

- 6.Пасечников В.Д., Чуков С.З., Правдина И.А. и др. Гистологический и микробиологический контроль эффективности метода «тройной терапии» хронического геликобактерного гастрита //Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - Т.8, N4. - С.28-31.
- 7.Пасечников В.Д., Чуков С.З., Правдина И.А. Использование Вестерн блотанализа в диагностике H. pylori-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны //Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2000. -Т. 10, N2.-С.63-65.
- 8.Atherton J.C., Peek R.M., Tham K.T. et al. Quantitate culture of Helicobacter pylori in gastric antrum: association of bacterial density with duodenal ulcer status and infection with CagA positive bacterial strains, and negative association with serum IgG levels //Am. J. Gastroenterol. - 1994.-Vol.89. - P.I 322.
- 9.Atherton J.C., Cao P., Peek R.M.J. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific VacA types with cytotoxin production and peptic ulceration // J. Biol. Chem. -1995. -Vol.270. - P. 17771-17777.
- 10.Dixon M.F. Genta R., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis //Am. J. Surg. Pathology. - 1996. - Vol.20,N10. -P.1161-1181.
- 11.Figura N. Helicobacter pylori exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection //Aliment. Pharmacol. Ther. - 1996. - Vol. 10, Suppl.1. - 79-96.
- 12.Ganga-Zandzou P.S., Michaud L., Vincent P. et al.. Natural outcome of Helicobacter pylori infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. //Pediatrics. - 1999. -Vol.104. - P.216-221.
- 13.Lamouliatte H., Cayla R., Daskalopoulos G. Upper digestive tract endoscopy and rapid diagnosis of Helicobacter pylori infection //Helicobacter pylori: Techniques for clinical diagnosis and basic research /Ed. by Lee A, Megraud F. - Philadelphia:Saunders, 1996. - P.1-16.
- 14.Maaroos H.I., Vorobjova T., Sipponen P. et al. An 18-year follow-up stude of chronic gastritis and Helicobacter pylori association of CagA positivity with developmen of atrophy and activity of gastritis // Scand. J. . Gastroenterol. - 1999. - Vol.34.- P.864-869.
- 15.Miehlke S., Go M.F., Graham D.Y. et al. Serologic detection of Helicobacter pylori infection with cagA-positive strains in duodenal ulcer, gastric cancer, and asymptomatic gastritis // J. Gastroenterol. - 1998. - Vol.33, Suppl.1 0. - P.18-21.
- 16.Plebani M., Guariso G., Fogar P., et al. Effect of cagA status on the sensitivity of enzyme immunoassay in diagnosing Helicobacter pylori-infected children //Helicobacter. - 1999.-Vol.4, N4. - P.226-232
- 17.Purk S.M., Hong S.I., Jung H.Y. et al. Antigenic diversity and serotypes of Helicobacter pylori associated with peptic ulcer diseases // X EHPSG International Workshop: Abstracts-On-Disk, 1997.
- 18.Rokkas T., Ladas S., Liatsoset C. et al. Relationship of helicobacter pylori CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis // Gut. - 1998. -V. 43.- Suppi. 2. - P.17.
- 19.Rudi J., Rudy A., Maiwald M. et al. Direct determination of Helicobacter pylori vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases //Am. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol.94, N6. -P.1525-1531.

УДК 615.596-002.892-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И РЕЦИДИВЫ

А. Ю. Сергеев, О. Л. Иванов, Ю. В. Сергеев, В. Н. Ларионова, П. В. Каменных
Медицинский центр УД Президента Российской Федерации, Москва

Исследована и сопоставлена клиническая эффективность орунгала, ламизила, нитрофурала. Выявлено превосходство пульс-терапии «орунгалом», как дающий наименьший

процент рецидивов в целом и при использовании стандартной 3-пульсовой схемы. Рецидивы при использовании «орунгала» отмечались в 2-3 раза реже, чем при назначении других схем.

Ключевые слова: онихомикозы, терапия, орунгал.

THE EFFICIENCY OF SYSTEMIC ONYKHOMYCOSIS THERAPY: DELAYED RESULTS AND RELAPSES

A.Yu. Sergeyev, O.L. Ivanov, Yu.V. Sergeyev, V.N. Larionova, P.V. Kamennykh
RF President Medical Center, Moscow

The advantages of orungal pulse-therapy which provides minimal relapse frequency were shown. Cases of relapses were 3 times rare after orungal treatment in comparison with another therapy schemes.

Key words: onychomycosis therapy, orungal.

Системная терапия онихомикозов является наиболее эффективным способом их лечения. Фармакокинетические свойства современных пероральных антимикотиков позволяют создавать эффективные противогрибковые концентрации во всех пораженных отделах ногтя. Кроме того, современные методики применения этих препаратов делают лечение более быстрым, безопасным в плане побочных эффектов и приемлемым для пациента [1, 4-7, 10-12].

Однако, несмотря на то, что эффективность и преимущества системной монотерапии как подхода к лечению онихомикозов не вызывают сомнений, вокруг отдельных противогрибковых средств и схем их назначения не затихает напряженная дискуссия. Основным вопросом, решение которого вызывает столько споров, является эффективность системной монотерапии при использовании двух наиболее распространенных препаратов - тербинафина («ламинил») и итраконазола («орунгал»). В исследованиях, проводившихся с целью изучения или сравнения их эффективности, были получены противоречивые результаты, несмотря на использование одних и тех же препаратов, схем их применения и методов оценки результатов [2].

Отдаленные результаты и рецидивы после системной терапии

Отдаленным результатам эффективности системной монотерапии онихомикозов до настоящего времени уделялось мало внимания. До тех пор, пока в практике дерматологов не появились современные системные антимикотики, рецидивы после лечения онихомикозов были довольно распространенной проблемой. Внедрение новых средств позволило 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. (табл. 1) [10-12, 16-21]. До этого средняя частота рецидивов считалась равной около 10 %. Тем не менее, истинная картина частоты рецидивов и возобновления симптомов онихомикоза остается не ясной и сейчас.

По результатам исследований отдаленных результатов лечения онихомикозов стоп с помощью стандартной схемы тербинафина, приведенных в табл. 1, средняя частота рецидивов составила 18 ± 8 % при средней продолжительности периода наблюдения в $2,4 \pm 0,9$ лет.

Таблица 1

Отдаленные результаты и рецидивы после системной терапии онихомикозов по данным иностранных авторов

Автор, год, ссылка	Период наблюдения, лет	Процент рецидивов (стандартная схема)
--------------------	------------------------	---------------------------------------

		Тербинафин (укороченная)	Итраконазол (пульс-терапия)
Brautigam et al., 1998	3,1	23 % (6/26)	не исследовали
DeCuyper et al., 1996	2,0	5 % (1/18)	не исследовали
De Doncker et al., 1999	(мета-анализ)	не исследовали	10,4 %
Drake et al., 1995 (no [17])	2,0	11 %	не исследовали
Gupta, 1999	(мета-анализ)	15%	21 %
Tosti et al., 1996	2,0	17% (2/12)	не исследовали
Torok et al., 1998	4,0	28 % (4/14)	не исследовали
Villarset Jones, 1992	1,0	18 % (из 600)	не исследовали
Watson et al., 1998	2,8	27 % (21/77)	не исследовали

Данных по отдаленным результатам эффективности лечения по схеме пульс-терапии итраконазолом меньше. Это отчасти обусловлено тем, что в сравнительных исследованиях чаще использовалась не пульсовая схема. Тем не менее, средние значения в мета-анализах [15] составляют 10-21 %, а их среднее - 15,7 %, т.е. почти соответствуют таковым для схемы с тербинафином.

Анализ отдаленных результатов во многом осложняется тем, что часть зарубежных авторов имеет особую трактовку термина «рецидив». Ряд исследований содержит данные не о собственно рецидивах, т.е. возобновлении симптомов после излечения, а о сохраняющемся отсутствии излеченности в течении длительного периода наблюдения, или о сумме этого показателя с собственно рецидивами. Данное обстоятельство следует учитывать при оценке работ с необычно высокими процентами рецидивов.

Нам представляется очевидным, что возможные расхождения в исследованиях отдаленных результатов обусловлены теми же факторами, что и при обычных сравнительных исследованиях. Иными словами, оценка частоты рецидивов в группах с исходно различающимися клиническими характеристиками может быть ошибочной. Кроме того, более высокая частота рецидивов может быть вызвана схемой лечения, неадекватной клинической характеристике онихомикоза.

С целью дальнейшего изучения сравнительной эффективности и безопасности лечения онихомикозов нами были исследованы отдаленные результаты лечения и частота рецидивов (1997-2000 гг.) онихомикозов у больных, получивших терапию системными антимикотиками. По результатам длительного диспансерного наблюдения оценены отдаленные результаты переносимости применявшейся терапии.

Методы исследования

Настоящее исследование было проведено в 2000-2001 гг. на базе поликлиники медицинского центра УД Президента Российской Федерации. Исследование представляло ретроспективный анализ карт диспансерного наблюдения, телефонные опросы и осмотры пациентов, получавших лечение по поводу онихомикоза.

Включенные пациенты проходили лечение онихомикозов на базе микологического кабинета поликлиники в течение 1997, 1998, 1999 и первого квартала 2000 г.

В исследование вошли пациенты, получившие полноценное лечение и снятые с активного диспансерного наблюдения по излечению, подтвержденному клинико-микологическим обследованием и зафиксированным в карте активного диспансерного наблюдения.

Все наблюдавшиеся больные находились на диспансерном наблюдении, им проводилось тщательное диспансерное обследование по программе, включающей осмотр специалистов, клинико-инструментальное и лабораторное обследование (в соответствии с Методическими рекомендациями по диспансеризации контингента МЦ УД).

Диагноз онихомикоза у всех больных подтвержден микроскопическим и культуральным исследованиями. В исследовании оказались только те пациенты, у которых единственным возбудителем онихомикоза оказался *Trichophyton rubrum*.

Кроме того, всем больным с онихомикозом перед началом лечения проводилось дополнительное биохимическое исследование крови, включающее определение трансаминаз печени, билирубина, креатинина и мочевины.

Всего проанализировано 169 амбулаторных карт больных онихомикозом, вызванным *T. rubrum*. Среди больных мужчин было - 122, женщин - 47. Возраст больных составлял от 32 до 65 лет.

Больные были разделены на 3 группы, в зависимости от полученного ими системного антимикотика. Из общего числа 169 больных 67 больных получали «орунгал» в режиме пульс-терапии, а остальные больные - непрерывные схемы (60 - «ламизил» и 42 «низорал»).

Длительность лечения составляла от 2 до 6 мес., при этом длительность и объем назначаемой терапии зависел от тяжести клинических проявлений [7]. Во всех случаях лечение проводилось до полного клинико-микологического излечения, вне зависимости от рекомендуемых стандартных схем.

Оценка результатов излеченности проводилась через 1 год после окончания лечения, после чего больные снимались с активного диспансерного наблюдения микологом и осматривались 1 раз в год.

Результаты исследования

В связи с тем, что анализу была подвергнута группа излеченных больных онихомикозом, представляется целесообразным оценить эффективность лечения в зависимости от его длительности (табл. 2).

Таблица 2

Длительность (объем) проведенного лечения системными антимикотиками, потребовавшегося для излечения больных онихомикозом

Препарат	Длительность лечения, мес.					Итого излеченных
	не более 2	3	4	5	6 и более	
«ОРУНГАЛ»	1	34	14	17	1	67
«ЛАМИЗИЛ»		28	13	15	4	60
«НИЗОРАЛ»		3	9	13	17	42
ВСЕГО	1	65	36	45	22	169
%	0,59	38,4	21,3	26,6	13,0	100

Как следует из табл. 2, излечение наблюдавшихся больных с онихомикозом стандартной схемой (3 мес.) было достигнуто в 38,4%, у остальных больных для полного клинико-микологического излечения потребовалось: 4 мес. - у 21,3%, 5 мес. - у 26,6% и более 6 мес. - у 13%. Процентное соотношение излеченности в зависимости от длительности терапии представлено на рис. 1.

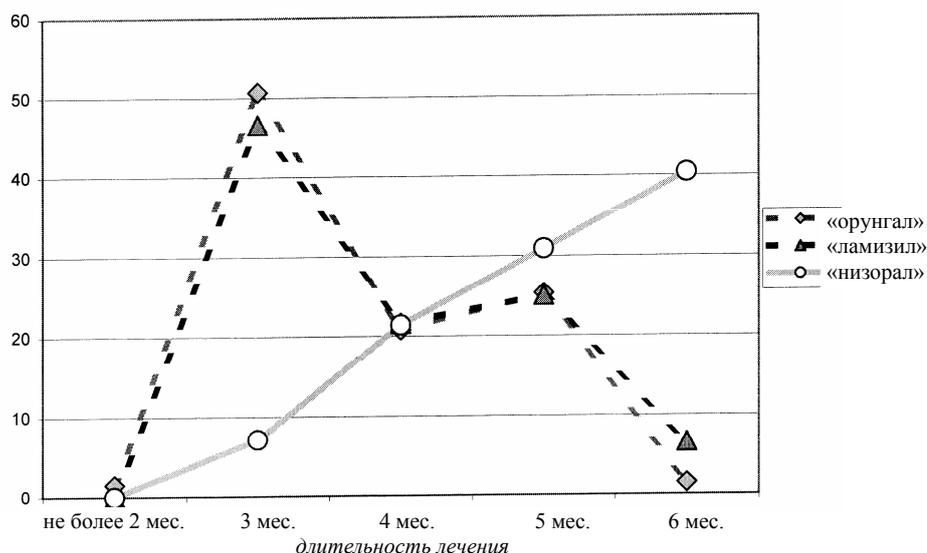


Рис. 1. Процент излеченных больных в зависимости от длительности (объема) противогрибковой терапии

Как следует из рис. 1, наибольший процент больных, потребовавших 3-месячный курс лечения, был в группе больных, принимавших «орунгал» (50,7 %), наименьший - у получавших «низорал» (7,14 %). Для больных, получавших «ламизил» он составил 46,6 %.

Наибольшее число курсов лечения (5-6 мес.) потребовали «низорал» (71,3 %), «ламизил» (31,6 %) и менее всего - «орунгал» (26,8 %).

Эффективность лечения и частота рецидивов в зависимости от длительности лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Эффективность лечения и рецидивы у излеченных больных онихомикозом

Препарат	Число излеченных	Число рецидивов / длительность лечения					Итого рецидивов	
		≤ 2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	≥ 6 мес.	абс.	%
«ОРУНГАЛ»	67	-	2	-	1	-	3	4,47 %
«ЛАМИЗИЛ»	60	-	4	1	-	-	5	8,33 %
«НИЗОРАЛ»	42	-	2	1	1	-	4	9,52 %
ВСЕГО	169	-	8	2	2	-	12	7,10 %

Данные, представленные в табл. 3, позволяют сделать заключение о том, что наибольшее число рецидивов отмечено у больных, получавших «низорал» (9,52 %), а затем - «ламизил» (8,33 %). Больные, получавшие «орунгал», отличались наименьшим процентом рецидивов (4,47 %). Число рецидивов было наибольшим у больных, получивших 3-месячный курс лечения (8), в то время, как при 4 и 5 курсах оно было одинаковым (по 2).

В связи с тем, что в лечении онихомикозов наиболее распространены и рекомендуются стандартные 3-месячные схемы пульс-терапии «орунгалом» и непрерывной терапии «ламизилом», мы проанализировали процент рецидивов при использовании этих схем. Процент рецидивов при 3-месячной пульс-терапии «орунгалом» был наименьшим, составляя 5,9 % (2/34), в то время как для «ламизила» он составил 14,2 % (4/28). Отдаленные результаты наблюдений и частота рецидивов представлена в табл. 4.

Частота рецидивов в зависимости от давности наблюдения

Препарат	Длительность наблюдения			
	1 год	2 года	3 года	4 года
«ОРУНГАЛ»	3	-	—	—
«ЛАМИЗИЛ»	3	1	1	—
«НИЗОРАЛ»	3	1	-	—
Всего рецидивов	9 (5,32 %)	2(1,18%)	1 (0,59 %)	0

Анализ частоты рецидивов в зависимости от длительности наблюдения показал, что наибольшее число рецидивов зафиксировано через 1 год после лечения (5,32 %), через 2 года наблюдения процент рецидивов составлял 1,18%, а через 3 года - 0,59 %.

Анализ переносимости лечения и побочных эффектов не показал каких-либо серьезных отсроченных реакций по завершении лечения. В результате последующего диспансерного наблюдения, включавшего и биохимическое исследование функции печени, патологических отклонений не отмечалось.

Анализ отдаленных результатов лечения больных онихомикозами показал высокую эффективность системной терапии при условии длительности лечения, адекватной тяжести процесса. Частота рецидивов во всех обследованных группах была низкой, составив в среднем 7,1 %. При этом наилучшие результаты отмечены у больных, получавших «орунгал», частота рецидивов составила 4,47 %. У больных, получавших «лаமிழил», рецидивы отмечались в 1,9 раз чаще (8,33 %), а «низорал» - в 2,1 раза (9,52 %), по сравнению с группой «орунгала».

Нами выявлена зависимость частоты рецидивов от длительности лечения. Наименьшей частотой рецидивов отличались больные, получавшие терапию большей продолжительности. При этом у больных, получавших 3-месячную системную терапию, рецидивы отмечались в 4 раза чаще, чем у больных, получавших 4-х или 5-месячную.

Большинство рецидивов отмечено у больных после 1 года наблюдения (5,32 %), после 2 года частота сократилась в 4,5 раза (1,18 %), после 3 года - еще в 2 раза (0,59 %).

Обсуждение

Приведенные результаты по частоте рецидивов несколько ниже данных иностранных авторов (см. табл. 1). Данное явление мы объясняем более дифференцированным подходом при назначении длительности лечения нашим больным. В современных работах зарубежных авторов исследуется эффективность, и в том числе - отдаленные результаты и частота рецидивов при использовании стандартных схем системной монотерапии, независимо от особенностей клинической картины и характеристик пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем, как показано выше, подобный упрощенный подход не гарантирует объективности, достоверности и воспроизводимости результатов исследования. Те же факторы, которые обуславливают значительные расхождения в оценке эффективности лечения и ее невысокие средние значения, оказывают влияние и на оценку частоты рецидивов. Вряд ли найдется практикующий дерматолог, который стал бы утверждать, что стандартная 3-месячная схема системной монотерапии адекватна всем без исключения клиническим вариантам онихомикоза, всем его локализациям и одинаково эффективна у молодых пациентов и лиц преклонного возраста. Опыт использования современных схем лечения онихомикозов, накопленный за последние 5 лет, убеждает нас в том, что многие формы онихомикоза, особенно с многолетним течением, поражением всех ногтей на стопах, развивающиеся у пожилых пациентов, требуют продления стандартной схемы [4, 6, 13]. Использование стандартных схем в этих случаях сулит неэффективное лечение, сохранение очага инфекции и высокую вероятность рецидива [3, 14, 15-18]. Включение подобных форм онихомикоза в исследования эффективности, происходящее неизбежно, но не учтенное и не изученное в большинстве рассмотренных нами исследований, и объясня-

ет, по нашему мнению, расхождение в результатах. Иными словами, чем больше таких «сложных» форм онихомикоза попадет в группу обследуемых при случайном ее формировании, тем ниже будет излеченность. В сравнительных исследованиях разное число «сложных» форм в сопоставляемых группах будет определять разницу в результатах. Проведенные нами исследования [8-9], в которых при сходной тяжести онихомикоза была зафиксирована почти одинаковая эффективность лечения, позволили еще раз убедиться в этом.

В период, охватывающий настоящее исследование, в отделении, на базе которого оно проводилось, еще не была внедрена система КИОТОС, ныне используемая в исследованиях подобного рода. В то же время принципы, на которых основана данная система, целиком или полностью учитывались с начала исследования. Продолжительность терапии была в целом адекватной тяжести течения онихомикоза, локализации и возрасту пациентов. Лечение велось с расчетом добиться излечения, продлевая стандартную схему, до полного излечения. За счет этого и были получены отдаленные результаты, лучшие, чем в зарубежных исследованиях. Средние показатели частоты рецидивов оказались в 2 раза ниже, чем в зарубежных работах.

В то же время динамика частоты рецидивов, убывающей с каждым годом, может свидетельствовать о все еще недостаточно полном по объему лечении, в ряде случаев не адекватному клиническим характеристикам. Отсутствие и уменьшение рецидивов в отдаленные сроки наблюдения не ставит вопрос о реинфекции на первый план. По результатам данного исследования представляется очевидным, что возобновление симптомов онихомикоза происходит вскоре после окончания лечения и представляет собой рецидив, следствие неполноценной терапии. Таким образом, участвовавшие в последнее время дискуссии о якобы неясной границе между рецидивом и реинфекцией после лечения онихомикоза в настоящей работе утрачивают актуальность, по крайней мере, в отношении изученного срока наблюдения. Системная терапия большой продолжительности, даже на уровне стандартных схем приводит к полной эрадикации возбудителя из кожи и ногтей, ликвидирует источник инфекции. Отросшая нормальная ногтевая пластинка препятствует проникновению гриба в ноготь.

В данной работе выявлено превосходство пульс-терапии «орунгалом», как дающий наименьший процент рецидивов в целом и при использовании стандартной 3-пульсовой схемы. Рецидивы при использовании «орунгала» отмечались в 2-3 раза реже, чем при назначении других схем. Мы связываем это с особенностями фармакокинетики «орунгала», способного надолго задерживаться в ногте после окончания терапии.

Следует отметить, что протокол предпринятого нами исследования рассматривал онихомикозы строго однородной этиологии, обусловленные только *T. rubrum*. Это было сделано в соответствии с практикой международных исследований эффективности, чтобы создать одинаковые условия для всех препаратов. Как известно, из трех изученных препаратов только «орунгал» имеет широкий спектр действия, включающий всех основных возбудителей онихомикоза - дерматофитов, разных плесневых и дрожжевых грибов. В то же время последние, по данным наиболее крупного эпидемиологического исследования «Ахиллес», обуславливают более четверти (26%) этиологии. Из современных противогрибковых средств только «орунгал» является средством выбора в лечении недерматофитных онихомикозов. Исходя из этого, можно предполагать еще более выраженное превосходство «орунгала» при сопоставлении эффективности лечения онихомикозов смешанной этиологии.

Одним из основных путей повышения эффективности лечения и снижения вероятности рецидивов является правильная оценка тяжести онихомикоза, позволяющая планировать адекватную терапию. Для этого может быть использован предложенный нами индекс КИОТОС [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О. Л., Сергеев Ю. В. Орунгал и ламизил: союзники или соперники? Росс. ж.

- кожн.вен. бол. 1998; 3: 44-47.
2. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат.- 1999.- С. 4-12.
 3. Сергеев А. Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 1: 101-110.
 4. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 2: 88-96.
 5. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы и безопасность применения современных противогрибковых средств. Росс. ж. кожн. и вен. бол. – 1998; 20-25.
 6. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар-1998-С. 40-41.
 7. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы: современные подходы к лечению. // Новый медицинский журнал. – 1997; 2: 25-28.
 8. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Ларионова В. Н., Каменных П. В. Сравнительное исследование эффективности системной терапии онихомикозов на основе индекса КИОТОС. В кн: Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: Внешторгиздат.- 1999.- С. 24^0.
 9. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: “Национальная академия микологии”.- 2000.- С. 1-22.
 10. Brautigam M., Weidinger G., Nolting S. Successful treatment of toenail mycosis with terbinafine and itraconazole gives long term benefits [letter; comment]. // BMJ (Clinical Research Ed.)- 1998-Vol. 317-№7165-P. 1084.
 11. De Cuyper P. Long-term evaluation of terbinafine 250 and 500 mg daily in a 16-week oral treatment for toenail onychomycosis [letter]. // British Journal of Dermatology.-1996-Vol. 135-№ 1-P. 156-157.
 12. De Doncker P., Gupta A. K. Itraconazole and terbinafine in perspective. From petri dish to patient. // Postgrad Med- 1999.- Vol. Spec №-№ P. 6-11.
 13. Ginter G., De Doncker P. An intermittent itraconazole 1-week dosing regimen for the treatment of toenail onychomycosis in dermatological practice. // Mycoses.- 1998.- Vol. 41.-№ 5-6-P. 235-238.
 14. Gupta A. K., Daniel P. R. Onychomycosis: strategies to reduce failure and recurrence. // Cutis-1998-Vol. 62-№4-P. 189-191.
 15. Gupta A. K., Konnikov N., Lynde P. W., Summerbell R. P., Albreski D., et al. Onychomycosis: predisposed populations and some predictors of suboptimal response to oral antifungal agents. // Eur J Dermatol- 1999- Vol. 9- № 8.- P. 633-638.
 16. Gupta A. K., Lambert J. Pharmacoeconomic analysis of the new oral antifungal agents used to treat toenail onychomycosis in the USA. // Int J Dermatol.- 1999.- Vol. 38 Suppl 2-№ P. 53-64.
 17. Hull P. R. Onychomycosis-treatment, relapse and re-infection. // Dermatology.- 1997.-Vol. 194-№ Suppl I-P. 7-9.
 18. Torok I., Simon G., Dobozy A., Farkas B., Meszaros P., et al. Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. // Mycoses.-1998- Vol. 41- № 1-2- P. 63-65.