

# НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНИХОМИКОЗА

В. Райкова

Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, Медицински университет – София

## NEW INSIDES IN ONYCHOMYCOSIS THERAPY

V. Raykova

Department of Medical Microbiology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

**Резюме.** Онихомикозата е широко разпространена гъбична инфекция, засягаща приблизително 10% от възрастните лица в индустриализираните страни. Освен козметичен проблем, тя може да причини дискомфорт, както и да доведе до развитието на усложнения като вторична бактериална инфекция, включително язва. При уязвими групи като хора с диабет, потиснат имунитет и др. усложненията се асоциират и с частична или пълна загуба на долен крайник. Ето защо е необходимо своевременно ефективно, достъпно и безопасно лечение на онихомикозата. Понастоящем в клиничната практика се предлагат локални и перорални противогъбични лекарства. За съжаление, пероралните препарати се прилагат за дълъг период (6-9-12 месеца), което зависи от растежа на нокътната плочка. Антимикотиците често са хепатотоксични, показват взаимодействие с други лекарства с нежелани резултати и не могат да се прилагат при бременни и кърмачки. През последните години активно се разработват протоколи, използващи локални препарати, както и енергийно базирани устройства. Причината за това са широкото им използване и достъпност в дерматологичните клиники, по-кратките процедури и по-малкото на брой посещения, свързани с тяхното въздействие, както и липсата на системни странични ефекти. Цел на настоящия обзор е представяне и анализ на съвременните терапевтични подходи при онихомикоза – системни, локални и енергийно базирани, като се акцентира върху ефективността, безопасността и актуалните тенденции в клиничната практика.

**Ключови думи:** енергийно базирани устройства, онихомикоза, системно лечение, локално лечение

**Abstract.** Onychomycosis is a widespread fungal infection, affecting approximately 10% of adults in industrialized nations. Beyond cosmetic issues, it can cause discomfort and may lead to serious complications like secondary bacterial infections and traumatic ulcers. In vulnerable groups, such as individuals with diabetes, these complications can sometimes result in partial or total loss of the lower limb. Therefore, timely effective, affordable and safe treatment for onychomycosis is required. Currently, topical and oral antifungal drugs are available in clinical practice. Unfortunately, they are applied for a long period of time (6-9-12 months), which depends on the growth of the nail plate. Antimycotics are often hepatotoxic and also show interactions with other drugs with undesirable results. In recent years, protocols using energy-based devices have been actively developed. The reason for this is their widespread use and availability in dermatology clinics, shorter and fewer visits for procedures, as well as the lack of systemic side effects. This review aims to present and critically evaluate current therapeutic approaches to onychomycosis – systemic, topical, and energy-based – emphasizing their efficacy, safety, and emerging clinical trends.

**Key words:** energy-based devices, onychomycosis, systemic treatment, topical therapy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Онихомикозата е гъбична инфекция на ноктите, която представлява значително терапевтично предизвикателство, тъй като често не се повлиява напълно от локално или системно лечение. Засяга между 2% и 10% от населението и е най-честото заболяване на нокътната плочка, като представлява до 40% от всички патологии в тази област [1]. Основни причинители са дерматофитите *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, но все по-често се изолират и недерматофитни плесени и дрожди. Заболяването води до заразяване на нокътната плочка, матрикса и леглото, причинявайки обезцветяване на ноктите, поднокътна хиперкератоза и в тежки случаи, онихолиза, както и значителен дискомфорт, естетични проблеми и социално въздействие.

Цел на настоящия обзор е систематично да се обобщят и анализират най-новите данни от литературата (2019-2025 г.) относно ефективността, безопасността и перспективите на съществуващите системни, локални и енергийно базирани терапии при онихомикоза.

## НОВИ ПОСТАНОВКИ В ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЕРАПИЯТА

### Индекс на тежест на онихомикозата (OSI)

Преди лечение на онихомикоза е необходимо да се определят видът на патогена и тежестта на заболяването. Доскоро оценката е била субективна, поради което има съществени различия между публикуваните данни. Вече е разработена обективна числена система – Индекс на тежест на онихомикозата (Onychomycosis Severity Index – OSI). При нея се използват три основни критерия: процент на засягане на нокътната плочка (0-5 точки),

местоположение на засегнатата област (0-5 точки, с по-висок резултат за засягане на матрицата) и наличие на хиперкератоза или други симптоми (0-10 точки). Сумата от тези стойности определя степента на заболяването като: лека ( $\leq 5$  точки), умерена (6-15 точки) или тежка ( $\geq 15$  точки). Системата OSI позволява по-добро проследяване на терапията и избор на подходящо лечение [2].

#### **Определяне степента на излекуване**

Приема се, че съществуват три вида излекуване на онихомикоза – микологично (с отрицателни лабораторни изследвания); клинично (с визуално здрава нокътна плочка); и пълно излекуване (и двата показателя по-горе, изпълнени едновременно). За постигане на цялостното излекуване са необходими време и последователност в лечението. Лекарите и фармацевтите се стремят към пълно възстановяване (елиминиране на патогена и нормализиране на структурата на ноктите). При тежки случаи или продължително нелекувано заболяване може да настъпи трайно увреждане на нокътна плочка и пълно възстановяване е невъзможно.

## **МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ**

#### **Системни противогъбични терапии в практиката и в процес на изследване**

В клиничната практика се използват различни системни противогъбични средства, които са с относително ниска цена и висока степен на ефективност. Най-често прилаганите препарати са итраконазол, тербинафин и флуконазол (табл. 1), а новите молекули като посаконазол, албаконазол и равуконазол се изследват активно през последните години [2-6].

Итраконазол действа чрез инхибиране на ензима 14 $\alpha$ -деметилаза, имащ отношение към синтеза на ергостерол. Поради способността на ензима да инхибира CYP3A4 (част от семейството ензими P450) той има потенциал за лекарствени взаимодействия. Терапевтичната му ширина обхваща *Candida spp.*, дерматофити и недерматофитни плесени (NDM). Приема се в доза от 200 mg дневно в продължение на 12 седмици. Алтернатива е пулсов режим (400 mg дневно в рамките на 1 седмица), последван от 3 седмици почивка. Препоръчват се три до шест пулса в зависимост от това дали са засегнати ноктите на ръцете, или краката. Процентът на микологично излекуване на ноктите на краката е 54%, докато процентът на пълно излекуване е 14%. Чести нежелани реакции на препарата са свързани с долнодиспептичен синдром като запек, диария, образуване на газове и подуване на корема, оток на краката. Някои пациенти изпитват периферна невропатия (мравучкане/изтръпване на ръцете и краката). Свързан е с хипертриглицеридемия, повишени

трансаминази, хепатит – 0,5-1% от пациентите. Итраконазол трябва да се избягва по време на бременност и кърмене.

Тербинафин действа чрез инхибиране на ензима сквален епоксидаза, който блокира синтеза на ергостерол и води до натрупване на сквален в гъбичните клетки, като по този начин ги убива. Използва се за лечение на дерматофити, но не е толкова активен към *Candida spp.*, колкото азолите [7]. Дозата му е 250 mg веднъж дневно в продължение на 12 седмици. Тербинафин се открива в дисталния край на нокътната плочка в рамките на 2 седмици след започване на терапията. Съобщаваните нежелани реакции са диспептичен синдром, главоболие, замаяност, хепатотоксичност, панцитопения, депресия, кожни обриви, включително синдром на Stevens-Johnson. Процентът на микологично излекуване на ноктите на краката е 70%, а процентът на пълно излекуване – 38% [8]. Бременни и кърмещи жени не трябва да използват препарата. При пулсовата терапия степента на микологично и пълно излекуване е сравнима с тази при стандартния режим на лечение. По-кратките цикли могат да намалят страничните ефекти и да подобрят поносимостта на терапията. Въпреки това са необходими допълнителни проучвания.

Флуконазол е друг активен агент, насочен към *Candida spp.* и дерматофити. В клинични изпитвания с продължителност до 12 месеца (доза от 150, 300 или 450 mg седмично) са наблюдавани нива на микологично изчистване от 47 до 62% и проценти на клинично излекуване: от 28 до 36% от пациентите в сравнение с плацебо [9]. Бионаличността на флуконазол не се влияе от pH на стомаха и лекарството претърпява минимален метаболизъм, което го прави подходящо за пациенти с чернодробни заболявания. Той инхибира CYP2C9 и CYP3A4, следователно има потенциал за лекарствени взаимодействия. Не се препоръчва по време на бременност и кърмене.

Фаза 3 рандомизирано проучване изследва нова формула на итраконазол с подобрена бионаличност – капсули от 200 mg, създадени с помощта на технологията Meltrex®, в сравнение с обикновените капсули от 100 mg, прилагани два пъти на ден. Топлина и налягане се използват за залепване на активното лекарство към полимер, който действа като носител за доставяне на медикамента. Тази нова формула на итраконазол доставя същата доза като две таблетки от 100 mg в една таблетка, което помага да се осигури по-продължително освобождаване на лекарството и да се увеличи неговата бионаличност. И двете дози показват сходна клинична ефективност и степен на излекуване. Предимството на новата формула са по-опростеният дозов режим, по-доброто спаз-

ване на схемата на приложение от страна на пациента плюс надеждна ефикасност [10].

Посаконазол – азолно противогъбично средство, алтернатива за лечение на онихомикоза в случаите, когато други терапии не са ефективни (например пациенти с инфекции, рефрактерни на флуконазол, итраконазол или тербинафин; или пациенти с непоносимост към споменатите лекарства) [11]. Показва добри резултати по отношение на безопасност. Проучване във фаза 2B оценява неговата ефективност, като са прилагани различни дози (100, 200 и 400 mg дневно) в продължение на 24 седмици. При използване на дози от 400 mg резултатите са с най-добри показатели. В сравнение с тербинафин, който се прилага в стандартна доза от 250 mg, посаконазол демонстрира по-висок процент на микологично излекуване ( $P \leq 0,012$ ) и по-добра клинична ефикасност.

Албаконазол е нов експериментален триазолов противогъбичен препарат. Той демонстрира потенциална широкоспектърна активност, но блокира множество чернодробни ензими (CYP450). Фаза 2 рандомизирано проучване с 584 пациенти оценява ефикасността и безопасността на формулировката, прилагана веднъж седмично [12]. Пациентите са получавали 100 или 200 mg албаконазол за 36 седмици или 400 mg албаконазол и плацебо съответно за 24 и 12 седмици. Микологичното излекуване е оценено на седмица 52. Всички групи пациенти, лекувани с албаконазол, са постигнали по-високи нива на микологично излекуване (71% за 400 mg за 36 седмици; 54% за 400 mg за 24 седмици; 43% за

200 mg за 36 седмици; 34% за 100 mg за 36 седмици) в сравнение с групата на плацебо (6%,  $P < 0,001$  за всички групи). Пълно излекуване е постигнато само в групите на албаконазол, като зависимите от дозата нива на излекуване са съответно 33%, 26%, 21% и 12%, което е статистически различно от процента на излекуване, постигнат при пациентите на плацебо (0%,  $P < 0,001$ ). Важно е да се отбележи, че не са наблюдавани сериозни чернодробни или сърдечни нежелани реакции при терапията с албаконазол [12].

Равуконазол е друго мощно триазолово противогъбично средство. То демонстрира подобен спектър на активност като вориконазол, но с удължен полуживот. Негово производно – фосравуконазол L-лизин етанолат (F-RVCZ), показва обещаваща възможност за лечение според резултатите от две рандомизирани проучвания. Формулировката дава много високи нива на микологично излекуване [13]. Въпреки липсата на сериозни странични ефекти фактът, че лекарството причинява някои, изисква допълнителни изследвания.

Новите системни терапии целят да съкратят продължителността, да намалят хепатотоксичността и да повишат спазването на режима от пациента. Комбинираните схеми (напр. пулсов тербинафин + локален препарат) показват по-висок успех при тежки случаи [14, 15].

Не съществува одобрено от FDA системно лечение за онихомикоза при деца. Въпреки това тербинафин и итраконазол се използват като лечение от първа линия [16-18].

**Таблица 1. Системни противогъбични средства, използвани при лечение на онихомикоза**

Лекарство	Механизъм на действие	Дозировка/ продължителност	Ефективност (пълно/микологично излекуване)	Нежелани реакции/ограничения
Тербинафин	Инхибира сквален епоксидазата → блокира синтеза на ергостерол, натрупване на сквален → смърт на гъбичните клетки	250 mg/ден, 12 седмици	~ 38% / ~ 70%	Хепатотоксичност, диспепсия, обриви, не при бременност
Итраконазол	Инхибира 14 $\alpha$ -деметилазата → нарушава синтеза на ергостерол	200 mg/ден × 12 седм. или пулсово 400 mg × 1 седм./месец	~ 14% / ~54%	Чернодробни увреждания, лекарствени взаимодействия
Флуконазол	Инхибира CYP-зависимите ензими на ергостероловия синтез	150-450 mg седмично, до 12 мес.	~ 28-36% / ~ 47-62%	Взаимодействия с CYP3A4, не при бременност
Посаконазол азол	Инхибира ланостерол-деметилазата; активен срещу резистентни щамове	200-400 mg/ден, 24 седм.	> 70%/висока микологична ефективност	Добра поносимост; скъп препарат
Албаконазол нов триазол	Широк спектър, блокира CYP450	100-400 mg седмично, 24-36 седм.	21-33% / до 71%	Минимална хепатотоксичност, още в клинични фази
Равуконазол	Инхибира синтеза на ергостерол, удължен полуживот	200 mg/ден, 12-24 седм.	Високо микологично излекуване	Липса на сериозни НР; изисква допълнителни проучвания

### Локални противогъбични средства в практиката

Поради ограниченията и страничните ефекти на системните антимикотици локалната терапия придобива все по-голямо значение. Основните ѝ предимства са минимални системни реакции, добра поносимост и възможност за комбинация със системно лечение. Най-широко използвани са ефинаконазол, таваборол, аморолфин, циклопирокс и нафтифин [13, 19-21] (табл. 2).

Ефинаконазол е триазол, който инхибира синтеза на клетъчната мембрана, използван е като 10% локален разтвор срещу дерматофити, плесени и *Candida spp.* Прилага се еднократно на ден в продължение на 48 седмици. В две проучвания фаза 3 пациенти с 20-50% засягане на ноктите са лекувани в продължение на 48 седмици и са оценени в продължение на 52 седмици. Лекарството показва високи нива на микологично (55,2% и 53,4%) и пълно излекуване (17,8% и 15,2%) [3]. Предварителните данни показват, че ефинаконазол може да се прилага безопасно дори след една година на използване и нивата на ефикасност след 18 до 24 месеца на приложение са по-високи от тези, наблюдавани след 12 месеца. Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на ефинаконазол 10% са оценени във фаза 4 отворено проучване за лечение на онихомикоза при деца. Микологично излекуване е постигнато при 65%, а пълно излекуване при 40% на 52-рата седмица след 48-седмично ежедневни приложение [22] в проучваната група.

Нафтифин е алиламин с противогъбично, антибактериално и противовъзпалително

действие. Медикаментът показва главно фунгицидна активност срещу дерматофити и плесени и фунгистатична срещу дрожди. Механизмът му на действие се основава на инхибиране на ензима сквален-2,3-епоксидаза, което от своя страна води до дефицит на ергостерол, структурен елемент за образуването на клетъчната мембрана на гъбичките. От друга страна, полученото натрупване на сквален води до увреждане на различни гъбични мембрани, включително тази на ендоплазмения ретикулум. Нафтифин лак за нокти показва прониквателна способност през нокътната бариера, но тя е ниска. В комбинация с подходяща система за доставяне (тиогликолова киселина и предварителна обработка с фракционен CO<sub>2</sub> лазер) проникването му може да се увеличи трикратно и повече [4].

Тавоборол е модифициран оксаборол, лекарство, което инхибира ензим, известен като цитозолна левцил-трансферна РНК синтетаза или LeuRS. Той играе ключова роля в синтеза на основни протеини в гъбичните агенти. Демонстрира активност спрямо дерматофити, плесени и дрожди. Проникването му е добро поради малкия му размер и хидрофилност. Постигнатите проценти на микологично излекуване и проценти на клинично излекуване в две независими проучвания са съответно 31,1% и 35,9% и 6,5% и 9,1% [23]. Тавоборол 5% е в процес на оценка във фаза 4 отворено проучване за лечение на онихомикоза при деца. Досега съобщаваните нежелани реакции са леки и резултатите са обещаващи – пълно излекуване на седмица 52 при 8,5% и пълно/почти пълно излекуване на седмица 52 е 14,9% [23].

Таблица 2. Локални противогъбични средства, използвани при лечение на онихомикоза

Активно вещество	Механизъм на действие	Форма / Начин на приложение	Продължителност на терапията	Ефективност (пълно / микологично излекуване)	Странични ефекти
Ефинаконазол 10% триазол	Инхибира синтеза на ергостерол	Разтвор за нокти	1 × дневно 48-52 седмици	~ 15-18% / ~ 55%	Локален еритем
Аморолфин 5%	Инхибира 14-стерол редуктазата и изомеразата	Лак за нокти	1-2 × седмично 6-12 месеца	~ 38-54% / ~ 70%	Минимално дразнене
Тавоборол 5%	Инхибира LeuRS – ензим в синтеза на протеини	Разтвор	1 × дневно 48 седмици	~ 9% / ~ 31-36%	Лек еритем, парене
Циклопирокс 8%	Хелатира метални йони → нарушава ензими на клетъчното дишане	Лак/хидролак	1 × дневно 6-12 месеца	~ 8% / ~ 35%	Дразнене, рядко контактна алергия
Нафтифин	Инхибира сквален епоксидаза; фунгициден ефект	Лак/крем	6-9 месеца	Експериментални данни	Суха кожа, еритем

Аморолфин е морфолиново противогъбично средство, което инхибира 14-стерол редуктазата и холестерол изомеразата, което води до изчерпване на ергостерола, причинявайки натрупване на игностерол в цитоплазмените клетъчни мембрани на гъбичките, пречейки на пътищата за синтез на гъбичния стерол. Той е ефективен срещу дерматофити, някои дрожди и плесени. Лакът за нокти 5% е одобрен за локално лечение на онихомикоза в Европа, но не се използва за същата цел в Съединените щати. Прилага се веднъж или два пъти седмично. Докладвани са нива на пълно излекуване от 54,2% и 46,0% в зависимост от честотата на приложение. По подобен начин нивата на микологично излекуване са 76,1% при приложение два пъти седмично и 70,6% при приложение веднъж седмично [24]. Друго проучване с ежедневно нанасяне на лака за нокти показва проценти на микологично и пълно излекуване от съответно 60% и 38% [25].

Циклопирокс е хидроксипиридон – молекула, индиректно инхибираща металозависимите ензими, променяща мембранный транспорт на прекурсорните молекули и водеща до загуба на целостта на клетъчната мембрана плюс инхибиране на основните ензими на клетъчното дишане. Лекарството демонстрира активност срещу някои грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, но циклопирокс 8% лак за нокти може да се използва за лечение на дерматофити, *Candida spp.* и някои плесени. Установено е, че степента на микологично излекуване на гъбичките по ноктите на краката варира от 29 до 36%, докато степента на пълно излекуване е 5,5-8,5% [26]. Няма налична информация относно токсичността по време на бременност.

Толнафтат е синтетичен тиокарбамат, използван като противогъбично средство. Въпреки че точният механизъм на действие не е напълно известен, се приема, че инхибира сквален епоксидазата, важен ензим в биосинтетичния път на ергостерол (ключов компонент на клетъчната мембрана на гъбичките), по начин, подобен на тербинафин. Ефикасността на толнафтат 1% и ефинаконазол 10% лак за нокти е сравнена в проучване и резултатите показват превъзходно нокътното проникване на ефинаконазол [27].

#### **Нови локални противогъбични терапии**

Нова технология, базирана на хидроксипропил хитозан (НРСН), се използва в Европа за доставяне на циклопирокс 8% към нокътя като хидролак [28]. НРСН образува невидим филм върху повърхността на ноктите. Това е бариера за нова гъбична инвазия и в същото време метод, който улеснява проникването на циклопирокс в нокътната плочка [29]. Контролирано клинично изпитване демонстрира превъзходен ефект на циклопирокс хидролактат в сравнение с аморолфин след 48 седмици лечение. Пълно-

то излекуване е съответно 35% за циклопирокс хидролактат и 11,7% за аморолфин ( $p < 0,001$ ). Степента на микологично излекуване е съответно 100% и 81,7% ( $p < 0,001$ ) [30]. Циклопирокс 8% хидролак все още не е одобрен за локално лечение на онихомикоза в Съединените щати, но се продава в повече от 40 страни по света.

Няколко форми на тербинафин за локално приложение са в различни етапи на клинични изпитвания. Подобно на циклопирокс 8% хидролак, който използва НРСН технология (P-3051), тербинафин има формула за локално приложение – P-3058. В момента се провежда рандомизирано проучване фаза 3 за изследване на безопасността и ефикасността на P-3058, прилаган веднъж седмично в продължение на 48 седмици [31]. Друга локална формулировка (MOB-015) също е в процес на обследване. В последния етап на рандомизирано проучване тя показва 70% микологично излекуване и 4,5% пълно излекуване на 52 седмици [32]. TDT-067 е друга локална формулировка на тербинафин (течен спрей) в трансфераза (носител на липидна основа) при 15 mg/ml. Този продукт все още се изследва за безопасност и ефикасност. Не по-малко изследвания има за ME1111, лекарство, което действа чрез инхибиране на сукцинат дехидрогеназата (ензим във веригата за транспортиране на електрони, който от своя страна засяга производството на АТФ в гъбичните клетки). Той има малък молекулен размер и показва по-висок капацитет за проникване в нокътната плочка в сравнение с циклопирокс [33].

Локалните препарати демонстрират най-висока ефективност при повърхностни и дистални форми на онихомикоза. През последните години се разработват иновативни системи за доставяне – като хидроксипропил хитозан (НРСН), йонофореза и лазерно подпомагано проникване, които подобряват трансунгвалното навлизане на активното вещество [34-37].

Колкото и обещаващи да са локалните противогъбични средства обаче поради липсата на системно натоварване на организма и възможността за нежелани медикаментозни взаимодействия, изискването за ежедневното им приложение в продължение на месеци, както и приложението им при възрастни хора или такива с ограничена подвижност и сръчност остава предизвикателство.

#### **Методи за подобряване на проникването**

Механични, физични и химични методи като адюванти на локалните терапии се изследват активно. Механичните методи увеличават абсорбцията на лекарството чрез създаване на повърхностни неравности като дупки или микротунели. Физическите техники (ецване, лазери, електропулсация, ултразвук, микроигли, хидратация, йонофореза) засилват проникването чрез създаване на пътища, които позволяват по-дълбоко проникване на по-големи молекули през нокътна-

та плочка или използват лек електрически ток за варване на противогъбичните средства в нокътя.

Проучване демонстрира ефективността на йонофорезата в комбинация с тербинафин крем за елиминиране на гъбични инфекции от нокътната плочка [38].

Химичните подобрители като разтворители, ензими и кератолитици действат, въз основа на принципа на увеличаване хидратацията на нокътя и разрушаване на кератиновите връзки, създавайки пространства за преминаване на активното вещество. Уреята е именно такъв препарат, който има дългогодишна история на употреба в дерматологията. Той е рентабилен, широко достъпен и не изисква инвазивни процедури преди лечението. Химичната авулсия на ноктите с помощта на локална урея повишава ефективността на противогъбичните средства чрез увеличаване на проникването на лекарството и бионаличността му. При концентрации над 30% уреята действа като кератолитичен агент, което улеснява усвояването на лекарството и подпомага отстраняването на инфектираните нокти [39].

Патентът WO2019088055A1 описва подробно формула, комбинираща традиционни противогъбични средства като ефинаконазол или луликоназол с подобрители като етил лактат и други летливи/нелетливи съединения, показващи обещаващи резултати in vitro и проучвания върху бозайници [40]. Друг патент, CN10903815A, въвежда формула, съдържаща естествени екстракти като терпентин, петрол, беладона, азон и салицилова киселина, която демонстрира забележителен противогъбичен потенциал и потенциал за подобряване на проникването в нокътната плочка [41].

### **Енергийно базирани устройства в терапията на онихомикоза**

През последното десетилетие нараства интересът към лазерните и фотодинамичните методи, тъй като те предлагат нефармакологична алтернатива без системна токсичност (табл. 3). От 2012 г. Американската FDA е одобрила няколко системи за временно подобряване на външния вид на ноктите, включително Nd:YAG и диодни лазери. Основният механизъм на действие е селективна фототермо-

лиза – разрушаване на гъбичните клетки чрез локално повишаване на температурата [42-45].

Въпреки обещаващите резултати лазерните и фотодинамичните терапии все още не са признати като окончателно лечение от FDA или EMA. Необходими са рандомизирани контролирани проучвания с дългосрочно проследяване, за да се потвърди тяхната ефективност и безопасност. Все по-често се препоръчва комбиниране на енергийно базирани методи с локални препарати, за да се постигне синергичен ефект [46, 47].

### **Бъдещи насоки**

Посоката на развитие в терапията на онихомикозата включва: а) персонализирани подходи, осигуряващи индивидуализиране на лечението според патогена, тежестта и съпътстващите заболявания; б) комбинирани режими – съчетаване на системна и локална терапия или лазерна терапия с антимиотици за повишена ефективност; в) нови лекарствени молекули и носители – разработка на наночестители, хидрогелове и биополимерни системи за по-добро проникване в нокътната плочка; г) неинвазивни диагностични и проследяващи методи, които позволяват обективна оценка на ефективността на лечението; д) подобряване на придържането на пациентите към терапията чрез по-удобни форми и по-кратки схеми.

Продължава активното търсене на ефективни, безопасни и достъпни решения, които да осигурят пълно излекуване и дългосрочна ремисия на онихомикозата.

## **Изводи**

Онихомикозата представлява хронично, трудно поддаващо се на лечение заболяване, което има не само естетично, но и клинично значение, особено при пациенти с диабет и имунен дефицит.

Класическите системни противогъбични средства като тербинафин и итраконазол остават златен стандарт, но са свързани с редица ограничения, включително хепатотоксичност и лекарствени взаимодействия.

**Таблица 3. Енергийно базирани устройства и физични методи в терапията на онихомикоза**

Метод/ Устройство	Дължина на вълната/ параметри	Механизъм на действие	Предимства	Ограничения/ нежелани ефекти
Nd:YAG лазер (1064 nm)	1064 nm (импулсен режим)	Селективна фототермолиза – термична деструкция на гъбичните структури	Без системна токсичност; кратки процедури	Болка, парене; ограничени дългосрочни данни; нужда от повече сесии
Фотодинамична терапия (PDT)	630-660 nm + фотосенсибилизатор	Активиране на реактивни кислородни видове (ROS) → апоптоза на гъбичните клетки	Неинвазивен метод, възможен при рецидив	Болезненост, ограничена ефективност при дебели нокти
Диоден лазер (870/930 nm)	870-930 nm	Фототермичен ефект	Добра поносимост; минимален дискомфорт	Временен ефект; нужда от многократни сесии
Q-switched Nd:YAG (532 nm)	532 nm (къс импулс)	Деструкция на пигменти и гъбични елементи	Прецизност, нисък риск от белези	Скъп метод; липса на стандартизиран протокол
Йонофореза/ ултразвук	-	Подпомага трансунгалното проникване на медикаменти	Повишава ефективността на локални терапии	Изисква оборудване, липса на масова достъпност

Локалните препарати като ефинаконазол, аморолфин и циклопирокс осигуряват безопасна алтернатива, особено при леки и средни форми на заболяването.

Енергийно базираните устройства, макар и обещаващи, все още не са достатъчно валидни клинично, за да се препоръчват като основен метод на лечение.

#### Библиография

- Gupta AK, Versteeg SG. Onychomycosis: New and emerging therapies. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):636.
- Carney C, Tosti A, Daniel R, et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol*. 2011 Nov;147(11):1277–1282.
- Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of onychomycosis: Two phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):600–8.
- Šveikauskaitė I, Briedis V. Potential of Naftifine Application for Transungual Delivery. *Molecules*. 2020;25(13):3043.
- Moberg Pharma AB. MOB-015 topical terbinafine for onychomycosis. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(12):1250–8.
- Ghannoum M, Isham N. New perspectives in onychomycosis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(2):455–467.
- Ranawaka RR, Nagahawatte A, Gunasekara TA, et al. Randomized, double-blind, comparative study on efficacy and safety of itraconazole pulse therapy and terbinafine pulse therapy on nondermatophyte mold onychomycosis: A study with 90 patients. *J Dermatol Treat*. 2016 Aug;27(4):364–72.
- Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, et al. Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Br J Dermatol*. 2002 Dec;147(6):1241–3.
- Scher RK, Breneman D, Rich P, et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jun;38(6 Pt 2):S77–86.
- Maddin S, Quiring J, Bulger L. Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of itraconazole for the treatment of onychomycosis. *J Drugs Dermatol* 2013 Jul 1;12(7):758–63.
- Elewski B, Pollak R, Ashton S, et al. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2012 Feb;166(2):389–98.
- Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):416–425.e1.
- Watanabe S, Tsubouchi I, Okubo A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol*. 2018 Oct;45(10):1151–9.
- García-Oreja S, et al. Diode Laser and Red-Laser Photodynamic Therapy with Photosensitizers in Onychomycosis: Clinical Outcomes. *Lasers Med Sci*. 2025;40(2):451–462. doi:10.1007/s10103-025-04712-4.
- Tchernev G, Wollina U, França K, et al. Onychomycosis: current treatment strategies and future perspectives. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(7):987–992.
- Kaul S, Yadav S, Dogra S. Treatment of Dermatophytosis in Elderly, Children, and Pregnant Women. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(5):310–8.
- Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):937–58.
- Gupta AK, Stec N, Foley KA. Advances in pediatric and geriatric onychomycosis management. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):765–774.
- Gupta AK, Stec N. Recent advances in management of onychomycosis. *F1000Research*. 2019;8:968.
- Baran R, Tosti A. Advances in nail antifungal delivery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1543–1554.
- Зисова Л, Вължева Г. Онихомикоза от превенция до терапия. *Мединфо*. 2024;24(1):230–235. Достъпно на <https://medinfo.bg/spisanie/2024/брой-1-2024/онихомикоза-от-превенция-до-терапия/> // Zisova L, Vuzheva G. Onychomycosis: from prevention to therapy. *MedInfo*. 2024;24(1):230–235. Available from: <https://medinfo.bg/spisanie/2024/брой-1-2024/онихомикоза-от-превенция-до-терапия/>.
- Eichenfield LF, Elewski B, Sugarman J, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Efinaconazole 10% Topical Solution for the Treatment of Onychomycosis in Pediatric Patients. 2020 Maui Derm for Dermatologists Annual Meeting; 2020.

- Rich P, Spellman M, Purohit V, et al. Tavaborole 5% Topical Solution for the Treatment of Toenail Onychomycosis in Pediatric Patients: Results from a Phase 4 Open-Label Study. *J Drugs Dermatol* 2019 Feb 1;18(2):190–5.
- Reinel D. Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. *Dermatol Basel Switz*. 1992;184 Suppl 1:21–4.
- Tabara K, Szweczyk AE, Bienias W, et al. Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. *Adv Dermatol Allergol* 2015 Feb;32(1):40–5.
- Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4 Suppl):S70–80.
- Elabbasi A, Kadry A, Joseph W, et al. Transungual Penetration and Antifungal Activity of Prescription and Over-the-Counter Topical Antifungals: Ex Vivo Comparison. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Sep;14(9):2495–2507.
- Baran R, Tosti A, Hartmane I, et al. An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Jul;23(7):773–81.
- Monti D, Herranz U, Dal Bo L, et al. Nail penetration and predicted mycological efficacy of an innovative hydrosoluble ciclopirox nail lacquer vs. a standard amorolfine lacquer in healthy subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Feb;27(2):e153–158.
- Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, et al. Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(3):134–40.
- Caserini M. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of P-3058 Nail Solution in the Treatment of Onychomycosis – ClinicalTrials.gov [Internet]. 2018 (cited 2020 Jan 7). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094468>.
- Moberg Pharma AB. Moberg Pharma meets primary endpoint for MOB-015 in a Phase 3 study for the treatment of onychomycosis [Internet]. News Powered by Cision. 2019 [cited 2020 Jan 7]. Available from: <https://news.cision.com/moberg-pharma/r/moberg-pharma-meets-primary-endpoint-for-mob-015-in-a-phase-3-study-for-the-treatment-of-onychomycosis,c2984987>.
- Takahata S, Kubota N, Takei-Masuda N, et al. Mechanism of Action of ME1111, a Novel Antifungal Agent for Topical Treatment of Onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Feb;60(2):873–80.
- Pan M, Heinecke G, Bernardo S, et al. Review of laser and PDT therapies for onychomycosis. *Dermatol Online J*. 2023;29(2):13030.
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Guidelines for onychomycosis treatment. *EADV Bulletin*. 2024;18(1):5–14.
- Gupta AK, Foley KA, Mays RR. Comparative efficacy of oral antifungal therapies for onychomycosis: an updated network meta-analysis. *Mycoses*. 2020;63(10):1056–1074.
- Tchernev G, Pidakev I, Cardoso JC, et al. Dermatophytoses and their current treatment options. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(1 Suppl 2):105–112.
- Nair AB, Kim HD, Davis SP, et al. An ex vivo toe model used to assess applicators for the iontophoretic unguinal delivery of terbinafine. *Pharm Res*. 2009 Sep;26(9):2194–201.
- Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: potential of nail lacquers in transungual delivery of antifungals. *Scientifica*. 2016;2016:1387936.
- Natori N, Takabe H, Ishimaru T, et al. External preparation for treating trichophytosis unguinum. *WO2019088005A1*, 2019.
- Zhong Y. Plant extraction formula applied to onychomycosis and tinea pedis. 2019.
- Elewski BE, Hughey LC, Sobera JO. Emerging topical therapies for nail disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1041–1050.
- Nair AB, Al-Dhubiab BE. Recent advances in transungual drug delivery. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):52.
- Kim JH, Lee JH. Clinical outcomes of combined laser and topical antifungal therapy for toenail onychomycosis: a prospective study. *Lasers Med Sci*. 2023;38(7):1745–1754.
- Nowicki R, Baran R, Tosti A. European expert consensus on onychomycosis management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):345–358.
- Tchernev G, Penev PK, Nenoff P, et al. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(1–2):1–12.
- Gómez C, Alberdi E. Combination of Q-switched Nd:YAG lasers in toenail onychomycosis: pilot clinical study. *Lasers Med Sci*. 2025;40(3):523–532. doi:10.1007/s10103-025-04712-4

✉ Адрес за кореспонденция:  
Весела Райкова  
e-mail: raykova\_vv@medfac.mu-sofia.bg  
ORCID 0000-0002-9199-9600