

## ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ

Олена Халєєва

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Останнім часом зростає захворюваність на оніхомікози (інфекційне ураження нігтьової пластини, спричинене патогенними та умовно-патогенними грибами). Цьому сприяють неповноцінне харчування, недотримання правил особистої гігієни, зниження імунітету, зміна реактивності організму [1]. Оніхомікозом страждає до 27% населення світу. Поширеність цього захворювання зростає з віком [2]. Близько 30% діабетиків схильні до грибкового ураження нігтів [1, 3]. Найчастіше оніхомікози викликають дерматофіти (91%) [4, 5] та дріжджободібні гриби (6%) [5, 6].

Основна концепція патогенезу оніхомікозу приділяє увагу балансу двох сил – інвазивному росту грибкової колонії в нігті та протилежному зростанню нігтьової пластини (рис. 1).

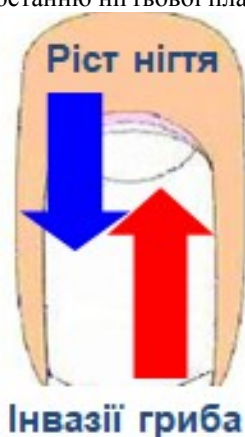


Рисунок 1. Впровадження грибів у нігтьові структури.

Ніготь складається з трьох основних частин: нігтьова пластина, нігтьове ложе, матрикс (рис. 2).

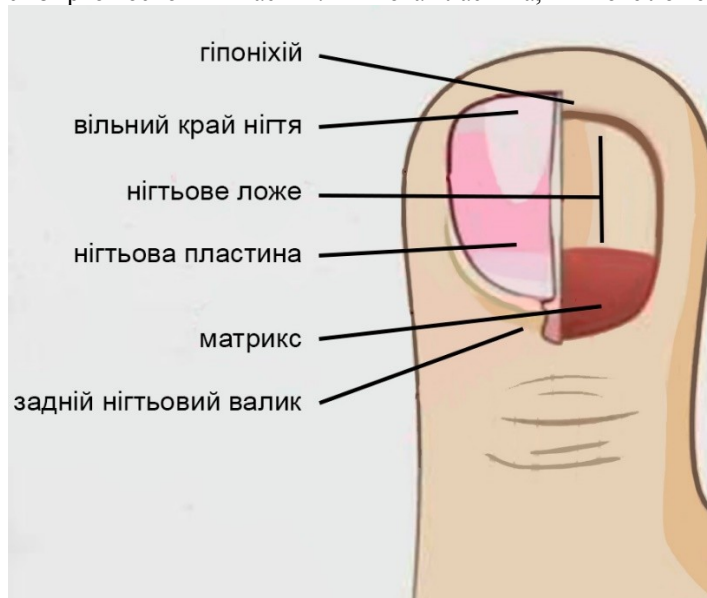


Рисунок 2. Будова нігтя.

Нігтьова пластина - тверде утворення, що складається з щільних шарів ороговілих клітин. Пластина щільно прилягає до нігтьового ложа. Кінчик пластини в її дистальній частині міцно з'єднаний з епідермісом кінчика пальця. У нігтьовій пластині є міцний дорсальний шар і більш м'який вентральний шар, звернений до нігтьового ложа. Нігтьове ложе - ділянка епідермісу, що лежить під нігтьовою пластиною, починається разом з нігтьовою пластиною і закінчується у її дистальному краю. Нігтьове ложе покрите тонким неороговіючим епідермісом, позбавленим зернистого шару. Піднігтьова дерма, що прилягає до ложа, багата кровоносними судинами, в ній велика кількість артеріовенозних анастомозів. Мережа капілярів, розташованих в поздовжніх борознах ложа, живить нігтьове ложе по всій його довжині (рис. 3) [7].

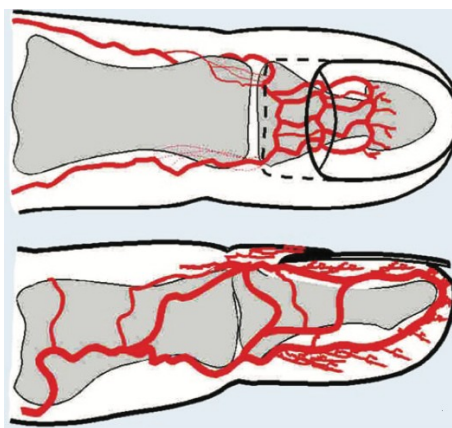


Рисунок 3. Кровопостачання кінцевої фаланги.

Продовженням нігтьового ложа є ділянка шкіри, яка не з'єднана з нігтьовою пластиною і розташована під її вільним краєм, зветься гіпоніхієм. В області гіпоніхія утворюється своєрідна щілина, де знаходять притулок багато мікробів, в тому числі і збудники оніхомікозів. Матрикс - це зона росту, звідки бере начало пластина і ложе нігтя. Починаючись під проксимальним нігтьовим валиком, матрикс продовжується до початку нігтьової пластини. Активне утворення кератиноцитів розташоване в найбільш проксимальній частині матриксу, прихованій під нігтьовою складкою. Матрикс - дуже чутлива до пошкодження і вразлива структура [7, 8].

Місце розташування грибів у нігті, має бути гарним середовищем для їх росту, де гриби не піддавалися б агресивному впливу захисних систем макроорганізму і мали б доступне джерело поживних речовин. Матрикс, ложе, нігтьова пластина не підходять для проживання грибів. Нігтьова пластина - це міцна тканина, особливо в її дорсальній частині, яка містить складний для переробки кератин і найменшу кількість поживних речовин. Розмножуватися в його шарах можуть нечисленні гриби, які викликають поверхневу форму оніхомікозу і відрізняються вираженими здібностями до деструкції кератину. З одного боку, ложе і матрикс є більш податливими і багатими на поживні речовини тканинами, з іншого боку, вони найбільш захищені завдяки близько розташованій мережі кровоносних судин. Захисні специфічні і неспецифічні фактори, що містяться в крові, пригнічують ріст грибів і перешкоджають їх поширенню. Область зчленування нігтьової пластини і ложа - єдине місце, яке повністю задовольняє вимогам до середовища проживання грибів. Тут сходяться більш м'який вентральний шар нігтьової пластини і верхні шари нігтьового ложа, найбільш віддалені від судинної мережі. Простір між зчленуванням ложа і пластини (піднігтьова область) є зручним місцем для грибкової колонії, тому в більшості випадків ми маємо справу з піднігтьовою формою оніхомікозу. Характер ураження визначається, з одного боку, особливостями анатомічної будови нігтя та його тканин, а з іншого — особливостями гриба-збудника [9, 10].

Лікування грибкового захворювання утруднюється тим, що хвороба має затяжну течію і часто схильна до рецидивів, що потребує тривалого застосування лікарських засобів. Системна терапія має ризик побічних і токсичних ефектів. Можуть спостерігатися гепатотоксичність, алергічні реакції, порушення синтезу гормонів, диспепсія, головний біль [1, 10]. Значна частина пацієнтів на даний час є людьми похилого віку з тривалим оніхомікозом, спричиненим *T. rubrum*, і, як правило, з гіперкератозом. Для таких хворих призначення системних препаратів, тривалість прийому яких перевищує стандартну схему, є небажаним як у зв'язку з супутніми захворюваннями та фоновими станами, так і через низький комплаєнс та соціально-економічні особливості пацієнтів. Крім того, важкий гіперкератоз часто знецінює системну терапію у будь-яких пацієнтів, навіть за тривалого призначення системних препаратів. В аморфній товщі ороговілих мас, розташованих між пластиною і нігтьовим ложем, в порожнинах і щілинах залишаються скупчення грибів, часто недоступні системним антимікотикам [11].

Місцева терапія має певні переваги. Це мінімальні побічні ефекти. Антимікотичний засіб наноситься безпосередньо на уражені нігтьові пластини. Концентрація протигрибкового засобу, що створюється в осередку ураження, достатня для пригнічення життєдіяльності всіх патогенних грибів. Тому проблема спектра дії для топічних протигрибкових засобів не настільки важлива, як для системних препаратів. Але лише місцеві препарати призначають при обмеженому ураженні (не більше трьох нігтів і не більше 1/2 площі нігтьової пластини з дистального краю) [4].

Комбінована терапія робить системне лікування оніхомікозу безпечнішим і зручнішим. Призначення препаратів місцевої дії під час і після прийому системного препарату дає змогу скоротити тривалість його застосування та запобігти рецидиву [12, 13, 14].

Топічне лікування починають з видалення ураженої частини нігтьової пластини механічним способом і за допомогою кератолітиків (сечовина, саліцилова кислота) [15, 16, 17], наприклад, м'яких лікарських засобів з сечовиною ("Карбодерм-Дарниця", «Уреотоп»). Потім застосовують антимікотик [18].

До складу місцевих протигрибкових препаратів входять похідні азолу (табл. 1). Вони порушують біосинтез ергостеролу шляхом інгібування перетворення ланостеролу в ергостерол, інактивуючи фермент 14 $\alpha$ -диметилазу, що забезпечує фунгістатичний ефект (рис. 4) [18, 19].

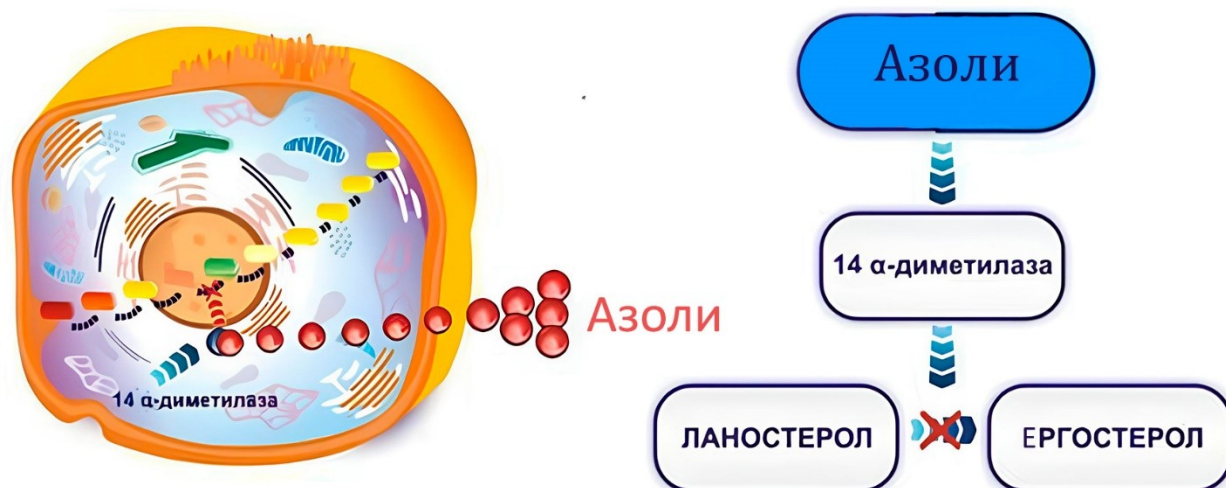


Рисунок 4. Механізм дії похідних азолу.

Біфоназол, на відміну від інших похідних азолу, пригнічує синтез ергостеролу на двох етапах: на стадії утворення мевалонної кислоти (пригнічує дію 3-гідрокси-метилглутарил-КоА-редуктази) і, як усі азолу, на стадії перетворення ланостеролу в ергостерол. Біфоназол входить до складу комбінованої мазі "Канеспор набір" (табл. 4), що, крім антимікотика, містить сечовину у 40% концентрації. Тонкий шар мазі з дозуючого пристрою наносять на уражені нігті, накривають пластиром і пов'язують. Через тиждень пластир знімають. Пальці рук або ніг тримають у теплій воді протягом 10 хвилин. Розм'якшену інфіковану частину нігтя видаляють скребком, що входить до комплексу. Нігті підсушують і знову повторюють процедуру. Лікування продовжують до повного видалення розм'якшеної частини нігтя, поки нігтьове ложе не стане гладким. [20]. Потім можна продовжити місцеве лікування однокомпонентним антимікотиком [21].

Таблиця 1. Місцеві протигрибкові препарати з похідними азолу

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
Препарати з біфоназолом			
Біфонал-Здоров'я	гель	Карбомер, гліцерин, аміаку розчин концентрований, етанол 96%, метилпарабен, пропілпарабен, вода очищена	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
Біфон Скін	розчин нашкірний	Етанол 96%, ізопропілміристант	Мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина
Канеспор	крем	Спирти бензиловий, цетостеариловий, полісорбат 60, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, октилдодеканол, вода очищена	ГП Грензах Продуктіонс ГмбХ, Німеччина
Препарати з ефінаконазолом			
Фліменай	розчин нашкірний	Бутилгідрокситолуол, С12-15 алкіллактат, циклометикон, діізопропіладипат, етанол 96%, вода очищена	Енк'юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія
Препарати з кетоконазолом			
Дермазол	крем	Пропіленгліколь, спирт цетостеариловий, цетомакрогол 1000, парафін білий, олія мінеральна, полісорбат 80, вода очищена	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія
Кетодін	крем	Пропіленгліколь, полісорбат 80, спирти стеариловий, цетиловий, сорбітанстеарат, полісорбат 60, ізопропілміристант, натрію сульфід безводний, вода очищена	СУП "Сперко Україна", Україна
Кетоконазол-Фітофарм	крем	Пропіленгліколь, імідосечовина, ізопропілміристант, октилдодеканол, спирт цетостеариловий, вода очищена, поліетиленгліколю 12 цетостеариловий ефір	ПрАТ "Фітофарм", Україна
Нізорал	крем	Пропіленгліколь, спирти стеариловий, цетиловий, сорбітанстеарат, полісорбат 60, ізопропілміристант,	Янссен Фармацевтика НВ,

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
		полісорбат 80, вода очищена	Бельгія. "Хемофарм" АД, Сербія
<b>Препарати з клотримазолом</b>			
Кандід	крем	пропіленгліколь, парафін білий м'який, олія мінеральна, віск неіонний емульгований, спирт бензиловий, вода очищена, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, бутилгідрокситолуол	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Індія
Кандід	розчин на шкірний	Пропіленгліколь, гліцерин	
Клотримазол	мазь	Пропіленгліколь, поліетиленгліколь 400, полоксамер 338, спирт цетостеариловий, поліетиленгліколю цетостеариловий ефір	ПАТ "НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
Клотримазол	розчин на шкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, поліетиленгліколь 400	ПРАТ "Фітофарм", Україна
Клотримазол	мазь	Пропіленгліколь, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 1500, поліетиленгліколь 4000, полоксамер 338, спирт цетостеариловий, вода очищена, поліетиленгліколю цетостеариловий ефір	ПРАТ "Фітофарм", Україна
Клотримазол	крем	Спирт цетостеариловий, октилдодеканол, полісорбат 60, сорбітанстеарат, воску цетилові ефіри, спирт бензиловий, вода очищена	Делфарм Познань С.А., Польща
Клотримазол	мазь	Макроголу цетостеариловий ефір, спирт цетостеариловий, парафін білий, олія мінеральна, пропіленгліколь, хлоркрезол, вода очищена	Енк'юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія
Клофан	крем	Поліетиленгліколю-6 стеарат, етиленгліколю стеарат, поліетиленгліколю-32 стеарат, олія мінеральна, спирти цетостеариловий, бензиловий, бутилгідрокситолуол, полісорбат 60, вода очищена	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, Індія
<b>Препарати з міконазолу нітратом</b>			
Мікогель	гель	Карбомер, гліцерин, пропіленгліколь, аміаку розчин 15%, етанол 96%, полісорбат, олія мінеральна, формальдегіду розчин, вода очищена	ПАТ "Київмедпрепарат", Україна
Міконазол-Дарниця	крем	Проксанол-268, пропіленгліколь, макрогол 400, цетостеариловий спирт, препарат ОС-20	ПРАТ "ФФ "Дарниця", Україна
<b>Препарати з сертаконазолу нітратом</b>			
Залаїн	крем	Етиленгліколь, поліетиленгліколь пальмітостеарат, вода очищена, лаурилмакроголгліцериди, гліцерол ізостеарат, олія мінеральна, кислота сорбінова, метилпарагідроксибензоат	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія ЗАТ ФЗ Егіс, Угорщина
Онабет	крем	Спирти цетиловий, стеариловий, міристиловий, бензиловий, гліцерол моностеарат, сорбітанстеарат, полісорбат 60, октилдодеканол, олія мінеральна, вода очищена	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Індія
Сертаконазол	крем	Поліетиленгліколю стеарат, спирти цетостеариловий, бензиловий, олія мінеральна, олеїлполіоксилгліцериди, гліцерол моностеарат, вода очищена	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
<b>Препарати з тіоконазолу</b>			
Тіомекс	крем	Полісорбат 60, сорбітанстеарат, спирти цетостеариловий, бензиловий, октилдодеканол, цетилові естери воску, вода очищена	Лабораторіос Базі – Індустрія Фармацевтика, С.А., Португалія

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
Препарати з фентиконазолу нітратом			
Ломексин	крем	Пропіленгліколь, ланолін гідрогенізований, олія мигдальна, полігліколеві ефіри жирних кислот, спирт цетиловий, гліцерол моностеарат, натрію едетат, вода очищена	Рекордаті Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія, Вамфарма С.Р.Л., Італія

Аліламіни (табл. 2) пригнічують процес епоксидування сквалену і перетворення його в ланостерол шляхом інактивації ферменту скваленепоксидази, це призводить до дефіциту ергостеролу в клітинній мембрані і накопичення токсичної речовини сквалену в клітинах гриба, що викликає їх загибель (рис. 5) [21, 22].

Нафтифіну гідрохлорид відноситься до ліпофільних сполук, добре проникає в нігтьові пластини, де його концентрація значно перевищує мінімально пригнічуючу концентрацію для основних збудників грибкового ураження і залишається в них тривалий час. Це забезпечує пролонговану дію лікарського засобу і знижує ймовірність рецидиву оніхомікозу. Має антибактеріальну дію відносно різних грампозитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Має протизапальну активність і зменшує свербіж [23].

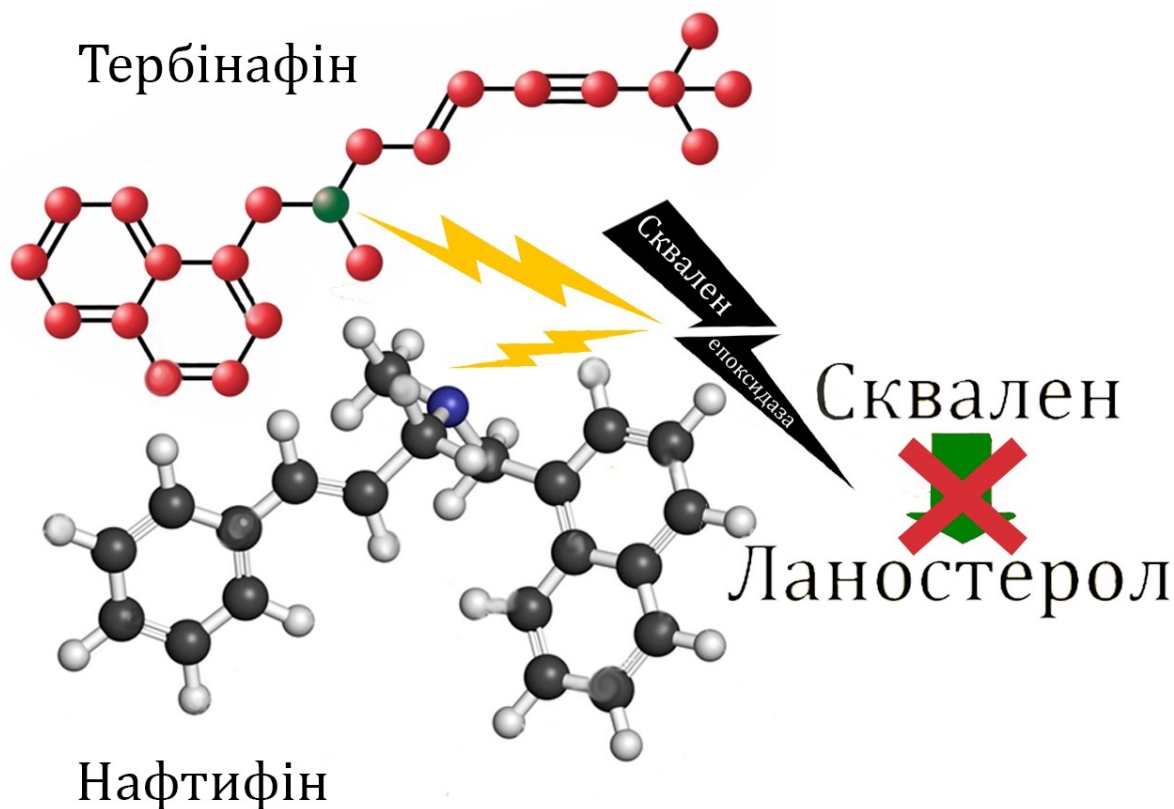


Рисунок 5. Механізм дії аліламінів.

Важливим є вибір лікарської форми топічного антимікотика. Порівняльне клінічне дослідження на людях з дистальним оніхомікозом і помірним гіперкератозом показало, що розчин нафтифіну, мічений брильянтовим зеленим, який наносили на фронтально-дистальну частину ураженої нігтьової пластини, інтенсивно проникав в структури нігтя, де локалізується міцелій гриба [24]. Мазі на гідрофобних основах, як показали дослідження за допомогою методу відеодерматоскопії, не можуть в достатній кількості проникати в уражені структури нігтя, що ускладнює лікування Мазі, креми, гелі, спреї наносять на оголене нігтьове ложе і навколишню шкіру. Їх втирають в нігтьове ложе 2-3 рази на добу поки не відросте здорова нігтьова пластинка. Великий вибір лікарських форм дозволяє змінювати їх в залежності від стану нігтьового ложа. Зручність використання місцевих протигрибкових засобів у традиційних формах полягає в тому, що їх також можна використовувати для лікування грибкових уражень шкіри, наприклад, шкіри стоп, які часто поєднуються з оніхомікозом [25]. Для лікування оніхомікозу використовуються лаки для нігтів, до складу яких входить тербінафіну гідрохлорид, аморолфіну гідрохлорид (похідне морфоліну) і циклопірокс (похідне оксипіридону). Аморолфіну гідрохлорид (табл. 3) пригнічує в клітині гриба два ферменти - дельта-14-редуктазу і дельта-7-8-

ізомеразу, які беруть участь у біосинтезі ергостеролу. При цьому відбувається накопичення токсичних метаболітів - сквалену, десметилстерину та ін., які викликають загибель клітин грибів.

**Таблиця 2. Місцеві протигрибкові препарати з аліламінами**

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
Препарати з нафтифіну гідрохлоридом			
Екзік	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий сорбітанстеарат, полісорбат 60, ізопропілміристант, цетилпальмітат, вода очищена.	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
Екзік	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Екзіфут	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий сорбітанстеарат, полісорбат 60, ізопропілміристант, цетилпальмітат, вода очищена.	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
Екзіфут	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Екзодерил	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	Мерк КГаА & Ко Верк Шпіттал, Австрія Сандоз ГмбХ - ТехОпс, Австрія
Екзодерил	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Екзолік	крем	Спирти бензиловий, стеариловий, цетиловий, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	ПрАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
Екзолік	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Екзо-Тіфін	крем	Спирти цетостеариловий, бензиловий, ізопропілміристант, полісорбат 60, цетилпальмітат, сорбітансесквіолеат, вода очищена	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
Екзо-Тіфін	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Екзо-Тіфін	спрей нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Естезіфін	крем	Ізопропілміристант, спирти цетостеариловий, бензиловий, цетилпальмітат, сорбітанлаурат, полісорбат 60, вода очищена	АТ "Фармак", Україна
Естезіфін	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Естезіфін	спрей нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Нафтидерил	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	ПрАТ "Технолог", Україна
Нафтифін	крем	Спирти цетостеариловий, бензиловий, ізопропілміристант, полісорбат 60, цетилпальмітат, сорбітансесквіолеат, вода очищена.	
Нафтифін	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	ТОВ "ФФ "Вертекс", ТОВ "ФФ "Здоров'я", Україна
Нафтифін	спрей нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Нафтифін	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий, сорбітанстеарат, полісорбат 60, ізопропілміристант, цетилпальмітат, вода очищена	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
Нафтифін	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	
Фунгісол	розчин нашкірний	Пропіленгліколь, етанол 96%, вода очищена	Ядран-Галенський Лабораторій д.д., Хорватія
Препарати з тербінафіну гідрохлоридом			
Екзифін	гель	Ізопропілміристант, полісорбат 20, бутілгідрокситолуол, спирт бензиловий, карбомер 974Р, етанол безводний, вода очищена	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
Екзотерін	лак для нігтів	Гідроксипропілхітозан, етанол 96%, вода очищена	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина Альфасігма С.п.А., Італія
Ламідерм	крем	Віск неіонний емульгований, спирти цетостеариловий, бензиловий, олія мінеральна, парафін білий м'який, кремофор ЕL пропіленгліколь, вода очищена	Індоко Ремедіс Лімітед, Індія
Ламізил	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	Халеон КХ С.а.р.л., Швейцарія
Ламізил Уно	розчин нашкірний плівкоутворюючий	Акрилатний/октилакриламідний сополімер, тригліцериди середнього ланцюга, етанол 96%, гідроксипропілцелюлоза	Халеон КХ С.а.р.л., Швейцарія
Ламікон	крем	Парафін білий м'який, спирти фенілетиловий, цетостеариловий, олія мінеральна, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 20, полоксамер 407, цетостеариловий ефір, вода очищена.	АТ "Фармак", Україна
Ламікон	спрей нашкірний	Поліетиленгліколь 20 цетостеариловий ефір, пропіленгліколь, полоксамер 407, вода для ін'єкцій	
Ламікон Дермгель	гель	Бутилгідрокситолуол, спирт бензиловий, сорбітанлаурат, полісорбат 20, карбомер 974Р, ізопропілміристант, етанол 96%, вода очищена	
Ламіскін	спрей нашкірний	Етанол 96%, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 20, вода очищена. цетостеариловий ефір	ТОВ "Мікрофарм", Україна
Ламіфен	гель	Ізопропілміристант, вода очищена, пропіленгліколь, феноксіетанол, етилгексилгліцерин, диметикон, полісорбат 60, сорбітанстеарат, гідроксипропілкрохмалю фосфат	ПрАТ "Фітофарм", Україна
Мікофін	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, стеариловий, сорбіту стеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина
Мікофін	спрей нашкірний	Етанол 96%, поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, пропіленгліколь, вода очищена	
Тербізил	крем	Спирти бензиловий, цетиловий, цетостеариловий, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	ВАТ "Геден Ріхтер", Угорщина
Тербінафін	крем	Спирти бензиловий, стеариловий, цетиловий, сорбітанстеарат, цетилпальмітат, полісорбат 60, ізопропілміристант, вода очищена	АТ "Лубнифарм", Україна
Тербіном	спрей нашкірний	Пропіленгліколь, макрогол 300, етанол 96%, вода очищена	К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія

Має широкий спектр протигрибкової дії. Вибірково впливає тільки на ферменти гриба, що виключає небезпеку його токсичної дії на людину Ефективна концентрація аморолфіну після нанесення лаку зберігається в ураженій нігтьовій пластині протягом 7-10 днів, тому лак наносять 1-2 рази в тиждень. Середня тривалість терапії для лікування нігтів на руках складає 6 місяців, для нігтів на ногах - 9-12 місяців [26]. Циклопірокс (табл. 3) має полівалентний механізм дії. Накопичуючись в клітині гриба у високих концентраціях, руйнує клітинну

стінку гриба, порушує функції життєво важливих клітинних структур - мітохондрій, рибосом, блокує транспорт іонів калію, фосфатів і амінокислот, що призводить до незворотних порушень метаболізму і загибелі гриба. Має широкий спектр антимікотичної дії. Активний відносно деяких грампозитивних і грамнегативних бактерій. Лак з циклопіроксом застосовується при грибкових ураженнях нігтів 1 раз на добу. Протягом другого місяця достатньо дворазової аплікації на тиждень, а починаючи з третього місяця достатньо одноразового нанесення. Тривалість застосування залежить від ступеня пошкодження, але не перевищує 6 місяців. Результати порівняльного дослідження свідчать, що аморолфін проникає в глибші шари нігтя у порівнянні з циклопіроксом [13].

**Таблиця 3. Місцеві протигрибкові препарати з іншими речовинами**

Торгова назва	Форма випуску	Допоміжні речовини	Фірма-виробник, країна
<b>Препарати з аморолфіну гідрохлоридом</b>			
Амодерм Нео	лак для нігтів	Амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), триацетин, бутилацетат, етилацетат, етанол безводний	Шанель Медікал Анлімітед Компані, Ірландія
Аморолфін-Інтелі	лак для нігтів		Шанель Медікал Анлімітед Компані, Ірландія
Екзодерил лак	лак для нігтів		Лек ФК д.д., Словенія, Пауль В. Бейверс ГмбХ, Німеччина, Фармаклер, Франція
Лоцерил	лак для нігтів		Лабораторії Галдерма, Франція
Оніхелп	лак для нігтів		Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія
Фунгосепт	лак для нігтів		Фармаклар, Франція
<b>Препарати з калію N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбаматом</b>			
Теобон-Дитіомікоцид	мазь	Парафін білий м'який	"Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України", Україна
<b>Препарати з натаміцином</b>			
Пімафуцин	крем	Децил олеат, воску цетилового ефір, спирт цетостеариловий, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, пропіленгліколь, вода очищена	Темплер Італія С.р.л., Італія
<b>Препарати з ністатином</b>			
Ністатинова мазь	мазь	Препарат ОС-20, олія мінеральна, поліетиленоксид 400, спирт цетостеариловий, вода очищена	АТ "Лубнифарм", Україна
<b>Препарати з хлорнітрофенолом</b>			
Нітрофунгін	розчин на шкірний	Триетиленгліколь, етанол 96%, вода очищена	Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка
<b>Препарати з циклопіроксом</b>			
Онітек	лак для нігтів	Етилацетат, етанол 96%, спирт цетостеариловий, гідроксипропіл хітозан, вода очищена	Альфасігма С.П.А., Італія Алміралл Хермал ГмбХ Німеччина
Цикложен	лак для нігтів	Етилацетат, ізопропіловий спирт, полівінілметилловий етер	Серра Паміес, С.А., Іспанія
Циклокутан	лак для нігтів	Етилацетат, спирт ізопропіловий, монобутиловий ефір полі (метилвініловий ефір/ кислота малеїнова) в спирті ізопропіловому (1:1)	Мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина

Багатокомпонентні засоби, що містять місцеві кортикостероїдні гормони (табл. 4), застосовують при запальних явищах, що супроводжують оніхомікоз і вираженому гіперкератозі [17, 27, 28]. Додавання антибактеріального компонента може знадобитися при приєднанні вторинної інфекції [29]. Якщо немає можливості призначити багатокомпонентний препарат з протигрибковим засобом, застосовують препарати, що

містять антисептик (кліохінол, мірамістин) [30, 31]. Багатокомпонентні антимікотичні препарати наносять на оголене нігтьове ложе і навколишню шкіру [25].

**Таблиця 4. Комбіновані місцеві препарати протигрибкової дії**

Торгова назва, форма випуску	Протигрибкова речовина, концентрація	Інші діючі речовини, концентрація	Фірма-виробник, країна
Канеспор набір, мазь	Біфоназол	Сечовина	Байєр АГ, Німеччина
Клотрекс, мазь	Клотримазол	Гентаміцин, екстракти густі нагідок, деревію	АТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна
Препарати з глюкокортикостероїдними гормонами			
Бетазон Ультра, крем, мазь	Клотримазол	Бетаметазону дипропіонат, гентаміцин	ТОВ "ФК "Здоров'я"
Дермокас, крем	Міконазолу нітрат	Бетаметазону 17-валеріат, гентаміцин,	Лабораторія Касаско А.П.Т.Т., Аргентина
Кандід Б, крем	Клотримазол	Беклометазону дипропіонат	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
Кандідерм, крем	Клотримазол	Беклометазону дипропіонат, гентаміцин	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія
Лоринден С, мазь	Кліохінол	Флуметазону півалат	Фармзавод Єльфа А.Т., Польща
Триактан, крем, мазь	Клотримазол	Бетаметазону дипропіонат, гентаміцин	ПАТ "Київмедпрепарат", Україна
Тридерм, крем, мазь	Клотримазол	Бетаметазону дипропіонат, гентаміцин	Органон Хейст бв, Бельгія
Тримістин-Дарниця, мазь	Мірамістин	Триамцінолону ацетонід	ПрАТ "ФФ "Дарниця", Україна

Таким чином, незважаючи на тривалість лікування місцева терапія оніхомікозів залишається безпечним і доступним способом боротьби з грибковою інфекцією нігтів. Своєчасний початок лікування і регулярність процедур значно підвищують шанси на повне відновлення нігтьової пластини і запобігання повторному зараженню.

Джерела фінансування не залучалися.

Конфлікт інтересів відсутній.

### Features of Local Treatment of Onychomycosis

**Olena Khaliieva**

Recently, the incidence of onychomycosis has been increasing. This is facilitated by poor nutrition, poor personal hygiene, decreased immunity, and changes in the body's immune reactivity. Systemic therapy carries a risk of adverse and toxic effects. Local therapy has several advantages, the main one being minimal side effects. The antifungal agent is applied directly to the affected nail plates and is rapidly absorbed. The concentration of the antifungal agent in the lesion is sufficient to suppress the activity of pathogenic fungi. The use of topical drugs during and after systemic therapy can reduce its duration and prevent recurrence. Topical treatment begins with mechanical removal of the affected part of the nail plate and the use of keratolytic agents (urea, salicylic acid). Local antifungal drugs include azole derivatives. They disrupt ergosterol biosynthesis by inhibiting the conversion of lanosterol to ergosterol through inactivation of the enzyme 14 $\alpha$ -demethylase, resulting in a fungistatic effect. Allylamines inhibit squalene epoxidation and its conversion to lanosterol by inactivating the enzyme squalene epoxidase. This leads to ergosterol deficiency in the cell membrane and accumulation of the toxic substance squalene in fungal cells, causing their death. Antifungal nail lacquers include terbinafine, amorolfine and ciclopirox. Amorolfine inhibits two fungal enzymes – delta-14-reductase and delta-7-8-isomerase – involved in ergosterol biosynthesis. This results in the accumulation of toxic metabolites such as squalene and desmethylsterol, leading to fungal cell death. Ciclopirox accumulates in fungal cells at high concentrations, damages the fungal cell wall, disrupts the functions of mitochondria and ribosomes, and blocks the transport of potassium ions, phosphates, and amino acids, ultimately leading to fungal death. Despite the long duration

of treatment, local therapy for onychomycosis remains a safe and affordable method for combating fungal nail infection. Timely initiation of treatment and regular procedures significantly increase the chances of complete recovery of the nail plate and prevention of reinfection.

**Keywords:** onychomycosis, treatment, topical drugs.

## References

1. Borba OSM, Ogawa MM, Kirsztajn GM, Tomimori J. Onychomycosis in immunocompromised population: Phenotypic and molecular identification. *Mycoses*. 2023 Nov;66(11):1018-1024. DOI: 10.1111/myc.13634.
2. Ogawa T, Matsuda A, Ogawa Y, Tanaka R. Risk factors for the development of tinea pedis and onychomycosis: Real-world evidence from a single-podiatry center, large-scale database in Japan. *J Dermatol*. 2024 Jan;51(1):30-39. DOI: 10.1111/1346-8138.16991
3. Shofler D, Hamedani E, Seun J, Navarrete R, Thamby R, Harkless L. Efficacy and Safety of Efinaconazole 10% Solution in the Treatment of Onychomycosis in Diabetic Patients. *Clin Podiatr Med Surg*. 2020 Apr;37(2):401-407. DOI: 10.1016/j.cpm.2019.12.015.
4. Nenoff P, Reinel D, Mayser P, et al. S1 Guideline onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Jun;21(6):678-692. DOI: 10.1111/ddg.14988
5. Nowicka D, Nawrot U. Tinea pedis-An embarrassing problem for health and beauty-A narrative review. *Mycoses*. 2021 Oct;64(10):1140-1150. DOI: 10.1111/myc.13340.
6. Shah AA, Mirza R, Sattar A, Khan Y, Khan SA. Unveiling onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and innovative treatment strategies. *Microb Pathog*. 2025 Jan;198:107-111. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.107111.
7. Hasegawa N, Shibuya K. Development of an Animal Model of Onychomycosis in Guinea Pigs. *Med Mycol J*. 2020;61(4):55-60. DOI: 10.3314/mmj.20-00011.
8. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(1):32-45. DOI: 10.2174/1872213X13666191026090713.
9. Miller RC, Lipner SR. Distinct patient characteristics and pathogenesis of fingernail only vs. fingernail and toenail onychomycosis in a retrospective single-centre academic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan;37(1):e116-e118. DOI: 10.1111/jdv.18552.
10. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):694-712. DOI: 10.1080/07853890.2022.2044511.
11. Stewart CR, Algu L, Kamran R, et al. Effect of onychomycosis and treatment on patient-reported quality-of-life outcomes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Nov;85(5):1227-1239. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.143.
12. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. *Drugs Context*. 2023 Jun 29;12:2023-5-1. DOI: 10.7573/dic.2023-5-1.
13. Schaller M, Walker B, Nabhani S, Odon A, Riel S, Jäckel A. Activity of amorolfine or ciclopirox in combination with terbinafine against pathogenic fungi in onychomycosis-Results of an in vitro investigation. *Mycoses*. 2024 Mar;67(3):e13710. DOI: 10.1111/myc.13710.
14. Nenoff P, Cleffmann U, Klonowski E, Uhrlaß S. Onychomykose bei Kindern und Jugendlichen – Kasuistik und Übersicht über die Literatur [Onychomycosis in children and adolescents-case report and overview of the literature]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2025 May;76(5):301-312. German. DOI: 10.1007/s00105-025-05502-3.
15. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec;11(6):1905-1915. DOI: 10.1007/s13555-021-00611-y.
16. Annunziata MC, Cacciapuoti S, Cosentino C, Fabbrocini G. Urea-containing topical formulations. *Int J Clin Pract*. 2020 Dec;74 Suppl 187:e13660. DOI: 10.1111/ijcp.13660.
17. Jiang Y, Li W, Deng S, et al. Flumethasone-salicylic acid cream effectively flattened verrucous epidermal nevus: a case report. *J Dermatolog Treat*. 2026 Dec;37(1):2603129. DOI: 10.1080/09546634.2025.2603129.
18. Kappes S, Faber T, Nelleßen L, Yesilkaya T, Bock U, Lamprecht A. Improving Transungual Permeation Study Design by Increased Bovine Hoof Membrane Thickness and Subsequent Infection. *Pharmaceutics*. 2021 Dec 6;13(12):2098. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122098.
19. Yazdanpanah S, Jabroini A, Motamedi M, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profiles of yeasts isolated from onychomycosis: a cross-sectional study with insights into emerging species. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2023 Dec 28;117(1):6. DOI: 10.1007/s10482-023-01914-0.
20. Shemer A, Eshel Y, Gupta AK, et al. Once Weekly Application of Urea 40% and Bifonazole 1% Leads to Earlier Nail Removal in Onychomycosis. *Skin Appendage Disord*. 2020 Sep;6(5):304-308. DOI: 10.1159/000508926.
21. Wang H, Wang Y, Liu J, et al. Experimental research on fungal inhibition using dissolving microneedles of terbinafine hydrochloride nanoemulsion for beta-1,3-glucanase. *Nanoscale Adv*. 2025 Jun 6;7(15):4636-4650. DOI: 10.1039/d5na00163c.
22. Joly-Tonetti N, Legouffe R, Tomezyk A, et al. Penetration Profile of Terbinafine Compared to Amorolfine in Mycotic Human Toenails Quantified by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Imaging. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1281-1290. DOI: 10.1007/s40121-024-00979-2.

23. Joly-Tonetti N, Legouffé R, Tomezyk A, et al. Penetration Profiles of Four Topical Antifungals in Mycotic Human Toenails Quantified by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Imaging. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1269-1279. DOI: 10.1007/s40121-024-00978-3.
24. Trailokya AA, Shirsat AB, Madhu R, Shah B. Naftifine: A Topical Allylamine for Superficial Dermatophytosis. *J Assoc Physicians India*. 2023 May;71(5):11-12. DOI: 10.5005/japi-11001-0241.
25. Ahuja A, Bajpai M. Nanoformulations Insights: A Novel Paradigm for Antifungal Therapies and Future Perspectives. *Curr Drug Deliv*. 2024;21(9):1241-1272. DOI: 10.2174/0115672018270783231002115728.
26. Blume-Peytavi U, Tosti A, Falqués M, et al. A multicentre, randomised, parallel-group, double-blind, vehicle-controlled and open-label, active-controlled study (versus amorolfine 5%), to evaluate the efficacy and safety of terbinafine 10% nail lacquer in the treatment of onychomycosis. *Mycoses*. 2022 Apr;65(4):392-401. DOI: 10.1111/myc.13392.
27. Luan J, Zhang Z, Wang Q, et al. The Role of LC3-Associated Phagocytosis Inhibits the Inflammatory Response in *Aspergillus fumigatus* Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Jul 1;65(8):4. DOI: 10.1167/iovs.65.8.4.
28. Douge R, Belaouni M, Merhari F, Yadari ME, Er-Rami M. Atypical presentation of eczematiform dermatophytid secondary to *Trichophyton rubrum* onychomycosis: a case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2024 Dec 16;49:122. DOI: 10.11604/pamj.2024.49.122.45946.
29. Kaul G, Akhir A, Shukla M, et al. Oxiconazole Potentiates Gentamicin against Gentamicin-Resistant *Staphylococcus aureus* *In Vitro* and *In Vivo*. *Microbiol Spectr*. 2023 Aug 17;11(4):e0503122. DOI: 10.1128/spectrum.05031-22.
30. Agafonova MN, Kazakova RR, Lubina AP, et al. Antibacterial activity profile of miramistin in in vitro and in vivo models. *Microb Pathog*. 2020 May;142:104072. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104072.
31. Wykowski R, Fuentesfria AM, de Andrade SF. Antimicrobial activity of clioquinol and nitroxoline: a scoping review. *Arch Microbiol*. 2022 Jul 30;204(8):535. DOI: 10.1007/s00203-022-03122-2.