

Что такое комбинированная терапия и как ее можно использовать при онихомикозах

Ю. В. Сергеев, А. Ю. Сергеев

Национальная академия микологии

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

What Is a Combination Treatment and How It May Be Used in Onychomycosis

Y. V. Sergeev, A. Y. Sergeev

All-Russian National Academy of Mycology

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Аннотация

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 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.

Термин «комбинированная терапия» или «комбинированная противогрибковая терапия» стал употребляться все чаще при обсуждении проблемы онихомикозов. Говоря о комбинированной терапии, зарубежные авторы, как правило, подразумевают под комбинацией сочетание нескольких противогрибковых средств, чаще всего – системного и местного [1, 2, 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

Summary

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.

Keywords

Onychomycosis, antifungal agents, combination treatment, ciclopirox.

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 при их рациональном использовании

в соответствии с особенностями заболевания и пациента, как в монотерапии, так и в разных сочетаниях. 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 – это 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 надеются получить более выраженный (кумулятивный) эффект за счет синергизма механизмов противогрибковой активности [6, 7].

Комбинированная терапия онихомикозов 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 онихомикозов (местные антимикотики и антисептики, кератолитики, удаление ногтя) [8, 9].

Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным, чтобы сократить дозировки 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 «онихомикоз». При этом оказалось, что из 78 доступных источников первыми стоят сообщения советских врачей: А. Ф. Барабанова и соавт. (1966) и Н. В. Колоколовой с 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 онихомикозов N. Zaias (1978) [12].

В свою очередь, разрабатывая концепцию современной комбинированной терапии онихомикозов [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 к назначению комбинированной терапии (системный + местный антимикотик) за рубежом считается меньшая эффек-

тивность монотерапии. Разные авторы полагают, что комбинированная терапия и ее частный вариант: сочетание системных антимикотиков с противогрибковыми лаками для ногтей должна оказаться более эффективной, чем системная монотерапия и тем более местная монотерапия [2, 3, 14, 15, 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 достаточно оснований. Малую эффективность системной монотерапии в целом можно допустить только тогда, когда не учитывается выраженность клинических проявлений онихомикоза, его этиология или общее состояние пациента [5, 17, 18].

Невысокую в принципе и не поддающуюся совершенствованию эффективность системной монотерапии наблюдали ранее, когда дерматологам были доступны только кетоназол и гризеофульвин. Сегодня существование системных антимикотиков 3 поколения позволяет в целом эффективное и безопасное лечение онихомикоза. В частности, итраконазол («орунгал») в схеме пульс-терапии сохраняется в ногтях ног в концентрации 186 нг/г на 11 месяц с начала лечения при 3-пульсовом курсе лечения, а при 4-пульсовом курсе — 165 нг/г на 13 месяц. Эти концентрации превышают МПК основных возбудителей и поэтому могут считаться терапевтическими [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 минимальной продолжительности (2–3 месяца), за которые предполагалось излечить большинство случаев онихомикоза. Несколько более трезвый подход к оценке эффективности стандартных схем системной терапии стал выработываться после того, как состоялись крупные сравнительные исследования середины-конца 1990-х гг. Даже при желании показать эффективность и превосходство выбранных ими методов лечения, зарубежные исследователи довели показатели эффективности, в лучшем случае, только до 75–80%. При этом процент рецидивов вскоре после лечения составлял, как правило, не менее 15% [18]. Почему это происходит? На наш взгляд, потому, что сегодня онихомикоз — это, как правило, заболевание с многолетним (10–20 лет) течением, выраженной тяжестью и распространенностью поражения [20]. Разрабатывая дифференцированные подходы к терапии онихомикозов, мы предложили систему КИОТОС, позволяющую выбор метода и объема терапии соответственно клиническим особенностям заболевания и пациента [5].

Однако вместо того, чтобы разобраться в причинах недостаточной эффективности существующих методов лечения, многие зарубежные исследователи выбрали более простое решение — добавить к стандарт-

ной системной терапии наружные антимикотики в форме лаков для ногтей. При этом среди тех клинических особенностей, которые обычно относят к «сложным случаям» онихомикоза, обычно 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 приходит к врачу уже с более или менее выраженным гиперкератозом [21]. Это затрудняет распределение в ноготь и системных, и местных антимикотиков [9, 17]. Единственным выходом из подобного положения является комбинированная терапия, но такая, где непременным условием является удаление пораженной ногтевой пластины и гиперкератотических масс. Современные методики аппаратной обработки ногтей и кератолитические средства позволяют безболезненно и быстро решить эту проблему [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 для ногтей, успевающих отрасти за этот срок. Поэтому мы всегда рекомендуем только системную терапию при КИОТОС менее 12. Однако время полного отрастания ногтей на ногах, особенно на больших пальцах, может достигать 15–18

мес. Чтобы обеспечить эффективные концентрации препаратов к концу отрастания ногтевой пластинки, можно назначить местные антимикотики до отрастания ногтевой пластинки, от начала лечения, или от конца назначения системного препарата. Мы называем эти варианты сочетания с местными антимикотиками, соответственно, параллельной и последовательной комбинированной терапией [8, 9], табл. 1. При обоих видах комбинированной терапии назначение местного антимикотика ведется до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

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 профессором 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 в интермитирующей (прерывистой) схеме, в течение 10 дней с последующим 10-дневным интервалом в течение 3 мес. Таким образом, удалось сократить применение системного препарата на 44%.

Повышение эффективности лечения онихомикоза средней и выраженной тяжести (> 2/3 вовлечения ногтя на I пальце ноги, что соответствует КИОТОС > 15) за счет сочетания использования тербинафина (системная терапия) и 8% лака циклопирокса позднее было продемонстрировано Gupta (2003). В проведенном им многоцентровом исследовании с 121 больным онихомикозом было выделено 3 группы. В первой пациенты получали тербинафин по прерывистой схеме с

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	Дает сократить сроки применения как системного, так и местного препаратов

интервалами большой продолжительности (1 мес. через 1 мес.) в течение 1 года, с ежедневной аппликацией 8% лака циклопирокса. Во второй использовалась стандартная (укороченная) трехмесячная схема с тербинафином и аппликации циклопирокса в течение 1 года. В третьей группе была назначена системная монотерапия тербинафином по укороченной схеме. В ходе исследования у почти 90% больных в группах комбинированной терапии уже на 1 месяце 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 Seebacher и соавт. (2001), охватившем более 3000 больных онихомикозом, в специальном сегменте с больными сахарным диабетом врачи оценивали эффективность терапии по сокращению пораженной области ногтя. В целом, пораженная область сократилась с 64,3% в начале лечения до 41,2% к 3 мес. и 25,7% к 6 мес. Улучшение к 3 мес. было отмечено в 88,7% случаев [25].

В двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях, рассмотренных в анализе Gupta и соавт. (2000), лечение 8% лаком циклопирокса в течение 1 года получали больные с поражением от 20 до 65% площади ногтя. В конце периода наблюдения микологическое излечение отмечалось в 29–36% в североамериканских исследованиях. В европейских исследованиях эффективность составляла 46,7–85,7% [26]. Согласно обобщенным данным мета-анализа, 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, сопоставивших бы эффективность монотерапии или 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].

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 — показания 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 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 ногте 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» в 80 мкг/мл), что подтверждает целесообразность комбинированной терапии [19].

В отношении недерматофитных плесеней — возбудителей онихомикоза (*Scopulariopsis*, *Fusarium*, *Aspergillus* и *Acremonium spp.*) Tosti 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 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 не контагиозно.

Реальные возможности и перспективы комбинированной терапии

Однако, несмотря на доказанные возможности повысить общую эффективность лечения и расширить эти

ологические 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 сокращения использования системных препаратов. Это можно сделать, как создавая интервалы при непрерывном использовании препарата (например, тербинафина) или «прикрывая» существующие схемы пульс-терапии (например, с флуконазолом), так и продолжая лечение 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 сократить вероятность рецидива, представляя своеобразное «долечивание», дополнение к стандартной схеме системной терапии. В то же время, использование лака с профилактической целью представляет также и способ борьбы с reinфекцией в процессе лечения и отрастания ногтей. Несоблюдение больными рекомендаций по дезинфекции и профилактике повторного заражения может привести к reinфекции кожи стоп в ходе системной терапии, когда концентрации препарата в ногте будут со време-

нем падать, а в коже — упадут вскоре после отмены системного препарата. В этих случаях использование лака для ногтей представляет 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 3 мл флакона с лаком «батрафен» 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 отрастания ногтя заново 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, 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 Suppl 60:1.
2. Evans E. G. The rationale for combination therapy. *Br J Dermatol* 2001; 145 Suppl 60:9–13.
3. Hay R. J. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001; 145 Suppl 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 (Suppl. 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. *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* 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. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1966; 40 (1): 46–9.
11. Колоколова Н.В., Фролова Н.О. Опыт терапии онихомикоза гризеофульвином в сочетании с наружными противогрибковыми средствами. *Советская медицина.* 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 С.
14. Olafsson J. H., Sigurgeirsson B., Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl 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, vii.
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. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 2: 88–96.
18. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В., Ларионова В. Н., Каменных П. В. Эффективность системной терапии онихомикозов: отдаленные результаты и рецидивы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 1: 102–6.
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., Вахлаков А. Н., Седова Т. Н., Дудник В. С. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002; 3: 31–5.
21. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Чему учат клинициста исследования эпидемиологии дерматомикозов? *Успехи медицинской микологии*. М.: 2002. Т. 2: 154–5.
22. Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. (под редакцией Сергеева Ю.В.) М. 2003: 32 с.
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 Suppl): S70–80.
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 Suppl): S81–95.
28. Einarson 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 38–9.
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 Suppl 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.