

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Onychomycosis: literature review

¹Artūras Kriukas, ¹Norvilė Jotautaitė, ¹Alisa Maksimova - Česnavičienė

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Onychomycosis is a fungal nail infection caused by dermatophytes, nondermatophytes, and yeast, and is the most common nail disorder seen in clinical practice. Diabetes, HIV, immunosuppression, obesity, smoking, and advancing age are predisposing factors of this fungal infection. It is not only a problem of esthetics; however, it may cause local pain, paresthesia, difficulties performing activities of daily life, and impair social interactions. Microscopy and culture are considered the current standard for diagnosing onychomycosis, revealing both fungal viability and species identification. Methods to treat onychomycosis are varied, using therapies that can be categorized as topical, oral or device related. Preventative strategies, to help decrease recurrence and reinfection rates, include sanitization of footwear and prophylactic topical antifungal agents.

Keywords: onychomycosis, dermatophytes, diagnosis, treatment.

Onichomikozė: literatūros apžvalga

¹Artūras Kriukas, ¹Norvilė Jotautaitė, ¹Alisa Maksimova - Česnavičienė
¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Onichomikozė yra nago grybelinė infekcija sukelta dermatofitų, pelėsinių grybų ar mieliagrybių. Tai yra dažniausia nagų pažeidimo priežastis klinikinėje praktikoje. Grybelinės infekcijos rizikos faktoriams galima priskirti cukrinį diabetą, ŽIV infekciją, nutukimą, imunosupresines būkles, rūkymą ir vyresnį amžių. Nagų grybelis nėra tik estetinė problema, jis gali sukelti vietinį skausmą, parestezijas, kasdieninės veiklos sutrikdymą bei socialinės veiklos vengimą. Mikroskopija ir pasėlis laikomi standartu diagnozuojant nagų grybelį, nurodančiu grybelio rūšį bei gyvybingumą. Gydant onichomikozę gali būti naudojamos vietinės, sisteminės ar instrumentinės priemonės. Profilaktinės priemonės, apimančios avalynės dezinfekciją bei vietines antigrybelines priemones, padeda sumažinti reinfekcijos tikimybę.

Raktažodžiai: onichomikozė, dermatofitai, diagnostika, gydymas.

Ižanga

Onichomikozė, tai lėtinė grybelinė nagų infekcija, sudaranti apie 50 % visų nagų pažeidimų, sutinkamų dermatologo praktikoje. [1] Maždaug 90 % atvejų šią ligą sukelia dermatofitai (*Trichophyton rubrum* ar *Trichophyton mentagrophytes*), rečiau pelėsiniai grybeliai (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.), ar mieliagrybiai (*Candida* spp.). [2] Onichomikoze užsikrečiama kontakto būdu, dažniausiai per tiesioginį kontaktą su grindimis arba retais atvejais – su sergančiu. [3] Grybelio pažeistiems nagams būdingas spalvos pasikeitimas, trupėjimas ir hiperkeratozė. [4] Klinikinis onichomikozės įtarimas turi būti patvirtintas mikologiniu tyrimu, kuris susideda iš mikroskopijos ir pasėlio. [5] Gydant onichomikozę galima rinktis iš chirurginio, farmakologinio ar instrumentinio gydymo metodų. Gydymas trunka ilgai, kartais net iki metų, tačiau net ir pabaigus gydymą visiškai pasveikimas pasiekiamas retai. [6]

Šioje literatūros apžvalgoje apibendrinta onichomikozės klasifikacija, klinikinė išraiška, diagnostika ir gydymas.

Epidemiologija

Onichomikozės paplitimas bendroje populiacijoje siekia 4,3 %, tačiau paplitimas tarp hospitalizuotų pacientų siekia 8,9 %. [7] Amžiaus grupėje nuo 60 metų sergančių yra apie 20 %, o amžiaus grupėje nuo 70 metų - 50 %. [8] Nustatyta, kad vyrai serga dažniau nei moterys. [2, 7] Nagų grybelis susijęs su lėtinėmis ligomis, pavyzdžiui, vienas iš trijų cukriniu diabetu sergančių pacientų serga onichomikoze. [9]

Rizikos veiksniai

1 lentelė. Onichomikozės rizikos veiksniai [4, 5, 6]

Įdomu tai, kad šiems pacientams nagų grybelį dažniausiai sukelia mieliagrybiai (48,1 %), o dermatofitai antri pagal dažnumą (37 %). [14]

Onichomikozės paplitimas tarp psoriaze sergančių pacientų siekia nuo 13 % iki 47 %, priklausomai nuo studijos. [15] Manoma, kad psoriaze pažeidžia nagų barjerinę funkciją ir juos kolonizuoja grybeliai. Vis dėlto, reikia atlikti daugiau tyrimų norint išsiaiškinti psoriazės ir onichomikozės ryšį. [2, 16]

Dermatologinės būklės	Gretutinės ligos	Egzogeniniai veiksniai	Kiti
Psoriazė	Cukrinis diabetas	Trauma	Vyresnis amžius
Pėdų grybelis	Imunosupresija	Prasta nagų priežiūra	Genetiniai faktoriai
Hiperhidrozė	Periferinių arterijų liga	Rūkymas	Kontaktas su sergančiu onichomikoze
	Vėžiniai susirgimai	Intensyvi sportinė veikla	

Lentelė Nr.1.

Sergamumas onichomikoze didėja su amžiumi. Tai atsispindėjo Ohajo kohortiniame tyrime, kuriame 1,1 %, 2,9 %, 28,1 % atitinkamai amžiaus grupėse 10-18, 19-30 ir daugiau 60 metų, sirgo onichomikoze. [10] vyresnių žmonių imlumas nagų grybeliui susijęs su prasta periferine kraujo cirkuliacija, cukriniu diabetu, pasikartojančiomis nagų traumomis, negalėjimu atlikti nagų higienos. [11]

Pacientai, infekuoti ŽIV, turi didesnę riziką susirgti onichomikoze, kai T limfocitų skaičius kraujyje nukrenta žemiau 400/mm³. Tokiems pacientams nagų grybelis dažniausiai būna labiau išplitęs, apimantis visus nagus. [8, 12] Priekinė ponaginė onichomikozė kartais laikoma ŽIV infekcijos indikatoriumi, tačiau tokia forma taip pat būdinga kitoms imunodeficitinėms būklėms. [4, 9, 11]

Dėl mikrocirkuliacijos sutrikdymo, cukriniu diabetu sergantys pacientai 2,77 karto dažniau serga nagų grybeliu nei bendra populiacija. [13]

Sportininkai turi 2,5 karto didesnę riziką susirgti onichomikoze nei bendra populiacija. Dažniausiai pažeidžiami kojų nagai. Tai susiję su tokiais veiksniais kaip dažnas nagų traumavimas, kojų sukaitimas avalynėje, naudojimas kolektyviniais dušais. [9, 17]

Klinikiniai požymiai

Pacientai sergantys onichomikoze gali išsakyti tokius nusiskundimus:

- a. Nagų spalvos pokyčiai
- b. Nagų sluoksniavimasis
- c. Nagų trapumas
- d. Nagų storėjimas.[4]

Dažniausiai onichomikozė apima kojų nagus, dažniausiai didžiojo piršto. Tipiniai fizinio tyrimo radiniai apima nago guolio hiperkeratozę, kuri dažnai sukelia įvairaus laipsnio nago plokštelės onicholizę (1 pav., A), nago plokštelės pageltimas ar pabalimas (1 pav., B ir C). Sunkesniais atvejais stebima onichodistrofija su nago plokštelės sustorėjimu, nelygumu, daliniu ar visišku nago praradimu (1 pav., D)[18] Nagų grybelio specifinis požymis yra dermatofitoma – baltai geltoni ar rusvai oranžiniai, išilginiai ruoželiai ant nago plokštelės (2 pav.).[19]

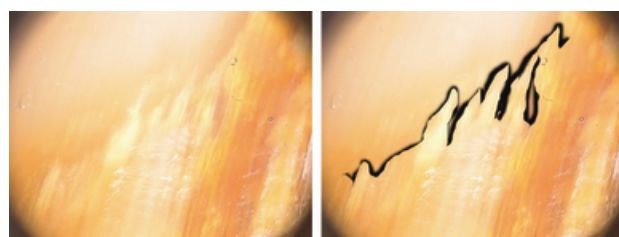


1 pav. Fizinio tyrimo radiniai sergant onichomikoze.[18] A - dešiniojo didžiojo piršto nagas su ponagine hiperkeratoze ir nago plokštelės onicholize. B – kairiojo didžiojo piršto nago spalvos pokytis ir onicholizė. C – daugybinė kojų nagų ponaginė hiperkeratozė ir onicholizė. D – kojų nagai su sunkia onichodistrofija ir nelygumu.

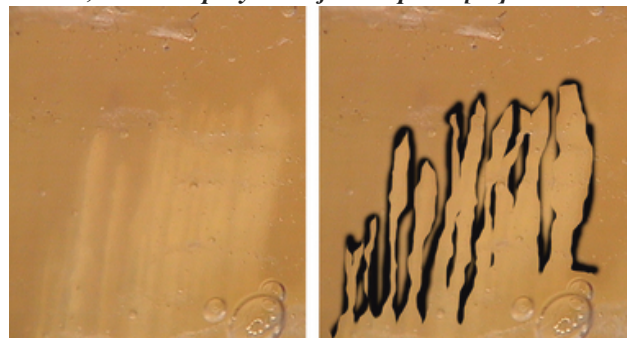


2 pav. Didžiojo piršto nago dermatofitoma.[19]

Onichomikozė ir trauminė onicholizė yra dažniausios nagų pokyčių priežastys. Jas diferencijuoti padeda dermatoskopija.[5] Po Piraccini *et al.* atlikto onichomikozės ir trauminės onicholizės diferenciacijos tyrimo dermatoskopu, šie autoriai padarė išvadą, kad pastarąsias patologijas galima atskirti pagal šiuos požymius: 1) dantytas proksimalinis onicholizinės zonos kraštas (3 pav.) 2) išilginiai ruoželiai ant pažeistos nago plokštelės (4 pav.) 3) lygus onicholizinės zonos proksimalinis kraštas (5 pav.). Pirmi du požymiai būdingi onichomikozei, o paskutinis trauminei onicholizei.[20, 21]



3 pav. Onichomikozės dermatoskopija. Dantytas onicholizės zonos proksimalinis kraštas, danteliai paryškinti juoda spalva.[20]



4 pav. Onichomikozės dermatoskopija. Besikeičiančių spalvų išilginiai ruoželiai, ruoželiai paryškinti juoda spalva. [20]



5 pav. Trauminės onicholizės dermatoskopija. Lygus onicholizinės zonos proksimalinis kraštas.[20]

Pagal klinikinį vaizdą išskiriami penki onichomikozės tipai.[4, 9] Dažniausias onichomikozės tipas yra **distalinė – lateralinė onichomikozė**. Grybelis pirmiausiai pažeidžia laisvąjį plokštelės kraštą ir plinta proksimaliai. Plokštelė tampa baltai geltona ar rudai oranžinė, dėl hiperkeratozės susikaupia ponaginės masės ir įvyksta onicholizė (1 pav. A). **Baltosios paviršinės onichomikozės** atveju grybeliai kolonizuoja nago plokštelės paviršių ir sudaro baltas dėmeles, kurios lengvai nugramdomos (6 pav.). Negydant, grybeliai apima visą nago paviršių. Tai dažniausias onichomikozės tipas vaikų amžiuje. [6]



6 pav. Balta paviršinė onichomikozė.[6]

Proksimalinis ponaginis tipas pasitaiko rečiau, labiau būdingas imunosupresuotiems pacientams. Grybelis patenka po nago kutikule ir pažeidžia proksimalinį plokštelės kraštą, grybelis plinta distaliai (7 pav.).[4, 9]



7 pav. Proksimalinė ponaginė onichomikozė.[6]

„**Endonyx**“ onichomikozė apibūdinama kaip nago plokštelės invazija per plokštelę be nago guolio pakenkimo. Stebimas nago plokštelės sluoksniavimasis ir balkšvos dėmės (8 pav.). Nebūdinga onicholizė ir hiperkeratozė.[5]



8 pav. „Endonyx“ onichomikozė.[5]

Totali distrofinė onichomikozė yra visų onichomikozės tipų galutinė stadija.[4, 5, 9] Būdinga stipri nago destrukcija, spalvos pasikeitimas, nago sustorėjimas (9 pav.).[5]



9 pav. Totali distrofinė onichomikozė.[5]

Diagnostika

Onichomikozės diagnozė gali būti akivaizdi po klinikinio ištyrimo, tačiau nagų grybelį kliniškai galima sumaišyti su nagų psoriaze, onichogrifoze, traumine onichodistrofija, plokščiąja kerplige ar kitomis neinfekcinėmis ligomis.[3, 4, 5, 24] Dėl šios priežasties, tiksliai diagnozei ir sukėlėjui nustatyti, turi būti atliktas mikologinis ištyrimas.[4, 24] Egzistuoja dvi nuomonės dėl onichomikozės empirinio gydymo. Vieni tiki, kad empirinė terapija Terbinafinu yra ekonomiškai ir kliniškai efektyvi.[23] Tuo tarpu Gupta *et al.* atlikta studija įrodė, kad mikologinis ištyrimas prieš skiriant gydymą yra ekonomiškai naudingesnis.[24] Diagnozę patvirtinantys testai yra labai svarbūs norint išvengti, klaidingų diagnozių, gydymo nesėkmių, šalutinių empirinės terapijos poveikių.[24]

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami trys tyrimo metodai: kalio hidroksidas (KOH) ir mikroskopija, histopatologija, mikologinis pasėlis.[3, 4, 24] Visi šie tyrimai reikalauja tinkamo tiriamosios medžiagos paėmimo. Pirmiausiai nagas ir aplinkiniai

minkštieji audiniai paruošiami antiseptiku. Ėminio vieta priklauso nuo onichomikozės klinikinio tipo. Esant baltajai paviršinei onichomikozei yra nukramdomas pažeistos nago plokštelės paviršius. Proksimalinės ponaginės onichomikozės atveju yra nugramdoma nago plokštelė, dengianti pažeidimą, ir surenkamos po ja susikaupusios masės. Distalinės – lateralinės ponaginės onichomikozės atveju yra nukerpamas distalinis onicholizės galas ir masės surenkamos iš proksimaliausio onicholizės krašto.[3, 4, 6, 24] **KOH ir mikroskopijos tyrimas** yra nebrangus ir greitai atliekamas. Tiriamoji medžiaga dedama ant mikroskopinio stiklelio ir sumaišoma su 20 % KOH tirpalu. Tiriant šviesiniu mikroskopu galima matyti grybelio hifus. Deja, šis metodas stokoja jautrumo (jautrumas 67 – 93 %), specifiškumo, negali nusakyti grybelio gyvybingumo bei rūšies. Tyrimo jautrumą galima padidinti naudojant kalkofluoro baltąjį, tačiau tokiu atveju reikia fluorescencinio mikroskopo.[3, 4, 24] **Histopatologinis tyrimas** yra gana greitai ir paprastai atliekamas. Tai yra jautriausias (jautrumas 92 %) tyrimo metodas lyginant su KOH ir mikologiniu pasėliu (jautrumas 31 – 59 %). Tyrimui naudojamas jodo rūgšties reagentas (angl. periodic acid-Schiff reagent, PAS).[3, 4] **Mikologinis pasėlis** yra specifiškiausias iš šių trijų metodų. Ėminiai sėjami į dviejų tipų terpes – viena dermatofitams, o kita mieliagybiams ir pelėsiniams grybeliams. Abi terpės su gentamicinu, kad būtų slopinamas bakterijų augimas. Užsėtos terpės kultivuojamos iki 4 savaičių, 25-30 °C temperatūroje. Ateities tyrimų būtų galima pavadinti PGR (polimerazės grandininė reakcija). Šio tyrimo jautrumas siekia 95 %, o specifiškumas 100 %. Tyrimas atliekamas per 48 valandas ir yra nustatomas konkretus sukėlėjas. Šio tyrimo platų naudojimą nagų grybelio diagnostikoje riboja didelė kaina.[4, 24] Praktikoje dažniausiai naudojamos įvairios tyrimų kombinacijos, pavyzdžiui, KOH ir mikroskopijos tyrimas atliekamas kartu su mikologiniu pasėliu.[3, 4, 24]

Gydymas

Onichomikozės gydymas reikalingas, nes negydomas nagų grybelis neigiamai veikia socialinį žmogaus gyvenimą, taip pat gali komplikuotis antrine infekcija.[2] Dažniausiai naudojami du gydymo metodai – vietinis ir sisteminis farmakologiniai.[1,2,4,5,6,25] Sisteminiu gydymu galima pasiekti neblogų rezultatų, tačiau gydymas trunka ilgai ir peroraliniai vaistai veikia hepatotoksiškai.[26] Vietinio poveikio vaistai turi minimalius šalutinius poveikius, bet pasižymi mažu efektyvumu.[1,4,26,27]

Vietinio poveikio monoterapija naudojama, kai yra pažeista iki 50 % nago plokštelės ir yra pažeisti ne daugiau kaip 3 nagai.[28, 30] Ši terapija daugeliu atvejų yra pakankama esant baltajai paviršinei onichomikozei.[28, 31] Tai pat vietinio poveikio vaistai pasirenkami, kai sisteminio poveikio vaistai yra kontraindikuotini.[30, 32] Galimas vietinio ir sisteminio poveikio vaistų derinimas, dėl medikamentų sinergizmo pasiekiami geresni rezultatai.[33, 34]

Sisteminio poveikio vaistai laikomi „auksiniu“ standartu gydant onichomikozę suaugusiems ir vaikams dėl trumpesnės gydymo trukmės ir geresnio klinikinio efekto lyginant su vietinio poveikio vaistais.[35, 36] Gydymas sisteminiais vaistais rekomenduojamas visiems nagų grybelio tipams, ypač, kai pažeista daugiau nei 50% nago plokštelės.[28, 37]

Pastarosiomis dienomis vis labiau populiarėja onichomikozės gydymas lazeriu. Paskutinės studijos atskleidė, kad šis gydymo metodas neprilygsta peroralinei ar vietinei terapijai. Dėl šios priežasties JAV maisto ir vaistų administracija nėra patvirtinusi lazeroterapijos kaip onichomikozės gydymo metodo.[28, 38, 39]

2 lentelė. Vaistų nuo nagų grybelio efektyvumo palyginimas.[37]

Vaistas	Mikologinis pasveikimas(gaunamas neigiamas KOH testas ir mikologinis pasėlis)	Visiškas pasveikimas(kai apžiūrint nagai atrodo visiškai sveiki + mikologinis pasveikimas)
Vietinio poveikio		
Ciclopirox 8 % nagų lakas (1 k/d. 48 sav.)	29 – 36 %	5,5 – 8,5 %
Efinaconazole* 10 % tirpalas (1k/d. 48 sav.)	53,4 – 55,3 %	15,2 – 18,8 %
Sisteminio poveikio		
Terbinafine (250 mg 1k/d. 12 sav.)	70 %	38 %
Itraconazole(200 mg 1k/d. 12 sav)	54 %	14 %
Fluconazole (150 mg 1k/sav. 12 – 18 mėn.)	47 – 62 %	28 – 36 %

*Europoje neregistruotas

Apibendrinimas

Onichomikozė yra dažna nagų infekcinė liga. Dažniausiai ją sukelia dermatofitai. Bendroje populiacijoje sergamumas siekia iki 4,3 %. Nagų grybelis pasireiškia tokiais požymiais kaip spalvos pasikeitimas, trupėjimas, sustorėjimas. Tokius požymius gali sukelti ir kitos dermatologinės ligos, todėl prieš skiriant gydymą būtina patvirtinti diagnozę laboratoriniais tyrimais. Pigiausias ir paprasčiausias atliekamas yra KOH ir mikroskopijos tyrimas. Patvirtinus onichomikozės diagnozę skiriamas peroralinis ar vietinis gydymas – priklausomai nuo onichomikozės išplitimo, tipo ir paciento ligos istorijos. Gydymas yra ilgalaikis ir neretais atvejais nesėkmingas.

Literatūros sąrašas

1. Gupta, A. K., Cernea, M., & Foley, K. A. (2016). Improving Cure Rates in Onychomycosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(6), 517–531. <https://doi.org/10.1177/1203475416653734>
2. Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21(6), 525–539. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
3. Ghannoum, M., Mukherjee, P., Isham, N., Markinson, B., Rosso, J.D. and Leal, L. (2018), Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int J Dermatol*, 57: 131-138. doi:10.1111/ijd.13690
4. Shari R. Lipner, Richard K. Scher. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019, 80(4), 835-851. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.062>
5. Piraccini, B.M.; Alessandrini, A. Onychomycosis: A Review. *J. Fungi* 2015, 1, 30-43. <https://doi.org/10.3390/jof1010030>
6. Ghannoum M, Isham N (2014) Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? *PLoS Pathog* 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004105>
7. Sigurgeirsson, B. and Baran, R. (2014), The prevalence of onychomycosis in the global population – A literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 1480-1491. doi:10.1111/jdv.12323
8. Baran R (2008) Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations. *Journal of Dermatological Treatment*, 19, 168–175.
9. Thomas, J., Jacobson, G.A., Narkowicz, C.K., Peterson, G.M., Burnet, H. and Sharpe, C. (2010), Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35: 497-519. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x
10. Elewski BW, Charif MA. Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol* 1997; 133 : 1172–1173.
11. Tosti, A., Hay, R. and Arenas-Guzmán, R. (2005), Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19: 13-16. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/j.1468-3083.2005.01282.x>
12. Vander SMR, Hossain MA, Ghannoum MA (2003) Cutaneous infections dermatophytosis, onychomycosis, and tinea versicolor. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17, 87–112
13. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665–671.
14. Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol* 2002; 41 : 647–651.
15. Rigopoulos, D., Papanagiotou, V., Daniel, R., III and Piraccini, B.M. (2017), Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*, 60: 6-10. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/myc.12542>
16. Tabassum, S., Rahman, A., Awan, S., Jabeen, K., Farooqi, J., Ahmed, B., Masood, S., Memon, M., Rashid, A., Soomro, M.R., Samdani, A.J., Naveed, S. and Kapadia, N. (2019), Factors associated with onychomycosis in nail psoriasis: a multicenter study in Pakistan. *Int J Dermatol*, 58: 672-678. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/ijd.14364>
17. Daggett C, Brodell RT, Daniel CR, Jackson J. Onychomycosis in Athletes. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Oct;20(5):691-698. doi: 10.1007/s40257-019-00448-4. PMID: 31111408.
18. Lipner, Shari R., and Richard K. Scher. "Onychomycosis: diagnosis and therapy." *Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects* 28 (2015).
19. Shari R. Lipner, MD, PhD and Richard K. Scher. Evaluation of nail lines: Color and shape hold clues. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* May 2016, 83 (5) 385-391; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14187>

20. Piraccini, B., Balestri, R., Starace, M. and Rech, G. (2013), Nail digital dermoscopy (Onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27: 509-513. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/j.1468-3083.2011.04323.x>
21. Nada, E.Ed.A., El Taieb, M.A., El-Feky, M.A. et al. Diagnosis of onychomycosis clinically by nail dermoscopy versus microbiological diagnosis. *Arch Dermatol Res* 312, 207–212 (2020). <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1007/s00403-019-02008-6>
22. A.K. Gupta, S.G. Versteeg, N.H. Shear. Confirmatory testing prior to initiating onychomycosis therapy is cost-effective. *J Cutan Med Surg*, 22 (2018), pp. 129-141
23. Mikailov, J. Cohen, C. Joyce, A. Mostaghi miCost-effectiveness of confirmatory testing before treatment of onychomycosis. *JAMA Dermatol*, 152 (2016), pp. 276-281
24. S.R. Lipner, R.K. Scher Onychomycosis - a small step for quality of care. *Curr Med Res Opin*, 32 (2016), pp. 865-867
25. R. Aggarwal, M. Targotra, B. Kumar, P.K. Sahoo, M.K. Chauhan. Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*, Volume 30, Issue 2, 2020, 100949, ISSN 1156-5233. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100949>.
26. J.Q. Del Rosso The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents *J Clin Aesthet Dermatol*, 7 (2014), pp. 10-18
27. .E. Elewski, P. Rich, R. Pollak, D.M. Parise r, S. Watanabe, H. Senda, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*, 68 (2013), pp. 600-608, [10.1016/j.jaad.2012.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.013)
28. Gupta, A.K., Mays, R.R., Versteeg, S.G., Piraccini, B.M., Takwale, A., Shemer, A., Babaev, M., Grover, C., Di Chiacchio, N.G., Taborda, P.R.O., Taborda, V.B.A., Shear, N.H., Piguet, V. and Tosti, A. (2019), Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int J Dermatol*, 58: 1118-1129. <https://doi.org.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/10.1111/ijd.14346>
29. Alexander K.C. Leung,* Joseph M. Lam, Kin F. Leong, Kam L. Hon, Benjamin Barankin, Amy A.M. Leung, and Alex H.C. Wong. Onychomycosis: An Updated Review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2020 May; 14(1): 32–45.
30. Vlahovic TC. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016 Jul; 33(3):305-18
31. Solís-Arias MP, García-Romero MT. Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol*. 2017 Feb; 56(2):123-130
32. Rosen T, Friedlander SF, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, Gupta AK. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *J Drugs Dermatol*. 2015 Mar; 14(3):223-33.
33. Dhamoon RK, Popli H, Gupta M. Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Onychomycosis. *Pharm Nanotechnol*. 2019; 7(1):24-38.
34. Feng X, Xiong X, Ran Y. Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review. *Dermatol Ther*. 2017 May; 30(3).
35. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Friedlander SF. Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. *Pediatr Dermatol*. 2018 Sep; 35(5):552-559.
36. Lipner S.R. Pharmacotherapy for onychomycosis: New and emerging treatments. *Expert Opin. Pharmacother*. 2019; 20(6):725–735. doi: 10.1080/14656566.2019.1571039.
37. Gupta A.K., Foley K.A., Mays R.R., Shear N.H., Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis: A systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Dermatol*. 2019 doi: 10.1111/bjd.18155.
38. Gupta AK and Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):968 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.18646.1>)
39. Shari R. Lipner, Richard K. Scher. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 80, Issue 4, 2019, Pages 853-867, ISSN 0190-9622, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1260>.