

# Nowe możliwości leczenia grzybicy paznokci za pomocą światła

## Novel light therapies in treatment of onychomycosis

Anna Erkiert-Polgaj, Barbara Algiert, Helena Rotsztejn

Zakład Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeegl Dermatol 2016, 103, 246–253  
DOI: 10.5114/dr.2016.60632

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

terapia fotodynamiczna, laser, grzybica paznokci, UVC.

#### KEY WORDS:

photodynamic therapy, laser, onychomycosis, UVC.

Grzybica paznokci jest częstą chorobą dotyczącą aparatu paznokciowego, a jej leczenie wg obecnie obowiązujących standardów nie zawsze przynosi zadowalające efekty. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na nowe możliwości terapii z wykorzystaniem promieniowania laserowego, promieniowania ultrafioletowego typu C, a także terapii fotodynamicznej. Najwięcej danych piśmiennictwa dotyczy wykorzystania lasera neodymowo-yagowego, a także laserów diodowych lub ablacyjnego lasera dwutlenkowo-węglowego. Niektórzy autorzy, aby poprawić skuteczność leczenia, stosowali przed zabiegiem usuwanie mas grzybiczych lub dołączali miejscowe leczenie preparatami przeciwgrzybiczymi. Ponadto przedstawiono metodę fotodynamiczną wykorzystywaną w leczeniu stanów przednowotworowych i powierzchniowych nowotworów skóry, która daje obiecujące wyniki w terapii grzybicy paznokci z zastosowaniem tych samych lub innych fotouczulaczy. Uzyskane przez autorów efekty leczenia i brak poważnych działań ubocznych zachęcają do stosowania tego typu terapii, ale żadna z metod do tej pory nie została porównana z leczeniem farmakologicznym wg aktualnych wytycznych.

### ABSTRACT

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Anna Erkiert-Polgaj  
Zakład Kosmetologii  
i Dermatologii Estetycznej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Muszyńskiego 1  
90-151 Łódź  
tel.: +48 42 272 55 96  
e-mail:  
anna.erkiert-polgaj@umed.lodz.pl

Onychomycosis is a frequent nail disease. Standard treatment is not sufficient in some patients. The aim of the study is to provide an overview of laser, UVC and photodynamic therapy of onychomycosis. The use of Nd:YAG laser is described in many articles, and also diode lasers and ablative CO<sub>2</sub> are used. Some authors, in order to improve the efficiency of treatment, also administered topical antifungal therapy or removed a part of the nail. Also photodynamic therapy usually used in precancerous diseases or superficial skin tumors is also employed in onychomycosis with the same or new photosensitizers. The results and the lack of serious side effects encourage the use of these methods, although none has been compared to standard oral therapy.

### WPROWADZENIE

Grzybica paznokci (*onychomycosis*) jest częstą chorobą i ocenia się, że dotyczy około 5% populacji na świecie [1]. W pewnych grupach, tj. u osób ze współ-

istniejącą cukrzycą lub w starszym wieku, grzybica paznokci występuje znacznie częściej [2]. Wśród wszystkich chorób paznokci grzybica stanowi około połowy przypadków [3]. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Trichophyton rubrum* i *Trichophy-*

*ton mentagrophytes*. Stwierdza się również zakażenia grzybami drożdżopodobnymi lub pleśniowymi, natomiast inne zakażenia paznokci występują sporadycznie [4].

Skuteczne leczenie grzybicy paznokci wymaga przenikania leku do płytki i łożyska paznokcia. Dostępne farmakologiczne sposoby terapii obejmują leczenie miejscowe i ogólne. W leczeniu ogólnym wykorzystuje się itraconazol i terbinafinę, rzadziej flukonazol, a w leczeniu miejscowym liczne środki przeciwgrzybicze, takie jak pochodne azoli, pochodne alliloaminowe, pochodne amorolfiny lub pochodne pirydynowe [4, 5]. Odsetek wyleczeń w przypadku stosowania leczenia ogólnego sięga 70%. Terapia jest długotrwała i wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. W części przypadków nie jest jednak możliwe jej włączenie ze względu na interakcje lekowe [2, 6]. U wielu chorych leczenie miejscowe jest mało skuteczne z powodu trudności z penetracją składników czynnych leków przez płytkę paznokcia [5, 6]. W związku z tym grzybica paznokci nadal pozostaje chorobą trudną do wyleczenia, z tendencją do nawrotów, co jest przyczyną poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych, do których należą terapia fotodynamiczna, promieniowanie wytwarzane przez lasery, jonoforeza i ultradźwięki [7, 8].

Światło wykorzystuje się w leczeniu wielu chorób skóry, a lasery wytwarzają światło o dużej mocy i z powodzeniem są stosowane w różnych dziedzinach medycyny. Dlatego od kilku lat wzrasta zainteresowanie możliwością leczenia grzybicy paznokci za pomocą promieniowania laserowego. Jedną z technik wykorzystywanych w dermatochirurgii jest terapia fotodynamiczna, którą próbuje się również wprowadzić do leczenia grzybicy paznokci.

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na nowe możliwości terapii *onychomycosis* za pomocą urządzeń wykorzystujących promieniowanie laserowe, promieniowanie ultrafioletowe typu C (UVC) oraz metodę fotodynamiczną.

## PROMIENIOWANIE LASEROWE W LECZENIU GRZYBICY PAZNOKCI

Dokładny mechanizm działania promieniowania laserowego na komórki grzybów nie został do końca poznany i prawdopodobnie zależy od zastosowanej długości fali. Bierze się także pod uwagę zarówno bezpośrednie działanie przeciwgrzybicze – apoptozę indukowaną temperaturą, jak i wpływ na miejscowy układ immunologiczny [9, 10]. Vural i wsp. [10] uważają, że promieniowanie o długości 532 nm jest absorbowane przez czerwony barwnik, obecny w *T. rubrum*, co prowadzi do niszczenia kolonii.

Z kolei światło o długości 1064 nm może być absorbowane przez melaninę, która jest obecna w ścianie wielu grzybów [11].

Badania efektów oddziaływania światła na kolonię grzybów *in vitro* podjęli się Xu i wsp. [12]. Analizowali kolonie *T. rubrum* po poddaniu ich działaniu odpowiednio lasera ekscymerowego, lasera neodymowo-yagowego (Nd:YAG), IPL, lasera rubinowego typu *Q-switch*. Ten ostatni laser dawał najlepsze rezultaty.

Badania *in vitro* nad oddziaływaniem promieniowania o różnych długościach fali na wzrost kolonii grzybów przeprowadzili również Ghavam i wsp. [13]. Oceniano zahamowanie wzrostu kolonii grzybów *T. rubrum* po jednokrotnym zabiegu, a zamierzony efekt osiągnięto przy zastosowaniu lasera Nd:YAG 1064 nm (4 J/cm<sup>2</sup> i 8 J/cm<sup>2</sup>), Nd:YAG 532 nm (8 J/cm<sup>2</sup>), a także pulsacyjnego lasera barwnikowego 595 nm (8 J/cm<sup>2</sup> i 14 J/cm<sup>2</sup>).

Zaobserwowano, że lasery generujące promieniowanie o długości 808 nm i 980 nm powodują podgrzanie medium hodowli, również hodowli grzybów, a wykorzystanie większej energii przynosi lepsze efekty, ale może być bardziej bolesne [14]. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że naświetlanie nie zawsze powoduje inaktywację grzybów, zwłaszcza *T. rubrum* i *T. interdigitale*. Niekiedy może dochodzić do wzrostu kolonii grzybów po naświetlaniach, co autorzy łączą z możliwością wystąpienia efektu biostymulującego [14].

Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania klinicznego najczęściej wskazują na wykorzystanie w terapii grzybicy paznokci lasera Nd:YAG. Również *in vitro* wykazano działanie przeciwgrzybicze tego lasera w stosunku do *Candida albicans* oraz jego działanie bakteriobójcze w stosunku do kilku badanych gatunków bakterii [15]. Lasery Nd:YAG mogą pracować w trybie impulsu długiego (ang. *long-pulse*, trwający milisekundy), krótkiego (ang. *short-pulse*, mikrosekundy) lub *Q-switch* (nanosekundy). Autorzy omawianych poniżej prac stosowali różne schematy terapii, a także odmienne metody oceny skuteczności zabiegów, np. potwierdzenie badaniem mikologicznym bezpośrednim lub hodowlą, odsetkiem zajęcia powierzchni płytki paznokcia lub długością płytki wolnej od zmian chorobowych. Dlatego też bezpośrednie porównanie efektywności poszczególnych urządzeń jest trudne (tab. 1).

Kalokasidis i wsp. [11] sprawdzali u 131 osób skuteczność lasera Nd:YAG 1064/532 nm typu *Q-switch* w leczeniu grzybicy paznokci potwierdzonej badaniem mikologicznym. Ze względu na to, że zakażenie grzybicze często powoduje pogrubienie płytki, wykonano jej mechaniczne oczyszczenie, aby ułatwić przenikanie promieniowania. Następnie w odstępie miesiąca wykonano 2 zabiegi (14 J/cm<sup>2</sup>,

Tabela 1. Badania dotyczące wykorzystania lasera Nd:YAG w grzybicy paznokci

Table 1. Nd:YAG laser in onychomycosis

Autorzy	Typ lasera	Procedura zabiegowa	Liczba pacjentów leczonych	Wyniki
Galvan Garcia [18]	Nd:YAG Q-switch 1064 nm	3 zabiegi 600 mJ/cm <sup>2</sup> 3 Hz plamka 3 mm	120	100% odpowiedzi na leczenie po 9 miesiącach obserwacji bez skutków ubocznych
Kalokasidis i inni [11]	Nd:YAG Q-switch 1064/532 nm	2 zabiegi po 2 przejścia w odstępie 30 dni 1. przejście 1064 nm, 2,5 mm spot size, 14 J/cm <sup>2</sup> , 5 Hz 2. przejście 532 nm, 2,5 mm spot size, 14 J/cm <sup>2</sup> , 5 Hz	131	po 3-miesięcznej obserwacji zaobserwowano 95,42% wyleczonych osób
Kimura i inni [17]	Nd:YAG 1064 nm	1–3 zabiegów w odstęпах 4–8 tygodni		spośród 37 leczonych paznokci 30 (81%) uzyskało „umiarkowaną” poprawę, z tego 19 leczonych paznokci (51%) – całkowita poprawa
Carney i inni [24]	Nd:YAG 1064 nm czas trwania impulsu 0,3 ms	5 przejść 5 zabiegów 16 J/cm <sup>2</sup> plamka 5 mm	10	leczenie nie wykazało poprawy oznaczonej w <i>Onychomycosis Severity Index score</i>
Hees i inni [16]	Nd:YAG 1064 nm (Elite™, Cynosure Inc., Westford, MA, 01886, USA) czas trwania impulsu 40 ms oraz (PinPointe™ Footlaser™) czas trwania impulsu 100 ms	2 sesje zabiegowe co 4 tygodnie, 4 zabiegi każdy palec paznokieć lewego palucha: Elite™ 50 J/cm <sup>2</sup> 90 impulsów, plamka 3 mm paznokieć prawego palucha: PinPointe™ 25,5 J/cm <sup>2</sup> plamka 1,5 mm	10	poprawa oznaczona w <i>Onychomycosis Severity Index score</i> w 9. miesiącu po leczeniu 35% dodatnich hodowli nie stwierdzono przewagi jednej z metod
Kozarev [21]	Nd:YAG (Dualis SP, Fotona, Slovenia) czas trwania impulsu 35 ms	35–40 J/cm <sup>2</sup> 1 Hz plamka 4 mm 4 zabiegi w odstęпах 1 tygodnia, w czasie 1 zabiegu 3-krotnie naświetlano całą płytkę	72	u 4,2% pacjentów, którzy nie zareagowali na zabiegi, powtórzono zabiegi i w 6. oraz 12. miesiącu zaobserwowano 100% wyleczeń
Hochman [19]	1064 nm Nd:YAG (LightPod Neo™; Aerolase, Tarrytown, NY, USA) czas trwania impulsu 0,65 ms	223 J/cm <sup>2</sup> 2–3 zabiegi co 3 tygodnie paznokieć dwukrotnie poddawany działaniu lasera przy jednym zabiegu plamka 2 mm	8	7 spośród 8 pacjentów uzyskało ujemny wynik badania mikologicznego po zabiegach
Noguchi i inni [28]	1064 nm Nd:YAG czas trwania impulsu 0,5 ms	10 J/cm <sup>2</sup> 2 Hz plamka 6 mm 3 zabiegi w odstęпах 4 tygodni 4-krotne przejście płytki przy jednym zabiegu	12	u 3 osób duża poprawa, u 2 średnia, u 1 niewielka; u 5 pacjentów nie stwierdzono poprawy, a u 1 nastąpiło pogorszenie zmian
Hollming i inni [27]	Nd:YAG 1064 nm czas trwania impulsu 0,3 ms	2 zabiegi w odstępie 2 tygodni, 2–3 przejścia 5 J/cm <sup>2</sup> 6 Hz plamka 6 mm	17	po 3 miesiącach 33% pacjentów uzyskało ujemny wynik badania mikologicznego w porównaniu z 20% z grupy kontrolnej po 12 miesiącach nie zaobserwowano różnicy w czystości paznokci między pacjentami po zabiegach laserowych a grupą kontrolną

5 Hz). Po 3 miesiącach kontrole mikologiczne dały wynik ujemny u 95,42% leczonych. Lepsze efekty kliniczne uzyskiwano u osób z mniejszym zajęciem powierzchni płytki.

Hees i wsp. [16] porównali efekty zastosowania 2 typów lasera Nd:YAG 1064 nm – z długim (40 ms) i krótkim (100  $\mu$ s) czasem trwania impulsu. W badaniu wzięło udział 10 osób z zajętymi paznokciami paluchów stóp, przy czym każdy z paznokci leczono innym typem lasera. Nieco lepsze efekty, ale nieistotne statystycznie ze względu na małą liczebność grup, uzyskano w długoterminowej obserwacji w przypadku lasera z krótkim czasem trwania impulsu. Pacjentów poddawano 9-miesięcznej obserwacji i najlepsze wyniki kliniczne osiągnięto w 6. miesiącu, a tylko 35% badań mikologicznych było nadal dodatnich po długim okresie obserwacji (9 miesięcy).

Kimura i wsp. [17] stwierdzili skuteczność lasera Nd:YAG 1,064 nm (o submilisekundowym czasie trwania impulsu) u 13 chorych (37 zajętych paznokci). W krótkotrwałej obserwacji (16 tygodni) uzyskali bardzo dobre efekty (w przypadku 81% paznokci zaobserwowano poprawę lub ustąpienie zmian).

Również Harris i wsp. [6] zaobserwowali dobre efekty oddziaływania lasera (1064 nm, PinPointe™ FootLaser™ by PathoLase), zaprojektowanego w celu leczenia grzybicy paznokci. Badanie wykonywano na jednym z symetrycznie zajętych paznokci stóp. Niewątpliwym minusem pracy jest brak potwierdzenia mikologicznego zarówno diagnozy, jak i efektu terapii. Jednocześnie wykazano, że naświetlania nie powodowały ani stymulacji, ani hamowania wzrostu paznokcia.

W 2014 roku Galvan Garcia [18] opublikował badanie dotyczące skuteczności lasera Nd:YAG 1064 nm typu *Q-switch*. Krótki impuls wysyłany przez ten laser nie powoduje podgrzania tkanek, co sprawia, że zabieg nie jest bolesny. W badaniu wzięło udział 120 osób (733 paznokcie) z diagnozą kliniczną grzybicy, potwierdzoną badaniem bezpośrednim. U wszystkich osób zaobserwowano ustąpienie zmian po pojedynczym zabiegu (600 mJ/cm<sup>2</sup>, 3 Hz), a w ciągu 9 miesięcy obserwacji nie doszło do nawrotu choroby. Leczenie było dobrze tolerowane.

Hochman [19] stwierdził skuteczność leczenia laserem Nd:YAG 1064 nm (długość trwania impulsu 0,65 ms) u 7 spośród 8 leczonych pacjentów po 3 turach naświetlań. W badaniu tym, aby przeciwdziałać ponownej infekcji, dodatkowo stosowano krem przeciwgrzybiczy. Również Bunert i wsp. [9] wykazali skuteczność Nd:YAG 1064 nm w grzybicy paznokci, mimo że zabiegi były powtarzane w odstępach 2-miesięcznych. Kozarev [20, 21] w swoich publikacjach wskazuje na możliwość osiągnięcia dobrych efektów leczenia grzybicy paznokci laserem Nd:YAG o długim czasie trwania impulsu. Duże

grupy pacjentów i długie okresy obserwacji (18 i 24 miesiące) potwierdzają dużą skuteczność zastosowanego leczenia. Autorka w razie braku odpowiedzi na jedną serię zabiegów powtarzała je, uzyskując poprawę w 100% przypadków. Kryterium wyleczenia stanowiły jednocześnie poprawa kliniczna i ujemny wynik badania mikologicznego.

Li i wsp. [22] na przykładzie 112 paznokci stwierdzili wyższą skuteczność leczenia laserem Nd:YAG w grzybicy paznokci stóp niż rąk.

Helou i wsp. [23] opisali wyniki odległe (po 12 miesiącach) u 30 osób leczonych za pomocą lasera Nd:YAG z krótkim czasem trwania impulsu. U 2/3 pacjentów nie stwierdzono zmian na paznokciach, a negatywne wyniki badania mikologicznego uzyskano aż u 80% chorych. Autorzy zwrócili też uwagę, że 1/3 pacjentów skarżyła się na ból i pieczenie związane z zastosowanym leczeniem. Carney i wsp. [24] natomiast nie wykazali skuteczności lasera Nd:YAG 1064 nm pracującego w trybie submilisekundowym w leczeniu grzybicy paznokci. Wykonano 5 zabiegów na 14 paznokciach i nie zaobserwowano poprawy wyrażonej w punktacji *Onychomycosis Severity Index*. Próby kliniczne były poprzedzone badaniami *in vitro*. Autorzy stwierdzili redukcję wzrostu *T. rubrum* dopiero w temperaturze 50°C po 5 minutach. Efekt grzybobójczy osiągnięto w tej temperaturze po 15 minutach, a w przypadku *Epidermophyton floccosum* odpowiednio po 2 i 10 minutach. Nie wykazano zahamowania wzrostu kolonii *T. rubrum* na płycie po stosowaniu lasera Nd:YAG 1064 nm, pracującego w trybie submilisekundowym także w koloniach, w których doszło do wytworzenia barwnika. Nie zaobserwowano również istotnej poprawy u chorych poddawanych terapii. Temperatura osiągnięta na płycie wynosiła 40°C. Autorzy podsumowują, że efekt przeciwgrzybiczy nie jest związany z działaniem termicznym ani z bezpośrednim działaniem przeciwgrzybiczym lasera. Sugerują, że naświetlanie poprzez denaturację białek niezbędnych dla wzrostu grzybów powoduje zmianę środowiska w obrębie płytki paznokciowej lub pobudzenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza [25]. Z tego względu, aby ocenić temperaturę podczas zabiegu, prowadzone są dalsze badania przy użyciu wideotermografii [26]. Jednocześnie zwraca się uwagę, że im wyższa temperatura, tym większa bolesność zabiegu, co stanowi pewne ograniczenie w wykorzystaniu klinicznym [26].

Ponadto Hollmig i wsp. [27] stwierdzili brak skuteczności leczenia grzybicy paznokci przy użyciu lasera Nd:YAG 1064 nm (5 J/cm<sup>2</sup>, 6 Hz). Obserwacja dotyczyła 125 paznokci u 22 osób, porównano 2 sesje przy użyciu lasera. W 3. miesiącu po leczeniu większą negatywnizację wyników badań uzyskano u osób poddanych terapii laserem niż u nieleczonych, cho-

ciaż różnica była nieistotna statystycznie. Ponadto po 12 miesiącach długość fragmentu płytki paznokciowej bez zmian grzybiczych mierzona od strony proksymalnej zbliżyła się w obu grupach.

Noguchi i wsp. [28] zwrócili uwagę, że wielokrotnie powtarzane zabiegi z wykorzystaniem lasera Nd:YAG 1064 nm (9 zabiegów zamiast 3) spowodowały ustąpienie zmian u 2 pacjentów, u których nie uzyskano poprawy przy zastosowaniu wystarczającej u innych pacjentów terapii.

Wykonywano również badanie efektywności lasera Nd:YAG 1320 nm w terapii grzybicy paznokci. Po 3 miesiącach (4 sesje zabiegowe) uzyskano negatywizację badania mikologicznego w przypadku połowy paznokci objętych leczeniem. Grupę kontrolną stanowiły paznokcie palucha drugiej stopy, które były poddawane tylko działaniu systemu chłodzącego [29].

Pod kątem efektywności w leczeniu grzybicy sprawdzano również femtosekundowy laser tytanowo-szafirowy (800 nm) [30]. Badanie przeprowadzono na fragmentach paznokci osób zakażonych *T. rubrum*. Autorzy opisali selektywną eliminację grzybów przy wykorzystaniu tego urządzenia, bez towarzyszącego niszczenia płytki paznokciowej, co potwierdzono przy użyciu elektronowej mikroskopii skaningowej. Różnica pomiędzy energią konieczną do eliminacji grzybów a tą, która powoduje niszczenie płytki, jest na tyle duża, że pozwala na bezpieczne wykonywanie zabiegów.

Innymi często stosowanymi w dermatologii estetycznej laserami są urządzenia wytwarzające promieniowanie o długościach 870 nm i 930 nm, używane np. do epilacji. Bornstein i wsp. [31] wykazali ich skuteczność *in vitro* i *in vivo* w stosunku do *C. albicans* i *T. rubrum*, w temperaturze fizjologicznej, niepowodującej uszkodzenia tkanek gospodarza. Szerze badania kliniczne z wykorzystaniem lasera wytwarzającego fale o długościach 870 nm i 930 nm opublikowali Landsman i wsp. [32], którzy ocenili 26 przypadków o różnym nasileniu grzybicy paznokci. Podczas 180-dniowej obserwacji wykazali, że w każdym stopniu nasilenia choroby udaje się za pomocą lasera uzyskać poprawę, chociaż u różnego odsetka chorych. W postaci łagodnej w 85% przypadków uzyskano odrost minimum 3 mm zdrowego paznokcia, ale tylko w 30% wynik badania mikologicznego na końcu okresu obserwacji był ujemny [32].

Ponadto podejmowane są próby sprawdzenia oddziaływania innych typów laserów na grzyby chorobotwórcze. Choi i wsp. [33] wykorzystali w tym celu laser Nd:YAG o długości fali 1444 nm. Badania mikrobiologiczne i za pomocą mikroskopu elektronowego przeprowadzono na zeszkobinach paznokci osób chorych. Stwierdzono zdecydowaną redukcję liczby kolonii grzybów.

W celu oceny skuteczności danej metody terapeutycznej wykonywane są badania porównawcze. El-Tatawy i wsp. [34] podjęli próbę porównania leczenia grzybicy paznokci za pomocą lasera Nd:YAG i miejscowo stosowanej 2 razy dziennie terbinafiny. Obie grupy liczyły po 20 osób. W grupie poddawanej zabiegom u wszystkich pacjentów stwierdzono istotną poprawę, a u 80% uzyskano dodatkowo negatywizację wyników badania mikologicznego. W grupie stosującej miejscowo terbinafinę jedynie 50% pacjentów wykazywało słabą bądź średnią poprawę, a u wszystkich wyniki badania mikologicznego były nadal dodatnie.

W wielu badaniach [4] stwierdzono skuteczność łączenia miejscowego i doustnego leczenia przeciwgrzybiczego. Xu i wsp. [35] podjęli próby oceny skojarzonego leczenia doustnego terbinafiną i laserem Nd:YAG 1064 nm i wykazali szybsze ustępowanie zmian w przypadku połączenia tych metod niż przy stosowaniu każdej z nich oddzielnie.

Użycie światła laserowego nie ogranicza się tylko do leczenia grzybicy. Wykorzystanie laserów ablacyjnych (np. Er:YAG 2940 nm) może poprawić efekty uzyskane w wyniku miejscowej farmakoterapii. Dobrą skuteczność takiego połączenia stwierdzono w przypadku amorolfiny stosowanej w postaci lakieru do paznokci [36]. Interesujące jest badanie Lim i wsp. [37] dotyczące wykorzystania lasera CO<sub>2</sub> w celu wytworzenia kolumnowego zniszczenia płytki paznokciowej, co poprawia przenikanie preparatu, a następnie miejscowego stosowania leku przeciwgrzybiczego (amorolfina w postaci kremu). Wykonano 3 zabiegi co 4 tygodnie w znieczuleniu z wykorzystaniem kremu Emla. Po 12-tygodniowej obserwacji statystycznie istotnie zmniejszyła się powierzchnia paznokci zajęta przez zmiany grzybicze. U 92% pacjentów zauważono poprawę kliniczną, a u 50% badanie mikologiczne było ujemne [37].

## WYKORZYSTANIE PROMIENIOWANIA ULTRAFIOLETOWEGO TYPU C

Dai i wsp. badali wykorzystanie UVC w terapii grzybicy paznokci [38]. Wykazali oni możliwość inaktywacji kolonii grzybów za pomocą UVC (254 nm – lampa bakteriobójcza). Badania przeprowadzono *in vitro* na koloniach *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum canis* oraz *ex vivo* na *T. rubrum*. Stwierdzono, że po 5 cyklach nasświetlań UVC w dawce subletalnej nie dochodzi do wytworzenia oporności. Fakt ten jest istotny, gdyż dawki subletalne sprzyjają rozprzestrzenianiu się mutacji genetycznych warunkujących oporność na leki. Także Cronin i wsp. [39] wykazali zahamowanie wzrostu *T. rubrum* po zadziałaniu UVC o długo-

ści 280 nm. Ze względu na możliwe działanie mutagenne UVC proponuje się, aby promieniowanie o tej długości wykorzystać w celu odkażania rezerwuarów grzybów, np. butów [40].

#### WYKORZYSTANIE TERAPII FOTODYNAMICZNEJ

Terapia fotodynamiczna, mająca ugruntowaną pozycję w leczeniu nowotworów i stanów przednowotworowych skóry, znajduje coraz szersze zastosowanie. Wiele mikroorganizmów, zarówno grzybiczych, jak i bakteryjnych, wykazuje wrażliwość na tę metodę [41].

Szczególnie odporne na leczenie standardowymi metodami są przypadki grzybicy paznokci wywołane przez grzyby niedermatofitowe. Gilaberte i wsp. [42] opisali skuteczne leczenie nawrotowej grzybicy paznokci wywołanej przez *Fusarium oxysporum* i *Aspergillus terreus* metodą fotodynamiczną z wykorzystaniem metyloaminolewulinianu. Już po pierwszym z 3 zabiegów dało się zauważyć poprawę kliniczną oraz uzyskano negatywną hodowlę grzybów.

W warunkach *in vitro* sprawdzano również skuteczność innych związków o działaniu fotouwalniającym, takich jak błękit toluidynowy O (TBO), w połączeniu z naświetlaniem za pomocą lampy LED [43]. Ponadto w badaniu klinicznym stwierdzono skuteczność terapii fotodynamicznej z mieszaniną błękitu toluidynowego oraz błękitu metylenowego, dzięki której uzyskano całkowite ustąpienie zmian u prawie połowy badanych (28 spośród 62), natomiast znaczną poprawę u kolejnych, ale u niektórych nie osiągnięto poprawy w ogóle [44].

Dane piśmiennictwa wskazują również na skuteczność terapii fotodynamicznej [45] w przypadku wcześniejszego zastosowania na zajęte paznokcie maści z mocznikiem. Dobry efekt utrzymywał się w ciągu 2 lat obserwacji. Niestety badanie kliniczne dotyczące 30 chorych nie przyniosło aż tak zachęcających wyników. Grzybicę paznokci wywołaną przez *T. rubrum* leczono terapią fotodynamiczną przy użyciu kwasu 5-aminolewulinowego [46]. Przed zabiegami autorzy zalecali stosowanie maści z 20% mocznikiem i usuwali część paznokcia. W czasie zabiegów pacjenci odczuwali pieczenie i ból leczonej okolicy. Wyleczenie uzyskano u 43,3% chorych po 12 miesiącach, a po 18 miesiącach utrzymywało się ono u 36,6%.

W badaniach Souza i wsp. [47] z zastosowaniem terapii fotodynamicznej (LED 630 nm, preparat fotouczulający - 2% błękit metylenowy) wykazano dobre efekty terapii u 22 chorych. Ciężka postać grzybicy dystalno-bocznej paznokci jest trudna do wyleczenia każdą ze stosowanych metod. Dlatego nie dziwi fakt, że terapia tej postaci za pomocą metody foto-

dynamicznej z użyciem błękitu metylenowego była mniej skuteczna niż terapia postaci średnio nasilonej, w której wskaźnik wyleczeń sięgał 100% [47].

Ostatnio opublikowano również randomizowane, kontrolowane placebo badanie porównujące terapię przeciwgrzybiczą przy użyciu metody fotodynamicznej (błękit metylenowy i naświetlanie lampą LED 630 nm, 18 J/cm<sup>2</sup>) z doustnym stosowaniem flukonazolu (1 raz w tygodniu 300 mg). Uzyskano statystycznie istotnie lepsze wyniki w przypadku terapii fotodynamicznej [48]. Należy jednak pamiętać, że flukonazol nie jest najskuteczniejszym lekiem doustnym w grzybicy paznokci [12].

Podjęto również próbę połączenia terapii fotodynamicznej i promieniowania wytwarzanego przez laser CO<sub>2</sub> [49]. Laser ablacyjny zastosowano w celu eliminacji fragmentów chorego paznokcia oraz poprawy penetracji użytego środka fotouczulającego. Uzyskano negatywną ocenę wyniku badania mikologicznego u wszystkich chorych (7 osób). Pacjentów obserwowano przez rok i efekt leczenia się utrzymywał.

Na możliwości rozwoju zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu grzybicy paznokci wskazują również ostatnie publikacje dotyczące poszukiwania nowych, lepszych substancji o działaniu fotouczulającym przeznaczonych do terapii grzybicy paznokci [31].

#### PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy stwierdzić, że leczenie grzybicy promieniowaniem świetlnym stwarza nowe możliwości terapii, która nie jest obciążona istotnymi objawami ubocznymi. Wydaje się konieczne porównanie skuteczności metod wykorzystujących światło ze skutecznością doustnych leków przeciwgrzybiczych, obecnie uznawanych za leczenie standardowe, co pozwoli zobiektywizować ocenę terapii światłem.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo

1. Murray S., Dawber R.: Onychomycosis of toenails: orthopaedic and podiatric considerations. *Australas J Dermatol* 2002, 43, 105-112.
2. Lesiak A., Rogowski-Tylman M., Narbutt J., Szepietowski J.: Grzybica paznokci - itraconazol czy terbinafina? Przegląd piśmiennictwa. *Dermatol Klin* 2011, 13, 161-166.
3. Hay R.: Literature review. Onychomycosis. *J EADV* 2005, 19, 1-7.
4. Maleszka R., Adamski Z., Szepietowski J., Baran E.: Leczenie powierzchniowych zakażeń grzybiczych - rekomendacje ekspertów Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeegl Dermatol* 2015, 102, 305-315.

5. **Tabara K., Szewczyk A.E., Bienias W., Wojciechowska A., Pastuszka M., Oszukowska M. i inni:** Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. *Post Dermatol Alergol* 2015, 32, 40-45.
6. **Harris D.M., McDowell B.A., Strisower J.:** Laser treatment for toenail fungus. *Photochem Photobiol* 2009, 85, 1364-1374.
7. **Gupta A.K., Simpson F.:** Device-based therapies for onychomycosis treatment. *Skin Therapy Lett* 2012, 17, 4-9.
8. **Gupta A.K., Simpson F.C.:** Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012, 25, 574-581.
9. **Bunert N., Homey B., Gerber P.A.:** Onychomycosis. Successful treatment with a 1064 nm Nd:YAG-Laser. *Hautarzt* 2013, 64, 716-718.
10. **Vural E., Winfield H.L., Shingleton A.W., Horn T.D., Shafirstein G.:** The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci* 2008, 23, 349-353.
11. **Kalokasidis K., Onder M., Trakatelli M.G., Richert B., Fritz K.:** The effect of Q-switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of onychomycosis in vivo. *Dermatol Res Pract* 2013, 2013, 379725.
12. **Xu Z.L., Xu J., Zhuo F.L., Wang L., Xu W., Xu Y. i inni:** Effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth and ultrastructure. *Chin Med J* 2012, 125, 3697-3700.
13. **Ghavam S.A., Aref S., Mohajerani E., Shidfar M.R., Moravvej H.:** Laser irradiation on growth of *Trichophyton rubrum*: an in vitro study. *J Lasers Med Sci* 2015, 6, 10-16.
14. **Paasch U., Mock A., Grunewald S., Bodendorf M.O., Kandler M., Seitz A.T.:** Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int J Hyperthermia* 2013, 29, 544-550.
15. **Meral G., Tasar F., Kocagöz S., Sener C.:** Factors affecting the antibacterial effects of Nd:YAG laser in vivo. *Lasers Surg Med* 2003, 32, 197-202.
16. **Hees H., Jäger M.W., Raulin C.:** Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014, 12, 322-329.
17. **Kimura U., Takeuchi K., Kinoshita A., Takamori K., Hiruma M., Suga Y.:** Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012, 11, 496-504.
18. **Galvan Garcia H.R.:** Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J Cosmet Dermatol* 2014, 13, 232-235.
19. **Hochman L.G.:** Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011, 13, 2-5.
20. **Kozarev J.:** ClearSteps – laser onychomycosis treatment: assessment of efficacy 12 months after treatment and beyond. *J Laser Health Acad* 2011, 1, 7-8.
21. **Kozarev J.:** Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Acad* 2010, 1, 1-8.
22. **Li Y., Yu S., Xu J., Zhang R., Zhao J.:** Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 1258-1263.
23. **Helou J., Maatouk I., Hajjar M.A., Moutran R.:** Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients. *Mycoses* 2016, 59, 7-11.
24. **Carney C., Cantrell W., Warner J., Elewski B.:** Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 578-582.
25. **Vila T.V., Rozentel S., de SáGuimarães C.M.:** A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis. *Lasers Med Sci* 2015, 30, 1031-1039.
26. **Paasch U., Nenoff P., Seitz A.T., Wagner J.A., Kandler M., Simon J.C. i inni:** Heat profiles of laser-irradiated nails. *J Biomed Opt* 2014, 19, 180001.
27. **Hollmig S.T., Rahman Z., Henderson M.T., Rotatori R.M., Gladstone H., Tang J.Y.:** Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 911-917.
28. **Noguchi H., Miyata K., Sugita T., Hiruma M., Hiruma M.:** Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Med Mycol J* 2013, 54, 333-339.
29. **Ortiz A.E., Truong S., Serowka K., Kelly K.M.:** A 1,320-nm Nd:YAG laser for improving the appearance of onychomycosis. *Dermatol Surg* 2014, 40, 1356-1360.
30. **Manevitch Z., Lev D., Hochberg M., Palhan M., Lewis A., Enk C.D.:** Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem Photobiol* 2010, 86, 476-479.
31. **Bornstein E., Hermans W., Gridley S., Manni J.:** Near-infrared photoinactivation of bacteria and fungi at physiologic temperatures. *Photochem Photobiol* 2009, 85, 1364-1374.
32. **Landsman A., Robbins A.H., Angelini P.F., Wu C.C., Cook J., Oster M. i inni:** Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Ass* 2010, 100, 166-177.
33. **Choi M.J., Zheng Z., Goo B., Cho S.B.:** Antifungal effects of a 1444-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser on onychomycosis: a pilot study. *J Dermatol Treat* 2014, 25, 294-297.
34. **El-Tatawy R.A., Abd El-Naby N.M., El-Hawary E.E., Talaat R.A.:** A comparative clinical and mycological study of Nd:YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat* 2015, 26, 461-464.
35. **Xu Y., Miao X., Zhou B., Luo D.:** Combined oral terbinafine and long-pulsed 1,064-nm Nd:YAG laser treatment is more effective for onychomycosis than either treatment alone. *Dermatol Surg* 2014, 40, 1201-1207.
36. **Morais O.O., Costa I., Gomes C.M., Shinzato D.H., Ayres G.M., Cardoso R.M.:** The use of the Er:YAG 2940 nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol* 2013, 88, 847-849.
37. **Lim E.H., Kim H., Park Y.O., Lee Y., Seo Y.J., Kim C.D. i inni:** Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 918-923.
38. **Dai T., Tegos G.P., Rolz-Cruz G., Cumbie W.E., Hamblin M.R.:** Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1239-1246.
39. **Cronin L.J., Mildren R.P., Moffitt M., Lauto A., Morton C.O., Stack C.M.:** An investigation into the inhibitory effect of ultraviolet radiation on *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med Sci* 2014, 29, 157-163.
40. **Ortiz A.E., Avram M.M., Wanner M.A.:** A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med* 2014, 46, 117-124.
41. **Pereira Lyon J., Moreira L.M., Moraes P.C., Vieira dos Santos F., Aparecida de Resende M.:** Photodynamic therapy for pathogenic fungi. *Mycoses* 2011, 54, 265-271.
42. **Gilaberte Y., Aspiroz C., Martes M.P., Alcalde V., Espinel-Ingroff A., Rezusta A.:** Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 669-671.

43. **Faria Amorim J.C., Soares B.M., Alves O.A., Lucas Ferreira M.V., Sousa G.R., de Barros Silveira L. i inni:** Phototoxic action of light emitting diode in the in vitro viability of *Trichophyton rubrum*. *An Bras Dermatol* 2012, 87, 250-255.
44. **Tardivo J.P., Wainwright M., Baptista M.:** Small scale trial of photodynamic treatment of onychomycosis in São Paulo. *J Photochem Photobiol B* 2015, 150, 66-68.
45. **Piraccini B.M., Rech G., Tosti A.:** Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 75-76.
46. **Sotiriou T., Koussidou-Ermonti G., Chaidemenos Z., Apalla D., Ioannides D.:** Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol* 2010, 90, 216-217.
47. **Souza L.W.F., Souza S.V.T, Botelho A.C.C.:** Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol* 2014, 89, 184-186.
48. **Souza L.W.F., Souza S.V., Botelho A.C.:** Randomized controlled trial comparing photodynamic therapy based on methylene blue dye and fluconazole for toenail onychomycosis. *Dermatol Therapy* 2014, 27, 43-47.
49. **Oliveira G.B., Antonio J.R., Antonio C.R., Tomé F.A.:** The association of fractional CO2 laser 10.600 nm and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis. *An Bras Dermatol* 2015, 90, 468-471.

**Otrzymano:** 18 XI 2015 r.

**Zaakceptowano:** 27 II 2016 r.