

# Что такое комбинированная терапия и как ее можно использовать при онихомикозах

Ю.В. Сергеев, В.Ю. Сергеев

What is a combination treatment and how it may be used in onychomycosis

Y.V. SERGEEV, A.Y. SERGEEV

об авторах: ▶

Ю.В. Сергеев — д.м.н., Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва  
В.Ю.Сергеев — к.м.н., Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

Комбинированная терапия онихомикозов включает использование системной противогрибковой терапии и наружных методов лечения, в том числе современных лекарственных форм — лаков для ногтей. Противоречия в оценке возможностей и эффективности комбинированной терапии онихомикозов могут быть преодолены при рациональном назначении антимикотиков в соответствии с особенностями заболевания и общим состоянием пациента. Назначение противогрибковых лаков для ногтей, в частности 8% лака циклопирокса (батрафен), дает ряд преимуществ в терапии онихомикоза. Повышая эффективность и безопасность лечения онихомикозов, комбинированная терапия делает его более надежным и доступным для пациента, помогая предотвратить рецидивы и реинфекции. Исследования, проведенные в России и за рубежом, позволили уточнить показания и доказали высокую эффективность комбинированной терапии онихомикозов с использованием лака батрафен в различных схемах.

Ключевые слова: **онихомикозы, противогрибковые средства, комбинированная терапия, циклопирокс.**

Combination treatment of onychomycosis is based on supplementation of systemic antifungal therapy with different topical techniques, which now include antifungal nail lacquers. Controversies in establishing potential and efficacy of combination treatment in onychomycosis may be overcome by rational administration of any treatment modality after careful evaluation of both the disease and the patient. Application of antifungal nail varnishes such as 8% ciclopirox offers several benefits in treating onychomycosis. With improved efficacy and safety, onychomycosis combination therapy appears to be less expensive and more reliable in terms of reduced rates of relapse and re-infection. Russian and international clinical trials and studies with ciclopirox nail lacquer have revealed the indications and proved the high effectiveness of certain algorithms of combination treatment.

Key words: **onychomycosis, antifungal agents, combination treatment, ciclopirox.**

■ Термины «комбинированная терапия» или «комбинированная противогрибковая терапия» стали все чаще употребляться при обсуждении проблемы онихомикозов. Говоря о комбинированной терапии, зарубежные авторы, как правило, подразумевают под комбинацией сочетание нескольких противогрибковых средств, чаще всего системных и наружных препаратов [1—3]. Реже предлагается использовать сразу несколько системных антимикотиков, например тербинафин и итраконазол поочередно [4].

Надежды на значительные преимущества, которые может дать комбинированная терапия по сравнению с монотерапией, представляются многим исследователям вполне оправданными на фоне противоречий,

выявленных при изучении эффективности системной монотерапии [5]. При этом сам принцип использования комбинированной терапии зачастую предполагает заведомо недостаточную эффективность монотерапии как системной, так и местной. С этим утверждением трудно согласиться.

Мы неоднократно указывали на то, что все существующие методы терапии онихомикозов могут быть эффективными как в виде монотерапии, так и в разных сочетаниях при их рациональном использовании в соответствии с особенностями заболевания и общим состоянием пациента. В настоящей работе мы попытаемся обобщить опыт комбинированной и местной терапии онихомикозов, обращая особое

внимание на применение специализированных лекарственных форм.

### Что такое комбинированная терапия

Комбинированная противогрибковая терапия — сочетание любых антимикотиков для лечения микозов. Комбинируют обычно антимикотики с разными механизмами действия (разных химических групп), назначая их либо в разное время, либо вводя их разными путями. При этом рассчитывают получить более выраженный (кумулятивный) эффект за счет синергизма механизмов противогрибковой активности [6, 7].

Комбинированная терапия ониомикозов заключается в сочетании методов местной терапии с лечением системными противогрибковыми препаратами. Мы понимаем комбинированную терапию как сочетание системной противогрибковой терапии с любыми приемами местной терапии ониомикозов (местные антимикотики и антисептики, кератолитики, удаление ногтя) [8, 9].

Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным, чтобы уменьшить дозировку и сроки назначения системного препарата. Кроме того, местные противогрибковые препараты можно использовать для противорецидивной профилактики («долечивание») после лечения системным препаратом. Назначение местного препарата теоретически может расширить этиологические показания к применению системного препарата более узкого спектра действия (например, тербинафина, флуконазола) [9].

Приоритет в разработке комбинированных методов лечения принадлежит России, вернее, отечественным дерматологам. Мы провели анализ библиографической базы данных Medline по запросам «комбинированная терапия» и «ониомикоз». При этом оказалось, что из 78 доступных источников первыми стоят сообщения советских врачей: А.Ф. Барабанова и соавт. (1966) и Н.В. Колоколовой и Н.О. Фроловой (1967) [10, 11]. Они сообщили об использовании комбинированной терапии с гризеофульвином на 12 лет раньше автора следующего по хронологии сообщения, «отца» современной классификации ониомикозов N. Zaias (1978) [12].

В свою очередь, разрабатывая концепцию современной комбинированной терапии ониомикозов [9, 13], мы не могли предположить, что ее основные положения (параллельная и последовательная терапия) за рубежом превратятся в орудие для критики существующих эффективных методов лечения [14].

### Противоречия в оценке возможностей комбинированной терапии

Наиболее частым основанием для назначения комбинированной терапии (сочетание системного и мест-

ного антимикотика) за рубежом считается меньшая эффективность монотерапии. Разные авторы полагают, что комбинированная терапия и ее частный вариант — сочетание системных антимикотиков с противогрибковыми лаками для ногтей — должны оказаться более эффективными, чем системная монотерапия и тем более местная монотерапия [2, 3, 14—16]. Мы считаем такое обоснование комбинированной терапии несостоятельным.

Предположение о том, что системные антимикотики сами по себе или недостаточно эффективны и безопасны, или имеют ограниченный спектр действия, или сопровождаются частыми рецидивами после лечения, не имеет под собой достаточного оснований. Малую эффективность системной монотерапии в целом можно допустить только тогда, когда не учитывается выраженность клинических проявлений ониомикоза, его этиология или общее состояние пациента [5, 17, 18].

Невысокую и не поддающуюся совершенствованию эффективность системной монотерапии наблюдали ранее, когда дерматологам были доступны только кетоназол и гризеофульвин. Сегодня существование системных антимикотиков третьего поколения позволяет проводить эффективное и безопасное лечение ониомикоза. В частности, итраконазол (орунгал) в схеме пульс-терапии сохраняется в ногтевых пластинах пальцев стоп в концентрации 186 нг/г на 11-й месяц после начала лечения при трехпульсовом курсе лечения, а при четырехпульсовом курсе — в концентрации 165 нг/г на 13-й месяц лечения. Эти показатели концентрации превышают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) основных возбудителей и поэтому могут считаться терапевтически [5, 19]. Таким образом, объективных предпосылок неэффективности современных схем монотерапии не имеется.

Бытующие представления о недостаточной эффективности современных схем системной монотерапии можно объяснить теми ожиданиями и надеждами, которые первоначально возлагались на стандартные схемы с минимальной продолжительностью 2—3 мес., за которые предполагалось излечить большинство случаев ониомикоза. Несколько более трезвый подход к оценке эффективности стандартных схем системной терапии стал вырабатываться после того, как состоялись крупные сравнительные исследования в середине — конце 90-х годов прошлого века. Даже при желании показать эффективность и превосходство выбранных ими методов лечения зарубежные исследователи смогли добиться в лучшем случае только 75—80% эффективности. При этом рецидивы вскоре после лечения наблюдались, как правило, не менее чем в 15% случаев [18]. Почему это происходит? На наш взгляд, потому, что сегодня ониомикоз — это, как правило,

заболевание с многолетним течением (10—20 лет), выраженной тяжестью и распространенностью поражения [20]. Разрабатывая дифференцированные подходы к терапии онихомикозов, мы предложили систему КИОТОС, позволяющую осуществлять выбор метода и объема терапии соответственно клиническим особенностям заболевания и состоянию пациента [5].

Однако вместо анализа причин недостаточной эффективности существующих методов лечения многие зарубежные исследователи предпочли более простое решение — дополнительное к стандартной системной терапии применение наружных антимикотиков в форме лаков для ногтей. При этом среди тех клинических особенностей, которые обычно относят к «сложным случаям» онихомикоза, называют «дерматофитому», выраженный онихолизис и гиперкератоз, латеральный онихомикоз и вовлечение матрикса. Неужели добавление противогрибковых растворов и лаков к системной терапии способно решить эти проблемы? Мы полагаем, что многие случаи современного онихомикоза являются заведомо «сложными» в силу их многолетнего течения. До половины современных пациентов обращаются к врачу уже с более или менее выраженным гиперкератозом [21]. Это затрудняет распределение в ногтевой пластине и системных, и местных антимикотиков [9, 17]. Единственным выходом из подобного положения является комбинированная терапия, при этом непременным условием является удаление пораженной ногтевой пластины и гиперкератотических масс. Современные методики аппаратной обработки ногтей и кератолитические средства позволяют безболезненно и быстро решить эту проблему [22].

Таким образом, повышение эффективности стандартных схем системной терапии при случаях онихомикоза выраженной тяжести не является основным показанием для комбинированной терапии с противогрибковыми лаками для ногтей. Мы считаем более рациональной иную тактику ее использования.

### Тактика комбинированной противогрибковой терапии при онихомикозе

Стандартные схемы современной системной терапии обеспечивают быстрое проникновение препаратов в ноготь и поддержание в нем эффективных концентраций на срок от полугода до 1 года. Очевидно, что их действия вполне достаточно до полного отрастания ногтей. Поэтому мы всегда рекомендуем только системную терапию при КИОТОС <12. Однако время полного отрастания ногтей на пальцах стоп, особенно на больших пальцах, может достигать 15—18 мес. Чтобы обеспечить эффективные концентрации препаратов к концу периода отрастания ногтевой пластины, можно назначить местные антимикотики до полного отрастания ногтевой пластины одновременно с началом лечения или по окончании приема системного препарата. Мы называем эти варианты сочетания с местными антимикотиками соответственно параллельной и последовательной комбинированной терапией [8, 9] (см. таблицу 1). При обоих видах комбинированной терапии назначение местного антимикотика ведется до отрастания здоровой ногтевой пластины.

При этом, говоря о повышении эффективности терапии, мы исключаем случаи выраженного гиперкератоза, требующие удаления пораженных структур ногтя.

Проведены исследования, показывающие возможность как повышения эффективности комбинированной терапии, так и создания интервалов в назначении системного препарата.

Первое сообщение о возможности эффективной комбинированной терапии с использованием системного антимикотика и лака для ногтей поступило в 1996 г. [23]. В этом исследовании мы (совместно с проф. В.В. Владимировым) использовали 8% лак циклопирокса (батрафен) 1 раз в неделю в течение 3—5 мес. в лечении онихомикоза умеренной тяжести. Системный компонент комбинированной терапии включал назначение тербинафина по 250 мг/сут., однако не непрерывно, а по интермиттирующей (прерывистой) схеме в течение 10 дней с последующим

ТАБЛИЦА 1

Виды комбинированной терапии

Вид терапии	Порядок сочетания	Принцип действия	Преимущества
Параллельная	Местный антимикотик назначают одновременно с началом системной терапии и продолжают после ее отмены	Синергизм противогрибкового действия. Одновременное поступление антимикотика из разных частей ногтя	Повышает эффективность лечения при сохранении его продолжительности. Позволяет создать интервалы при использовании системного препарата
Последовательная	Местный антимикотик назначают после отмены системного препарата	Чередование антимикотиков в ногте. Создание и поддержание противогрибкового эффекта после отмены системной терапии	Возможно сокращение сроков применения как системного, так и местного препарата

10-дневным интервалом на протяжении 3 мес. Таким образом, удалось сократить срок применения системного препарата на 44%.

Повышение эффективности лечения онихомикоза (тяжелого и средней степени тяжести с поражением > 2/3 ногтевой пластины на 1 пальце стопы, что соответствует КИОТОС > 15) за счет сочетания использования тербинафина (системная терапия) и 8% лака циклопирокса позднее было продемонстрировано A. Gupta (2003). В проведенном им многоцентровом исследовании с участием 121 больного онихомикозом были выделены три группы. В 1-й группе пациенты получали тербинафин по прерывистой схеме с интервалами большой продолжительности (1 мес. через 1 мес.) в течение 1 года, с ежедневной аппликацией 8% лака циклопирокса. Во 2-й группе использовалась стандартная (укороченная) трехмесячная схема приема тербинафина в сочетании с нанесением циклопирокса в течение 1 года. В 3-й группе пациентам назначали системную монотерапию тербинафином по укороченной схеме. В ходе исследования почти у 90% больных в группах, получавших комбинированное лечение, уже в 1-й месяц терапии были получены отрицательные результаты микологического исследования (посев) по сравнению с 27% в группе монотерапии. Опираясь на результаты исследования, автор указал на ускоренное микологическое излечение как на одно из преимуществ комбинированной терапии [24].

### **Эффективность циклопирокса в терапии онихомикозов**

Возможности комбинированной терапии онихомикозов с использованием 8% лака циклопирокса стали раскрываться в последние годы, после изучения эффективности монотерапии онихомикозов данным препаратом. В многоцентровом исследовании C. Seebacher и соавт. (2001), охватившем более 3000 больных онихомикозом, в специальной серии больных сахарным диабетом врачи оценивали эффективность терапии по уменьшению площади пораженной области ногтя. В целом площадь пораженной области уменьшилась с 64,3% в начале лечения до 41,2% к 3 мес. лечения и до 25,7% к 6 мес. Улучшение к 3-му мес. лечения было отмечено в 88,7% случаев [25].

В двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях, проанализированных A. Gupta и соавт. (2000), лечение 8% лаком циклопирокса в течение 1 года получали больные с площадью поражения ногтевой пластины от 20 до 65%. В конце периода наблюдения микологическое излечение отмечалось в 29—36% случаев в североамериканских исследованиях. В европейских исследованиях эффективность составляла 46,7—85,7% [26]. Согласно обобщенным данным метаанализа, эффективность монотерапии 8% лаком циклопирокса составляет 52,6% по

микологическому показателю и 52,4% по клиническому при наименьшей стоимости препарата сравнительно с системными антимикотиками. Таким образом, использование 8% лака циклопирокса экономически выгодно, отличаясь наименьшим показателем стоимость/эффективность [27].

В России 8% циклопирокс в форме лака для ногтей (батрафен) также лидирует по экономической эффективности, являясь наименее дорогим из специально адаптированных для лечения ногтей лекарственных форм антимикотиков. Хотя специальных сравнительных исследований, сопоставлявших эффективность монотерапии и комбинированной терапии разными противогрибковыми лаками и растворами для ногтей, не проводилось, в одном из зарубежных анализов было показано превосходство по эффективности циклопирокса (81,6%) по сравнению с аморолфином (71,4%) с меньшими расхождениями при использовании более строгих критериев оценки [28].

В настоящее время в инструкции по применению лака для ногтей рекомендуется следующая схема использования препарата. Перед первым нанесением следует удалить ножницами максимально возможное количество пораженного ногтя и надпилить пилочкой оставшуюся часть ногтевой пластины для создания неровной поверхности. Лак наносится тонким слоем на пораженный ноготь 1 раз через сутки в течение первого месяца, в течение второго — 2 раза в неделю, в течение третьего — 1 раз в неделю. Один раз в неделю лак смывают и снова удаляют подрастающую пораженную часть ногтевой пластины. Если лаковое покрытие повреждается в период между плановыми аппликациями, то препарат следует наносить вновь только на эти поврежденные участки. Продолжительность применения не должна превышать 6 мес. Во время лечения не рекомендуется использовать косметический лак для ногтей. Повышенная чувствительность к компонентам препарата является абсолютным противопоказанием. Также ввиду отсутствия клинического опыта применения препарата батрафен (лак для ногтей) не показано его использование у детей до 10 лет и у женщин в период беременности и кормления грудью.

Несомненно, эффективность противогрибковой монотерапии современного онихомикоза имеет свои ограничения. Мы определили их по значениям КИОТОС (до 6). Вполне возможно, что недостаточно высокие показатели эффективности монотерапии любым из местных антимикотиков в зарубежных исследованиях обусловлены включением случаев с большей тяжестью поражения.

### **Расширение спектра действия как преимущество комбинированной терапии**

Представления о том, что комбинированная терапия онихомикозов расширяет спектр действия и тем

самым показанием к терапии, представляются нам достаточно обоснованными [13]. Однако это объясняется не только широким спектром местных антимикотиков, но и их высокой концентрацией. В частности, концентрация циклопирокса в составе лака батрафен намного превышает требуемые величины МПК для дерматофитов, дрожжей и плесневых грибов. Это дает важные преимущества комбинированной терапии, причем не только в отношении недерматофитных возбудителей. Так, показано, что концентрации тербинафина в ногтевой пластине могут оказаться недостаточными для действия на покоящиеся конидии дерматофитов (требуемые МПК 2 мкг/мл при действительных 0,52 мкг/мл). При этом фунгицидное действие циклопирокса проявляется равным образом против покоящихся и прорастающих клеток (МПК 5—50 мкг/мл при концентрации активного вещества в лаке батрафен 80 мкг/мл), что подтверждает целесообразность комбинированной терапии [19].

В отношении недерматофитных плесеней — возбудителей онихомикоза (*Scopulariopsis*, *Fusarium*, *Aspergillus* и *Acremonium spp.*) А. Тости и соавт. отметили более высокую эффективность местной терапии, включающей использование лака циклопирокса, по сравнению с разными системными препаратами [29].

Микологическая эффективность монотерапии плесневого онихомикоза 8% лаком циклопирокса достигает 80% (по данным микроскопии) и 90% (по данным культивирования) при онихомикозе, обусловленном *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.* или *Scytalidium dimidiatum* [30].

Таким образом, назначение 8% лака циклопирокса в виде монотерапии или комбинированной терапии может быть показано при недерматофитной или смешанной этиологии онихомикоза, его устойчивости к системным антимикотикам. При строго недерматофитной плесневой инфекции возможно использование лака циклопирокса в монотерапии, поскольку гиперкератоз при этих вариантах онихомикоза не выражен и нет необходимости в устранении общего очага инфекции, так как большинство плесневых поражений ногтей неконтагиозно.

### Реальные возможности и перспективы комбинированной терапии

Однако, несмотря на доказанные возможности повысить общую эффективность лечения и расширить этиологические показания, мы не считаем эти преимущества основными в выборе комбинированной противогрибковой терапии как особой терапевтической тактики при онихомикозе. Основными, с нашей точки зрения, являются перспективы безопасного, удобного, надежного и доступного лечения, которые может предоставить сочетание противогрибковых лаков и системных антимикотиков.

Более высокая безопасность комбинированной терапии достигается за счет уменьшения времени использования системных препаратов. Это возможно как путем введения интервалов в непрерывную схему приема препарата (например, тербинафина) или «прикрытия» существующих схем пульс-терапии (например, флуконазолом), так и путем продолжения лечения местным антимикотиком после отмены системного (последовательная схема). Изученные за рубежом схемы лечения с длительным назначением лаков для ногтей могут отличаться меньшей комплаентностью [31]. В этом отношении последовательная комбинированная терапия имеет большие преимущества.

Противогрибковый лак для ногтей, например 8% циклопирокс (батрафен), может быть назначен сразу после отмены системного препарата или позже в ходе лечения. Мы предложили последовательное использование препаратов по значениям КИОТОС. Лак для ногтей может быть назначен тогда, когда в ходе лечения значения КИОТОС составят менее 6 баллов [9].

Таким образом, использование противогрибкового лака для ногтей может снизить вероятность рецидива, представляя своеобразное «долечивание», дополнение к стандартной схеме системной терапии. В то же время использование лака с профилактической целью представляет также способ борьбы с реинфекцией в процессе лечения и отрастания ногтей. Несоблюдение большими рекомендациями по дезинфекции и профилактике повторного заражения может привести к реинфекции кожи стоп в ходе системной терапии, когда концентрация препарата в ногтевой пластине будет со временем уменьшаться, а в коже снизится уже вскоре после отмены системного препарата. В этих случаях использование лака для ногтей обеспечит также защиту от повторного поражения ногтей, что повышает надежность терапии. Сохраняющийся риск рецидивов при терапии онихомикозов вызывает настороженность пациентов и нередко приводит к утрате ими доверия к эффективности терапии и возможности излечения. Наличие доступного препарата, который они могут приобрести самостоятельно (лак батрафен отпускается без рецепта), позволяет больным, прошедшим полноценный курс системной или комбинированной терапии, контролировать возможные рецидивы после лечения. При этом одного флакона лака батрафен (3 мл) достаточно для нанесения не менее 500 аппликаций [32].

Последний вариант комбинированной терапии, который может быть рассмотрен при онихомикозе, — это ведение пациентов при противопоказаниях или недоступности системной терапии. Сочетание кератолитических методов лечения, удаления пораженной ногтевой пластины с последующим назначением лака для ногтей до полного отрастания ногтевой пластины может представлять единственную возможность эффективной терапии онихомикоза.

## Заключение

Комбинированная терапия онихомикозов включает разные варианты сочетания антимикотиков и других средств наружной терапии. Ее преимущества включают большую безопасность, надежность и доступность лечения для пациентов. Высокая эффективность комбинированной терапии, как и любого другого метода

лечения, может быть гарантирована только рациональным подходом к ведению пациента с предварительной оценкой его состояния. Использование в комбинированной терапии противогрибковых лаков для ногтей, одним из которых является батрафен (8% циклопирокс), является эффективным и обоснованным выбором дерматолога. ■

## Литература

1. Baran R., Hay R.J. New evidence for the efficacy of combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol* 2001; 145 (60):1.
2. Evans E.G. The rationale for combination therapy. *Br J Dermatol*. 2001; 145 (60): 9—13.
3. Hay R.J. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001; 145 (60): 3—8.
4. Gupta A.K., Lynde C.W., Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (3): 485—91.
5. Сергеев А.Ю. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М. 1999; 44 с.
6. Polak-Wyss A. Mechanism of action of antifungals and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol* 1995; 4 (1): 11—6.
7. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М: Медицина для всех. 2003; 200 с.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Лысенко В.И., Тарасова М.О. Онихомикозы: принципы и практика комбинированной терапии. *Журн. дерматовенерол. и косметол.* 2002; 1: 5—7.
9. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. М: Национальная академия микологии — Медицина для всех. 2001; 164 с.
10. Баранов А.Ф., Конопихина Т.А., Углова С.В. Комбинированное лечение онихомикозов гризеофульвином в сочетании с местной терапией. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1966; 40 (1): 46—9.
11. Колоколова Н.В., Фролова Н.О. Опыт терапии онихомикоза гризеофульвином в сочетании с наружными противогрибковыми средствами. *Сов. мед.* 1967; 30 (9): 141—2.
12. Zaias N., Battistini F., Gomez-Urcuyo F. et al. Treatment of «tinea pedis» with griseofulvin and topical antifungal cream. *Cutis* 1978; 22 (2): 197—9.
13. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар 1998; 150.
14. Olafsson J.H., Sigurgeirsson B., Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (65): 15—8.
15. Gupta A.K., Ryder J.E. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003; 21 (3):499—505.
16. Gupta A.K., Baran R., Summerbell R. Onychomycosis: strategies to improve efficacy and reduce recurrence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (6): 579—86.
17. Сергеев А.Ю. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. *Иммунопатол. аллергол. инфектол.* 2000; 2: 88—96.
18. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. *Иммунопатол. аллергол. инфектол.* 2001; 1: 102—6.
19. Seebacher C. Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management of onychomycosis. *Mycoses* 2003; 46 (11—12): 506—10.
20. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестн. дерматол. венерол.* 2002; 3: 31—5.
21. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? *Успехи медицинской микологии.* М.: Национальная академия микологии, материалы Первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. 2003; 2: 154.
22. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей (под редакцией Ю.В. Сергеева) М.: 2003; 32.
23. Sergeev Y.V., Vladimirov V.V. Batrafen (ciclopirox) 8% nail lacquer in treatment of different forms of onychomycosis. *Abstracts of the V congress of EADV, Lisbon 1996.*
24. Gupta A.K. Mycologic Response to Terbinafine Treatment of Severe Onychomycosis with or without Ciclopirox Nail Lacquer Interim Results. *American Academy of Dermatology 2003 meeting Poster session.* Abstract p438. P. 156.
25. Seebacher C., Nietsch K.H., Ulbricht H.M. A multicenter, open-label study of the efficacy and safety of ciclopirox nail lacquer solution 8% for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes. *Cutis* 2001; 68 (2 Suppl): 17—22.
26. Gupta A.K., Fleckman P., Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (4): 70—80.
27. Gupta A. K. Pharmacoeconomic analysis of ciclopirox nail lacquer solution 8% and the new oral antifungal agents used to treat dermatophyte toe onychomycosis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (4): 81—95.
28. Einarsen T. R. Pharmacoeconomic applications of meta-analysis for single groups using antifungal onychomycosis lacquers as an example. *Clin Ther* 1997; 19 (3): 559—69; discussion 38—39.
29. Tosti A., Piraccini B. M., Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42 (2 Pt 1): 217—24.
30. Ulbricht H., Worz K. Therapy with ciclopirox lacquer of onychomycoses caused by molds. *Mycoses* 1994; 37 (1): 97—100.
31. Omar M., Kahler K., Doug G. Persistency of Terbinafine versus Ciclopirox Solution 8% in Patients with Toenail Onychomycosis. *American Academy of Dermatology 2003 meeting Poster session.* Abstract p399. P 143—144.
32. Verkh F., Getsie M., Chern W. Ciclopirox 8% Nail Lacquer: How Many Applications Are in a 3.3-ML Bottle? *American Academy of Dermatology 2003 meeting Poster session.* Abstract p407. P 146.