



Sekwencyjne leczenie z wykorzystaniem terapii laserowej oraz hydro-lakieru do paznokci z terbinafiną w porównaniu z samą terapią laserową w leczeniu onychomikozy: randomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne badanie z zaślepioną oceną wyników

Secolo I^{1*}, Toscano RE², Secolo G¹, D'Armetta M³, Caruso S³ oraz Cacciatore L⁴

¹Klinika Podologiczna w Katanii, Włochy

²Klinika Podologiczna w Viagrande (Katania), Włochy

³Klinika Podologiczna w Palermo, Włochy

⁴Klinika Podologiczna w Licata (Agrigento), Włochy

Publikacja: 18 czerwca 2025 r. **Publikacja:** 25 czerwca 2025 r

***Autor korespondencyjny:** Secolo I, Klinika Podologiczna w Katanii, Włochy

Streszczenie

Wprowadzenie: Onychomikoza jest powszechną i przewlekłą grzybiczą infekcją paznokci, najczęściej wywołaną przez *Trichophyton rubrum*, stanowiącą istotne wyzwanie terapeutyczne ze względu na ograniczoną penetrację leków oraz wysoki odsetek nawrotów. Chociaż doustne leki przeciwgrzybicze, takie jak terbinafina, pozostają skuteczne, coraz częściej poszukuje się alternatyw miejscowych oraz metod wspomagających, takich jak terapia laserowa, w celu zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Cel: Celem niniejszego randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego z zaślepioną oceną wyników było porównanie skuteczności terapii laserem diodowym o długości fali 980 nm w połączeniu z lakierem do paznokci z terbinafiną, opracowanym w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylovanego chitozanu (Onicoter, Cantabria Labs Difa Cooper), z samą terapią laserową w leczeniu łagodnej do umiarkowanej onychomikozy.

Metody: Łącznie 111 pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:2 do grupy otrzymującej wyłącznie terapię laserową (Grupa A, n = 37) lub do grupy otrzymującej terapię laserową, po której stosowano miejscowo lakier z terbinafiną (Grupa B, n = 74). Zabiegi laserowe wykonywano raz w tygodniu przez trzy sesje, a następnie w Grupie B stosowano lakier codziennie przez cztery tygodnie, a później raz w tygodniu przez sześć miesięcy. Parametry kliniczne — powierzchnię zajęcia paznokcia, dyschromię oraz dystrofię — oceniano na początku badania (V0), po zakończeniu terapii laserowej (V2), po sześciu miesiącach (V3) oraz po dwunastu miesiącach (V4). Istotność statystyczną określano za pomocą testu t Welcha ($p < 0,05$).

Wyniki: W obu grupach zaobserwowano stopniową poprawę kliniczną. Chociaż zmniejszenie powierzchni zajęcia paznokcia wystąpiło w obu ramionach badania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Natomiast w punkcie V4 grupa B wykazała istotnie większą poprawę w zakresie dystrofii i dyschromii paznokci w porównaniu z grupą A ($p < 0,05$), co potwierdza dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania lakieru.

Wnioski: Sekwencyjne połączenie terapii laserem diodowym oraz lakieru do paznokci z terbinafiną w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylovanego chitozanu jest skuteczniejsze niż sama terapia laserowa w poprawie dyschromii i dystrofii paznokci w przebiegu onychomikozy. Takie podejście stanowi obiecującą, dobrze tolerowaną alternatywę dla ogólnoustrojowych terapii przeciwgrzybiczych, potencjalnie poprawiając wyniki leczenia oraz przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Słowa kluczowe: dermatofitowe zakażenia paznokci; lakier z terbinafiną; Scopulariopsis; przewlekła onycholiza.

Wprowadzenie

Zakażenia dermatofitowe paznokci, znane również jako onychomikozy, należą do najczęstszych infekcji występujących u ludzi, a ich częstość występowania na świecie wynosi około 5,5% [1]. Zakażenia te dotyczą głównie paznokci stóp i rąk, prowadząc do znacznego dyskomfortu, problemów estetycznych, a niekiedy także do upośledzenia funkcji. Wśród onychomikoz większość przypadków jest wywołana przez gatunki z rodzaju *Trichophyton*, w szczególności *Trichophyton rubrum*, który w niektórych regionach odpowiada za ponad 80% zachorowań [2–6].

Inne przyczyny zakażeń paznokci obejmują: drożdżaki (takie jak gatunki *Candida*), szczególnie u osób z przewlekłą onycholizą [7–9]; pleśnie niedermatofitowe (np. *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scytalidium*), które mogą zakażać uszkodzone paznokcie lub działać jako patogeny wtórne [7–10]; bakterie, które mogą zakażać paznokcie zwłaszcza po urazach lub w przypadku stosowania sztucznych paznokci bądź lakierów do paznokci sprzyjających kolonizacji drobnoustrojów; a także wirusy (np. wywołujące zanokcicę opryszczkową), które mogą infekować

okolice paznokcia, czasami naśladując obraz ropnia bakteryjnego [11]. Z danych literaturowych wynika, że występowanie onychomikoz w populacji jest determinowane przez szereg czynników ryzyka. Należą do nich: podeszły wiek [12,13], urazy paznokci [14], przebyte zakażenia tinea pedis [15,16] oraz choroby współistniejące, takie jak cukrzyca [17], immunosupresja [18–20], otyłość [21,22] czy obecność chorób nowotworowych [23].

Onychomikozy często prowadzą do widocznych zmian w obrębie paznokci pacjenta, zarówno w zakresie barwy (dyschromia), jak i struktury (dystrofia). W zależności od czynnika etiologicznego paznokcie mogą zmieniać swoją fizjologiczną barwę na nieprawidłową — najczęściej żółtą, brązową lub białą w przypadku zakażeń grzybiczych, natomiast zakażenia bakteryjne mogą powodować zielonkawę lub czarne zabarwienie [24–28]. Można również obserwować występowanie melanonyhii (ciemnych smug), leukonyhii (białych plam) oraz chromonyhii niebieskiej (niebieskiego zabarwienia paznokci), które stanowią charakterystyczne typy dyschromii spotykane w różnych chorobach paznokci, w tym w zakażeniach [29,30].

Termin „dystrofia paznokcia” odnosi się do nieprawidłowości paznokcia w zakresie jego wzrostu oraz struktury. Do najczęściej spotykanych zmian dystroficznych należą: pogrubienie lub ścięcenie płytki paznokciowej, punktowe zagłębienia, bruzdowanie lub rozszczepianie płytki (onychoryksja, onychoschizia), utrata połysku i opalizacji, onycholiza (oddzielenie płytki paznokciowej od łożyska), linie Beau (poprzeczne bruzdy), onychomadeza (oddzielanie i zrzuwanie paznokcia) oraz koilonychia (paznokcie łyżeczkowate) [31–34]. W przypadkach ciężkich zakażeń zmiany te mogą prowadzić nawet do całkowitego zniszczenia lub utraty paznokcia [29,35].

Zakażenia paznokci są bardzo powszechne w populacji, w szczególności onychomikoza, i często charakteryzują się przewlekłym przebiegiem oraz trudnością w leczeniu. Postępowanie terapeutyczne obejmuje stosowanie leków przeciwgrzybiczych — zarówno doustnych, jak i miejscowych — oraz strategię profilaktyczną mającą na celu ograniczenie nawrotów. Wśród doustnych leków przeciwgrzybiczych najczęściej stosowane są terbinafina i itraconazol. Terbinafina jest powszechnie uznawana za terapię pierwszego wyboru ze względu na wyższe odsetki wyleczeń (70–80%) oraz korzystny profil bezpieczeństwa i kosztów [36–39].

Terbinafina jest lekiem przeciwgrzybiczym szczególnie skutecznym wobec zakażeń dermatofitowych, takich jak onychomikozy. Jej mechanizm działania polega na hamowaniu enzymu zwanego epoksydazą skwalenową, który odgrywa kluczową rolę w syntezie błony komórkowej grzybów. Zablockowanie tego enzymu prowadzi do gromadzenia się skwalenu w obrębie błony komórkowej dermatofitów. Terbinafina wykazuje znacznie silniejsze powinowactwo do grzybiczej epoksydazy skwalenowej niż do jej ludzkiego odpowiednika, dzięki czemu w dawkach terapeutycznych nie wpływa na syntezę cholesterolu u człowieka [40].

Dodatkowo terbinafina powoduje niedobór ergosterolu — kluczowego składnika błony komórkowej grzybów. Brak ergosterolu prowadzi do zaburzenia funkcjonowania błony komórkowej komórki grzybiczej i w konsekwencji do jej obumarcia. Połączony efekt toksycznego nagromadzenia skwalenu oraz niedoboru ergosterolu zaburza funkcję błony i syntezę ściany komórkowej, co sprawia, że terbinafina działa przede wszystkim grzybobójczo (niszczy grzyby, a nie jedynie hamuje ich wzrost) [41–43]. Terapie laserowe są na ogół bezpieczne, a działania niepożądane mają zwykle łagodny i dobrze tolerowany charakter, obejmując m.in. przejściowe uczucie pieczenia lub niewielki ból [56–59]. Stosowanie laserów w monoterapii wykazano jako prowadzące do poprawy klinicznej oraz zwiększonego odrostu

przejrzystej płytki paznokciowej, jednak odsetki wyleczeń pozostają zazwyczaj niższe niż w przypadku doustnych leków przeciwgrzybiczych. Z tego względu lasery zostały zatwierdzone przez FDA do czasowej poprawy przejrzystości paznokcia, lecz nie jako metoda zapewniająca definitywne wyleczenie [60–62]. Dostępne dane wskazują, że monoterapia laserowa zazwyczaj skutkuje umiarkowanymi wskaźnikami wyleczenia mikologicznego, często niższymi niż te osiągnięte przy standardowej terapii doustnej.

W ostatnich latach opracowywane są miejscowe lakiery i roztwory na bazie terbinafyny jako alternatywa dla terapii doustnej onychomikoz, umożliwiające dostarczanie terbinafyny bezpośrednio do miejsca zakażenia, co pozwala zminimalizować ogólnoustrojowe działania niepożądane i poprawić bezpieczeństwo leczenia. Terbinafina jest włączana do różnych typów formułacji oraz systemów dostarczania, takich jak lakiery, żele, liposomy czy nanoformulacje, które zostały zaprojektowane w celu zwiększenia penetracji leku przez pogrubiałą barierę płytki paznokciowej [45–48]. Obiecującą strategią poprawy skuteczności leczenia onychomikoz jest enkapsulacja terbinafyny w nośnikach opartych na chitozanie, co zwiększa transport leku przez paznokcie oraz poprawia jego stabilność i wchłanianie. Enkapsulacja terbinafyny w hydrożelach lub nanocząstkach chitozanowych zwiększa jej rozpuszczalność w wodzie oraz zapobiega utracie substancji czynnej, co ma kluczowe znaczenie dla skutecznej terapii miejscowej [49,50]. Ponadto wykazano, że nośniki na bazie chitozanu zwiększają penetrację przez płytkę paznokciową [50], umożliwiają kontrolowane uwalnianie leku, utrzymując jego skuteczne stężenie w czasie i potencjalnie zmniejszając częstość aplikacji, a także poprawiają biokompatybilność, wykazując dobrą zgodność z tkankami ludzkimi oraz niską toksyczność [49]. Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają, że hydrożele i żele z terbinafiną enkapsulowaną w chitozanie skutecznie hamują wzrost grzybów, w tym najczęstszych patogenów odpowiedzialnych za onychomikozę. Z kolei niektóre hydrożele wykazują zdolność samonaprawy oraz wrażliwość na kwaśne pH, co może dodatkowo zwiększać ich skuteczność w środowisku paznokcia.

Spośród standardowych metod leczenia terapia laserowa w ostatnich latach wyłania się jako obiecująca opcja terapeutyczna. Dzięki zdolności selektywnego oddziaływania na komórki grzybicze w obrębie płytki paznokciowej lasery hamują ich wzrost lub prowadzą do ich zniszczenia, jednocześnie poprawiając wygląd paznokcia. Lasery wykazują działanie przeciwgrzybicze poprzez dwa główne mechanizmy:

- Efekt termiczny: lasery takie jak Nd:YAG (1064 nm) oraz lasery frakcyjne CO₂ emitują energię, która przenika przez płytkę paznokciową, generując ciepło uszkadzające lub niszczące komórki grzybicze, przy jednoczesnym oszczędzeniu otaczających tkanek [51–54].
- Zwiększenie przenikania leków: lasery mogą tworzyć mikrokanaliki w płytce paznokciowej, poprawiając penetrację leków stosowanych miejscowo i zwiększając ich skuteczność terapeutyczną [54,55].

Terapie laserowe są na ogół bezpieczne, a działania niepożądane mają zwykle łagodny i dobrze tolerowany charakter, obejmując m.in. przejściowe uczucie pieczenia lub niewielki ból [56–59]. Stosowanie laserów w monoterapii wykazano jako prowadzące do poprawy klinicznej oraz zwiększonego odrostu przejrzystej płytki paznokciowej, jednak odsetki wyleczeń pozostają zazwyczaj niższe niż w przypadku doustnych leków przeciwgrzybiczych. Z tego względu lasery zostały zatwierdzone przez FDA do czasowej poprawy przejrzystości paznokcia, lecz nie jako metoda zapewniająca definitywne wyleczenie [60–62]. Dostępne dane wskazują, że monoterapia laserowa zazwyczaj skutkuje umiarkowanymi wskaźnikami wyleczenia mikologicznego, często niższymi niż te osiągnięte przy standardowej terapii doustnej. Odsetki

wyleczeń mikologicznych uzyskiwanych w monoterapii laserowej wykazują dużą rozpiętość — od 11–13% w niektórych badaniach do nawet 80% w innych — w zależności od rodzaju zastosowanego lasera oraz protokołu leczenia [63–65]. Stosowane parametry, takie jak fluencja, częstotliwość impulsów oraz liczba sesji, mają istotny wpływ na skuteczność terapii, a ich znaczne zróżnicowanie sprawia, że porównania między badaniami są bardzo utrudnione. Krytyczny przegląd piśmiennictwa wykazał, że 60% badań raportowało osiągnięcie całkowitego wyleczenia u co najmniej 50% leczonych pacjentów, jednak zastosowane metodologie oraz definicje „wyleczenia” znacznie się różniły, co uniemożliwia bezpośrednie porównania wyników. Większość z tych badań wykorzystywała laser Nd:YAG, a znaczna ich część wskazywała na pozytywne odpowiedzi kliniczne, jednak spójne, wysokie wskaźniki wyleczeń po 12 miesiącach nie zostały jednoznacznie potwierdzone [66].

Badania pokazują, że monoterapia laserowa często nie prowadzi do całkowitego ani trwałego wyleczenia mikologicznego. U części pacjentów może wystąpić przejściowa poprawa wyglądu paznokcia, jednak efekt ten nie utrzymuje się, a zakażenie podstawowe często pozostaje aktywne. Ponadto nawet w przypadkach początkowej poprawy nawroty są częste i większość pacjentów nie osiąga trwałej eliminacji grzyba [67,68].

Celem niniejszego randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego z zaślepioną oceną wyników jest analiza skuteczności skojarzonego stosowania lakieru do paznokci zawierającego 78,22 mg/ml terbinafiny, opracowanego w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylovanego chitozanu, oraz lasera diodowego o długości fali 980 nm w leczeniu onychomikoz.

Materiały i metody

Pacjenci

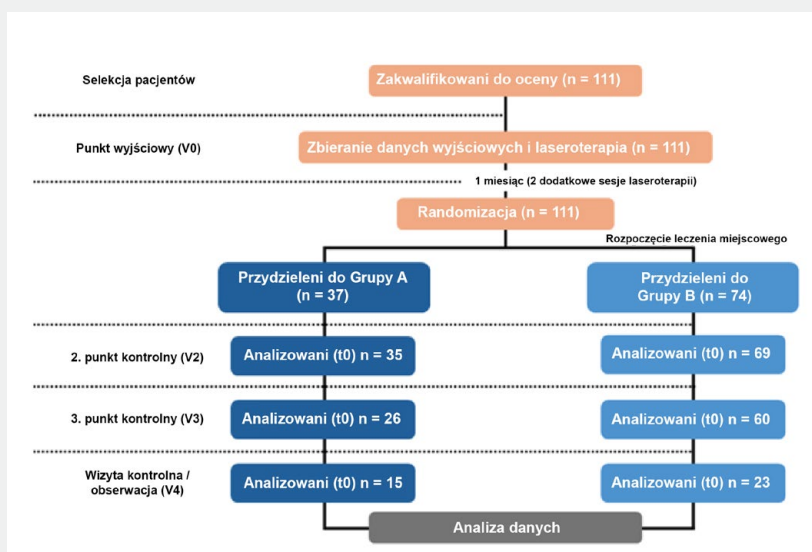
Do badania włączono łącznie 111 uczestników. Każdy z nich przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem podpisał pisemną świadomą zgodę. Do udziału w badaniu kwalifikowano zarówno kobiety, jak i mężczyzn powyżej 18. roku życia z łagodną lub umiarkowaną grzybiczą infekcją paznokci, u których powierzchnia zajętego paznokcia była mniejsza niż 75% całkowitej powierzchni płytki. Z badania wykluczono pacjentów, u których zakażenie grzybicze obejmowało więcej niż trzy paznokcie, występowała neuropatia czuciowa, ostry zespół zapalny, ciąża lub laktacja, a także osoby, które stosowały leki przeciwgrzybicze w okresie sześciu miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Projekt badania

Badanie miało charakter wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego z zaślepioną oceną wyników i zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz obowiązującymi wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP). Uczestników losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych.

Grupa A obejmowała pacjentów poddawanych terapii laserowej raz w tygodniu z wykorzystaniem lasera diodowego o długości fali 980 nm (Eufoton), stosowanego z rozogniskowaną głowicą oraz płaskim dystansem soczewkowym o średnicy 5 mm. Parametry programu laserowego obejmowały: głowicę typu flat lens (średnica 5 mm), czas emisji 90 sekund na każdą płytkę paznokciową oraz moc ustawioną na 2 W; terapia była prowadzona przez 3 tygodnie.

Grupa B obejmowała pacjentów poddawanych tej samej terapii laserowej co w grupie A, a następnie dodatkowo stosujących preparat Onicoter — przez jeden miesiąc codziennie, a przez kolejne pięć miesięcy raz w tygodniu (rycina 1).



Rycina 1. Schemat przebiegu badania klinicznego.

Ocena skuteczności

Wyniki leczenia oceniano podczas czterech wizyt klinicznych. Na etapie wyjściowym (V0) oceniono parametry początkowe. Po zakończeniu terapii laserowej pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup badania podczas wizyty V2. Podczas wizyty V3 (sześć miesięcy po V2) pacjentów ponownie oceniono, wykorzystując te same parametry, które analizowano na początku badania.

Ostateczna ocena została przeprowadzona podczas wizyty V4 (sześć miesięcy po V3) w celu określenia długoterminowych wyników leczenia.

Oceniane parametry obejmowały zakres zajęcia płytki paznokciowej,

stopień dyschromii oraz stopień dystrofii. Parametry te były dane instrumentalne poddano analizie z wykorzystaniem testu t Welcha, który uwzględnia potencjalne różnice w wariancji oraz liczbie prób. Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe (SD), a wartość $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotną. rejestrowane na każdym etapie badania w celu monitorowania zmian zachodzących w trakcie leczenia oraz w okresie obserwacji kontrolnej, 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia badania (V4).

Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu GraphPad Prism, wersja 9.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Kalifornia, USA).

Wyniki

To randomizowane, prospektywne badanie kliniczne z zaślepioną oceną wyników było prowadzone w okresie od września 2022 r. do stycznia 2025 r., zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP). Łącznie do badania włączono 111 uczestników, których losowo przydzielono do dwóch grup w proporcji 1:2: Grupy A (37 osób) oraz Grupy B (74 osoby).

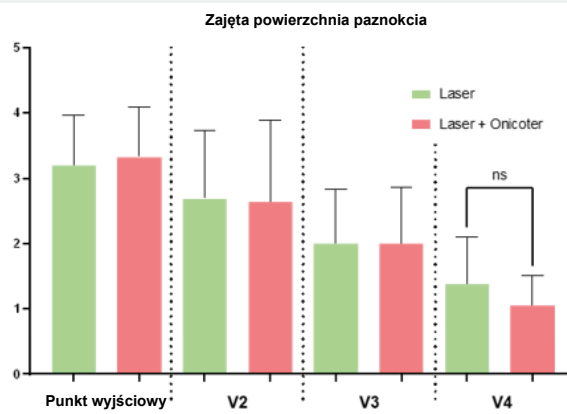
Liczba uczestników w punkcie czasowym V2 zmniejszyła się odpowiednio do 35 osób w Grupie A oraz 69 osób w Grupie B. Podczas kolejnych wizyt obserwowano stopniowy spadek liczby uczestników. W punkcie V3 Grupa A obejmowała 26 uczestników (spadek o 25,7%), natomiast Grupa B 60 uczestników (spadek o 13,0%). Do wizyty V4 łączna liczba uczestników zmniejszyła się do 48 osób: 15 w Grupie A (dodatkowy spadek o 42,3% w porównaniu z V3 oraz o 57,1% względem wartości wyjściowej) oraz 33 w Grupie B (spadek o 45,0% w porównaniu z V3 oraz o 52,2% względem wartości wyjściowej).

Analizowanymi parametrami były: procent zajętej powierzchni płytki paznokciowej, stopień dyschromii oraz stopień dystrofii paznokcia. W obu grupach badanych zaobserwowano zmniejszenie odsetka zajętej powierzchni paznokcia w czasie (rycina 2), jednak nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w tym parametrze pomiędzy grupami. W

punkcie czasowym V4 można było zaobserwować korzystny trend w grupie B (laser + Onicoter), polegający na mniejszym obszarze zajęcia płytki paznokciowej w porównaniu z pacjentami z grupy A.

Drugim analizowanym parametrem był stopień dystrofii paznokcia. W trakcie badania odnotowano wyraźną redukcję tego parametru w czasie. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami na etapie wyjściowym, w punktach V2 ani V3. W punkcie czasowym V4 ujawniła się statystycznie istotna różnica pomiędzy grupami — pacjenci z grupy B wykazywali znacznie większą redukcję dystrofii paznokcia w porównaniu z grupą A (rycina 3).

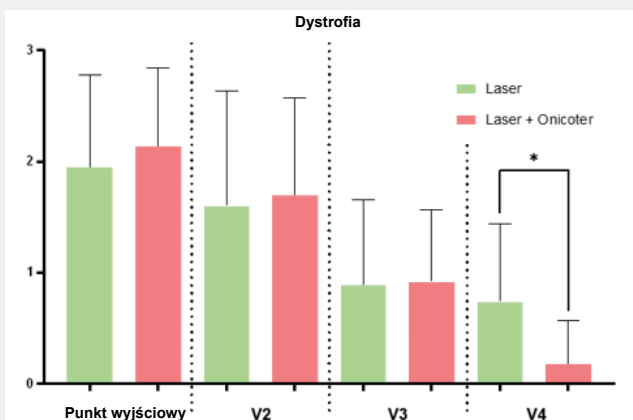
Trzecim ocenianym parametrem była dyschromia paznokcia. W obu grupach obserwowano stopniową poprawę w czasie, bez istotnych statystycznie różnic na etapie wyjściowym oraz w punktach V2 i V3. Natomiast w punkcie V4 grupa B wykazała istotnie większą poprawę w porównaniu z grupą A (rycina 4).



Onicoter to lakier do paznokci zawierający terbinafinę w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylowanego chitozanu (HPCH). Jest opracowany tak, aby skutecznie przenikać przez płytkę paznokciową i dostarczać substancję czynną bezpośrednio do miejsca zakażenia.

ns = not significant = różnica nieistotna statystycznie

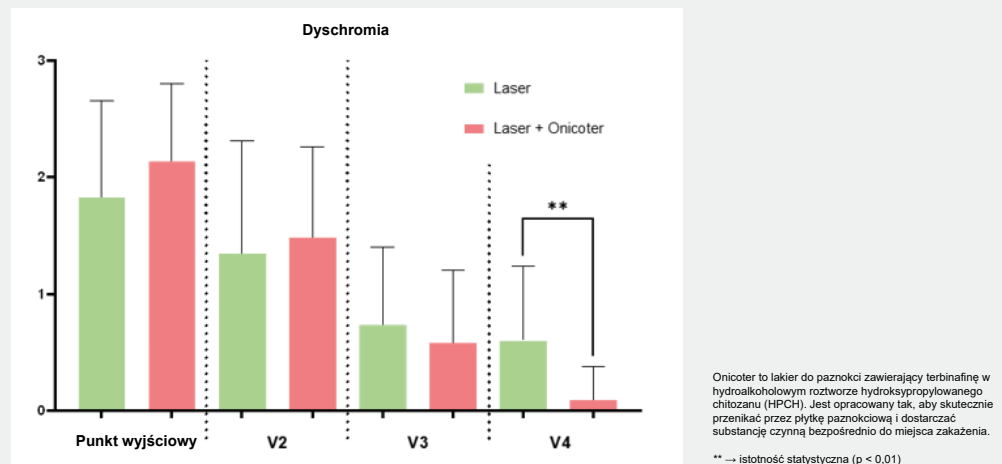
Rycina 1. Zmiany powierzchni zajętej płytki paznokciowej w czasie w grupach A i B. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zastosowano test t Welcha; wartości $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotne.



Onicoter to lakier do paznokci zawierający terbinafinę w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylowanego chitozanu (HPCH). Jest opracowany tak, aby skutecznie przenikać przez płytkę paznokciową i dostarczać substancję czynną bezpośrednio do miejsca zakażenia.

* → różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$)

Rycina 3. Poziom dystrofii paznokcia w czasie w grupach A i B. W punkcie czasowym V4 zaobserwowano istotną statystycznie redukcję dystrofii w grupie B. Zastosowano test t Welcha; wartości $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotne.



Rycina 4. Poziom dyschromii paznokcia w czasie w grupach A i B. W punkcie czasowym V4 zaobserwowano istotną statystycznie redukcję dyschromii w grupie B. Zastosowano test t Welcha; wartości $p < 0,05$ uznawano za statystycznie istotne.

Dyskusja

Onychomikozy należą do najczęstszych schorzeń paznokci u ludzi, a ich globalna częstość występowania szacowana jest na około 5,5% [1]. Zakażenia te, wywoływane głównie przez dermatofity — w szczególności *Trichophyton rubrum* — mogą prowadzić do postępujących zmian barwy paznokcia (dyschromii), dystrofii, dolegliwości bólowych oraz zaburzeń funkcjonalnych. Postępowanie terapeutyczne pozostaje wyzwaniem ze względu na niską przepuszczalność płytki paznokciowej, wysoki odsetek nawrotów oraz długi czas trwania leczenia. W związku z tym obserwuje się rosnące zainteresowanie łączeniem innowacyjnych systemów dostarczania leków z uzupełniającymi metodami fizykalnymi w celu zwiększenia skuteczności terapii oraz poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Celem niniejszego badania była ocena skuteczności klinicznej nowatorskiej terapii skojarzonej — lakieru do paznokci z terbinafiną opracowanego w hydroalkoholowym roztworze hydroksypropylowanego chitozanu (Cantabria Labs Difa Cooper) stosowanego jako leczenie uzupełniające do terapii laserem diodowym o długości fali 980 nm — w leczeniu onychomikozy. Uzasadnieniem tego podejścia była potrzeba poprawy przenikania leku przez płytkę paznokciową oraz zwiększenia skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji ogólnoustrojowej i działań niepożądanych.

Uzyskane wyniki wskazują, że terapia skojarzona prowadziła do większej redukcji obciążenia grzybiczego oraz bardziej wyraźnej poprawy przejrzystości paznokcia w porównaniu z monoterapią, co potwierdza synergistyczne działanie terapii laserowej i miejscowej formuły terbinafiny z chitozanem. W grupie B (terapia laserowa + Onicoter) zaobserwowano wyraźną poprawę w okresie obserwacji kontrolnej (V4) w dwóch z trzech ocenianych parametrów — dystrofii oraz dyschromii. Zastosowanie lasera diodowego jako terapii uzupełniającej dodatkowo przyczyniło się do poprawy wyników klinicznych, prawdopodobnie poprzez bezpośrednie działanie termiczne na struktury grzybicze oraz zwiększenie penetracji leku. Wykazano, że długość fali 980 nm skutecznie przenika przez płytkę paznokciową, wywołując miejscową hipertermię, która może prowadzić do denaturacji białek grzybiczych i uszkodzenia integralności komórkowej. Ponadto mikrokanaly indukowane działaniem lasera mogą przejściowo zwiększać przepuszczalność paznokcia, ułatwiając dyfuzję terbinafiny do zakażonych tkanek. Ten podwójny mechanizm działania może tłumaczyć lepszą odpowiedź terapeutyczną obserwowaną u pacjentów poddanych terapii skojarzonej.

Jedną z zalet lakieru do paznokci na bazie terbinafiny jest zastosowany nośnik — hydroksypropylowany chitozan (HPCH). Wykazano już, że HPCH zwiększa przenikanie leków przeciwgrzybiczych przez zrogowaciałą płytkę paznokciową, umożliwiając dotarcie większej ilości substancji czynnej do miejsca zakażenia [69,70]. Ponadto udowodniono, że HPCH poprawia nawilżenie paznokcia, ułatwiając wchłanianie leku i zwiększając jego skuteczność [70], tworzy ochronny film na powierzchni paznokcia, zabezpieczając go przed dalszym atakiem drobnoustrojów oraz uszkodzeniami mechanicznymi [69], a także zwiększa stabilność terbinafiny i umożliwia jej przedłużone uwalnianie, utrzymując skuteczne stężenia w czasie [70]. Wykazano również, że HPCH wpływa na dyschromię i dystrofię paznokcia — leczenie lakierami na bazie HPCH prowadziło do istotnego zmniejszenia przebarwień paznokci, ocenianych za pomocą skali Onychodystrophy Global Severity Score (OGSS), która uwzględnia dyschromię wśród innych objawów, a także do wyraźnej poprawy dystrofii paznokcia, obejmującej zmniejszenie rozszczepiania i punktowych ubytków płytki [71]. Dane te są zgodne z wynikami przeprowadzonego przez nas badania klinicznego. Co istotne, nie odnotowano żadnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, co jest zgodne z miejscowym charakterem zarówno terapii przeciwgrzybiczej, jak i interwencji laserowej. Stanowi to istotną przewagę nad doustną terapią terbinafiną, która — choć skuteczna — wiąże się z ryzykiem hepatotoksyczności oraz interakcji lekowych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub przyjmujących wiele leków jednocześnie. Pomimo obiecujących wyników należy jednak uwzględnić pewne ograniczenia badania. Populacja badana, choć zróżnicowana, była ograniczona pod względem liczebności oraz czasu obserwacji. Stały spadek liczby uczestników w trakcie badania mógł wynikać z wysokiej skuteczności terapii, prowadzącej do wczesnego ustąpienia objawów i w konsekwencji rezygnacji z dalszych wizyt kontrolnych. Biorąc pod uwagę wyjątkowo wolne tempo wzrostu paznokci, dłuższy okres obserwacji byłby korzystny dla oceny częstości nawrotów oraz trwałości wyleczenia. Ponadto, choć zastosowany schemat z zaślepioną oceną wyników ograniczał ryzyko błędu, przyszłe badania o podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo charakterze pozwoliłyby na dalsze wzmocnienie podstaw dowodowych.

Wnioski

Połączenie terapii laserem diodowym o długości fali 980 nm z lakierem do paznokci zawierającym terbinafinę w nośniku z hydroksypropylovanego chitozanu stanowi obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu onychomikozy. Wyniki niniejszego badania klinicznego wskazują na nowe możliwości poprawy jakości życia pacjentów cierpiących na grzybicę paznokci, pozwalając na osiągnięcie lepszych efektów leczenia w krótszym czasie. zWykorzystując zarówno farmakologiczną skuteczność terbinafiny, jak i biofizyczne zalety terapii laserowej, takie podejście skojarzone może stanowić bezpieczniejszą, skuteczniejszą oraz bardziej przyjazną dla pacjenta alternatywę wobec konwencjonalnych schematów leczenia.

Piśmiennictwo

- Lipner SR, Scher RK (2019) Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 80(4): 835-851.
- Phan KL, Chandler D (2024) 007 Clinical and mycological profile of dermatophyte infections in England. *British Journal of Dermatology*. Published online.
- Martinez-Rossi N, Peres NT, Bitencourt T, Martins MP, Rossi A (2021) State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *Journal of Fungi* 7(8): 629.
- Chanyachailert P, Leeyaphan C, Bunyaratavej S (2023) Cutaneous Fungal Infections Caused by Dermatophytes and Non-Dermatophytes: An Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Presentations, and Diagnostic Testing. *Journal of Fungi* 9(6): 669.
- Colosi I, Cognet O, Colosi H, Sabou M, Costache C (2020) Dermatophytes and Dermatophytosis in Cluj-Napoca, Romania—A 4-Year Cross-Sectional Study. *Journal of Fungi* 6(3): 154.
- Connie F Cañete-Gibas, James Mele, Hoja P Patterson, Carmita J Sanders, Dora Ferrer, et al. (2023) Terbinafine-Resistant Dermatophytes and the Presence of Trichophyton indotineae in North America. *Journal of Clinical Microbiology* 61(8): e0056223.
- Midgley G, Moore M, Cook JC, Phan QG (1994) Mycology of nail disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology* 31(3 Pt 2): 68-74.
- Piraccini B, Alessandrini A (2015) Onychomycosis: A Review. *Journal of Fungi* 1(1): 30-43.
- Haneke E (1990) Fungal infections of the nail. *Seminars in dermatology* 10(1): 41-53.
- Moreno G, Arenas R (2010) Other fungi causing onychomycosis. *Clinics in dermatology* 28(2): 160-163.
- Iorizzo M, Pasch M (2022) Bacterial and viral infections of the nail unit: tips for diagnosis and management. *Hand surgery & rehabilitation*. Published online.
- Elewski BE, Charif MA (1997) Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol* 133(9): 1172-1173.
- Polat M, İlhan MN (2015) Dermatological Complaints of the Elderly Attending a Dermatology Outpatient Clinic in Turkey: A Prospective Study over a One-year Period. *Acta Dermatovenerol Croat* 23(4): 277-281.
- Walling HW, Sniezek PJ (2007) Distribution of toenail dystrophy predicts histologic diagnosis of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56(6): 945-948.
- Piérard G (2001) Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey. *Dermatology* 202(3): 220-224.
- Sigurgeirsson B, Steingrímsson O (2004) Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18(1): 48-51.
- AK Gupta, P Taborda, V Taborda, J Gilmour, A Rachlis, et al. (2000) Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol* 39(10): 746-753.
- García-Romero MT, Aguilar EL, Arenas R (2014) Onychomycosis in Immunosuppressed Children Receiving Chemotherapy. *Pediatric Dermatology* 31(5): 618-620.
- Gupta Ak, Daigle D, Foley KA (2015) The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29(6): 1039-1044.
- Elewski BE, Tosti A (2015) Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol* 8(11): 38-42.
- Michael Kam Tim Chan, Lai-Yin Chong; Achilles Project Working Group in Hong Kong (2002) A Prospective Epidemiologic Survey on the Prevalence of Foot Disease in Hong Kong *J Am Podiatr Med Assoc* 92(8): 450-456.
- Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R (2005) Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19(Suppl 1): 13-16.
- Lee DK, Lipner S (2022) Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Annals of Medicine* 54(1): 694-712.
- Jeanmougin M, Civatte J (1983) Nail Dyschromia. *International Journal of Dermatology* 22(5): 279-290.
- Arias AM, Yung C, Rendler S, Soltani K, Lorincz A (1982) Familial severe twenty-nail dystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 7(3): 349-352.
- Lalitha C, Shwetha S, Asha GS (2021) Assessment of clinical and etiological factors in nail dyschromias. *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* 7(4): 324-330.
- Mendiratta V, Jain A (2011) Nail dyschromias. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 77(6): 652-658.
- Arias AM, Yung C, Rendler S, Soltani K, Lorincz A (1982) Familial severe twenty-nail dystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 7(3): 349-352.
- Bodman M (2004) Nail dystrophies. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 21(4): 663-687.
- Lorenzi C de, Abosaleh M, Boehncke W (2017) [Nail changes: diagnostic considerations in everyday medical general practice]. *Revue medicale Suisse* 13(556): 691-696.
- Arias AM, Yung C, Rendler S, Soltani K, Lorincz A (1982) Familial severe twenty-nail dystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 7(3): 349-352.
- Bodman M (2004) Nail dystrophies. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 21(4): 663-687.
- Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M (2021) Review of the alternative therapies for onychomycosis and superficial fungal infections: posaconazole, fosravuconazole, voriconazole, oteseconazole. *International Journal of Dermatology* 61(12): 1431-1441.
- AK Gupta, N Stec, RC Summerbell, NH Shear, V Piguet, et al. (2020) Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34(9): 1972-1990.

38. Alexander KC Leung, Joseph M Lam, Kin F Leong, Kam L Hon, Benjamin Barankin, et al. (2019) Onychomycosis: An Updated Review. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 14(1): 32-45.
39. Roberts (1999) Onychomycosis: current treatment and future challenges. *British Journal of Dermatology* 141(Suppl 56):1-4.
40. Ryder NS (1992) Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *British Journal of Dermatology* 126(Suppl 39): 2-7.
42. Mijaljica D, Spada F, Harrison IP (2022) Emerging Trends in the Use of Topical Antifungal-Corticosteroid Combinations. *Journal of Fungi* 8(8): 812.
43. Roberts D (1997) Oral terbinafine (Lamisil) in the treatment of fungal infections of the skin and nails. *Dermatology* 194 (Suppl 1): 37-39.
44. Shekhova E, Kniemeyer O, Brakhage A (2017) Induction of Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production by Itraconazole, Terbinafine, and Amphotericin B as a Mode of Action against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61(11): e00978-17.
45. Sigurgeirsson B, Ghannoum M (2012) Therapeutic potential of TDT 067 (terbinafine in Transfersome®): a carrier-based dosage form of terbinafine for onychomycosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21(10): 1549-1562.
46. Tanrıverdi ST, Özer Ö (2013) Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 48(4-5): 628-636.
47. Rainard Fuhr, David Cook, John Ridden, Kerry Nield, Emma Leigh, et al. (2022) Results from a Phase 1/2 trial of BB2603, a terbinafine-based topical nano-formulation, in onychomycosis and tinea pedis. *Mycoses* 65(6): 661-669.
48. Gupta AK, Paquet M (2015) Management of Onychomycosis in Canada in 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 19(3): 260-273.
49. Chengzhi Liu, Yawen Zhong, Yifei Xiang, Lanqian Qin, Jiada Li, et al. (2025) Octyl succinic anhydride-modified chitosan/oxidized sodium alginate Schiff base hydrogel loaded with terbinafine hydrochloride: pH-responsive, self-repairing, antifungal properties. *International journal of biological macromolecules*. 301: 140431.
50. Kamran Hidayat Ullah, Faisal Rasheed, Iffat Naz, Naveed Ul Haq, Humaira Fatima, et al. (2022) Chitosan Nanoparticles Loaded Poloxamer 407 Gel for Transungual Delivery of Terbinafine HCl. *Pharmaceutics* 14(11): 2353.
51. Francuzik W, Fritz K, Sălăvăstru C (2016) Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30(6): 936-942.
52. Bhatta A, Keyal U, Wang X, Gellén E (2017) A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers in Medical Science* 32(2): 469-474.
53. Zhang RN, Wang D kun, Zhuo F, Duan X han, Zhang X yan, Zhao JY (2012) Long-pulse Nd: YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chinese medical journal* 125(18): 3288-3291.
54. Zhang J, Lin P, Li J, Guo C, Zhai JB, Zhang Y (2022) Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lasers in Medical Science* 37: 2557-2569.
55. Bhatta A, Keyal U, Huang X, Zhao J (2016) Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 74(5): 916-923.
56. Francuzik W, Fritz K, Sălăvăstru C (2016) Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30(6): 936-942.
59. Sobhy N, Ahmed H, Omar S (2022) Fractional CO₂ laser - assisted methylene blue photodynamic therapy is a potential alternative therapy for onychomycosis in the era of antifungal resistance. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 40(6): 103149.
60. Gupta A, Versteeg SG (2017) A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31(7): 1111-1118.
61. Gupta AK, Simpson F (2013) Laser Therapy for Onychomycosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 17(5): 301-307.
62. Gupta AK, Foley K, Versteeg SG (2017) Lasers for Onychomycosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 21(2): 114-116.
63. Gupta AK, Versteeg SG (2017) A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31(7): 1111-1118.
64. Ramzy B, Emily AH, Jiryis B, Ziad K (2024) Nd: YAG 1064 nm laser treatment for onychomycosis - is it really effective? A prospective assessment for efficiency and factors contributing to response. *Mycoses* 67(1): e13657.
65. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R (2016) Evaluation of Nd: YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients. *Mycoses* 59(1): 7-11.
66. Francuzik W, Fritz K, Salavastru C (2016) Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30(6): 936-942.
67. Espírito-Santo GAD, Leite DP, Hoffmann-Santos HD, Dias LB, Hahn R (2017) 1340nm LASER THERAPY FOR Onychomycosis: Negative Results of Prospective Treatment of 72 Toenails and a Literature Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 10(8): 56-61.
68. Leverone AP, Guimarães DA, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R (2018) Laser treatment of onychomycosis due to *Neoscytalidium dimidiatum*: An open prospective study. *Medical Mycology* 56(1): 44-50.
69. Piraccini B, Iorizzo M, Lencastre A, Nenoff P, Rigopoulos D (2020) Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis. *Dermatology and Therapy* 10(5): 917-929.
70. Gaballah EY, Borg T, Mohamed EA (2022) Hydroxypropyl chitosan nail lacquer of ciclopirox-PLGA nanocapsules for augmented in vitro nail plate absorption and onychomycosis treatment. *Drug Delivery* 29(1): 3304-3316.
71. Chiavetta A, Mazzurco S, Secolo MP, Tomarchio G, Milani M (2019) Treatment of brittle nail with a hydroxypropyl chitosan-based lacquer, alone or in combination with oral biotin: A randomized, assessor-blinded trial. *Dermatologic Therapy* 32(5): e13028.



Niniejsza praca jest udostępniona na licencji
Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0
DOI: [10.19080/JOJDC.2025.06.555698](https://doi.org/10.19080/JOJDC.2025.06.555698)

**Your next submission with Juniper Publishers
will reach you the below assets**

- Quality Editorial service
- Swift Peer Review
- Reprints availability
- E-prints Service
- Manuscript Podcast for convenient understanding
- Global attainment for your research
- Manuscript accessibility in different formats
(Pdf, E-pub, Full Text, Audio)
- Unceasing customer service

Track the below URL for one-step submission

<https://juniperpublishers.com/online-submission.php>