● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ٤٦-٤٢
دریافت: ۸٤/۳/۳، پذیرش: ۸٤/٦/١٦

مقایسه اثر درمانی کرم تربینافین ۱٪ با کرم کلوتریمازول ۱٪ در درمان بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر

سیدمحسن رضوانی[1*]، سیدعلی اصغر سفیدگر[2]

۱-استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه قارچ شناسی و انگل شناسی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: تربینافین از گروه آلیلامین ها، دسته جدیدی از داروهای ضدقارچ است که از طریق مهار اسکوالن اپوکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ می شود و با تجمع اسکوالن، فرایند قارچ کشی اولیه را موجب می شود. تربینافین بر روی بسیاری از قارچ ها به صورت خوراکی یا موضعی عمل می کند. در این مطالعه اثر ضدقارچی کرم تربینافین ۱٪ و کرم کلوتریمازول ۱٪ در مبتلایان به بیماری پیتریازیس ورسیکالر مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۵۰ بیمار (۳۰ مورد مرد و ۲۰ مورد زن) با میانگین سنی ۲۰ سال و طیف سنی ۱۵ تا ۵۵ سال که به صورت تصادفی، تحت درمان ٤ هفته ای با کرم تربینافین ۱٪ یا کرم کلوتریمازول ۱٪ قرار گرفتند، انجام شد. اثربخشی داروها و سیر بهبودی بیماری قبل از شروع مطالعه و پایان هر هفته از نظر بالینی و قارچ شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. بهبودی از نظر بالینی با منفی شدن هر پارامتر بالینی اعم از تغییر رنگ ضایعه، پوسته ریزی درنظر گرفته شد و بهبودی از نظر قارچ شناسی بر اساس منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی در نظر گرفته شد.

یافته ها: در پایان هفته دوم، علایم بالینی ٦۰٪ مبتلایان به پیتریازیس ورسیکالر در گروه درمانی تربینافین ۱٪ محو گردید در حالی که در گروه درمانی کلوتریمازول فقط ۳۵٪ مبتلایان، ضایعات بصورت کامل محو گشته بود. در پایان هفته چهارم، محو ضایعات از نظر بالینی به ترتیب ۹۰٪ و۸۰٪ بوده است($p<0/05$). در هفته دوم در گروه درمانی تربینافین، درصد منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی ۱/٤ برابر گروه درمانی کلوتریمازول بود و در پایان هفته چهارم این میزان در گروه درمانی تربینافین۹۵٪ و در گروه درمانی کلوتریمازول۹۰٪ بود($p<0/05$). از نظر بروز آلرژی و ایجاد واکنش دارویی بین این دو گروه درمانی تفاوتی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که تربینافین ۱٪ و کلوتریمازول ۱٪ هر دو در درمان تیناورسیکالر موثر می باشند ولی با توجه به ارزان تر بودن قیمت کلوتریمازول، این دارو برای درمان این بیماری توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: *پیتریازیس ورسیکالر، عفونتهای قارچی سطحی، تربینافین، کلوتریمازول.*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۴۶-۴۲

مقدمه

پیتریازیس ورسیکالر یا تینا ورسیکالر یک عفونت قارچی ملایم ومزمن پوست که توسط مخمری به نام مالاسزیا فورفور ایجاد می شود. این بیماری در دوران بلوغ و فصول گرم و نواحی مرطوب شایعتر بوده و بیشتر تنه و پروگزیمال اندامها را گرفتار می کند. مالاسزیا فورفور و پیتروسپوریوم اوال فلور نرمال پوست بوده و جزء قارچهای فرصت طلب مخمری چربی دوست می باشد که عوامل زمینه ای متعددی در ایجاد بیماری دخیل می باشند. به غیر از گرما و تعریق می توان به تجویز کورتیکواستروئیدها، عفونت های مزمن،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.7.3]

سوء تغذیه، استفاده از آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف، حاملگی و مصرف OCP اشاره کرد(۱). أیمیدازول های موضعی یکی از درمانهای مؤثر بیماری می باشد ولی با این داروها عود شایع می باشد. آلیلامین یک دسته جدید داروهای ضد قارچ است که طریق اثر آن از تمامی ایمیدازولهای ضد قارچی متفاوت است.

آلیلامین با مهار اسکوالن اپوکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ شده و با تجمع اسکوالن باعث از بین رفتن قارچ می شود. اسکوالن اپوکسیداز یک آنزیم وابسته به سیتوکروم P450 نیست. این خصوصیت موجب فعالیت انتخابی تر و با سمیت کمتر برای بافتهای پستانداران می گردد. در حقیقت اسکوالن اپوکسیداز پستانداران و سیستم های بیوسنتز کلسترول، فقط در غلظت های بسیار بیشتر از غلظت های درمانی در شرایط Invitro مهار می گردد. از آنجائیکه این دارو از طریق P450 متابولیزه نمی شود تداخل های دارویی با بسیاری از داروها که در آزول ها وجود دارد، مشاهده نمی گردد(۲). تربینافین از گروه آلیلامین ها بر طیف وسیعی از قارچها به صورت خوراکی یا موضعی عمل می کند. اثر ضد قارچ کشی آن بستگی به گونه های قارچی متفاوت است. تربینافین و دیگر آلیلامین ها اثر قارچ کشی علیه درماتوفیت ها دارد ولی بر روی مخمرها متغیر گزارش شده است(۳). Nimora و همکاران اثر ضد قارچی تربینافین را بر روی گونه ای تریکوسپورون گزارش کردند در حالی که اثر آنرا بر روی مالاسزیا فورفور و کاندیدا آلبیکانس ضعیف دانستند(۴).

در یک بررسی دیگر ثابت شده است که اثر تربینافین بصورت موضعی بر روی پیتریازیس ورسیکالر موثر است(۵). با توجه به مطالعات قبلی که نظرات متفاوتی را در مورد تاثیر گذاری تربینافین برروی پیتریازیس ورسیکالر گزارش می کرد. این مطالعه به منظور مقایسه اثر تربینافین با کلوتریمازول در درمان بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر انجام شد.

مواد وروشها

۵۰ بیمار بالغ مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر از هر دو جنس از نظر بالینی و میکروسکوپی مورد آزمایش قرار گرفتند. برای مقایسه اثرات کرم های تربینافین هیدروکلراید ۱٪ و کلوتریمازول ۱٪ از روش کارآزمایی بالینی دوسوکور استفاده کردند. در این مطالعه از ضایعات پوستی بیمارانی که به کلینیک پوست بیمارستان یحیی نژاد بابل مراجعه و از نظر بالینی بیماری پیتریازیس ورسیکالر در آنها تشخیص داده می شد، با تیغ بیستوری و یا چسب اسکاچ نمونه برداری می شد و نمونه ها به آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده پزشکی ارسال می گردید. تراشه پوسته ها با هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد شفاف می گردید ونوار چسب اسکاچ بدون رنگ آمیزی و یا پس از تثبیت با متانول و رنگ آمیزی با متیلن بلو بررسی می شد. آنهایی که از نظر میکروسکوپی مبتلا تشخیص داده شدند به عنوان مورد بیماری قلمداد می گردیدند. پس از آن با کسب موافقت، بیماران بر مبنای جدول تصادفی در فهرست درمان با کرم تربینافین یا کلوتریمازول قرار گرفتند. روش درمان بصورت استعمال موضعی ۲ بار در روز برای ۴ هفته انجام شد.

کلیه اطلاعات مربوطه شامل سن، جنس، کد دارو، محل ضایعه، علایم بالینی و تشخیص های آزمایشگاهی در شروع درمان و پایان هر هفته در برگه های اطلاعاتی ثبت می گردید. برای ارزیابی درجه تاثیر دارو، سیر بهبودی بیماری قبل از شروع مطالعه و پایان هر هفته با مشاهدات بالینی و تشخیص میکروسکوپی پیگیری شد(۲). ارزیابی بالینی شامل همه علایم و نشانه های بیماری مثل تغیر رنگ ضایعه، خارش و پوسته ریزی می باشد(۲).

آزمایش قارچ شناسی برای کلیه بیماران در شروع درمان وتا پایان هفته چهارم هرهفته صورت گرفت. بهبودی از نظر قارچ شناسی براساس منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی و بهبودی از نظر بالینی با منفی شدن کلیه پارامترهای بالینی در نظر گرفته شد. همه اثرات جانبی احتمالی توسط پزشک ویا خود بیمار گزارش و مورد ارزیابی قرار گرفت.

پس از پایان مطالعه کلیه اطلاعات جمع آوری و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تست های مورد استفاده شامل X^2 و آزمون دقیق فیشر (fisher exact tets) بوده و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

۵۰ بیمار (۳۰ مورد مرد ۲۰ مورد زن) با میانگین سنی۲۰ سال

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.7.3]

و طیف سنی ۱۵ تا ۵۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. بین دو گروه درمانی از نظر سن و جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد. در پایان هفته دوم، علایم بالینی ۶۰٪ مبتلایان در گروه درمانی تربینافین محو گردید در حالی که در گروه کلوتریمازول فقط در ۳۵٪ مبتلایان ضایعات بطورکامل محو شد. در پایان هفته چهارم محو ضایعات از نظر بالینی در گروه تربینافین ۹۰٪ بوده در حالی که در گروه درمانی کلوتریمازول ۸۰٪ بوده است.

در هفته دوم در گروه درمانی تربینافین درصد منفی شدن آزمایش مستقیم ۵۵٪ (۱/۴ برابر) و در گروه درمانی کلوتریمازول ۴۰٪ بوده است. ولی این اختلاف ازلحاظ آماری معنی دار نمی باشد. در پایان هفته چهارم این میزان در گروه درمانی تربینافین، ۹۵٪ و در گروه درمانی کلوتریمازول ۹۰٪ بوده است. در ۲ نفر از ۲۵ نفر گروه درمانی تربینافین و ۴ نفر از ۲۵ نفر کلوتریمازول عوارض به صورت خارش و قرمزی پوست به صورت خفیف ایجاد شد. با توجه به حساسیت جزئی درمان ادامه یافت. حساسیت شدید در هیچ گروه درمانی ایجاد نشد.

بحث و نتیجه گیری

تربینافین جزء دسته داروهای ضد قارچ جدیدی است که وارد بازار شده است (درمقایسه با آزول ها که از قدیم الایام مورد استفاده قرار می گرفتند). در مطالعه حاضر، کرم موضعی تربینافین ۱٪ (لامیزیل) با کرم کلوتریمازول ۱٪ در بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر مورد مقایسه قرار گرفته است. منفی شدن یافته های بالینی و همچنین آزمایشگاهی، شواهد محکمی از درمان واقعی بیماری پیتریازیس ورسیکالر می باشد.

بر اساس مطالعه ما، در میزان بهبودی از نظر بالینی در پایان هفته دوم و هفته چهارم اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. در هفته چهارم ۹۵٪ موارد در گروه تربینافین و ۹۰٪ در گروه کلوتریمازول از نظر آزمایش مستقیم میکروسکوپی منفی شدند که از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در این مطالعه با توجه به عدم پاسخگویی کلینیکال به تربینافین و کلوتریمازول به ترتیب ۱۰٪ و ۲۰٪ و همچنین وجود قارچ در آزمایش مستقیم در پایان هفته چهارم به میزان ۵ و ۱۰درصد می تواند بیانگر عدم قارچ کشی کامل داروی تربینافین و کلوتریمازول باشد.

Aste و همکاران اثر کرم تربینافین ۱٪ را بر روی پیتریازیس ورسیکالر بررسی کردند(۳). در پایان هفته چهارم، ۱۰۰٪ بیماران گروه درمانی تربینافین و ۹۸٪ بیماران گروه درمانی بیفونازول ۱٪ هم از نظر بالینی و هم از نظر قارچ شناسی، بهبودی نشان دادند. آنها اثر قارچ کشی بیشتر کرم تربینافین ۱٪ را نسبت به داروی آزولی بیفونازول به اثبات رساندند.

Gupta و همکاران در بررسی حساسیت ۷ گونه مالاسزیا به کتوکونازول و اریکونازول و ایتراکونازول و تربینافین در شرایط Invitro در تمامی ۷ گونه مالاسزیا حساسیت به ۳ داروی آزولی در غلظت پایین را گزارش کردند(۷). مالاسزیا گلوبوزا و مالاسزیا اوتبوسا در مقایسه با سایر گونه های مالاسزیا بیشتر به تربینافین مقاوم بودند در حالیکه مالاسزیا سمپودیالیس بسیار حساس بوده است. لذا طیف اثر آن متفاوت گزارش شده است و شناسایی صحیح گونه ای مالاسزیا برای سهولت بخشیدن به درمان ضدقارچی مناسب توصیه شده است.

Nimura و همکاران اثر رضایت بخشی از عملکرد داروهای آلیلامین به خصوص تربینافین ۱٪ بر روی ورسیکالر بدست نیاوردند (۴). نتایج حاکی از اثر بسیار ضعیف تربینافین بر روی مالاسزیا فورفور بوده، در حالیکه کتوکونازول فعالیت ضدقارچی بیشتری بر روی مالاسزیا فورفور نسبت به داروی آلیلامین نشان داده است.

Van-Gervan و Odds در مقایسه ۶ نوع ایمیدازول بر روی مالاسزیا فورفور اثر بخشی کتوکونازول را بسیار بیشتر از میکونازول گزارش نمودند(۱۰). در این بررسی در یک بیمار در گروه درمانی تربینافین۱٪ و یک بیمار در گروه درمانی مایکونازول ۲٪ اثرات جانبی شدید مانند (خارش، قرمزی، حساسیت پوست) مشاهده نمودند. به طورکلی از نظر تحمل پذیری بین دوگروه درمانی، تفاوتی مشاهده نشد. در حالیکه Faregemann و همکاران هیچ نوع اثر جانبی را در مصرف تربینافین موضعی مشاهده نکردند(۱۱).

Hay تفاوت معنی داری در تحمل پذیری کرم آلیلامین بر روی قارچ مالاسزیا فورفور نسبت به داروی آزول گزارش نکرد(۱۲).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.7.3]

Yamaguchi و همکاران اثرات جانبی خفیف مثل التهاب و سوزش و اریتم را در ۱/۸٪ بیماران با کرم تربینافین۱٪ گزارش نمودند(۹).

Mc Cellan و همکاران تحمل پذیری مناسب کرم ترینافین ۱٪ در درمان عفونت های قارچی و تداخل دارویی بسیار کم آنرا اثبات کردند و همچنین ۸۰٪ بیماران پس از دو هفته درمان ،بهبودی از نظر قارچ شناسی را نشان دادند(۱۴).

طاهره شکوهی و همکاران در مطالعه ای ارجحیتی در استفاده از کرم تربینافین ۱٪ نسبت به کرم میکونازول ۲٪ گزارش نکردند(۱۵). پیشرفت میزان بهبودی قارچ شناسی پس از قطع درمان، وابسته به مکانیسم قارچ کشی و اثرات باقیمانده دربافت می باشد. یافته های این مطالعه نشان داد که اثر قارچ کشی تربینافین هیدروکلراید و کلوتریمازول، صدردصد نمی باشد و بطور جزیی، کفایت بیشتری را نسبت به آزول ها دارد. در مطالعه ما، تربینافین در مقایسه با کلوتریمازول خوب تحمل شده و شروع اثر بخشی بالاتری را نسبت به کلوتریمازول داشته است. از آنجا که کرم تربینافین قیمت بسیار بالاتری را نسبت به کلوتریمازول دارد و از آنجایی که در کل میزان اثر بخشی آن نیز تفاوت چندانی با کلوتریمازول نداشته لذا در درمان بیماری پیتریازیس ورسیکالر مصرف کرم تربینافین در مقایسه با کرم کلوتریمازول ارجحیتی ندارد و توصیه می شود ابتدا از آزول های موضعی استفاده شده و در صورت مقاوم بودن به درمان و یا شکست در درمان از تربینافین استفاده گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل محترم قارچ شناسی دانشکده پزشکی بابل خصوصا خانم دکتر میرزایی که نهایت همکاری را با ما داشته اند و همچنین از آقای دکتر علی بیژنی که در تدوین مقاله همکاری نموده اند تشکر می شود.

****

منابع

۱. احمدی ف، اصیلیان ع، انصاریان ح. درسنامه جامع پوست ایران، نوبت چاپ اول، انتشارات موسسه فرهنگی و انتشارات تیمورزاده ۱۳۸۰؛ ص: ۱۷۲.

2. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy or fungal infection. Am J Dermatol 2004; 5(6): 443-51.

3. Aste N, Pau M, Pinna AL, Colombo MD, Biggio P. Clinical efficacy and tolcarbility of terbinafine in patients with pityriasis versicolor. Mycoses 1991; 34: 353-7.

4. Nimura K, Niwano Y, Ishiduka S. Comparison of In vitro antifungal activities of topical antimycotics launched in 1990_S in Japan. Intern J Antimicrobial Agant 2001; 18: 173-8.

5. Koh KJ, Parker CJ, Ellis DH, Pruim B, Leysleyl Currier BJ. Use of terbinafine for tinea Australian aboriginal. Australas J Dermatol 2003; 44(4): 243-9.

6. Gundu Z, Inanie I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermataitis. J Dermatol 2005; 32(1): 22-5.

7. Cupta AK, Cooper EA, Ryder JE, Nicol KA, Chow M, Chaudhry MM. Optimal managment of fungal infections of the skin, hair, and nails. Am J Clin Dermatol 2004; 5(54): 225-37.

8. Budimulja U, Paul C. One weak terbinafine 1% solution in pityriasis versicolor twice-daily application is more effective than oncedaily. J Dermatolog Treat 2002; 13(1): 39-40.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.7.3]

9. Gupta AK, Kohli Y, Li A, Faergmann J, Summerbell RC. In Vitro susceptibility of the seven Malassezia species to ketoconazol . Br J Dermatol 2000; 142(4): 758-65.

10. Van Gervan F, Odds FC. The antimalassezina furfur activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents. Bifonazole, clotrimazole, flotrimazole, ketoconazole, miconazole and serataconazole. Mycoses 1995; 38(9-10): 389-93.

11. Faregemann J, Jones TC, Hettler O, Loria Y. Pityrosporum ovale as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. Br J Dermatol 1996; 134 (suppl-46): 12-15.

12. Hay RJ. Lamizil the evidence. Science and tecnology, lst ed, New York. The Parthenon Pub Group, International Publisher in Medicine 2001; pp: 7-9, 66, 75, 84.

13. Mieth H, Villar V. Terbinafine: Clinical efficacy and development. in: Yamaguchi H, Kobayashi SG, Takahashi H. Recent progress in antifungal chemotherapy, lst ed, New York. Library of Congress 1992; pp: 46-135.

14. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine an update of its use in superficial mycose. Drugs 1999; 58(1): 179-202.

۱۵. شکوهی ط و همکاران. مقایسه اثر کرم تربینافین ۱٪ (لامیزیل) و کرم میکروفازول ۲٪ دربیماران پیتر یازیس ورسیکالر، مجله علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، تابستان ۴:۱۳۸۳ (۴۳): ۳۲-۲۵.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه داخلی، تلفن: ۷-۲۲۲۳۵۹۴-۰۱۱۱.

m.rezvani@mubabol.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.7.3]