

Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века

Ю.В. Сергеев, Н.В. Савченко, А.Ю. Сергеев

Национальная академия микологии, Москва

Treating onychomycosis topically in the second decade of new millenium

Y. V. Sergeev, N.V. Savchenko, A. Y. Sergeev

All-Russian National Academy of Mycology, Moscow

Аннотация

В ближайшем будущем в России могут появиться новые наружные антимикотики, адаптированные для лечения ногтей. Их внедрение не снимет с повестки дня проблему поздней обращаемости и невысокой комплаентности пациентов, во многом препятствующую эффективному лечению онихомикозов. Избирательный подход к лечению на основе предварительной клинической оценки онихомикоза обеспечивает эффективное и безопасное лечение противогрибковыми средствами, уже доступными отечественным дерматологам. Российские и зарубежные исследования подтверждают высокую эффективность терапии онихомикоза наружной формой – 1% раствором нафтифина.

Ключевые слова

Онихомикоз, наружная терапия, патогенез, анатомия ногтя, дерматоскопия, лечение, нафтифин

Совершенствование диагностики и лечения онихомикоза остается одной из центральных тем современной дерматологии. Поражая не менее 5% взрослого населения России, онихомикоз характеризуется продолжающимся ростом заболеваемости, обуславливая массовое производство противогрибковых средств [1]. В то время как российскими учеными в 2002-2008 гг. разработаны передовые методы диагностики и профилактики онихомикоза, терапия заболевания почти 20 лет проводится теми же препаратами и методами лечения [2]. В отношении их эффективности и тактики использования ряд вопросов остается от-

Summary

Advent of novel topical modalities for onychomycosis treatment may once again meet with late admissions and low compliance of the patients, yet impeding clinical efficacy of established antifungal treatments. Being consistent proponents of selective treatment decisions based on clinical evaluation and stratification of severity in onychomycosis, we advise the dermatological community to adhere to clinical solutions, supported by substantial evidence. Among such, administration of 1% naftifine in topical or combination regimen appears safe and effective in moderate-to-severe onychomycosis.

Keywords

Onychomycosis, topical treatment, pathogenesis, nail anatomy, dermatoscopy, naftifine

крытым, вызывая оживленные дискуссии. В настоящей работе мы попытаемся рассмотреть эффективность и заглянуть в ближайшее будущее местной терапии онихомикозов.

Реальность эффективного лечения онихомикоза

Молекулы большинства современных противогрибковых средств, ныне используемых как в системной, так и в местной терапии онихомикозов, были синтезированы не позднее 80-х гг. прошлого века [3]. Ожидания и надежды, связанные с их внедрением в практику дерматологов в 1990-х гг. в новом тысячелетии сменились более

осторожным и взвешенным подходом, а иногда – и скептическим отношением врачей [4].

В наибольшей степени это затронуло стандартные схемы системной терапии минимальной продолжительности (2–3 месяца), за которые предполагалось излечить большинство случаев онихомикоза. В крупных сравнительных исследованиях середины-конца 1990-х гг. была показана предельная эффективность системной монотерапии, достигающая 75–80%. При этом процент рецидивов вскоре после лечения составлял, как правило, не менее 15% [5]. Независимый мета-анализ наружной монотерапии онихомикоза с использованием специфической формы – лаков для ногтей – так и не был проведен, оставляя общее мнение о том, что в ряде случаев местная монотерапия доступными антимикотиками неэффективна.

Мы по-прежнему убеждены в том, что сегодня средний анамнез онихомикоза в 10–20 лет, сопровождаясь выраженной тяжестью и распространенностью поражения [6], заставляет хотя бы задуматься об избирательном подходе к пациентам, а в лучшем случае – стратифицировать тактику ведения по классам тяжести заболевания, для чего была предложена система КИОТОС [7]. Это мнение подтверждается данными более 20 отечественных и зарубежных исследований, показавших эффективность дифференциальной терапии онихомикоза доступными формами современных антимикотиков на основе КИОТОС [5, 8, 9, 10].

Однако ряд зарубежных исследователей и производителей избрали другой путь, ориентируясь не на особенности заболевания и пациента, а на свойства противогрибковых препаратов. К 2012 г. наметились ближайшие терапевтические перспективы данного пути.

Новые противогрибковые соединения

В поиске новых соединений с противогрибковой активностью исследователи обратились к соединениям бора (бензоксаборолы), с перспективным фунгистатическим механизмом подавления лейцил-трансфер РНК синтетазы эукариот (LeuRS). В клинических испытаниях 5% раствор соединения AN2690 (Anacor, США) предполагается назначать ежедневно в течение 12 мес. [11].

Общие закономерности развития фармакологии, предсказывающие появление молекул, родственных уже используемым, в терапии системных микозов ознаменовалось внедрением новых азольных соединений, во-

риконазола и позаконазола, вслед широко применяемым итраконазолу и флуконазолу. Высокая стоимость лечения данными препаратами сдерживает их внедрение в терапию поверхностных микозов.

Тем не менее, для онихомикоза проводятся клинические испытания с 10% раствором люликоназола (Topica pharmaceuticals, США) и молекулой IDP-108 (Dow/Valeant, США). В испытаниях препараты назначались ежедневно в течение 9 и 12 мес. [12]

Преимущества от внедрения новых молекул могут быть реализованы, если сами соединения покажут более высокую противогрибковую активность, демонстрируя при этом приемлемую безопасность при доставке активных концентраций в ноготь.

Разработка перспективных лекарственных форм

Другим способом, теоретически позволяющим повысить эффективность местной терапии, в том числе и существующими молекулами антимикотиков, является разработка таких лекарственных форм, которые создадут и поддержат более высокие концентрации противогрибковых соединений в целевых участках ногтя.

Очевидный способ – простое повышение концентрации антимикотиков, например тербинафина гидрохлорида в геле или лаке для ногтей до 4 и даже 10%, а эконазола – до 18% [13, 14, 15]. Исследователи предлагают использовать такие препараты в течение 12 мес. ежедневно.

Другими способами являются добавление веществ-пенетрантов типа SEPA (2-п-нонил-1,3-диоксолан), например, в составе лака для ногтей Esonail (Macrochem, США) и использование тербинафина и миконазола в форме наноэмульсии по механизму латеральной диффузии. Также изучались препараты на основе «трансферсом» с тербинафином (TDT-067, Celtic Pharma, США), и микроимпланты – инъекции тербинафина в полиэтиленгликоле в ногтевой валик (3 раза в месяц, Talima Therapeutics, Япония) [12, 15, 16, 17]. Срок использования препаратов в данных исследованиях составлял 12 мес. Рассматриваются перспективы ионтофореза и ультразвукового транспорта антимикотиков в ноготь [18, 19, 20].

Возможности комбинированной терапии

Достаточно простым решением проблемы эффективности как системной, так и местной терапии онихомикозов представлялось их со-

вмещение в режимах комбинированной терапии – например, тербинафина или итраконазола вместе с любым противогрибковым лаком для ногтей. Разные авторы указывали на то, что данное сочетание должно оказаться более эффективным, чем системная монотерапия и тем более местная монотерапия [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Такое обоснование комбинированной терапии нельзя принимать безоговорочно.

Предположение о том, что системные антимикотики сами по себе или недостаточно эффективны и безопасны, или имеют ограниченный спектр действия, или сопровождаются частыми рецидивами после лечения, не имеет под собой достаточных оснований. Малую эффективность системной монотерапии в целом можно допустить только тогда, когда не учитывается выраженность клинических проявлений онихомикоза.

В числе показаний к комбинированной терапии долгое время называли так называемые «сложные случаи» онихомикоза: «дерматофитому», выраженный онихолизис и гиперкератоз, латеральный онихомикоз и вовлечение матрикса. Однако весьма многие случаи современного онихомикоза являются заведомо «сложными» в силу их многолетнего течения. До половины современных пациентов приходит к врачу уже с более или менее выраженным гиперкератозом [26]. Это затрудняет распределение в ноготь и системных, и местных антимикотиков [27, 28]. Единственным выходом из подобного положения является такая комбинированная терапия, где непременным условием является удаление пораженной ногтевой пластины и гиперкератотических масс. Современные методики аппаратной обработки ногтей и кератолитические средства позволяют безболезненно и быстро решить эту проблему [29].

Пределы совершенствования терапии онихомикозов

Пределом совершенствования любого метода противогрибковой терапии при онихомикозе является концентрация антимикотика, создаваемая в какой-либо целевой части ногтя. Такая концентрация задается исходным содержанием препарата в лекарственной форме, ограничиваясь терапевтической шириной препарата (безопасностью при системной абсорбции), и убывает в зависимости от расстояния между точкой аппликации и расположением колонии гриба в ногте, а также сопротивления преодолеваемых роговых структур. Концентра-

ция антимикотика может оказаться фунгистатической или фунгицидной, в последнем случае обеспечивается полная гибель грибковой колонии. Фунгистатическое действие должно поддерживаться до тех пор, пока естественный рост ногтя не вытеснит грибковую колонию в дистальном направлении.

Для нас представляется очевидным, что реальное фунгицидное действие при онихомикозе на современном этапе не может быть обеспечено. В противном случае гибель всех грибковых клеток без риска их реактивации и рецидива обеспечивала бы кратковременные курсы терапии. Однако как используемые, так и все исследуемые и перспективные методы терапии онихомикозов рассчитаны на многомесячные схемы использования, упирающиеся в средний срок полного отрастания ногтевых пластин. Это доказано в векторной концепции патогенеза онихомикозов [30].

С этих позиций нам представляется закономерным то, что все разрабатываемые средства терапии онихомикозов встретятся с теми же трудностями, которые ограничивают общую эффективность ряда существующих методов лечения. При наличии гиперкератоза и значительном поражении ногтевой пластины и ногтевого ложа доставка антимикотиков к грибковым мишеням будет менее эффективной, а проблемы комплаентности скажутся при терапии долго отрастающих ногтей.

Чтобы найти решение этой проблемы, обратимся вновь к строению ногтя и клиническим особенностям онихомикоза.

Ноготь как субстрат и ниша для развития патогенных грибов

Ни ростковая зона (матрикс) ногтя, ни ногтевое ложе, ни, за редкими исключениями, пластина ногтя не являются оптимальной средой обитания для грибов, даже для дерматофитов, синтезирующих специфические ферменты – кератиназы.

Ногтевая пластина - прочная ткань, особенно в дорсальной ее части, содержащей трудно перерабатываемый кератин и наименьшее количество питательных веществ.

Ложе и матрикс ногтя более податливы, богаты питательными веществами и защищены в большей степени близко расположенной сетью кровеносных сосудов. Защитные факторы, содержащиеся в крови, сдерживают рост грибов и препятствуют их распространению за пределы роговых структур ногтя [31].

Местом, лучше удовлетворяющим требованиям к среде обитания грибов, является область сочленения ногтевой пластины и ложа. Здесь сходятся более мягкий вентральный слой ногтевой пластины и верхние слои ногтевого ложа, наиболее удаленные от сосудистой сети. Пространство между сочленением ложа и пластины служит для размещения грибковой колонии, поэтому, в большинстве случаев, мы имеем дело с подногтевой формой онихомикоза, при которой основные патогенетические события происходят не в пластине, а под ней. Область между ногтевой пластиной и ложем является наиболее доступной локализацией для грибов также и потому, что ее достижение возможно с наименьшими усилиями и в самые короткие сроки. Существуют два основных пути ее достижения, соответственно которым выделяют две клинических формы онихомикоза – дистально-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую.

Внедрению грибов в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур. Поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, является травма ногтя и окружающих его образований. Под травмой подразумевается и травматический онихолизис с повреждением области гипонихия, и разрушение кожицы ногтя-эпонихия, и повреждения боковых валиков. Чаще всего к онихомикозу ведет не одномоментное сильное повреждение, а многочисленные последовательные микротравмы, например при ношении тесной обуви, деформации стопы, синдроме диабетической стопы. Окклюзия и мацерация окружающей ноготь кожи также приводят к воспалению и повреждению барьеров гипонихия, кожицы ногтя и боковых валиков [31].

Концепция каналов и новое в диагностике онихомикозов

При онихомикозе грибковая инвазия идет быстрее в местах наименьшего сопротивления ногтя: в щелях, бороздках, на стыке слоев ногтевой пластины и ложа. Зарубежные и некоторые отечественные авторы в последнее время обращают внимание на эту особенность, называя продольно расположенные пути инфекции «туннелями». Мы в монографии «Онихомикозы» (1998) и ранее использовали термин «каналы». На наш взгляд, эти про-

водники инфекции не являются какими-либо особенными образованиями, присущими онихомикозу, а образуются постоянно в силу естественной ориентации роста ногтя при его травматизации, частичном онихолизисе, или в запустевших полостях, остающихся после геморагий в ногтевом ложе [31, 32].

Прогрессирование наиболее распространенной дистальной формы онихомикоза – это не непрерывный монотонный процесс, а скорее последовательность периодов, приводящих к быстрому продвижению гриба в проксимальном направлении. Такие периоды могут отмечаться после травм ногтей. Наличие проводников – трещин и «каналов» в ногте определяет возможность быстрого изменения скорости вовлечения ногтя в течение коротких отрезков времени.

Зарубежные авторы описывают близкие патогенетические варианты как *yellow spike onychomycosis* (желтый шиповатый онихомикоз), часто встречающийся как клиническое проявление рецидива после лечения. Подобные явления могут отражать наличие проводника инфекции в ногте, однако наличие таких проводников долгое время не было доказано [33, 34].

Для изучения этих явлений нами впервые был использован метод цифровой компьютерной видеодерматоскопии. Использование данной системы позволило быстро, под увеличением в 80 раз, получать изображение пораженных ногтей в разных плоскостях, в том числе – фронтально со стороны свободного края ногтя и зоны гипонихия. У больных онихомикозом с выраженными явлениями гиперкератоза были получены фотографии фронтальной стороны пораженного ногтя с видимым просветом крупных полостей (рис. 1). Таким образом, удалось впервые получить наглядное свидетельство существования полостей под ногтевой пластиной на клиническом материале без необходимости выполнять биопсию ногтя. Нами также представлены доказательства существования крупных полостей в гиперкератотических массах под ногтевой пластиной, а также ее расслоение, дающее основу для дальнейшего развития колонии возбудителя.

Опираясь на полученные данные о преимущественном распространении грибковой инфекции в подногтевых пространствах (результаты онихолизиса) и специальных структурах ногтевой пластины (каналы) при

подногтевом гиперкератозе, впоследствии мы обосновали новый подход к местной терапии онихомикозов.

Патогенетическая концепция наружной терапии

Подходы к местной терапии долгое время сводились к применению лекарственных форм антимикотиков, наносимых на поверхность ногтевой пластины. Предполагалось, что из этих форм, в частности – из лаков для ногтей – антимикотики интенсивно проникают в ноготь с его поверхности, проходят через всю толщу пластины и достигают тех глубоких структур ногтя, где имеется мицелий гриба. Однако активным веществам в данном случае приходится преодолевать самый прочный «барьер» ногтевой пластины. Видеодерматоскопия помогла нам понять, что стартуя с поверхности, трудно достичь того места, где разворачивается основной патологический процесс, тем более – при выраженном гиперкератозе. Кроме того, пленка лака может заполнить фронтальные подногтевые пространства, близкие к области гипонихия, что как бы «замуровывает» каналы в их дистальной части. Использование мазей с антимикотиками и различных местных средств на масляной основе достигает того же незначительного результата. В 2004 г. мы предположили, что:

Во-первых, более рациональным путем доставки местных противогрибковых средств будет их применение с фронтально-дистальной части пораженного ногтя, где разворачивается основной и наиболее частый патологический процесс в ногте. Область применения традиционных наружных противогрибковых форм при этом сводится к белой поверхностной форме онихомикоза;

Во-вторых, крайней важным является выбор лекарственной формы. Наш практический опыт и экспериментальные данные показали, что наиболее оптимальными здесь будут водно-спиртовые растворы [5, 32]. Именно они могут свободно проникать в подногтевые пространства с явлениями онихолизиса или в каналы в гиперкератотических структурах ногтевой пластины.

В новой патогенетической концепции наружной терапии, базирующейся на этих предположениях, Ю.В. Сергеев предложил использовать измененную при онихомикозе продольную структуру ногтя и «каналы» для проведения антимикотика в область расположения

грибковых колоний. Для обоснования данной схемы был проведен ряд исследований.

Исследование с раствором нафтифина

В классическом исследовании с 1% раствором нафтифина, меченного бриллиантовой зеленью, под контролем видеодерматоскопии было показано, что раствор быстро проникал в подногтевые зоны онихолизиса с формированием своеобразных «озер», которые были видны под ногтевой пластиной. В ряде случаев можно было наблюдать и распространение раствора по каналам в виде своеобразных линейных структур, также просвечивающих сквозь плотные слои ногтевой пластины. У больных, которым 1% раствор нафтифина наносили на предварительно смоченные обычной водой и начавшие высыхать стопы и ногти, эффект проникновения раствора в подногтевые структуры заметно усиливался. При осмотре с использованием видеодерматоскопа были видны дистально-фронтальные части ногтей с каналами разрыхленного кератина, пропитанного подкрашенным раствором «экзодерил» (рис. 4).

После удаления пораженных частей ногтя отмечались явления онихолизиса, просматривающиеся как зоны типа зеленоватых «озер». Как видно на рис. 5, пораженные части ногтевого ложа пропитаны меченым раствором нафтифина в виде слабого зеленоватого фона, а имеющиеся каналы и борозды ногтевого ложа выделялись более интенсивной окраской. Последнее указывает на более интенсивное проникновение по данным структурам ногтя (рис. 5).

Проведенное исследование убедило нас в справедливости гипотезы преимущественного продвижения грибковой инфекции по каналам и в пространствах под ногтевой пластиной. Данная концепция послужила основой нового терапевтического подхода к местной терапии онихомикозов, а именно – применения водно-спиртовых форм противогрибковых средств (1% раствора нафтифина гидрохлорида «экзодерил»), наносимых с фронтально-дистальной части ногтевой пластины [35]. Подход позволяет лекарственному средству легко проникать вслед за продвижением патологического процесса, вызываемого патогенным грибом, и аккумулировать высокие концентрации лекарства непосредственно в зоне скопления гриба, нередко формирующего подногтевую мицетому (так называемая «дерматофитома» [36, 37]).



Рисунок 1. Видеоскопическая картина дистальной формы ониомикоза



Рисунок 2. «Каналы», видимые после частичного удаления ногтевой пластины



Рисунок 3. Распространение ониомикоза по «каналам»



Рисунок 4. Начало эксперимента. Видеоскопическая картина края ногтя (ногтевая пластина у дистального края)



Рисунок 5. Поступление раствора нафтифина в ногти (метка бриллиантовой зеленью)



Рисунок 6. Раствор нафтифина под ногтевой пластиной у того же больного через 2 недели

Сравнительная эффективность наружных антимикотиков

Выбор нафтифина для изучения эффективности местной и комбинированной терапии онихомикозов объясняется рядом причин. Среднего множества антимикотиков, зарегистрированных в РФ и доступных на момент проведения исследования, выбор специализированных наружных лекарственных форм, пригодных для лечения онихомикоза, ограничивается одним единственным раствором для ногтей («экзодерил», Сандоз) – содержащим нафтифин, и двумя наименованиями лаков. При этом к 2004 г. мета-анализ, обобщающий эффективность различных препаратов при онихомикозе, был проведен и опубликован только по системной терапии тербинафином и итраконазолом [38], а сравнительная эффективность наружных средств не подвергалась серьезной критической оценке.

Данный анализ был опубликован в 2007 г. F. Crawford и S. Hollis. Обобщив данные 8 международных исследований, внушающих доверие выборками пациентов (n=962), критериями их отбора и регистрации результатов, авторы пришли к общему выводу о том, что антимикотики-аллиламины, представителями которых является нафтифин, проявили более высокую клиническую эффективность по сравнению с имидазолами. Достоверные отличия были продемонстрированы для нафтифина как по сравнению 5 препаратами сравнения, так и по степени различий нафтифина и препаратов сравнения с эффективностью плацебо [39]. Тем самым, с позиций доказательной медицины, в терапии дерматомикозов и онихомикозов нафтифин является одним из наиболее эффективных препаратов, по крайней мере, до тех пор, пока не будет проведен новый мета-анализ.

Проблема рецидивов и реинфекций

Внедрение новых антимикотиков позволяет повысить эффективность лечения и за счет этого – снизить рецидивы. Данные по отдаленным результатам эффективности и частоте рецидивов начали накапливаться только спустя несколько лет после того, как были проведены крупные сравнительные исследования середины 1990-х гг., одна-

ко разночтения в оценке рецидивов и реинфекции сохраняются до настоящего времени [5].

Проведенное нами исследование показало, что возобновление симптомов онихомикоза обычно происходит вскоре после окончания лечения и представляет собой рецидив, следствие неполноценной терапии. Таким образом, прежние дискуссии о якобы неясной границе между рецидивом и реинфекцией после лечения онихомикоза утратили свою актуальность. Это свидетельствует в пользу необходимости противорецидивного «долечивания» онихомикоза наружными препаратами как разновидностью комбинированной терапии, для чего можно также использовать раствор нафтифина.

Источник реинфекции зачастую находится в ближайшем окружении больного, в его семье. Охват этой категории пациентов, зачастую скрывающихся от диагностики и лечения, является одной из важнейших задач борьбы с онихомикозом.

Выводы

Недостаточно высокая эффективность усредненных стандартных схем системной и местной терапии онихомикозов может ожидать не только для существующих, но и для перспективных средств и методов. Она может быть преодолена внедрением дифференцированных подходов к диагностике и лечению онихомикоза с выделением классов заболевания, основанных на клинических характеристиках поражения и особенностей пациента.

В условиях поздней обращаемости пациентов, преобладания распространенных и тяжелых поражений ногтей с гиперкератозом на первый план выходит комбинированная терапия, учитывающая особенности строения ногтя. Применение водно-спиртовых растворов типа «экзодерил» с фронтально-дистальной части ногтя представляется новым подходом к наружной терапии онихомикозов. Крупные сравнительные исследования показали эффективность препарата, что является основанием для его широкого использования как в местной монотерапии, так и в комбинированной терапии онихомикозов в ближайшие годы.

Литература

1. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы. Кремлевская медицина, 2010; 3: 18-23

2. Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Савченко Н.В., Сергеев Ю.В. Дерматофития в России: перспективы новых методов лечения. Врач, 2009; 8: 38-41.

3. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех», 2004. - 200 с.
4. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 1:72-77
5. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Ларионова В. Н., Каменных П. В. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 1: 102-6.
6. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Вахлаков А. Н., Седова Т. Н., Дудник В. С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2002; 3: 31-5.
7. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М. 1999. 44 С.
8. Hu Y, Yang LJ, Wei L, Dai XY, Hua HK, Qi J, Sun H, Zheng Y. Study on the compliance and safety of the oral antifungal agents for the treatment of onychomycosis. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2005; 26(12):988-91.
9. Sumikawa M, Egawa T, Honda I, Yamamoto Y, Sumikawa Y, Kubota M. Effects of foot care intervention including nail drilling combined with topical antifungal application in diabetic patients with onychomycosis. J. Dermatol. 2007;34(7):456-64.
10. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index). Skin Therapy Lett. 2002;7 Suppl 1:6-7.
11. Barak O, Loo DS. AN-2690, a novel antifungal for the topical treatment of onychomycosis. Curr Opin Investig Drugs. 2007 Aug;8(8):662-8.
12. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. Expert Opin Pharmacother. 2012 Jun;13(8):1131-42.
13. Shivakumar HN, Vaka SR, Madhav NV, Chandra H, Murthy SN. Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of onychomycosis. J Pharm Sci. 2010 Oct;99(10):4267-76.
14. Ghannoum MA, Long L, Pfister WR. Determination of the efficacy of terbinafine hydrochloride nail solution in the topical treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. Mycoses. 2009 Jan;52(1):35-43. Epub 2008 May 21.
15. Hui X, Chan TC, Barbadillo S, Lee C, Maibach HI, Wester RC. Enhanced econazole penetration into human nail by 2-nonyl-1,3-dioxolane. J Pharm Sci. 2003 Jan;92(1):142-8.
16. Ghannoum M, Isham N, Herbert J, Henry W, Yurdakul S. Activity of TDT 067 (terbinafine in Transfersome) against agents of onychomycosis, as determined by minimum inhibitory and fungicidal concentrations. J Clin Microbiol. 2011 May;49(5):1716-20.
17. Dominicus R, Weidner C, Tate H, Kroon HA. Open-label study of the efficacy and safety of topical treatment with TDT 067 (terbinafine in Transfersome®) in patients with onychomycosis. Br J Dermatol. 2012 Jun; 166 (6): 1360-2
18. Delgado-Charro MB. Iontophoretic drug delivery across the nail. Expert Opin Drug Deliv. 2012 Jan;9(1):91-103.
19. Shivakumar HN, Juluri A, Desai BG, Murthy SN. Ungual and Transungual drug delivery. Drug Dev Ind Pharm. 2012 Aug;38(8):901-11. Epub 2011 Dec 10.
20. Abadi D, Zderic V. Ultrasound-mediated nail drug delivery system. J Ultrasound Med. 2011 Dec;30(12):1723-30.
21. Evans E. G. The rationale for combination therapy. Br J Dermatol 2001; 145 Suppl 60:9-13.
22. Hay R. J. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. Br J Dermatol 2001; 145 Suppl 60:3-8.
23. Olafsson J. H., Sigurgeirsson B., Baran R. Combination therapy for onychomycosis. Br J Dermatol 2003; 149 Suppl 65:15-8.
24. Gupta A. K., Ryder J. E. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. Dermatol Clin 2003; 21 (3):499-505, vii.
25. Gupta A. K., Baran R., Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16 (6):579-86.
26. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? Успехи медицинской микологии. М.: 2002. Т. 2: 154-5.
27. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Национальная академия микологии – Медицина для всех. 2001. 164 с.
28. Сергеев А. Ю. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 2: 88-96.
29. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. (под редакцией Сергеева Ю.В.) М. 2003: 32 с.
30. Новая концепция патогенеза онихомикозов. Вестник дерматологии и венерологии, 2001.-N 5.-С.8-11
31. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех – Национальная академия микологии.– 2001.– 164 с.
32. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар. 1998. 150 С
33. Evans, EG. The rationale for combination therapy. Br J Dermatol 2001; 145 Suppl 60:9-13.
34. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine // Rev Contemp. Pharmacother.– 1997.– № 8.– С. 289–297.
35. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Сергеев В.Ю. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2007; 3:9-16
36. Burkhart CN, Burkhart CG, Gupta AK. Dermatophytoma: Recalcitrance to treatment because of existence of fungal biofilm. J Am Acad Dermatol 2002; 47 (4):629-31.
37. Roberts DT, Evans EG. Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. Br J Dermatol 1998; 138 (1):189-90.
38. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3):537-44.
39. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst. Rev. 2007 Jul 18;(3):CD001434.