном і циклопіроксоламіном ($p < 0,001$). Для аморолфіну середня концентрація складала 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. Індивідуальна чутливість шести із семи штамів *T. rubrum* була вищою для аморолфіну [19].

Лак для нігтів з аморолфіном ефективний також при лікуванні недерматофітних оніхомікозів, резистентних до терапії. Зокрема, у 2016 р. було опубліковано дослідження, що демонструвало ефективність та результати лікування лаком з аморолфіном при оніхомікозі, спричиненому *N. Dimidiatum*, порівняно з препаратами, що містили сечовину. Це було ретроспективне дослідження пацієнтів, яким діагностовано оніхомікоз з виявленням збудника *N. Dimidiatum* у дерматологічній клініці в період з квітня 2010 р. по серпень 2014 р. Серед 53 амбулаторних пацієнтів з оніхомікозом, спричиненим *N. Dimidiatum*, 28 (52,8 %) використовували лак для нігтів з аморолфіном, а інші 26 (47,2 %) — звичайні креми із сечовиною під оклюзію. При порівнянні між аморолфіном і топічним препаратом сечовини мікологічна частота одужання достовірно більше виявлялася в групі аморолфіну (89,3 проти 32 %; $p < 0,0001$). Більше того, 50 % клінічне поліпшення і повний ступінь одужання аморолфінової групи були значно вищі, ніж у групі сечовини (85,7 проти 48 %, $p = 0,003$, і 50 проти 20 %, $p = 0,023$ відповідно). Середній час мікологічного лікування і повного одужання в групі аморолфіну був значно коротшим, ніж у групі сечовини ($p = 0,001$ і $p = 0,013$ відповідно). Це дослідження підтвердило, що лак для нігтів з аморолфіном забезпечив ефективність у лікуванні оніхомікозу, спричиненого *N. dimidiatum*, як новий режим монотерапії, який перевершував місцевий крем із сечовиною в усіх аспектах [5].

М. Schaller та співавт. (2017) досліджували результати лікування пацієнтів (лікування, прихильність і задоволеність) з дистально-латеральним оніхомікозом при застосуванні лаку з 5 % аморолфіном та лаку з 8 % циклопіроксом, які наносились 1 раз на тиждень (група А), чи мазі з 40 % сечовиною та 1 % крему біфоназолу 1 раз на день у комбінованому режимі (група Б). Суб'єкти групи А отримували аморолфін і циклопірокс на протилежних ногах протягом 12 тиж. Суб'єкти групи Б отримували аморолфін і сечовину/біфоназол на протилежних ногах протягом 6–7 тиж. Оцінювання проводилось за такими критеріями: дотримання інструкції із застосування, переваги щодо лікування та опитувальник. Результати дослідження у групі А: більше суб'єктів, прихильних до аморолфіну (85 %), ніж до циклопіроксу (60 %). Дослідження групи Б: більше суб'єктів, які дотримуються лікувального режиму аморолфіном (81,8 %), ніж комбінацією сечовина/біфоназол (59,1 %). Наприкінці дослідження 85,7 % пацієнтів надали перевагу аморолфіну проти 14,3 % пацієнтів, що отримували сечовину/біфоназол. Менше суб'єктів відчували ло-

кальні побічні ефекти з аморолфіном (4,5 %) порівняно із сечовиною (27,3 %) і біфоназолом (15 %). Отже, в результаті дослідження автори наголошують, що використання лаку для нігтів з 5 % аморолфіном — це простий і зручний спосіб лікування, який може призвести до поліпшення прихильності пацієнта, а отже, підвищення ефективності лікування оніхомікозу [20].

Противіриковий лак з аморолфіном рекомендований при комплексній терапії оніхомікозів. Адже, згідно з даними метааналізу, комбінована обробка лаком 5 % аморолфіну і використання системних противірикових препаратів може призвести до збільшення відсотка повного одужання при оніхомікозах. У дослідженні [8] оцінювали ефективність і безпечність лаку для нігтів з аморолфіном 5 % у поєднанні із системними противіриковими засобами при лікуванні оніхомікозу. У висновку зазначається, що експериментальна комбінована група була більш ефективною, ніж монотерапія системними противіриковими засобами, такими як ітраконазол і тербінафін [8].

Активно використовується противіриковий лак з аморолфіном для профілактики оніхомікозів. У дослідженні [22] продемонстровано ефективність лаку для нігтів з аморолфіном для профілактики оніхомікозу протягом 3 років. Ефективність та безпечність групи, що отримувала лак з аморолфіном (один раз на 2 тиж), порівнювали з ефективністю групи без лікування в 36-місячному (3 роки), одноцентровому, рандомізованому, відкритому дослідженні. Пацієнти, що брали участь у дослідженні, повинні були бути виліковані від підтвердженого оніхомікозу із залученням матриксу після початкового лікування або лаком з аморолфіном + оральним тербінафіном, або оральним тербінафіном в одному з попередніх досліджень. Профілактику оніхомікозу оцінювали за глобальною частотою рецидивів підтвердженого оніхомікозу, клінічного рецидиву і мікологічного рецидиву. До дослідження було включено 52 пацієнтів (по 26 у кожній групі). Протягом усього дослідження рецидиви відбувалися швидше в групі, в якій нічого не застосовували, порівняно з групою, що отримувала лак з аморолфіном. Статистично значимі відмінності спостерігалися на 12-му місяці (аморолфін — 8,3 %; група, в якій нічого не застосовували, — 31,8 %; $p = 0,047$). Аморолфін був безпечним і добре переносився під час дослідження, не виявляв побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням [22].

У 2017 р. ПАТ «Київмедпрепарат», що входить до Корпорації «Артеріум», вивів на ринок України лікарський засіб — лак для нігтів лікувальний «Амодерм Нео» із аморолфіном, 5 % в якості діючої речовини.

Аморолфін, який входить до складу лаку для нігтів «Амодерм Нео», має широкий спектр дії. Високоактивний щодо як найбільш поширених, так і рідкісних збудників грибкових уражень нігтів: дерматофітів: *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*; дріжджових грибів: *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.* (*Pityrosporum spp.*); цвілевих грибів: *Alternaria spp.*, *Scopulariopsis spp.*, *Hendersonula spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Mucorales spp.*; грибів роду *Dematiaceae*: *Cladopsorium spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Wangiella spp.*; диморфних грибів: *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix spp.*

Протягом перших 24 год після нанесення лак «Амодерм Нео» проникає в нігтьову пластину і далі в нігтьове ложе. Ефективна концентрація аморолфіну зберігається в пошкодженій нігтьовій пластині протягом 7–10 діб уже після першої аплікації. Системна абсорбція незначна: концентрація аморолфіну в плазмі крові знаходиться нижче межі чутливості методів визначення (менше 0,5 нг/мл).

Лак для нігтів лікувальний «Амодерм Нео» можна використовувати не тільки для лікування неускладнених дистальних і латеральних оніхомікозів, викликаних дерматоміцетами, дріжджовими і цвілевими грибами, обмежених двома нігтями або без ураження нігтьової основи, але і для профілактики грибкових уражень нігтів. Лак «Амодерм Нео» зручний в 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 загоїться уражені ділянки. Частота і тривалість лікування залежать в основному від інтенсивності та локалізації інфекції. Зазвичай лікування триває 6 міс (для нігтів на пальцях рук) та від 9 до 12 міс (для нігтів на пальцях ніг). Повторення лікування рекомендується з інтервалами приблизно в 3 міс. У разі наявності також дерматофітії стопи необхідно лікуватися відповідним протигрибковим кремом.

Перед першим нанесенням лікарського засобу «Амодерм Нео» дуже важливо, щоб уражені ділянки нігтя (зокрема поверхня нігтя) 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 слід знову відшліфувати, після чого ніготь очистити спиртовим розчином. Одним зі шпательів, які входять у комплект, необхідно нанести лак на всю поверхню ураженого нігтя. Після нанесення необхідно дати лаку висохнути протягом 3–5 хв.

Висновки

Ураження нігтів може бути частиною деяких синдромів і виявом багатьох захворювань внутрішніх органів. Зміни нігтьових пластин у більшості випадків не є специфічними для певних захворювань, і абсолютно однакові оніходистрофії зустрічаються при різних захворюваннях грибкової і негрибкової етіології.

Золотим стандартом діагностики оніхомікозу залишається бактеріологічне дослідження, яке дає змогу визначити справжню етіологічну структуру захворювання нігтів.

Для місцевого лікування оніхомікозу можуть використовуватися такі лікарські форми, як лаки, гелі, пасти, розчини. Але найбільш прийнятним засобом доставки є лак для нігтів. Пасти, гелі, розчини мають здатність розтікатися, що призводить до нерівномірного вивільнення лікарського засобу, на відміну від лаку, який утворює тонку водостійку плівку, яка діє як лікарське депо, що дозволяє контролювати вивільнення діючої речовини протягом більш тривалого часу.

Протигрибковий лак з аморолфіном володіє широкою протигрибковою активністю, мінімальним спектром побічних ефектів, рекомендований для топічного лікування дерматофітних і недерматофітних оніхомікозів, комплексної терапії оніхомікозів та їх профілактики.

Список літератури

1. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю. и др. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей.— М.: Нац. акад. микол., 2013.— 40 с.
2. 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.— P. 937–958.
3. Baran R., Feuillade M., Datry A. et al. A randomized trial of amorolfine 5 % solution nail lacquer combined with oral compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycosis affecting the matrix region // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 142.— P. 1177–1183.
4. Baran R., Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2005.— Vol. 19 (1).— P. 21–29.
5. Bunyaratavej S., Leeyaphan C., Rujitharanawong C. et al. Efficacy of 5 % amorolfine nail lacquer in Neoscytalidium dimidiatum onychomycosis // J. Dermatol. Treat.— 2016.— Vol. 27 (4).— P. 359–363. doi: 10.3109/09546634.2015.1109029. Epub. 2015 Nov 11.
6. Canavan T., Tosti A., Mallory H. et al. An Idiopathic Leukonychia Totalis and Leukonychia Partialis Case Report and Review of the Literature // Skin Appendage Disord.— 2015.— Vol. 1 (1).— P. 38–42.
7. Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Pediatric Onychomycosis: The Emerging Role of Topical Therapy // J. Drugs. Dermatol.— 2017.— Vol. 16 (2).— P. 105–109.
8. Feng X., Xiong X., Ran Y. Efficacy and tolerability of amorolfine 5 % nail lacquer in combination with systemic

- antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review // *Dermatol. Ther.*— 2017.— Vol. 30 (3). doi: 10.1111/dth.12457. Epub 2017 Jan 18.
9. Ghannoum M., Sevin K., Sarkany M. Amorolfine 5 % Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay // *Dermatol. Ther. (Heidelb).*— 2016.— Vol. 6 (1).— P. 69–75. doi: 10.1007/s13555-016-0093-x. Epub 2016 Feb 1.
 10. Haber J.S., Chairatchaneeboon M., Rubina A.I. Trachyonychia: Review and Update on Clinical Aspects, Histology, and Therapy // *Skin Appendage Disord.*— 2017.— Vol. 2 (3–4).— P. 109–115.
 11. Holzberg M. Common nail disorders // *Dermatol. Clin.*— 2006.— Vol. 24 (3).— P. 349–354.
 12. Jadhav V.M., Mahajan P.M., Mhaske C.B. Nail pitting and onycholysis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2009.— Vol. 75 (6).— P. 631–633. doi: 10.4103/0378-6323.57740.
 13. Lina Abdullah. French Common nail changes and disorders in older people Diagnosis and management // *Can. Fam. Physician.*— 2011.— Vol. 57 (2).— P. 173–181.
 14. Nail Rahulkrishna Kota, Abhishek Pilani, Pragya Ashok Nair. Median Nail Dystrophy Involving the Thumb // *Indian J. Dermatol.*— 2016.— Vol. 61 (1).— P. 120. doi: 10.4103/0019-5154.174092.
 15. Nida Akhtar, Hemlata Sharma, Kamla Pathak Onychomycosis: Potential of Nail Lacquers in Transungual Delivery of Antifungals Hindawi // Publishing Corporation Scientifica. 2016. Article ID 1387936. doi.org/10.1155/2016/1387936.
 16. Pittrof F., Gerhards J., Erni W., Klecak G. Loceryl nail lacquer – realization of a new galenical approach to onychomycosis therapy // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1992.— Vol. 17 (Suppl. 1).— P. 26–28.
 17. Polak A., Zuag M. Handbook of Experimental Pharmacology // *Chemotherapy of Fungal Diseases.*— 1990.— Vol. 96.— P. 504–521.
 18. Pradnya Palekar Shanbhaga, Urvi Janib New Horizons. Drug delivery through nails: Present and future // *Translational Med.*— 2017.— Vol. 3.— P. 252–263.
 19. 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.
 20. 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. Epub 2017 Sep 19.
 21. Sidou F. A randomized comparison of nail surface remanence of three nail lacquers, containing amorolfine 5 %, ciclopirox 8 % or tioconazole 28 %, in healthy volunteers // *Int. J. Tissue React.*— 2004.— Vol. 26 (1–2).— P. 17–24.
 22. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.T. et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2010.— Vol. 24.— P. 910–915.
 23. Walker J., Baran R., Vélez N., Jellinek N. Koilonychia: an update on pathophysiology, differential diagnosis and clinical relevance // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2016.— Vol. 30 (11).— P. 1985–1991. doi: 10.1111/jdv.13610.
 24. Weistenhöfer W., Uter W., Drexler H. Protection during production: Problems due to prevention? Nail and skin condition after prolonged wearing of occlusive gloves // *J. Toxicol. Environ. Health A.*— 2017.— Vol. 80 (7–8).— P. 396–404. doi: 10.1080/10937404.2017.1304741. Epub. 2017 Jul 11.
 25. Wöllina U., Nenoff P., Haroske G., Haenssle H.A. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders // *Dtsch Arztebl. Int.*— 2016.— Vol. 13 (29–30).— P. 509–518.
 26. Xiang-chun Han, Li-qiang Zheng, Tie-gang Zheng. Onychogryphosis in tuberous sclerosis complex: an unusual feature // *An. Bras. Dermatol.*— 2016.— Vol. 91 (5 Suppl. 1).— P. 116–118.

М.Р. Анфилова

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Терапія онихомікозів: проблемні питання і практичні рекомендації

В статті розглянуті зміни ногтевих пластин при різних захворюваннях грибової та негрибової етіології. Показана цільовість та особливості використання такої лікарської форми як лікувальний лак, наведені переваги та показана ефективність протигрибкового компонента лікувального лака — молекули аморолфіну.

Ключові слова: онихомікоз, ониходистрофія, онихолізіс, онихорексіс, онихошізіс, середня каналоподібна дистрофія ногтей, трахіоніхія, оніхауксіс, оніхогрифоз, койлоніхія, наперсткоподібна поколеність ногтя, лейконіхія, зміни ногтевих пластин, топическа терапія, протигрибковий лак, аморолфін.

M.R. Anfilova

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Therapy of onychomycosis: problematic issues and practical guidelines

Changes in nail plates for various diseases of fungal and non-fungal etiology are considered in the article. The expediency and specifics of using therapeutic varnish as a form of medication are shown, the advantages and effectiveness of the antifungal component — amorolfine molecule — of the therapeutic varnish are presented.

Key words: onychomycosis, onychodystrophy, onycholysis, onychorrhexis, onychoschisis, medial canal nail dystrophy, trachionychia, onihauksis, onihogripoz, tapestry nail generation, leukonichia, nail plate changes, topical therapy, antifungal varnish, amorolfine. □

Дані про автора:

Анфілова Марина Родіонівна, к. мед. н., доц. кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, президент Української академії дерматології та венерології
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: m_anfilova@ukr.net