

# Αντιμετώπιση της Ονυχομυκητιάσης - Θεραπείες βασισμένες σε συσκευές



Από τον  
**Χριστόφορο Τζερεμιά,**  
Δερματολόγο,  
Διευθυντή Τμήματος LASER  
Δερματολογίας &  
Μεταμόσχευσης Μαλλιών,  
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

**Η ονυχομυκητίαση είναι μία συνήθης διαταραχή των νυχιών που αντιμετωπίζει σημαντικά εμπόδια για την επιτυχημένη θεραπεία.** Αιτιολογικά, τα μυκητιακά παθογόνα, όπως οι επιδερμόφυτοι μύκητες, οι βηλαστομύκητες και οι μη-επιδερμόφυτοι υφομύκητες, εισβάλλουν και δημιουργούν αποικίες στην πλάκα, την κοίτη και τη μήτρα των νυχιών προκαλώντας μόλυνση. Η εξάπλωση της ονυχομυκητίασης εκτιμάται στο 2-8% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ένας αριθμός νοσημάτων μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο ονυχομυκητίασης, όπως ο διαβήτης, η περιφερική αγγειοπάθεια, ο HIV, η ανοσοκαταστολή, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η προχωρημένη ηλικία. Πολλοί άνθρωποι έχουν υποστεί μολύνσεις που επιμένουν για μήνες ή χρόνια και συνεπώς μπορεί να μην παρακινούνται να αρχίσουν ή να ολοκληρώσουν μία θεραπεία, επειδή πιστεύουν ότι η κατάσταση δεν είναι ίασιμη.

**Η ονυχομυκητίαση θεραπεύεται παραδοσιακά με από του στόματος ή τοπικά αντιμυκητιακά, τα οποία συχνά έχουν χαμηλή έως μέτρια αποτελεσματικότητα.** Ακόμα κι όταν η φαρμακοθεραπεία επιφέρει αρχικά μυκητολογική θεραπεία, το ποσοστό υποτροπής ή/και επαναμόλυνσης κυμαίνεται ανάμεσα σε 16-25%. Η επιτυχημένη θεραπεία για την ονυχομυκητίαση απαιτεί τα αντιμυκητιακά φάρμακα να εισχωρήσουν στην πλάκα και την κοίτη του νυχιού, όμως η ελλιπής προσέγγιση όλης της βλάβης είναι ένα πρόβλημα τόσο για τους από του στόματος, όσο και για τους τοπικούς παράγοντες. Τα αντιμυκητιακά φάρμακα μπορεί να συσχετιστούν με παρενέργειες που να οδηγήσουν τους ασθενείς να διακόψουν την αγωγή, ενώ η θεραπεία μπορεί να γίνει πιο περίπλοκη με την παρουσία μιας παράλληλης κατάστασης. Επιπλέον,

η παρατεταμένη διάρκεια της αγωγής μπορεί να αποθαρρύνει τη συμμόρφωση του ασθενούς, που είναι κάτι ιδιαίτερα επιζήμιο για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επομένως, αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στην ημιτελή τήρηση μιας συμβατικής αγωγής για την ονυχομυκητίαση.



**Οι θεραπείες που βασίζονται σε συσκευές, είναι υποσχόμενες λύσεις για τη θεραπεία της ονυχομυκητίασης, γιατί μπορούν να μετριάσουν αρκετούς από τους αρνητικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην αποτυχία της θεραπείας.** Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες θεραπειών που βασίζονται σε συσκευές: **οι συσκευές Laser, η φωτοδυναμική θεραπεία, η ιοντοφόρηση και οι υπέρηχοι.** Αυτές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι μη-επεμβατικές διαδικασίες, μειώνουν την ανάγκη μακροχρόνιας συμμόρφωσης του ασθενούς και προλαμβάνουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τις συμβατικές αντιμυκητιακές θεραπείες. Η φωτοδυναμική θεραπεία, η ιοντοφόρηση και οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τοπικούς φαρμακολογικούς παράγοντες, και κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις που σχετίζονται με τη συστηματική αντιμυκητιακή θεραπεία.

## Θεραπεία Laser

Η θεραπεία Laser για τις μολύνσεις της ονυχομυκητίασης στηρίζεται στην αρχή της επιλεκτικής φωτοθερμολύσης. **Η θεραπεία Laser είναι σχεδιασμένη για να εκμεταλλεύεται τις διαφορές στην απορρόφηση της ενέργειας του Laser και τη θερμική αγωγιμότητα ανάμεσα στη μυκητιακή μόλυνση και τον γύρω ιστό.** Η απορρόφηση της ενέργειας του φωτός από τους μύκητες έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της ενέργειας σε θερμότητα ή μηχανική ενέργεια. Οι μύκητες είναι ευαίσθητοι σε θερμοκρασίες άνω των 55°C, οπότε η απορρόφηση της ενέργειας

του Laser που προκαλεί παρατεταμένο φωτοθερμικό ζέσταμα του μυκηλίου (10+ λεπτά) είναι πιθανό να επιφέρει μυκητοκτόνα δράση.

## Laser στερεάς κατάστασης

Τα laser στερεάς κατάστασης χρησιμοποιούν μία στερεά **ράβδο κρυστάλλου** και σε αυτά συμπεριλαμβάνονται πολλά από τα κοινά laser, όπως το neodmium-doped yttrium aluminum garnet (νεοδυμίου-ύπριου αλουμινίου γρανάτης - Nd:YAG) και το titanium sapphire (τιτανίου-ζαφειριού - Ti:Sapphire). Η μέγιστη ενέργεια του παλμού αυξάνεται καθώς η διάρκεια του παλμού μειώνεται, οπότε διαφορετικές μορφές παλμών μπορούν να επιφέρουν μεγαλύτερη μη-ειδική θερμότητα της πλάκας του νυχιού, ή να απαιτούν μακρύτερη διάρκεια θεραπείας για να παράγουν το μυκητοκτόνο αποτέλεσμα. Τα Laser που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ονυχομυκητίασης στη Βόρεια Αμερική είναι όλα Nd:YAG Laser.

## Long Pulse Laser Systems (Συστήματα Laser Μακρού Παλμού)

Τα long pulse Nd:YAG Laser έχουν λάβει τη σήμανση CE στην Ευρώπη (την υποχρεωτική σήμανση συμμόρφωσης για τα προϊόντα που κυκλοφορούν στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο), αλλά δεν έχουν λάβει ακόμη έγκριση για τη θεραπεία της ονυχομυκητίασης στη Βόρεια Αμερική. Η διάρκεια παλμού αυτών των Laser είναι σε κλίμακα millisecond. Τα Laser αυτά μπορούν να προκαλέσουν υψηλό βαθμού μη-ειδική θερμότητα και μπορεί να είναι απαραίτητη η λειτουργία τους με την παρουσία ενός ειδικού συστήματος ψύξης.



## Short Pulse Laser Systems (Συστήματα Laser Βραχέος Παλμού)

Τα πρώτα δύο Laser που έλαβαν την έγκριση του FDA για τη θεραπεία της ονυχομυκητίασης είναι και τα δύο short pulse Nd:YAG 1064nm Laser με λάμπα παλμικού φάσματος.

## Q-switched Laser Systems (Συστήματα Laser Γιγαντιαίου Παλμού)

Τα Q-switched Laser έχουν διάρκεια παλμού σε κλίμακα nanosecond και εκπέμπουν τη μέγιστη ισχύ ανά παλμό από όλα τα Laser Nd:YAG. Ένα Laser Q-switched Nd:YAG 1064nm που έχει πάρει την έγκριση του FDA, έδειξε ιδιαίτερα αποτελεσματικό καθαρισμό των δυστροφικών νυχιών των ποδιών που είχαν διαγνωστεί κλινικά με ονυχομυκητίαση. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων δείχνει αξιοσημείωτο καθαρισμό στο 95% των πασχόντων με μέσο ποσοστό καθαρισμού των προσβληθεισών περιοχών 56 ± 7%.

## Near Infrared Diode Lasers (Διοδικά Laser σε Εγγύς Υπέρυθρο Εύρος)

Τα διοδικά Laser χρησιμοποιούν **ημιαγωγούς ως μία εναλλακτική αντί των στερεών κρυστάλλων.** Τα διοδικά Laser που ελέγχονται αυτό το διάστημα για την ονυχομυκητίαση λειτουργούν σε μήκη κύματος στο εγγύς υπέρυθρο. Οι συμμετέχοντες θα υποβληθούν σε 4 θεραπείες Laser με διαλείμματα έξι εβδομάδων.

## Photodynamic Therapy (Φωτοδυναμική Θεραπεία)

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) **χρησιμοποιεί φως ορατού φάσματος** για να δραστηριοποιεί έναν τοπικά εφαρμόζόμενο φωτοευαίσθητο παράγοντα, που προκαλεί αντιδραστικά είδη οξυγόνου τα οποία ξεκινούν την απόπτωση. Η φωτοδυναμική θεραπεία βελτιστοποιήθηκε αρχικώς για την ακτινική κεράτωση, όμως οι φωτοευαίσθητοποιητές μπορούν επίσης να απορροφηθούν από τους μύκητες. Τα αποτελέσματα διαφόρων φωτοευαίσθητων παραγόντων έχουν μελετηθεί in vitro και in vivo. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα 5-aminolevulinic acid (ALA), methyl



aminolevulinat (MAL) και τα 5, 10, 15 - tris (4 - methylpyridium) - 20 - phenyl - [21H, 23H] - porphine trichloride (Sylsens B).

Οι θεραπείες που βασίζονται σε συσκευές είναι υποσχόμενες λύσεις για τη θεραπεία της ονυχομυκητίασης, γιατί μπορούν να μετριάσουν αρκετούς από τους αρνητικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην αποτυχία της θεραπείας.

#### Μεσάζοντες Βιοσύνθεσης αίμας - ALA και MAL

Το ALA και ο μεθυλικός εστέρας του, MAL, είναι πρόδρομοι της αίμας. Προκαλούν συγκέντρωση πρωτοπορφυρίνης IX (PpIX), που αποτελεί ένα φωτοδυναμικά ενεργό μόριο. Με την παρουσία του σωστού φάσματος φωτός, το PpIX προκαλεί αντιδραστικά είδη οξυγόνου που ξεκινούν την απόπτωση. Και τα δύο αυτά φάρμακα είναι εμπορικά διαθέσιμα για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης. Αρκετές έρευνες έχουν ελέγξει αυτές τις χημικές ενώσεις σε μικρές μελέτες πάνω σε ασθενείς με ονυχομυκητίαση. Αυτές οι μελέτες είναι ετερογενείς, εμποδίζοντας κάθε μορφή άμεσης σύγκρισης. Παρόλα αυτά, αυτές οι έρευνες έχουν παρουσιάσει ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα, όμως τα μικρά δείγματά τους (αριθ. >30) περιορίζουν την ικανότητα εξαγωγής συμπερασμάτων για τη αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου θεραπείας. Τα πρωτόκολλα που αναπτύχθηκαν για αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι η πλάκα του νυχιού θα πρέπει να προ-αντιμετωπίζεται με αλοιφή με ουρία για να μαλακώνει πριν την εφαρμογή ενός φωτοευαισθητοποιητή.

#### Ιοντοφόρηση

Η ιοντοφόρηση είναι μία τεχνική που χρησιμοποιεί ηλεκτρικό ρεύμα χαμηλού επιπέδου για να ενισχύσει τη μεταφορά των φαρμάκων διαμέσου ημιδιαπερατών εμποδίων. Ο περιορισμός πολλών τοπικών θεραπειών για την ονυχομυκητίαση είναι η ανικανότητά τους να εισχωρήσουν πλήρως στην πλάκα του νυχιού. Αυτή η τεχνική μπορεί να είναι πιο επιτυχημένη στην ενσωμάτωση του φαρμάκου μέσα στην πλάκα του νυχιού και στο πέρασμά της διαμέσου της πλάκας έτσι ώστε να εισχωρήσει στην κοίτη και τη μήτρα του νυχιού. Η ιοντοφόρηση βελτιστοποιείται αυτήν την εποχή για την τερβιναφίνη, καθώς έχει την υψηλότερη αντιμυκητιακή δράση στα δερματόφυτα in vitro. Υπάρχουν δύο συσκευές ιοντοφόρησης αυτό το διάστημα σε κλινικές δοκιμές. Η ιοντοφόρηση αυξάνει την ποσότητα τερβιναφίνης που συσσωρεύεται στην πλάκα του νυχιού μέσω της λήψης από μία παθητική πηγή. Η πλάκα του νυχιού δρα τότε ως αποθήκη τερβιναφίνης, η οποία απελευθερώνεται στην κοίτη και τη μήτρα του νυχιού τις επόμενες 60-70 ημέρες.



#### Σύστημα χορήγησης φαρμάκων με υπερήχους

Η πιο πρόσφατη εξέλιξη στις θεραπείες που βασίζονται σε συσκευές για την αντιμετώπιση της ονυχομυκητίασης είναι ένα σύστημα χορήγησης φαρμάκων στα νύχια μέσω υπερήχων.

Οι βασισμένες σε συσκευές θεραπείες για την ονυχομυκητίαση παρουσιάζονται υποσχόμενες σε αρχικές κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν Laser, φωτοδυναμική θεραπεία, ιοντοφόρηση και θεραπεία βασισμένη σε υπερήχους. Οι θεραπείες που βασίζονται σε συσκευές μπορεί να είναι πλεονεκτικές και απαιτούν βραχύχρονη συμμόρφωση του ασθενούς. **Αυτές οι τεχνικές έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις που προκαλούν τα αντιμυκητιακά φάρμακα, καθώς είναι ιδιαίτερα εντοπισμένες θεραπείες.** Οι συσκευές μπορεί, επίσης, να αποτελούν εναλλακτικές για ασθενείς, που η ευπάθειά τους στην ονυχομυκητίαση απορρέει από συννοσηρότητα, καθώς αυτές οι θεραπείες δεν αλληλεπιδρούν με τα φάρμακα που σχετίζονται με τη διαχείριση τέτοιων καταστάσεων. Προκειμένου να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των βασισμένων σε συσκευές θεραπειών για την ονυχομυκητίαση, απαιτούνται τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με μικροβιολογική αξιολόγηση και μακροχρόνια παρακολούθηση. Πιστεύουμε ότι αυτός ο θεραπευτικός τομέας θα συνεχίσει να διερευνείται και ελπίζουμε ότι μεγαλύτερες κλινικές έρευνες θα έχουν ως αποτέλεσμα νέες επιλογές για τους γιατρούς. ◆

