

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МИКОЛОГИИ  
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

*МЕСТНАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ  
ТЕРАПИЯ ОНИХОМИКОЗОВ*

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МОСКВА, 2003

ББК  
УДК  
ISBN

Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. (Под редакцией Сергеева Ю. В.). М.: Национальная академия микологии. 2003. 32 С.

Под общей редакцией  
заслуженного врача Российской Федерации, академика Ю. В. Сергеева

Авторы:

Профессор Сергеев А. Ю., академик Сергеев Ю. В., Лысенко В. И., Тарасова М. О., Савченко Н. В., Кудрявцева Е. В.

Рецензент:

Руководитель городского микологического центра г. Москвы, академик МАИ,  
профессор В. М. Лещенко

Настоящее пособие посвящено методам наружной и комбинированной терапии грибковых инфекций ногтей. В работе дается анализ применяемых в настоящее время методик терапии онихомикозов. Приведены подробные рекомендации по назначению противогрибковых препаратов. Предложены методики, позволяющие повысить эффективность лечения. Разработаны алгоритмы совершенствования комбинированной терапии онихомикозов. Пособие предназначено для дерматологов, врачей общей практики, косметологов, фармацевтов, подологов, мастеров педикюра.

Издано в Российской Федерации в рамках программы и по рекомендации Ученого Совета Национальной Академии Микологии

ISBN

© Коллектив авторов, 2003  
© Национальная академия микологии, 2003

## **Введение**

Онихомикоз остается одним из наиболее распространенных заболеваний в практике современного дерматолога. В последние годы в России и за рубежом было проведено немало исследований, посвященных эпидемиологии, клиническим особенностям и факторам, имеющим значение в терапии онихомикозов. В частности, в 1997–2002 гг. были проведены международное исследование «Ахиллес» [6], многолетнее исследование эпидемиологии дерматофитии [7], проекты «Горячая линия» [9] и «Онихоиндекс» [13], вместе охватившие более 10000 обследованных больных.

Проведенные исследования показали, что онихомикозам и микозам стоп принадлежит, по крайней мере, три четверти от всех регистрируемых форм дерматофитии. Онихомикозы, как правило, регистрируются чаще, несмотря на то, что протекают совместно с микозами стоп, гладкой кожи и кистей. Представляется несомненным, что онихомикозы – наиболее стойкий резервуар дерматофитной инфекции в силу трудностей их лечения и частых рецидивов. Онихомикозы, по современным представлениям, составляют основу так называемого синдрома хронической руброфитии, когда первичное инфицирование сменяется микозом стоп, а затем онихомикозом, который в свою очередь, служит источником для инфекции, а после лечения – и реинфекции гладкой кожи, стоп и кистей.

Распространенность онихомикозов остается высокой, поражая все слои населения. Наиболее высока распространенность у пожилых лиц, неуклонно возрастая с 50-летнего возраста. Современный больной онихомикозом, как правило, имеет один, а зачастую – несколько диагнозов сопутствующей патологии. Это заставляет принимать в расчет сопутствующие заболевания при лечении дерматомикозов и тем более – онихомикозов, когда требуются длительные курсы назначения системных антимикотиков.

Значительная часть больных, обращающихся в медицинские центры по поводу онихомикозов, ранее проходили лечение микоза стоп или онихомикоза. Около 30% больных имеет другого больного в своей семье. Это указывает на нелеченного или неизлеченного больного, избегающего визита к врачу, как на основной фактор роста заболеваемости онихомикозом. Неудачное лечение и рецидивы после системной терапии подрывают уверенность пациента в возможности излечения, создают у него впечатление о напрасных усилиях и затратах на лечение, снижают актуальность онихомикоза как личной проблемы.

В современных условиях доминирования руброфитии стоп и ногтей как разновидности дерматофитии – реально эффективное лечение онихомикоза представляется необходимым условием для победы над дерматомикозами вообще. Поэтому оптимизация терапии онихомикозов должна стать одним из основных звеньев эффективной профилактики этого заболевания и дерматофитии в целом.

Существует немало средств терапии онихомикозов – заболевания, в принципе признаваемого излечимым. Однако на практике лечение онихомикоза сталкивается с большим числом трудностей, обусловленных ошибками лечения или особенностями пациента.

Цели и задачи терапии онихомикозов на современном этапе включают: достижение клинического выздоровления; микологическое излечение по результатам микроскопии; излечение сопутствующего микоза кожи стоп; отсутствие существенных побочных эффектов; исключение вероятности рецидива после лечения.

Варианты терапии онихомикозов в настоящее время сводятся к назначению системных или местных противогрибковых препаратов, иногда в сочетании с удалением ногтевых пластин или их пораженных частей. Около 10 лет назад местные и системные препараты расценивались как эффективные препараты для монотерапии онихомикозов, причем утверждалось, что для излечения достаточно лишь 2–3 мес. лечения.

Опыт лечения ониомикозов убеждает нас, что унифицированный подход к лечению ониомикоза по минимальным схемам не представляется обоснованным и едва ли подходит для лечения большинства пациентов. Частое поражение медленно растущих ногтей стоп, длительный анамнез заболевания, выраженный гиперкератоз делают неэффективным краткосрочное лечение как местными, так и системными препаратами. Внедрение дифференциальных алгоритмов диагностики и лечения ониомикоза (индекс КИОТОС) обещает повысить эффективность лечения, как показано сравнительными исследованиями [3, 4].

# **1. Принципы и методы терапии онихомикозов**

## **1.2. Виды этиотропной терапии онихомикозов**

Этиотропное лечение онихомикозов бывает или местным, когда противогрибковый препарат наносят на пораженный ноготь, или системным, когда препарат назначают внутрь. Каждый из подходов имеет свои преимущества и недостатки и свой перечень показаний и ограничений. Прежде чем приступить к описанию существующих средств местной и системной терапии и методик их применения, мы приведем главные характеристики этих средств и основания для их назначения [8].

### **Системная терапия**

Системная терапия обеспечивает проникновение препаратов в ногти через кровь. Хотя она не позволяет сразу создавать в ногте такие высокие концентрации, как при местном нанесении, поступление препарата в ногтевое ложе и в матрикс при системной терапии гарантировано. Кроме того, многие системные препараты накапливаются в матриксе ногтя в концентрациях, намного превосходящих минимальные подавляющие концентрации (МПК), и способны сохраняться там после окончания лечения.

Ограничением к применению системной терапии является риск побочных, а иногда токсических явлений, связанный с длительным, многомесячным приемом препаратов. Поэтому беременным и кормящим матерям, лицам с заболеваниями печени или лекарственной аллергией системная терапия не показана. С появлением современных противогрибковых препаратов (например, итраконазола – «орунгал») и прогрессивных методик их применения риск развития побочных и токсических эффектов значительно сократился [5].

### **Местная терапия**

Местная терапия позволяет создавать на поверхности ногтя очень высокие концентрации противогрибкового препарата. Такие концентрации, фунгицидные для большинства возбудителей онихомикоза, невозможно создать при системном назначении, поскольку это было бы сопряжено с токсическим действием на организм больного. А при местном нанесении препарат не всасывается в системный кровоток, поэтому такое лечение безопасно. Главное преимущество местной терапии – отсутствие побочных и токсических эффектов, наблюдаемых при применении системных препаратов. Второе преимущество – заведомо широкий спектр практически любого местного антимикотика вследствие того, что его концентрация превосходит концентрацию системных средств на 3–4 порядка.

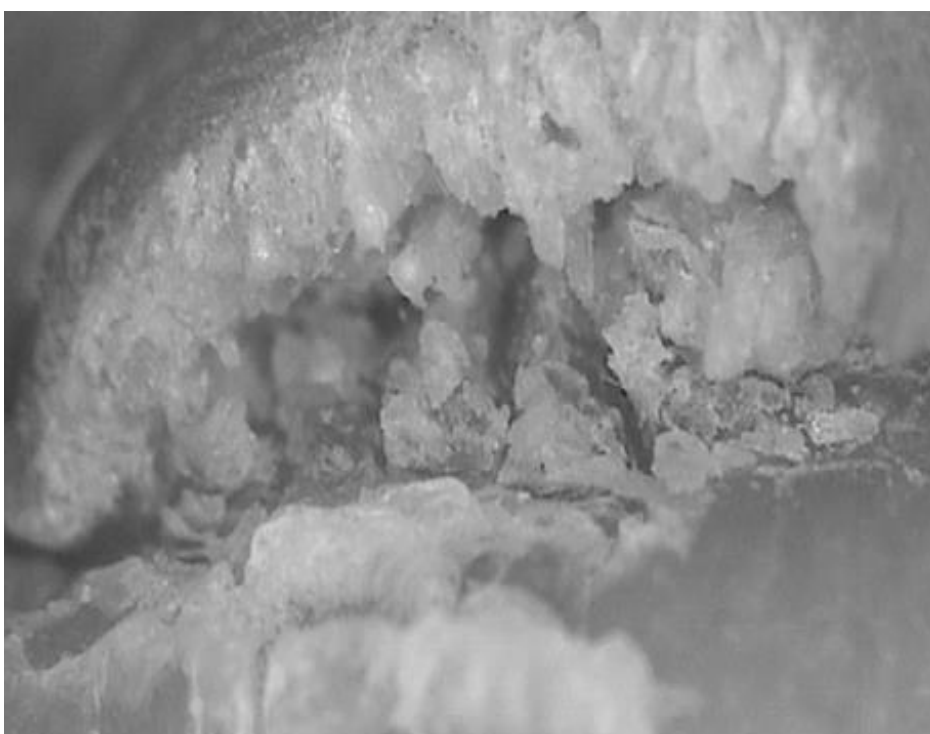
Недостатком местной терапии является то, что при нанесении препарата на поверхность ногтя он не всегда достигает возбудителя – гриба, расположенного в ногтевом ложе, и тем более в матриксе. Чтобы провести препарат к зараженному ногтевому ложу при явлениях гиперкератоза прибегают к вспомогательным средствам – кератолитикам, удалению ногтевой пластинки, чисткам ложа. Если затронут матрикс, лечение местными средствами заведомо неэффективно. Кроме того, местная терапия более трудоемка. При поражении многих или всех ногтей целесообразно назначение системных препаратов.

### **Комбинированная терапия**

О комбинированной терапии мы говорим, когда местное лечение сочетают с системным. Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным чтобы сократить дозировки и сроки назначения системного препарата, тем самым сокращая и риск побочных эффектов. Кроме того, местные препараты можно использовать для противорецидивной профилактики после лечения системным препаратом. Наконец, назначение местного препарата может расширять этиологические показания к применению системного препарата более узкого спектра действия.

### ***1.3. Клиническая оценка онихомикозов и принципы терапии***

Как показано данными мировой литературы и нашими исследованиями, при выборе и определении длительности лечения онихомикоза необходимо учитывать клиническую форму заболевания, выраженность подногтевого гиперкератоза при его дистальной форме, а также степень вовлечения ногтя, т. е. длину пораженной дистальной части ногтя от свободного края ( $1/3$ ,  $2/3$  ногтевой пластинки и тотальное поражение). Выраженный гиперкератоз препятствует как проведению местных средств к ногтевому ложу, так и поступлению системных средств через ложе в ногтевую пластинку. Важность гиперкератоза, как фактора, в значительной степени определяющего тактику лечения, неоднократно рассматривалась нами ранее. В частности, для подтверждения наличия проводника и устойчивого резервуара инфекции, т.е. полостей в кератотических массах и ногтевом ложе при выраженном гиперкератозе нами было проведено исследование у больных онихомикозом и выраженными явлениями гиперкератоза с помощью системы видеодерматоскопии «VideoScan». С помощью данного метода нами были получены фотографии при достаточно большом (до 5×) увеличении фронтальной стороны пораженного ногтя с видимым просветом крупных полостей (рис. 1.1).



**Рисунок 1.1**

**Видеодерматоскопическая картина гиперкератотических изменений при онихомикозе**

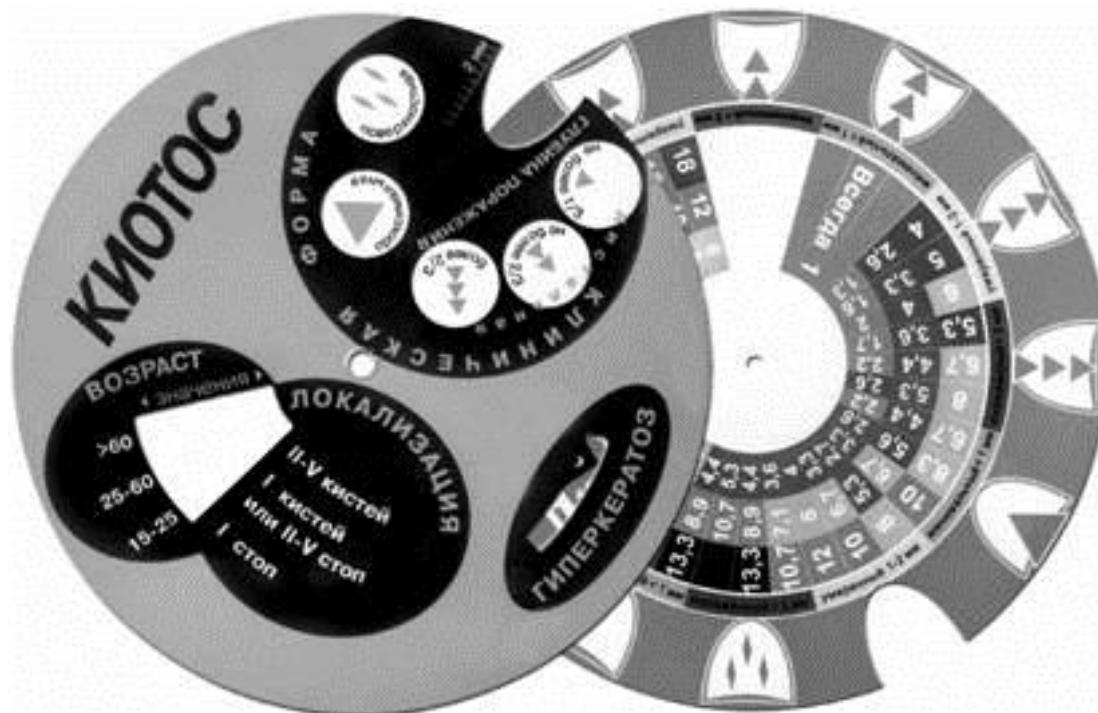
Таким образом, нам удалось получить наглядное свидетельство существования полостей под ногтевой пластинкой на клиническом материале без необходимости выполнять биопсию ногтя. Подобные полости под ногтевой пластинкой зачастую недоступны для действия противогрибковых средств. Это делает кератолитическую терапию – устранение подногтевого гиперкератоза – неременным условием излечения многих случаев онихомикоза.

Длина поражения указывает на его давность и возможность вовлечения матрикса. Эти параметры – клиническая форма, длина пораженной части и степень гиперкератоза, были использованы при разработке индекса для клинической оценки онихомикозов КИОТОС.

Индекс представляет собой универсальную систему принятия терапевтических решений при онихомикозе. Каждой клинической форме онихомикоза, длине пораженной части ногтя и степени подногтевого гиперкератоза соответствует балл единой трехбалльной шкалы градации. Эти факторы оцениваются совместно с факторами, определяющими скорость роста ног-

тя – локализацией поражения и возрастом пациента. Совокупность указанных параметров составляет особую математическую формулу индекса КИОТОС, дающую диапазон значений. Терапевтический подход вырабатывается соответственно полученным значениям КИОТОС.

Для выбора метода терапии и расчета продолжительности системной терапии наиболее удобно определять индекс КИОТОС не с помощью расчетной формулы или таблицы значений, а по специально разработанной линейке (рис. 1.2).



**Рисунок 1.2**  
Внешний вид линейки для расчета индекса КИОТОС

Вращая круги линейки, врач сопоставляет имеющиеся клиническую форму поражения, длину вовлечения и степень гиперкератоза с локализацией поражения и возрастом больного и в прорези линейки получает значение КИОТОС. Схема и продолжительность лечения подбирается в зависимости от полученного значения (табл. 1.1).

**Таблица 1.1. Схемы системной противогрибковой терапии, определяемые по индексу КИОТОС [14]**

КИОТОС	Рекомендуемые подходы к лечению
1-3	Местная терапия
3-6	Показана местная терапия, однако ее успех может быть ограничен, зависит от скорости роста ногтя. Возможна системная терапия.
6-9	Системная терапия по схемам, принятым для лечения ногтей на руках. Пример: 2 цикла пульс-терапии итраконазолом
9-12	Системная терапия по схемам, принятым для лечения ногтей на стопах. Пример: 3 цикла пульс-терапии итраконазолом
12-16	Показана системная терапия большей продолжительности. Пример: 4–5 циклов пульс-терапии итраконазолом
16-20	Показана комбинированная терапия с назначением системного препарата и кератолитиков
20-30	Рекомендуется удаление ногтевой пластинки (например, с помощью 40% мочевинового пластыря) и чисткой ложа с последующей системной терапией.

Способ определения продолжительности системной терапии и принципы выбора и назначения тех или иных системных препаратов приведены в пособии по системной терапии и вышедших ранее монографиях [3–5].

#### 1.4. Потребность в местной, системной и комбинированной терапии

Распределение показаний к терапии по классам на основе КИОТОС, т.е. на основе оценки тяжести заболевания, дало возможность оценить потребности в тех или иных подходах к терапии ониомикозов. Перспектива оценки структуры тяжести ониомикозов у населения была реализована в специальных социально-эпидемиологических проектах с использованием КИОТОС.

Многоцентровое исследование «Онихоиндекс», проводившееся Национальной академией микологии под нашим руководством в 1999–2000 гг., имело целью изучение распределения тяжести ониомикозов. Клиническая оценка ониомикоза и расчет КИОТОС проводилась практикующими врачами г. Москвы и анализировалась на базе Института аллергологии и клинической иммунологии. Всего было получено 669 карт обследования пациентов, из них 633 после проверки были подвергнуты статистической обработке. Средний возраст больных составил  $45,8 \pm 13,6$  лет, КИОТОС  $15,7 \pm 7$ . Распределение КИОТОС по классам представлено на рис. 1.3.

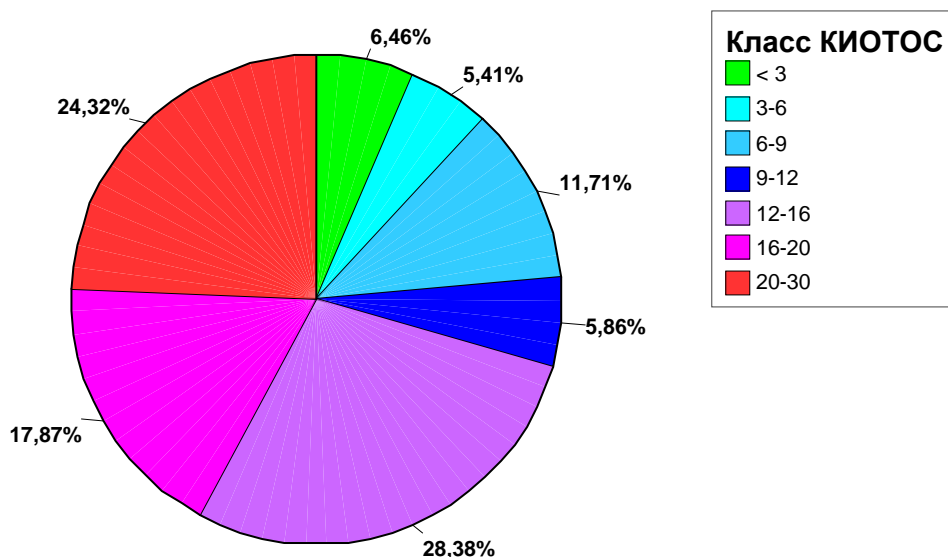


Рисунок 1.3

Результаты оценки тяжести ониомикоза по данным проекта «Онихоиндекс»

Дальнейшее изучение современных клинических особенностей ониомикозов, во взаимосвязи с социально-эпидемиологическими факторами и качеством жизни больных было осуществлено в рамках проекта «Горячая линия» Национальной академии Микологии (2001–2002 гг.). При анализе первых 1233 карт больных (средний возраст 45,6 лет), обратившихся в медицинские центры, сотрудничавших с проектом, было установлено распределение тяжести ониомикоза по КИОТОС и его причины, т.е. конкретные клинические характеристики. В частности, было показано, что при среднем числе пораженных ногтей, равном 6 и 83% вовлечении I пальцев стоп дистальная форма ониомикоза наблюдалась в 89,9% всех случаев, причем 30,5% больных этой формой имели поражения, охватывающие более 1/3 длины ногтя, а 51,5% – более 2/3. Умеренный гиперкератоз был отмечен у 38,3% больных, а выраженный – у 37,5%. Среднее значение КИОТОС составило  $16,4 \pm 8,4$ . Распределение значений



КИОТОС по классам было следующим: до 3 – 6,4%; 3–6 – 9,8%; 6–9 – 4,7%; 9–12 – 7,6%; 12–16 – 23%; 16–20 – 16,1%; 20–30 – 32,4%.

Таким образом, в современной структуре тяжести ониомикозов преобладают поражения, которым соответствуют показания к системной терапии, причем к терапии продолжительной, превышающей стандартные курсы. Подобная клиническая картина наблюдается почти в четверти всех случаев ониомикоза в настоящее время. Это неудивительно, если учесть, что более чем у половины больных имеются распространенные поражения ногтей I пальцев стоп, а средняя продолжительность заболевания составляет около 10 лет. Вообще, локализация подавляющего большинства случаев ониомикоза – это, за редкими исключениями, медленно растущие ногти стоп, изначально требующие продолжительной терапии. Полученные данные позволили также рассчитывать примерные затраты на лечение больных на современном этапе [1].

Тем самым только местная терапия, а также и монотерапия короткими курсами системных антимикотиков не являются самыми востребованными методами лечения ониомикозов. Они годятся, скорее, для ранних стадий ониомикоза и у пациентов, сразу обращающихся к врачу и хорошо мотивированных в отношении терапии. Однако такие лица, по результатам проведенных нами исследований, в наше время составляют меньшинство больных.

Реалистичный подход, удовлетворяющий потребностям – системная терапия достаточной продолжительности: например, лечение «орунгалом» (итраконазол) по 4-х пульсовой схеме.

Преобладание умеренного или выраженного гиперкератоза у современного больного ониомикозом объясняет его в целом тяжелое течение. Частая встречаемость гиперкератоза заставляет выбирать комбинированную терапию с добавлением кератолитиков. Не менее трети больных требует частичного или полного удаления ногтевой пластинки с последующими чистками ногтевого ложа.

Тем самым, комбинированная противогрибково-кератинолитическая терапия является одним из наиболее востребованных методов лечения ониомикозов в целом.

## 2. Местная терапия онихомикозов

Местную противогрибковую монотерапию можно назначать при КИОТОС от 1 до 3–6. Этому соответствует поверхностная форма онихомикоза или дистальная форма при поражении не более 1/3 длины ногтя. При больших значениях клинического индекса (дистальная форма с поражением половины или не более 2/3 длины ногтя) вероятность успешного лечения снижается, особенно на медленно растущих ногтях. Местную терапию целесообразно проводить и при поражении только одного или двух-трех ногтей. Эти и другие факторы, влияющие на выбор местной терапии приведены в табл. 2.1.

Редким показанием к местной терапии является устойчивость возбудителя онихомикоза ко всем системным препаратам.

Таблица 2.1. Факторы, влияющие на выбор местной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения в пределах 3–6 по КИОТОС
Течение заболевания	Поражение не более 3 ногтей
Сопутствующие заболевания	Любые заболевания и их терапия, являющиеся противопоказаниями к назначению системных противогрибковых средств Выраженная периферическая ангиопатия Неудовлетворительное всасывание системных антимикотиков
Особенности пациента	Быстро растущие ногти, например, у детей и подростков
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на прием системных препаратов Социально-экономические затруднения для использования системной терапии

### 2.1. Двухэтапный подход к местной терапии

Местные противогрибковые препараты содержат очень высокие концентрации действующих веществ, обладающих активностью против грибов-возбудителей онихомикоза. Но эти высокие концентрации создаются только на поверхности ногтевой пластинки, а вглубь, к ногтевому ложу, где расположены наиболее жизнеспособные грибы, действующие вещества-антимикотики не всегда проникают в эффективных концентрациях. Сегодня известны два решения этой проблемы. Традиционный подход – использование вспомогательных средств, помогающих удалить пораженные роговые структуры ногтя. При этом обнажается ногтевое ложе, содержащее возбудителей. Этот подход очень эффективен, но не всегда приемлем для пациента, занимает много времени.

В последнее десятилетие появились средства для местной терапии онихомикозов в виде лаков для ногтей. Эти средства обладают улучшенной по сравнению с традиционными препаратами проводимостью через ногтевую пластинку. Однако традиционный подход, позволяющий избавиться от пораженных роговых структур ногтя, рекомендуется и при использовании современных средств.

Основная причина, заставляющая обращаться к кератиолитическим средствам, а иногда и хирургическому удалению ногтевой пластинки – выраженный подногтевой гиперкератоз. Толстые гиперкератотические массы между пластинкой и ложем ногтя не имеют упорядоченной структуры, но часто заключают в себе полости – так называемые «тоннели» или «карманы», содержащие колонии грибов. Зарубежные авторы иногда именуют эти образования «дерматофитомой», по аналогии с мицетомами или грибковыми телами – образованиями, заполняющими придаточные пазухи носа или каверны в легких при аспергиллезе. Следует заметить, что это явление не является редкой или исключительной разновидностью онихомикоза, а весьма распространено, особенно среди пожилых пациентов. Распределение системных антимикотиков в подобные образования и вообще в толщу кератотических масс,

прогнозируется с трудом и, как правило, невелико, за счет чего может сохраняться источник инфекции во время всего курса системной терапии.

По этой причине местное лечение онихомикозов проводится в два этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально – хирургическим путем, или постепенно, механически, аппаратом или химически с помощью кератолитиков), а затем наносят противогрибковые препараты.

## 2.2. Способы удаления пораженных частей ногтя

### Механическое удаление

Механическое постепенное удаление – самый простой и наиболее распространенный способ. Пораженную ногтевую пластинку удаляют с помощью маникюрных пилочек и кусачек (рис. 2.1.), как правило, это делает сам пациент. Механическое удаление пластинки ногтя показано при дистально-латеральном типе поражения, при отсутствии выраженного подногтевого гиперкератоза, а также при поверхностном типе. Механическое удаление рекомендуется и при системной терапии (КИОТОС 6–16) при наличии умеренного гиперкератоза. Метод прост, не травмирует ногтевое ложе, дает хороший косметический результат.

#### Рисунок 2.1.

Техника механического удаления ногтевой пластины

### Химическое удаление

Удаление с помощью кератолитических пластырей – способ, распространенный в амбулаторной практике. Такой метод показан при поражении нескольких ногтей, вовлечении всей ногтевой пластинки, матрикса, выраженном гиперкератозе ногтевого ложа.

Используемые в наше время пластыри содержат в качестве кератолитического компонента мочевины или салициловую кислоту. Иногда в состав пластыря добавляют антисептик (хинозол, йод) или местное противогрибковое средство вроде кетоконазола. Рецепты наиболее распространенных в практике отечественных врачей пластырей мы поместили в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Кератолитические пластыри

Мочевинные пластыри			Салициловые пластыри		
Rp.:	Ureae purae Aquae destillatae Lanolini Cerae flavi Emplastrum plumbi MDS: «Уреапласт»	20,0 10,0 20,0 5,0 45,0	Rp.:	Chinosoli Acidi salicylici Lanolini anhydrici Paraffini MDS: «Хинозоло-салициловый плстырь»	5,0   ana 15,0
Rp.:	Ureae purae Aquae destillatae Lanolini anhydrici Paraffini Cerae flavi MDS: «Онихопласт»	30,0 15,0 35,0  ana 10,0	Rp.:	Chinosoli Acidi salicylici Dimexidi Lanolini Cerae flavi MDS: «Хинозоло-димексидный пластырь»	5,0 15,0 10,0 25,0 45,0
Rp.:	Chinosoli Ureae purae Lanolini anhydrici MDS: «Мочевинный пластырь с хинозолом»	8,0 40,0 60,0	Rp.:	Yodi puri Acidi salicylici Lanolini anhydrici Cerae flavi MDS: «Мазь для размягчения ногтей»	3,0 15,0 20,0 12,0

Перед наложением кератолитического пластыря следует соскоблить верхний гладкий блестящий слой ногтевой пластинки скальпелем или пилочкой. Кожу, окружающую ногтевую

пластинку, защищают лейкопластырем. На ноготь толстым слоем наносят пластырную массу и заклеивают лейкопластырем (рис. 2.2).

Пластырную массу меняют через 2–3 сут., в зависимости от толщины ногтевой пластинки. После каждого снятия пластыря пораженные части ногтя удаляют маникюрными кусачками или ножницами, стараясь удалить и гиперкератотические массы ногтевого ложа. Затем назначают местные противогрибковые средства.

По мере образования гиперкератотических масс проводятся чистки ногтевого ложа. Для лучшего удаления гиперкератоза можно использовать аппликации «Онихопласта» на 1–2 суток. Чистки ногтевого ложа, т. е. соскабливание образующихся роговых наслоений ногтевого ложа, может проводить сам больной. Отслодку роговых масс ложа можно проводить с помощью раствора салициловой кислоты или мочевины.

Для очищения ногтевого ложа может быть применен и кератолитический коллодийный лак, наносимый в течение 5–6 дней. Образующаяся белая коллодийная пленка легко удаляется вместе с отторгающимся роговым слоем после наложения на ночь повязки с 10% салициловой мазью, и теплой ванночки (А. М. Ариевич, Л. Т. Шецирули, 1976).

### 2.3. Комбинированный препарат «микоспор»

Единственным противогрибковым препаратом для местной терапии с кератолитическим действием, выпускаемым в готовой форме, является набор для лечения ногтей «микоспор». В набор входят мазь, содержащий 40% мочевины и 1% бифоназола.

Бифоназол – противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола. Химическая формула: 1-([1,1'-Бифенил]-4-илфенилметил)-1H-имидазол (рис. 2.2).

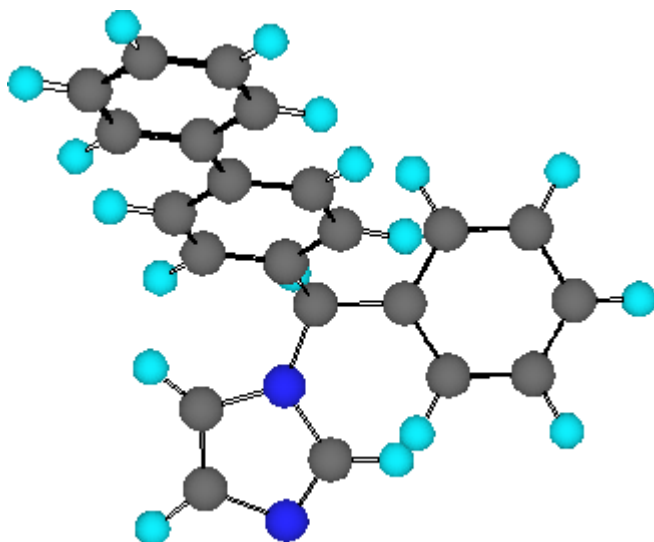


Рисунок 2.2  
Трехмерная структура молекулы бифоназола

#### Механизм действия

Бифоназол оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, а на дрожжеподобные грибы рода *Candida* – первично фунгистатическое, а в концентрации 20 мг/л – и фунгицидное действие. Препарат нарушает синтез эргостерола, компонента мембраны грибов. Однако, в отличие от остальных производных имидазола, бифоназол препятствует образованию эргостерола не только за счет подавления активности 14 $\alpha$ -деметилазы ланостерола, но также и подавляющим действием на фермент гидроксиметилглутарил-КоА редуктазу, на стадии образования мевалоната, раннего предшественника эргостерола.

## Показания к применению

Бифоназол действует на разные виды дерматофитов, *Candida spp.*, *Malassezia furfur*, некоторые грамположительные бактерии.

Бифоназол применяется в терапии дерматофитий, кандидоза кожи, разноцветного лишая. Особая форма бифоназола используется для лечения онихомикозов.

## Лекарственные формы

В России зарегистрированы раствор для наружного применения, крем и набор для лечения ногтей «микоспор» содержащий мазь, пластырь, устройство для дозирования мази и шрабер. Раствор для наружного применения в 1 мл содержит 10 мг бифоназола (1 %), выпускается во флаконах по 15, 20, 35 мл.

Крем в 1 г содержит 10 мг бифоназола (1 %), выпускается в тубах по 15, 20, 35 г. Набор для ногтей включает 1 % мазь в 10 г распределителе, в 1 г мази содержится 10 мг бифоназола и 400 мг мочевины.

Таблица 2-3. Лекарственные формы бифоназола, зарегистрированные в России

Способ назначения	Лекарственная форма	Доза	Производитель
Наружно	«микоспор» крем	1 %	«Bayer», Германия
Наружно	«микоспор» раствор	1 %	«Bayer», Германия
Наружно	«микоспор» набор для лечения ногтей	1 %	«Bayer», Германия

## Способ назначения

Крем и раствор наносят на пораженные участки кожи 1 раз в день, на ночь. Средняя продолжительность лечения – 3 нед.

Набор для ногтей применяется следующим образом: необходимо вымыть ногу или руку в теплой воде, насухо вытереть. Полоску мази тонким слоем наносят, не втирая на ноготь, покрывая всю поверхность ногтевой пластинки, затем закрывают пластырем на 24 ч. После удаления пластыря пальцы держат в теплой воде около 10 мин, затем размягченная инфицированная часть ногтя удаляется шабером. В конце этой процедуры ногти высушивают, и снова накладывают мазь под пластырь. Лечение продолжают до обнажения гладкого ногтевого ложа, средняя продолжительность лечения составляет 7 - 14 дней. После курса лечения микоспором в виде набора, рекомендуется во избежание рецидива, на ногтевое ложе наносить 1 раз в сутки крем микоспора в течении 4 недель.

## 2.4. Хирургическое удаление ногтевой пластинки

Хирургическое удаление ногтей быстро дает результат – удаление пораженной пластинки ногтя. Но эта операция очень болезненна, поэтому пациенты редко соглашаются на нее. Кроме того, вместе с пластинкой удаляется и матрикс – ростковая зона ногтя, травмируется ногтевое ложе, что приводит к отрастанию деформированных ногтей. Деформация ногтя обуславливается и самим временным отсутствием ногтевой пластинки, поддерживающей форму мягких тканей, валиков ногтя.

Хирургическое удаление ногтей можно предпринять при тотальном поражении одного ногтя. Метод приемлем для молодых пациентов, не имеющих общих заболеваний, болезней сосудов конечностей и если недоступны другие методы лечения, например, для военнослужащих. Кроме того, на хирургическое удаление ногтя можно пойти, если другие методы лечения оказались неэффективными. Во всех случаях за удалением ногтя должно следовать местное лечение противогрибковыми средствами.

Приведем два способа хирургического удаления ногтей.

### Первый способ (травматичный)

Перед операцией обрабатывают пальцы раствором антисептика. На палец накладывают жгут, под кожу боковой поверхности дистальной фаланги вводят раствор анестетика: 1% лидокаина или ксилестезина, около 2 мл. Браншей ножниц или распатором отслаивают ногтевую кожу (эпонихий) от ногтевой пластинки. Затем ноготь удаляют пеоном и производят тщательную чистку ложа маникюрными кусачками или аппаратом.

Зарубежные авторы (Vagan et al., 1999) выделяют дистальный и проксимальный способы удаления ногтевой пластины, в зависимости от того, где прикрепление ее к ложу ногтя менее прочно. В начале ногтевая пластина отделяется от проксимального валика, а затем ее отделяют от ложа ногтя давлением из-под высвобожденного проксимального или дистального края.

Удаление ногтевой пластины выворачиванием от ее угла к центру, практикующееся отечественными дерматологами, не рекомендуется зарубежными авторами как могущее нарушить естественное строение продольных тяжей ногтевого ложа.

Вариантом данной хирургической операции является частичное удаление ногтевой пластинки в ее латеральной или проксимальной части. Тем самым лучше удается сохранить форму ногтя.

Очищенное ложе ногтя обрабатывают 5% спиртовым раствором йода, накладывают повязку с мазью Вишневского или 5% синтомициновой эмульсией на 5–6 дней, в следующие 3–4 дня перевязку производят ежедневно. Быстрой эпителизации можно достичь, применяя повязки из комбинации мазей «Солкосерил» и «Микозолон» в отношении 1:1. После заживления ложа ногтя начинают лечение местными противогрибковыми средствами.

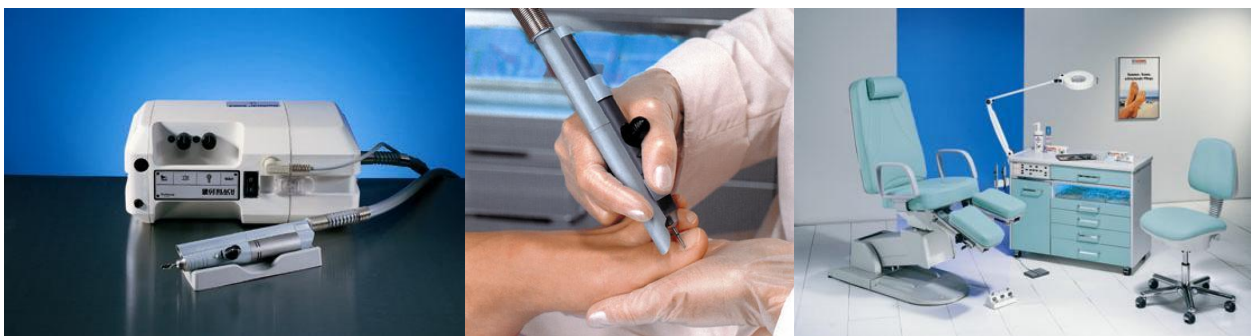
### Второй способ (нетравматичный)

Данный способ включает предварительное размягчение ногтя кератолитиками, обычно в виде пластыря, который накладывается на один день. Размягчение облегчает удаление ногтей. Далее проводится местная анестезия пальцев 1–2% раствором новокаина или лидокаина. Размягченные ногтевые пластинки отделяются пинцетом с закругленными браншами. Затем удаляют подногтевые роговые наслоения. Очищенное ногтевое ложе смазывается фукоцином и накладывается гемостатическая коллагеновая губка, или «Комбутек-2». Применение гемостатической губки позволяет сократить сроки реабилитации больного после операции. Затем после полной эпителизации проводится лечение местными противогрибковыми средствами наряду с чистками ногтевого ложа по необходимости.

## **2.5. Аппаратное удаление гиперкератоза**

Аппаратное удаление гиперкератоза и чистки ногтевого ложа как метод лечения онихомикозов стал внедряться сравнительно недавно. Тем не менее, опыт подобного удаления ногтя и сбора материала для микробиологического исследования был опробован еще А. М. Ариевичем и его сотрудниками, использовавшими бормашину.

В настоящее время аппаратное удаление ногтевых пластин и чистки ногтевого ложа используется, в основном, в косметологических и подологических кабинетах (англ. podiatry). Вместе с тем, данный метод приобрел популярность у отечественных дерматологов в последние годы. Появляются публикации, посвященные использованию различных аппаратов при лечении онихомикоза с выраженным гиперкератозом. Как правило, эти аппараты представляют систему вращающихся фрез, позволяющих послойно обрабатывать массы гиперкератоза. Наиболее совершенные модели оборудованы пылеотсосом, позволяющим избежать рассеивания взвеси кератина, содержащей инфекционные частицы. Например, аппарат с пылесосом «Герлах-2005» (Германия), аппарат с пульверизатором «Герлах-Сириус 2000» (Германия), двухфазная подологическая установка с пылесосом и пульверизатором «Герлах-GFS ECO 2000» (Германия).



**Рисунок 2.3.**

**А. Внешний вид аппарата «Герлах-2005» для обработки ногтей.**

**Б. Техника работы с аппаратом.**

**В. Оборудование кабинета для аппаратной обработки**

В частности, многие авторы отмечают, что аппаратное удаление представляет щадящий и нетравматичный метод удаления пораженных частей ногтевых пластинок, а также участков гиперкератоза и ороговелостей подошв. Замечено, что аппаратный метод показан в случаях, когда кератолитические средства нежелательны – например, при онихомикозе у больных сахарным диабетом, либо когда их применение невозможно из-за наличия у пациентов экземы или аллергических реакций на кератинолитики. Белорусские авторы И. А. Евсеенко и Ю. В. Салук, использовавшие систему Berthold S-35, рекомендуют проводить процедуры аппаратной обработки при онихомикозе ежемесячно, в среднем три процедуры на курс лечения [Евсеенко И. А., Салук Ю. В., 2003].

Отмечен хороший эффект и от использования аппарата для педикюра с пульверизатором «Герлах-Сириус 2000» (Германия) в комплексной терапии онихомикозов (рис. 2.4).



**Рисунок 2.4.**

**Аппарат для педикюра с пульверизатором «Герлах-Сириус 2000»**

Аппарат имеет набор фрез для различных участков кожи и ногтей: металлических, алмазных и керамических шлифовальных камней, а также шлифовальных основ с разовыми колпачками. Для стерилизации материала используются специальные средства: для кожи (Стерилиум, Кутасепт Ф), боров и фрез (Эфезол), а также рабочих поверхностей (Бакилол+). Последнее особенно важно, в частности, и потому, что, по данным зарубежных исследователей, проблема инфицирования микозами в косметологических кабинетах до настоящего времени является весьма актуальной.

Е. В. Орлов и соавт. (2001) показали эффективность сочетания аппаратного удаления с системной терапией итраконазолом и лаком аморолфина. В двух группах обследованных боль-

ных с КИТОС 13–24 и 16–30, с сопутствующей патологией сосудов, была показана эффективность терапии, достигающая 86%.

### **2.5. Корректирующая местная терапия**

Щадящим и эффективным способом защиты ногтей от вторичной грибковой инфекции и ногтей, при частичной или полной потере ногтевой пластины после удаления, во избежание рецидива, является нанесение клеевой массы (Nagelmasse) типа «Геволь» (рис. 6), содержащей антисептик, и формирование искусственного ногтя, который помимо лечебно-защитной функции будет нести и эстетическую.



**Рисунок 2.5.**  
Клеевая масса для ногтей «Геволь»

Процедура восстановления поверхности ногтевой пластины технологически проста (рис. 7). Ноготь шлифуется или очищается от пораженных частей, обезжиривается. Необходимый минимальный остаток ногтя для протезирования не менее 2–3 мм. Далее поочередно накладываются слои клея и специального материала (кополиин) до требуемой толщины ногтя. Последний этап – формирование гладкой поверхности ногтя и придание ему формы шпателем. Ноготь получается достаточно эластичным и прочным, чтобы выдерживать любые механические нагрузки при ходьбе.



**Рисунок 2.6.**  
Техника нанесения клеевой массы

### **2.6. Местная этиотропная терапия**

Противогрибковые средства для местной терапии онихомикозов наносят на поверхность обработанной ногтевой пластинки или на обнаженное ногтевое ложе. Предыдущий этап, как правило, необходим, иначе активное вещество местного препарата не достигнет своей цели – гриба-возбудителя в ложе ногтя.

Противогрибковых средств, применяемых в наружной терапии онихомикозов, очень много – почти на порядок больше, чем системных препаратов, так что у врача всегда имеется большой выбор. Все применяемые в местной терапии препараты можно разделить на группы:

1. Местные антимикотики (т. е. собственно противогрибковые препараты)
2. Местные антисептики, оказывающие противогрибковое действие.

Комбинированные многокомпонентные препараты сочетают в себе антимикотик или антисептик и другое вещество, чаще всего с противовоспалительным действием.



## Местные антимикотики

Местные антимикотики – наиболее эффективные средства местной терапии, так как они наиболее активны в отношении возбудителей онихомикоза. Среди большого числа местных антимикотиков только несколько можно назвать препаратами для лечения собственно онихомикоза, поскольку они выпускаются в наиболее подходящей для этого форме – в виде лака для ногтей и набора для лечения ногтей – препарат «микоспор» (подробное описание см. п.2.3). Остальные противогрибковые препараты чаще используют в лечении грибковых инфекций кожи.

Формы противогрибковых средств, специально разработанные для лечения онихомикозов позволяют лучше проводить вещество-антимикотик через ногтевую пластинку вглубь, к ложу ногтя. У препаратов, выпускаемых в форме лаков, пленка лака, застывая на поверхности ногтя, препятствует испарению препарата из ногтя и создает барьер для инфекции. Главное преимущество современных лаков, используемых в лечении онихомикозов, заключается в том, что их можно наносить сразу на ногтевую пластинку, не удаляя ее, то же самое относится и к набору для лечения ногтей («микоспор»). Остальные препараты не могут проникать через ногтевую пластинку, и требуют ее предварительного удаления или по крайней мере значительного истончения. Особенности современных противогрибковых лаков для ногтей дали основание зарубежным авторам называть эти лаки «системами доставки препаратов через ноготь», *transungual drug delivery systems*.

Действующие вещества-антимикотики, входящие в состав лаков «Лоцерил» и «Батрафен», способны долгое время задерживаться в ногте после нанесения, эффективные концентрации сохраняются в ногте в течение по крайней мере 7 дней. Поэтому оправдано применение лаков один или два раза в неделю.

В России зарегистрированы три противогрибковых средства, специально разработанные для местной терапии онихомикозов: два лака для ногтей – «батрафен» и «лоцерил» и набор для лечения ногтей – «микоспор», содержащие, соответственно, антимикотики циклопирокс, аморолфин и бифоназол (табл. 2.4).

**Таблица 2.4. Противогрибковые средства, специально разработанные для местной терапии онихомикозов**

Препарат	Регулярность применения	Средняя длительность применения
«лоцерил» 5% аморолфин	1 раз в неделю	6 или 12 мес.
«батрафен» 8% циклопирокс	Через день*	до 6 мес.
«микоспор» 1% бифоназол + 40% мочевины	1 раз в день	1-2 нед.**

\* Лак «батрафен» наносят через день в течение первого месяца лечения, 2 раза в неделю – в течение второго месяца, а затем 1 раз в неделю.

\*\* После курса «микоспора» – набора для лечения ногтей следует наносить на ногтевое ложе крем «микоспор» в течение 4 недель.

Перед началом лечения любым из лаков следует удалить как можно большую часть пораженной ногтевой пластинки. Оставшуюся ногтевую пластинку, на которую будет нанесен лак, нужно напилить прилагаемой пилкой, чтобы создать неровную поверхность. Затем наносят лак прилагаемой кисточкой или шпателем. Перед каждым нанесением лака предыдущий слой удаляют, с помощью растворителя или прилагаемого спиртового тампона и пилкой обрабатывают ногтевую пластинку. Слой лака можно снять, поместив ноготь в теплую ванночку, и затем соскабливая лак браншей от ножниц.

Продолжительность лечения зависит от скорости отрастания здоровой ногтевой пластинки. Для лечения онихомикозов на руках бывает достаточно 6 мес., на ногах 9–12 мес.

## Другие местные противогрибковые препараты

Местные противогрибковые препараты, не предназначенные специально для лечения онихомикозов, выпускаются в форме растворов, мазей, кремов. Противогрибковые компоненты этих форм не проникают через ногтевую пластинку, поэтому препараты наносят на обнаженное ложе ногтя. Их втирают в ногтевое ложе 2–3 раза в день, пока не отрастет здоровая ногтевая пластинка. Большой выбор лекарственных форм позволяет менять их в зависимости от состояния ногтевого ложа.

Удобство применения местных противогрибковых препаратов, выпускаемых в традиционных формах, заключается в том, что ими же можно пользоваться при лечении грибковых поражений кожи, например, кожи стоп, часто сочетающихся с онихомикозом.

Концентрация противогрибкового средства, создаваемая на поверхности ногтевого ложа, достаточна для подавления жизнедеятельности всех грибов – возбудителей. Поэтому проблема спектра действия для местных противогрибковых средств не имеет такого значения, как для системных препаратов. Практически каждый из приведенных в табл. 2.4 и 2.5 препаратов отличается высокой активностью по отношению к большинству видов возбудителей онихомикоза.

**Таблица 2.5. Местные противогрибковые средства, использующиеся в терапии онихомикозов**

Препарат	Торговое название	Лекарственная форма
Кетоконазол	Низорал	2% крем
Клотримазол	Антифунгол	1% крем
	Кандид	1% крем
	Канестен	1% крем, 1% мазь, 1% раствор
	Клотримазол-акри	1% мазь
	Клотримазол	1% крем
Миконазол	Дактарин	2% крем
Эконазол	Ифенек	1% крем, 1% раствор, порошок
Оксиконазол	Мифунгар	1% крем
Нафтифин	Экзодерил	1% крем, 1% раствор
Тербинафин	Ламизил	1% крем, 1% дермгель
	Экзифин	1% крем
Натамицин	Пимафуцин	2% крем
Хлоронитрофенол	Нитрофунгин	1% раствор

## Местные антисептики

Местные антисептики, такие, как спиртовые растворы йода, красителей, органических кислот, хинозол, обычно применяются в лечении онихомикозов, если нет других средств. Главное преимущество антисептиков – их дешевизна и доступность. Многие из распространенных антисептических средств входят в состав многокомпонентных препаратов, применяемых в повседневной практике отечественных дерматологов. Растворы антисептиков втирают в ногтевое ложе 2–3 раза в день.

## Многокомпонентные препараты

Многокомпонентные препараты обычно содержат антимикотик или антисептик в сочетании с каким-нибудь другим средством, обычно противовоспалительным. Многокомпонентные препараты, которые можно использовать при онихомикозах, широко применяются в лечении инфекций кожи. Список наиболее распространенных из этих средств, которые можно использовать в местной терапии онихомикозов, приведены в таблице 2.6.

Обычно многокомпонентные средства, содержащие местные кортикостероидные гормоны, применяют при воспалительных явлениях, сопровождающих онихомикоз (например, при паронихии), при выраженном гиперкератозе. Добавление антибактериального компонента может потребоваться, если присоединяется вторичная инфекция. Если нет возможности назначить многокомпонентный препарат с противогрибковым средством, используют препараты,

содержащие антисептик, например клиохинол. Многокомпонентные препараты наносят на обнаженное ногтевое ложе и окружающую его кожу. Длительность их применения зависит от состояния ногтевого ложа.

**Таблица 2.6. Готовые многокомпонентные препараты, использующиеся в терапии онихомикозов**

Торговое название	Состав	Лекарственная форма
<i>С противогрибковым и противовоспалительным действием</i>		
Кандид-Б	клотримазол 1% бетаметазон	крем
Микозолон	миконазол 2% мазипредон	мазь
<i>С противогрибковым, антибактериальным и противовоспалительным действием</i>		
Пимафукорт	натамицин неомицин гидрокортизон	крем мазь лосьон
Тридерм	клотримазол гентамицин бетаметазон	крем мазь
<i>С противомикробным и противовоспалительным действием</i>		
Дермозолон	клиохинол преднизолон	Мазь
Лоринден С	клиохинол флуметазон	Мазь
Синалар К	клиохинол флуоцинолон-ацетонид	Мазь

Помимо готовых средств, выпускаемых фармацевтическими фирмами, в практике отечественных микологов широко используются многокомпонентные препараты экстенпорального приготовления. Обычно в их состав входят антисептики, иногда кератолитики или димексид (диметилсульфоксид, ДМСО), улучшающий проводимость лекарственных веществ через роговой слой.

Такие препараты наносят или на обнаженное ногтевое ложе, как местные антисептики с кератолитическим или иным действием, или на обработанную ногтевую пластинку, как антисептики и одновременно кератолитические пластыри и лаки для ногтей. Лечение проводят до отрастания здоровой ногтевой пластинки. Как сами антисептики, так и содержащие их многокомпонентные препараты по эффективности уступают коммерческим противогрибковым средствам для местной терапии, но могут применяться при отсутствии последних. Ниже мы поместили рецепты наиболее распространенных многокомпонентных препаратов экстенпорального приготовления.

**Таблица 2.7. Традиционные многокомпонентные препараты**

Rp.: Tricresoli Acidi carbolicі ana 10,0 Thymoli 5,0 Dimexidi 60,0 Aquaе destillatae 15,0 MDS: Для смазывания ногтевого ложа.	Rp.: Acidi salicylici 3,0 Chinosoli 5,0 Spiritus aethylici 96% - 5,0 Collodii elastici ad 50,0 MDS: Лак для ногтей. Смазывать ногтевое ложе 1 раз в день, в течение 5–6 дней.
Rp.: Yodi puri 3,0 Dimexidi 25,0 Spiritus aethylici 96% - 5,0 MDS: Для смазывания ногтевого ложа.	Rp.: Yodi puri Kalii yodati ana 2,0 Glycerini 20,0 Sol. acidi acetici 60% - ad 100,0 MDS: Йодуксун № 3. Для смазывания ногтевого ложа.
Rp.: Solutionis “Fucogcinum” MDS: Для смазывания ногтевого ложа.	

Условие эффективности местной терапии – настойчивость врача и пациента в соблюдении регулярной схемы лечения. На протяжении всего времени, за которое отрастет здоровая ногтевая пластинка, больной должен наносить противогрибковый препарат на поверхность пластинки или ногтевого ложа. Все традиционные препараты требуют ежедневного нанесения, а современные лаки для ногтей – только еженедельного. Поэтому назначение лаков для ногтей более удобно для пациента. Но и при еженедельном нанесении препаратов больному следует подробно объяснить то, что успех лечения основывается на соблюдении им предписанной схемы.

### 3. Комбинированная терапия онихомикозов

В комбинированной терапии стараются сочетать преимущества местной и системной терапии, избегая недостатков каждого из этих методов. Чаще всего средства местной и системной терапии сочетаются по желанию изобретательного врача, стремящегося повысить эффективность доступных ему методов лечения или сделать лечение более безопасным и удобным (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Факторы, влияющие на выбор комбинированной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 16 и выше
Течение заболевания	Поражение отдельных медленно растущих ногтей Безуспешная или недостаточно эффективная монотерапия системными или местными препаратами
Сопутствующие заболевания	Любые состояния, вынуждающие отменить системную терапию в дальнейшем
Особенности пациента	Возраст старше 50 лет Медленно растущие ногти
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на длительную местную или системную терапию Социально-экономические особенности, делающие невозможной полноценную системную или местную монотерапию

Само понятие «комбинированная терапия онихомикоза» воспринимается по-разному. Одни вслед за А. Polak-Wyss и другими зарубежными авторами подразумевают под этим сочетание местных и системных препаратов, вообще разных антимикотиков, как в комбинированной терапии глубоких микозов. Другие понимают комбинированную терапию как сочетание системной противогрибковой терапии с любыми приемами местной терапии онихомикозов (местные антимикотики и антисептики, кератолитики, удаление ногтя). Мы склоняемся к последнему определению, не включая в него, впрочем, механического удаления пораженных частей ногтевой пластинки, которое может производить сам пациент во время системной монотерапии.

#### 3.1. Обоснование комбинированной этиотропной терапии

Теоретическими предпосылками сочетания различных антимикотиков являются возможный синергизм и расширение спектра их противогрибкового действия.

Синергизм действия проявляется в повышении эффективности от сочетания противогрибковых препаратов, обладающих разным механизмом действия. Как правило, это сочетание антимикотика – ингибитора синтеза эргостерола: из группы аллиламинов, азолов, или аморолфина, с антимикотиком иного механизма действия: гризеофульвином или циклопироксом. Возможно сочетание двух ингибиторов синтеза эргостерола, действующих на разные стадии этого синтеза (например, азолов или аморолфина с тербинафином). Большой выбор местных и системных противогрибковых средств – ингибиторов синтеза эргостерола делает возможным множество вариантов сочетания препаратов. В настоящее время доказан синергизм действия аморолфина с гризеофульвином, кетоконазолом и другими системными препаратами.

Расширение спектра действия системных препаратов, не обладающих его достаточной широтой, можно достичь за счет назначения местных средств. Те концентрации, которые создаются при нанесении местных средств, превосходят МПК в тысячи раз и губительны для большинства возбудителей. Кроме того, нами в 1998 г. была показана возможность последовательного назначения двух системных препаратов разной широты спектра, тербинафина и итраконазола, позднее доказанная Gupta и соавт. (2001). Комбинации с расширением спектра целесообразно назначать при инфекциях смешанной или неизвестной этиологии.

### 3.2. Виды и возможности комбинированной этиотропной терапии

Мы выделяем две разновидности комбинированной этиотропной терапии: параллельную и последовательную. При параллельной комбинированной терапии оба препарата, и системный, и местный, назначаются одновременно. Продолжительность лечения ими может быть одинаковой или различной. В последнем случае системный препарат дают на ограниченное время, а местный назначают и после его отмены. Большинство изученных комбинированных схем (табл. 3.2) относятся именно к параллельной терапии [3].

**Таблица 3.2. Исследования эффективности комбинированной этиотропной терапии онихомикоза**

Авторы, год	Системный препарат, доза, схема назначения	Местный препарат, доза, схема назначения
Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В., 1998	Флуконазол («дифлюкан»), 150 мг/сут, 1 раз в неделю в течение 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 6 мес.
Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., 1998	Тербинафин («ламинил»), 250 мг/сут, 10-дней с последующим 10-дневным интервалом, в течение 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 4–5 мес.
Сергеев Ю. В., Владимиров В. В., 1996	Тербинафин («ламинил») 250 мг/сут, 10-дней с последующим 10-дневным интервалом, в течение 10 недель (3 мес.) .	Циклопирокс 8% («батрафен») 1 раз в неделю, в течение 3–5 мес.
Baran et al., 2000	Тербинафин («ламинил»), 250 мг/сут, ежедневно в течение 1,5 или 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 15 мес.

Эффективность комбинированной терапии, сообщенная разными авторами, оказывалась более высокой, чем монотерапия системными или местными препаратами, входившими в изучаемую комбинацию. Так, в одной из последних работ Baran и соавт. (2000) сообщают о повышении эффективности лечения на 5% при комбинации с лаком «лоцерил» и сокращении схемы использования системного антимикотика в 2 раза, и на 35% – при комбинации без сокращения. Несмотря на то, что результаты большинства зарубежных сравнительных исследований поддаются оценке с трудом, в связи с включением в группы сравнения поражений разной степени тяжести, преимущество комбинированной терапии – кумулятивное повышение эффективности лечения – представляется очевидным.

Внедрение методик комбинированного лечения возродило к жизни гризеофульвин и кетоконазол, которые с появлением современных препаратов были исключены из списка средств выбора при онихомикозах. Несмотря на то, что использование указанных препаратов в наши дни резко сократилось, их сочетание с готовыми или экстенпоральными местными формами антимикотиков или антисептиков может стать выходом для той части пациентов, которой недоступны современные средства.

Комбинированная терапия позволит повысить эффективность и ряда генериков современных системных противогрибковых средств, использование которых при онихомикозе было изучено недостаточно.

Следующим преимуществом является сокращение сроков лечения при сохранении его эффективности. Это делает системную терапию онихомикозов более безопасной и удобной. Назначение местных препаратов во время и после назначения системных средств позволяет, во-первых, сократить продолжительность любых схем, а во-вторых, повысить эффективность укороченных и прерывистых схем.

Комбинированные схемы позволяют на 6–8 мес. сократить срок лечения гризеофульвином и кетоконазолом.

Возможность сокращения продолжительности терапии современными системными антимикотиками за счет их комбинации с местными средствами изучена недостаточно. Так, при использовании тербинафина это не удалось (Baran et al., 2000). На основании собственного опыта мы можем заключить, что этот эффект может быть достигнут только при поражении относительно быстро растущих ногтей. В прочих случаях эффективной может оказаться ин-

термитгирующая терапия (например, использование тербинафина 7, 10 или 14–дневными циклами с промежутками аналогичной продолжительности). В связи с исключительно долгим сохранением итраконазола в ногтях мы не считаем целесообразным использование данного препарата в схемах параллельной комбинированной терапии. Широкий спектр действия и особенности фармакокинетики обуславливают высокую эффективность итраконазола уже при монотерапии.

### ***3.3. Последовательная комбинированная терапия на основе КИОТОС***

Последовательная комбинированная терапия онихомикоза заключается в том, что местный препарат назначается не одновременно с системным средством, а после него, так что процесс является двухфазным. Преимущество последовательной комбинированной терапии представляется нам очевидным, поскольку отпадает необходимость в назначении местного препарата в начале лечения, в фазу системной терапии. Принцип последовательной комбинированной терапии – сохранение эффекта системных препаратов после их отмены и до отрастания здоровой ногтевой пластинки за счет назначения местных средств. Однако в этом случае возникает вопрос: когда следует начинать местную терапию? Неясным и в данном случае, и при параллельной комбинированной терапии, остается срок, в течение которого следует назначать местный антимикотик.

С внедрением индекса КИОТОС как средства для принятия терапевтического решения при онихомикозе стало возможным рассчитывать последовательные комбинации системных и местных препаратов. Сначала с помощью КИОТОС или его клинической части (КИ) врач определяет необходимый принцип лечения. Если требуется комбинированная противогрибковая терапия (КИ=3 или 4, КИОТОС от 12 до 20), назначают системный противогрибковый препарат по стандартной схеме, например 3 цикла пульс-терапии или 3 мес. укороченной схемы с тербинафином. Через 9–12 мес., в зависимости от значения КИОТОС, т.е. скорости роста ногтя, врач снова оценивает состояние ногтей. Если наступает клиническое улучшение и сохраняющиеся изменения соответствуют КИ 1–2 (КИОТОС не более 6), назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

Особое преимущество последовательной комбинированной терапии проявляется при поражении многих ногтевых пластинок, включая медленно растущие (например, на больших пальцах). В данном случае системной терапии в стандартной схеме достаточно для быстро растущих ногтей. На ногти больших пальцев, по достижении соответствующих значений КИОТОС, дополнительно назначают местные противогрибковые средства. Например: у больного поражены ногти всех пальцев стоп. КИОТОС для больших пальцев стоп соответствует 18 (нужна комбинированная терапия), а для остальных – 12 (достаточно системной монотерапии). Назначают системный препарат. Через 12 мес. на ногти больших пальцев назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластины.

Нами была показана эффективность так называемой комбинированной пульс-терапии: назначения флуконазола по 150 мг 1 раз в нед, а после его отмены – лака «лоцерил» (Sergeev Y. V., Sergeev A. Y., 2001). Таким образом удастся избежать излишнего назначения местного препарата в начале лечения.

Общее преимущество и параллельной, и последовательной комбинированной терапии заключается в снижении вероятности рецидива. При назначении местного препарата на срок до отрастания здоровой ногтевой пластины удастся прикрыть тот период, когда концентрация системного антимикотика ниже необходимой, а в ногте еще сохраняются элементы гриба.

### ***3.4. Комбинированная терапия с удалением пораженных структур ногтя***

В практике отечественных дерматологов очень часто удаление пораженных структур ногтя с помощью кератинолитических пластырей и чисток ногтевого ложа производится в дополнение к назначению системных препаратов. С одной стороны, это обусловлено традицией, поскольку раньше, при наличии относительно малоэффективных системных антимикотиков без

удаления ногтевой пластинки обойтись было нельзя. С другой стороны, значительную часть случаев в настоящее время составляют именно пожилые пациенты с длительно существующим онихомикозом, обусловленным *T. rubrum*, и, как правило – с более или менее выраженным гиперкератозом. Для таких пациентов назначение системных препаратов продолжительностью, превышающей стандартную схему, является нежелательным как в силу сопутствующих заболеваний и фоновых состояний, так и по причине невысокой комплаентности и социально-экономических особенностей. Кроме того, выраженный гиперкератоз зачастую обесценивает системную терапию у любых пациентов, даже при продолжительном назначении системных препаратов и сочетании их с местными антимикотиками. В аморфной толще роговых масс, расположенных между пластинкой и ложем ногтя, в полостях и расщелинах сохраняются скопления грибов, зачастую недостижимые для системных антимикотиков. В системе КИОТОС абсолютными показаниями к удалению пораженных частей ногтя являются значения выше 20 (КИ=5).

В этих случаях целесообразно сочетание кератолитической терапии или удаления ногтя с коротким курсом системной терапии. Назначение стандартных схем в дополнение к удалению ногтевых пластин с помощью кератолитического пластыря и чисток ногтевого ложа оправдано лишь в тех случаях, когда поражено много ногтей, а удаляют ногтевые пластины лишь одного или нескольких: наиболее измененных или медленно растущих.

В прочих случаях достаточно назначения короткого курса системного антимикотика, например 1 цикла пульс-терапии итраконазолом (400 мг/сут в течение 1 нед). Тем самым ликвидируется источник возбудителя на коже, в том числе на участках, окружающих ноготь. Поскольку источник возбудителя в ногте – ногтевая пластинка и кератотические массы под ней удаляются, длительная системная терапия для данного ногтя не нужна. Если комбинация с местными антимикотиками позволяет предотвратить рецидив инфекции, т.е. ее возобновление за счет выживших в ногте грибов, то сочетание системной терапии с удалением ногтевых пластин, проводится также и чтобы избежать реинфекции – проникновения возбудителя из других ногтей или окружающей кожи. Хирургическое удаление ногтевых пластин, на наш взгляд, имеет немного преимуществ перед кератолитиками как средство для удаления полостей, содержащих скопления гриба.

После удаления ногтевых пластин возможно лечение и только местными противогрибковыми средствами, до отрастания здорового ногтя, однако вероятность реинфекции в данном случае выше, чем при сочетании с системной терапией. Возможна также сочетанная с удалением ногтевой пластины параллельная или последовательная комбинированная этиотропная терапия. Преимущества различных видов комбинированной терапии приведены в табл. 3.3.

Еще одно основание для проведения комбинированной терапии – добавление к системным противогрибковым препаратам местных многокомпонентных средств, обладающих кератолитическим, противовоспалительным или противомикробным свойством. Назначение многокомпонентных местных средств зависит от особенностей клинической картины онихомикоза.

**Таблица 3.3. Преимущества разных видов комбинированной терапии**

Вид терапии	Принцип действия	Преимущества
Параллельная комбинированная	Синергизм противогрибкового действия Одновременное поступление антимикотика из разных частей ногтя	Повышает эффективность лечения при сохранении его продолжительности Позволяет создать интервалы при использовании системного препарата Позволяет предотвратить рецидивы
Последовательная комбинированная	Чередование антимикотиков в ногте Создание и поддержание противогрибкового эффекта после отмены системной терапии	Дает сократить сроки применения как системного, так и местного препаратов Позволяет предотвратить рецидивы



Комбинированная с удалением пораженных структур ногтя	Удаление очага инфекции Удаление источника реинфекции или поддержание противогрибкового эффекта до отрастания здоровой ногтевой пластины взамен удаленной	Дает сократить сроки системной терапии Устраняет причину (субстрат) рецидива Позволяет предотвратить реинфекцию
---	--	---

Несмотря на объективные достоинства сочетания системной или местной противогрибковой терапии с удалением ногтевых пластин, многие пациенты отказываются не только от операции по удалению ногтей, но и от относительно мягкой кератолитической терапии, что связано с необходимостью частых визитов в медицинский центр, дополнительными расходами, затруднениями с ношением обуви, временным выпадением функции ногтя и т.д.

### Эффективность комбинированной терапии с кератолитиками

Отечественными авторами отмечена высокая эффективность комбинированной кератолитической и системной противогрибковой терапии, в том числе с использованием набора «микоспор» [10].

Наш опыт [Тарасова М. О., 2002–2003] также указывает на эффективность сочетания местного противогрибкового препарата с кератолитическим действием (типа «микоспор») и системной противогрибковой терапии при ониомикозе выраженной степени тяжести [11–12].

Проводимое нами в настоящее время исследование изучает эффективность комбинированной терапии ониомикоза с тяжестью по КИОТОС более 20 баллов и выраженным гиперкератозом. Комбинированная терапия включает назначение системного антимикотика (итраконазол, «Орунгал» по 400 мг/сут в режиме пульс-терапии) и кератолитического средства.

В исследование, начавшееся в 2001 г., было включено 118 человек. Нами опубликованы результаты лечения пациентов, прошедших 3 контрольных исследования, выполнявшихся на 3, 6 и 9 месяцы с начала лечения. Всего завершило лечение и прошло контрольные исследования (клинический осмотр и микроскопия патологического материала) 62 пациента, 26 мужчин и 36 женщин. Среднее количество пораженных ногтей, на которые назначался кератолитический пластырь, составило 7 (+/- 3).

При первом контрольном исследовании клинические изменения и положительный результат микроскопии были обнаружены у 16 больных (5 мужчин и 11 женщин). При втором контрольном исследовании клинико-микологические проявления ониомикоза сохранялись у 8 пациентов (2 мужчин и 6 женщин). Третье контрольное исследование характеризовалось положительной микроскопией у 1 больной.

Таким образом, клинико-микологическая эффективность комбинированной терапии с назначением стандартной пульс-терапии итраконазолом и местного антимикотика с кератолитическим действием типа «микоспор» (содержащий 1% бифаназол и 40% мочевины) составила на 3 мес. 73,3%, на 6-м 86,7% и на 9-м 95%. Это, помимо подтверждения эффективности данного метода, указывает на особенности оценки клинико-микологической эффективности в процессе лечения. В частности, даже при удалении ногтевой пластинки и чистке ногтевого ложа положительный результат лечения можно оценивать только после отрастания нового ногтя. Удаление пораженных частей ногтя не гарантирует полного исчезновения возбудителя и поэтому сокращение дозы системного препарата в комбинированной системно-кератолитической терапии не должно вводиться раньше, чем это будет доказано специальными исследованиями.

Однако многие практикующие врачи используют устоявшиеся подходы к терапии, назначая унифицированные схемы всем больным. При этом на практике нередко имеет место своеобразная терапевтическая перестраховка врачей. Не желая терять больных, врачи назначают схемы лечения, по объему и продолжительности заведомо превышающие необходимые для излечения. Как правило, они включают назначение более продолжительной системной терапии (4–5 мес.) и удаление с помощью кератолитического средства всех пораженных участков

ногтя, а зачастую и с последующим использованием местных антимикотиков [2]. Тем самым добиваются клинического излечения онихомикоза с малой вероятностью рецидива.

## **Заключение**

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в системной терапии микозов, лечение онихомикозов, как правило, и теперь редко обходится без методик наружной терапии. Поздняя обращаемость больных к дерматологу, длительное течение нелеченного или неудачно леченного онихомикоза затрудняет и зачастую делает неэффективной местную монотерапию и использование коротких курсов антимикотиками. Преобладание гиперкератоза в современной клинической картине делает необходимым внедрение кератолитической терапии для излечения онихомикоза. Наиболее перспективными для клинического использования в обозримом будущем являются антимикотические препараты с кератолитическим действием (например «микоспор») и методы аппаратного удаления гиперкератоза. В то же время, разработка наиболее обоснованного сочетания системной терапии и наружных методов лечения может потребовать новых исследований. Уже применяющиеся методы комбинированной терапии можно признать достаточно эффективными и безопасными. Кроме того, комбинированная терапия с применением кератолитиков, позволяющая избежать продолжительных курсов системной терапии, позволит также найти компромисс между стоимостью и эффективностью лечения.

Подводя итоги, мы хотели бы еще раз подчеркнуть необходимость избирательного подхода к терапии больных онихомикозом. Каждый из современных методов лечения онихомикоза, и местных, и системных, и комбинированных, имеет свои показания и преимущества, что следует использовать в терапии данного заболевания.

## Список литературы

1. Лысенко В. И. Новый подход к фармакоэкономической оценке лечения онихомикозов на основе КИОТОС. В кн.: Успехи медицинской микологии. М.: 2003. Т. 2. С. 97–98.
2. Савченко Н. В. Задачи современной терапии онихомикоза и их осуществимость. В кн.: Успехи медицинской микологии. М.: 2003. Т. 2. С. 148–149.
3. Сергеев А. Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Национальная академия микологии – Медицина для всех. 2001.– 164 С.
4. Сергеев А. Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М.: 1999.
5. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. М.: Национальная академия микологии. 2000.– 28 С.
6. Сергеев А. Ю., Бучинский О. И., Мокина Е. В., Н. Е. Жарикова. Проект Ахиллес: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века. Российский Журнал Кожных и Венерических Болезней. – 2002. – № 5. – С. 47–50.
7. 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. – С. 31–35
8. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар медицина. 1998, 126 с.
9. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Мокина Е. В. Бучинский О. И. Горячая линия: Первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом. В кн.: успехи клинической иммунологии и аллергологии. М.: 2002. (под ред. Караулова А. В.). – С. 355–363.
10. Степанова Ж. В. микоспор в терапии микоза стоп. Вестник дерматологии и венерологии.- 1996.- № 6.- С. 70-72.
11. Тарасова М. О. Проспективное исследование эффективности тяжелых форм онихомикоза на основе КИОТОС. В кн.: Успехи медицинской микологии. М.: 2003. Т. 2. С. 184–185.
12. Тарасова М. О., Сундукова И. О., Сергеев А. Ю., Лысенко В. И. Эффективность комбинированной терапии тяжелых форм онихомикоза. Проблемы медицинской микологии 2002. –Т. 4. – № 2. – С. 94
13. Lysenko V. I, Sergeev A. Y., Rasskazov D. N., Sergeev U. V. Severity of onychomycosis measured with SCIO revealed in Onychoindex project. Mycoses 2002; 45 Suppl. 2:36
14. Sergeev, AY, Gupta, AK, Sergeev, YV. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO Index). Skin Therapy Lett 2002; 7 Suppl 1:6-7.