

دراسة تأثير التيربينافين كعلاج نبضي في سعفات الأظافر دراسة علاجية مقارنة مفتوحة

فوز حسن*

الملخص

مقدمة: تعدُّ سعفات الأظافر من الأخماج الجلدية الشائعة، وخاصةً صيفاً بسبب الرطوبة والحرارة، تسببها عادةً الفطور الخيطية السطحية، تتظاهر بأشكال متنوعة من انحلال أظافر، وهشاشتها، وتبدلات لونية وفرط تقرن تحت الأظافر، ويمكن أن تؤدي إلى تحطم كامل الظفر وتشوّهه.

يعتمد التشخيص على الشكل السريري، والفحص المباشر بماءات البوتاسيوم KOH، والزرع على وسط سابورو. تقوم أسس علاج سعفات الأظافر على العلاج بمضادات الفطور واسعة الطيف بالطريق الموضعي وبالطريق العام، موضعياً تُحضّر المضادات الفطرية على شكل محاليل فيلمية، تشكل طبقة لاصقة على صفائح الظفر لتسمح بعبور ببطء للمادة الدوائية عبر صفيحة الظفر يستمر مدة أسبوع، وهي فعالة جداً، لكن غالباً ما نحتاج إلى مشاركتها بالمضادات الفطرية بالطريق العام.

يعدُّ التيربينافين المضاد الفطري الأكثر فعاليةً في سعفات الأظافر، وهو يعطى بشكل جرعة وحيدة 250mg يومياً ومدة تصل حتى ستة أشهر، وهو دواء ليس رخيصاً، وبسبب طول مدة العلاج ويشكل عبئاً اقتصادياً مكلفاً بالنسبة إلى المريض.

وبناءً عليه يطرح الأدب الطبي الحديث كثيراً من المحاولات العلاجية التي يمكن أن تعطى بمدة أقل لجرعات أعلى (العلاج النبضي) بهدف الوصول إلى علاج فعال وبأقل كلفة (مثل الإيتراكونازول بجرعة 400 mg باليوم مدة أسبوع تكرر مدة أربعة أشهر¹).

حاولنا في هذا البحث إجراء مقارنة علاجية بعلاج نبضي بالدواء النوعي (التيربينافين) مع الإيتراكونازول المجرب بكثرة في الأدب الطبي.

الخلاصة: استنتجنا من البحث التالي في نهايته وجود تماثل في نتائج العلاج النبضي بين الدوائين التيربينافين والإيتراكونازول.

كلمات مفتاحية: سعفات الأظافر، التيربينافين، الإيتراكونازول، العلاج النبضي.

* أستاذة مساعدة - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة تشرين.

The efficacy of pulse therapy by Terbinafine In Onychomycosis open comparative therapeutic study

Fous Hassan*

Abstract

Background & Objective: Onychomycosis is a common fungal infection, mainly caused by superficial dermatophytes, the clinical features of onychomycosis is variable, - onycholysis – fragility- color modifications- and subungual hyperkeratosis, diagnosis is based on direct examination using KOH, and fungal culture on Sabouraud medium.

The treatment of onychomycosis is based on systemic antifungal and topical filmogenic solutions, the treatment of choice of onychomycosis is based on oral Terbinafine in continuous treatment (250 mg/day for 6 weeks in finger onychomycosis, and 3 months in toes onychomycosis), which is an expensive medication and cost high for the patient and the medical economy. many trials were experienced in order to find other therapeutic choices less expensive, Itraconazol was suggested as pulse therapy (200- 400 mg/day for one week / month, repeated 4 times).

purpose of the study: to find an economic, not expensive and effective way of treatment by the drug most effective in Onychomycosis which is Terbinafine.

Methods & Materials: in this study included 34 patients with onychomycosis, the patients were randomly divided to 2 groups:

- group 1: included 18 patients received oral Itraconazol 200 mg twice a day for one week.
- group 2: included 16 patients with onychomycosis, received oral Terbinafine 250 mg twice a day for one week a month..

each medication was administrated for 4 monthly pulses.

the control was done monthly, during the trial, and for 6 months after the end of the treatment., control was based on clinical improvement and the negativity of direct examination by KOH.

Conclusion: As a result we found that both pulse therapies of Itraconazol, and Terbinafine were almost equal in efficacy and side effects.

Keywords: Onychomycosis, Terbinafine, Itraconazol, pulse therapy

* Ass. Prof. at Department of Dermatology and venereology Faculty of Medicine Tishreen University.

طرائق البحث:

اختيرت عينة من المرضى المصابين بسعفات أظافر مؤلفة من 34 مريضاً، راوحت أعمارهم بين 12 و 60 سنة، أثبتت الإصابة لديهم بسعفات الأظافر بالفحص المباشر باستخدام ماءات البوتاسيوم والزرع على وسط سابورو.

نوع الدراسة: مقارنة علاجية مفتوحة**معايير الإدخال في الدراسة:**

- عمر المرضى فوق 18 سنة.
- لم يطبق المريض أي علاج بمضادات فطور مدة لا تقل عن شهر قبل الخضوع لهذه الدراسة.
- توجد لديه إصابة فطرية على الأظافر أكثر من ظفر في حال إصابة الجزء القاصي من الظفر، ويقبل إصابة ظفر وحيد في حال شملت الإصابة الجزء الداني من الظفر.

- الإصابة مثبتة بالفحص المباشر ب KOH على الأقل.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الأعمار أقل من 18.
- الحوامل.
- من لديهم أمراض جهازية.
- المعالجون بمضادات فطرية خاصة بالأظافر خلال الأسابيع الثلاثة التي تسبق البدء بالدراسة.

منهجية البحث: قسّمت العينة بشكل عشوائي إلى

مجموعتين أساسيتين.

المجموعة الأولى: مؤلفة من 18 مريضاً، خضعوا لعلاج

نبضي مرجعي بالإيتراكونازول 400 مغ باليوم مقسمة على جرعتين مدة أسبوع، تكرر كل شهر مدة 4 أشهر.

والمجموعة الثانية: مؤلفة من 16 مريضاً، خضعوا لعلاج

نبضي بالتيربينافين 500 مغ باليوم موزعة على جرعتين مدة أسبوع تكرر كل شهر مدة 4 أشهر.

أهمية البحث: تحتل شكوى سعفات الأظافر مرتبة مهمة بين الاستشارات الجلدية، وهي مشكلة مزمنة، ومهمة لأنها يمكن أن تؤدي إلى تحطم الأظافر بشكل كامل، وتكون بؤرة فطرية دائمة يمكن أن تنتقل العدوى إلى باقي الجلد والأظافر الأخرى¹.

ويجدر الذكر أن الأدوية المتوافرة في الأسواق الطبية المحلية، ما تزال تفتقر لبعض الأشكال الصيدلانية المهمة التي يمكن بمشاركتها بالعلاج الفموي أن تقلل من نسبة النكس والتعنيد على العلاج، وهي ما تسمى بالمحاليل الفيلمية التي تلتصق بصفيحة الظفر وتؤمن امتصاصاً بطيئاً عبر صفيحة الظفر يستمر حتى أسبوع كامل^{2,3}.

في غياب مثل هذه العلاجات الموضعية ما تزال المعالجة بالطريق العام هي الأسلوب الرئيس في علاج هذه المشكلة الشائعة، ويعدُّ التيربينافين وهو الدواء النوعي لسعفات الأظافر^{4,5}، يعدُّ دواءً غالي الثمن، يمكن أن يؤدي إلى كلفة عالية الثمن في حال عُولجَ به بحسب التوصيات العالمية أي بشكل مستمر. فهو يعطى بجرعة يومية 250mg مدة 6 أسابيع إلى 3 أشهر بالنسبة إلى أظافر اليدين، ومدة 6-3 أشهر بالنسبة إلى أظافر القدمين^{6,7}. وبذلك فإنه يشكل عبئاً مادياً لا يُستهان به على المريض في بلادنا.

اختير الإيتراكونازول للمقارنة بوصفه دواءً ذا مرجعية بالطريقة النبضية. أمّا هدفنا الاقتصادي بإعطاء التيربينافين بالطريقة النبضية فهو تخفيف الكلفة من إعطائه بالطريقة المستمرة إلى إعطائه بالطريقة النبضية، إذ تكون كلفته بالطريقة المستمرة بالسوق الدوائية السورية: بين 7000 في أظافر اليدين، و14000 في أظافر القدمين، مقابل 4000 ليرة سورية فقط بالطريقة النبضية.

حاولنا في هذا البحث تقييم الفائدة التي يمكن أن يقدمها العلاج بالتيربينافين بالطريق العام ولكن بالطريقة النبضية^{8,9,11}، بهدف الوصول إلى كلفة اقتصادية أقل، وبالوقت نفسه الوصول إلى علاج فعّال وناجح.



○ نتائج العلاج بالتيربينافين: عُولجَ 16 مريضاً من العينة بدواء التيربينافين بجرعة 500 مغ باليوم مقسمة على جرعتين مدة أسبوع، تكرر كل شهر مدة 4 أشهر، وكانت النتائج كما نجد في المخطط التالي، حيث سجل التحسن لدى 13 مريضاً، وعدم التحسن لدى 3 مرضى فقط إذ لم نجد لديهم أية استجابة للعلاج



لم نسجل آثاراً جانبية مهمة في أي من الدوائين، ماعداً بعض الشكاوى العابرة مثل (صداع خفيف وألم معدة في التيربينافين، وفي الإيتراكونازول لم يكن هناك أي آثار جانبية)، كما لم نسجل أية تبدلات مخبرية ذات أهمية في أي من المعالجات المستخدمة.

الاستنتاج والمقارنة:

- تثبتت هذه الدراسة المبسطة حدوث استجابة جيدة بالعلاج بالتيربينافين بطريقة نبضية في سعفات الأظافر مقارنةً بالعلاج المرجعي النبضي بالإيتراكونازول.
- كلا الدوائين فعالان ودون آثار جانبية مهمة.
- في دراسة مشابهة قام بها Mishra⁹ عام 2005 بمقارنة العلاج النبضي بالإيتراكونازول والتيربينافين في علاج سعفات الأظافر، لم يجد الباحث أية فروق بين العلاجين لا من ناحية الفائدة ولا من ناحية الآثار الجانبية، وهذا

متابعة المرضى ومراقبتهم: أُجْرِيَ فحص مخبري لوظائف الكبد، للمرضى جميعهم قبل البدء بالعلاج وبعد الانتهاء منه.

رُوقِبَ التحسن لدى المرضى بشكل شهري طيلة مدة الدراسة، وبعد إيقاف الدواء مدة ستة أشهر.

عُدَّ المريض قد شُفِيَ في نهاية مدة العلاج حين استعادة صفيحة الظفر لشكلها السليم أكثر من 70% من الصفيحة الظفرية في نهاية العلاج، مع تحرر مباشر سلبى بماءات البوتاسيوم KOH⁹.

النتائج:

- توزع سعفات الأظافر في اليدين والقدمين:

- كانت سعفات أظافر اليدين بنسبة 60%.
- سعفات أظافر القدمين بنسبة 30%.
- وكانت الإصابة مزدوجة أي سعفات اليدين والقدمين معاً بنسبة 10%.

- أشكال سعفات الأظافر:

- هشاشة أظافر وتبدلات هيكلية: 16%.
- تبدلات لونية: 39%.
- انحلال جانبي للجزء القاصي من الأظافر: 37%.
- فرط تقرن وتنخن تحت الأظافر: 8%.

- النتائج العلاجية:

- في المعالجة بالإيتراكونازول: كما قلنا عولج 18 مريضاً من العينة بالإيتراكونازول الفموي بجرعة 400 مغ مقسمة على جرعتين باليوم مدة أسبوع تكرر كل شهر مدة 4 أشهر، كما نجد في المخطط التالي، حيث سجل التحسن في نهاية العلاج بالإيتراكونازول لدى 14 مريضاً، مقابل 4 مرضى لم يستجيبوا للعلاج.

الخلاصة:

- نستنتج من الدراسة المصغرة التي قمنا بها في علاج سعفات الأظافر بالطريقة النبضية، بأنها يمكن أن تكون قابلة للتطبيق على نطاق أوسع في دراسات مستقبلية لتأكيد الإفادة منها مما له أثر إيجابي ليس فقط في العلاج، إنما أيضاً في تخفيف الآثار الجانبية للأدوية، وتخفيف عبء الكلفة الاقتصادية عن المريض، إذ كما أسلفنا فإن الكلفة الاقتصادية للعلاج المستمر بالتيربينافين تراوح بين 7000-14000 ليرة سورية مقابل 4000 ليرة سورية للعلاج النبضي بالدواء نفسه. وهي كلفة منافسة للعلاج النبضي بالإيتراكونازول النبضي الذي يكلف نحو 6000 خلال مدة العلاج الكاملة.

- نحتاج لاستكمال هذه الدراسة إلى دراسات أطول زمناً لمراقبة ومقارنة نسب النكس بين الطريقتين العلاجيتين.

- نحتاج في أسواقنا الدوائية إلى علاجات موضعية فيلمية للتطبيق مباشرة على صفيحة الظفر المصاب من أجل مقارنتها بالعلاج الفموي، بحيث نحدد الفائدة الإضافية التي يمكن أن تعطيها هذه المعالجات الموضعية من حيث تقصير مدة العلاج الفموي حين مشاركتها مع العلاجات الموضعية المرجعية المحضرة صيدلانياً لعلاج فطور الأظافر

(معروفة عالمياً: Cyclopiroxolamin: MycoSterR ,

Batrafen R، وكذلك (Amorolophin: LoceryR)¹.

يتناسب مع نتائج دراستنا المصغرة على الدواعين، إذ كان التحسن في مجموعة الإيتراكونازول في دراسة Mishra لدى 41 مريضاً من أصل 50 معالجين، وبمجموعة التيربينافين لدى 38 مريضاً من أصل 48 معالجين به.

- وبالدراسة الإحصائية لم نجد فرقاً جوهرياً بين استخدام التيربينافين، والإيتراكونازول في علاج سعفات الأظافر.

- بالمقابل في دراسة Warsaw⁵ في 2005 وفي مقارنة بين العلاج المستمر (المعياري) والنبضي (قيد الدراسة)، للعلاج بالتيربينافين، نجد أن العلاج المستمر لا يزال يتفوق في نتائجه على العلاج النبضي، لكن الكلفة الاقتصادية تكون أعلى بكثير.

- في دراسة نشرت في MMJ¹⁰، كانت الدراسة الأكثر شبيهاً بتجربتنا، إذ أُجريت المقارنة بين الإيتراكونازول بالطريقة النبضية والتيربينافين بالطريقة النبضية، لعدد من المرضى يقترب من عدد عينتنا (30 مريضاً)، كانت النتائج شفاء في 78% تقريباً بالإيتراكونازول، في حين اقتربت من 100% بالتيربينافين.

تقاربت عينة المرضى في الدراسات المقارنة كلها، وأُجريت عليها جميعاً التحليل الإحصائي.

References

1. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE, Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. Arch Dermatol. 1996 Jan;132(1):34-41
2. Rigopoulos DA randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis Br J Dermatol. 2003 Jul;149(1):151-6
3. D.T.ROBERTS, W.D.TAYLOR* AND J.BOYLE, Guidelines for treatment of onychomycosis, British Journal of Dermatology 2003; 148: 402–410.
4. Cribier BJ, Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: a critical review. Br J Dermatol 2001; 145: 446.
5. Warshaw EM1, Fett DD, Bloomfield HE, Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: a randomized, double-blind, controlled trial. J Am Acad Der 2005 Oct;53(4):578-84.
6. Gupta AK, Single-blind, randomized, prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly, J Am Acad Dermatol. 2001 Mar;44(3):479-84.
7. Pavlotsky FPulsed versus continuous terbinafine dosing in the treatment of dermatophyte onychomycosis J Dermatolog Treat. 2004 Sep;15(5):315-20.
8. D.T.ROBERTS Guidelines for treatment of onychomycosis British Journal of Dermatology 2003; 148: 402–410.
9. Mishra M, Panda P, Tripathy S An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis, Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005 Jul-Aug;71(4):262-6
10. Sikder AU, Mamun SA, Study of oral itraconazole and terbinafine pulse therapy in onychomycosis; Mymensingh Med J. 2006 Jan;15(1):71-80.
11. Y. Takahata, Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of, terbinafine (500 mg day)1 for a week), Journal compilation ;2008 Mycoses 52, 72–76.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2014/4/2.

تاريخ قبوله للنشر 2014/6/15.