

مقایسه اثر کرم تربینافین ۱ درصد (لامیزیل) و کرم میکونازول ۲ درصد در بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر

طا هره شکوهی (Ph.D.) * مسعود امامی (Ph.D.) ** زیورالسادات سجودیان (M.Sc.) ***

چکیده

سابقه و هدف: تربینافین از گروه آلیلامین‌ها، دسته جدیدی از داروهای ضد قارچ است که از طریق مهار اسکوالن اپواکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ می‌شود و با تجمع اسکوالن، فرایند قارچ کشی اولیه را موجب می‌شود. تربینافین در طیف وسیعی از قارچ‌ها به صورت خوراکی یا موضعی عمل می‌کند. خاصیت ضد تکثیر یا قارچ کشی آن بستگی به گونه قارچ مورد آزمایش دارد. در این مطالعه اثر ضد قارچی کرم تربینافین ۱ درصد (لامیزیل) با کرم میکونازول ۲ درصد در مبتلایان به پیتریازیس ورسیکالر باروش کارآزمایی بالینی دوسوکور مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۴۰ بیمار (۲۴ مرد و ۱۶ زن) با میانگین سنی ۲۵/۱ سال و از طیف سنی ۱۳ تا ۶۳ سال بر مبنای جدول تصادفی، تحت درمان ۴ هفته‌ای با کرم تربینافین ۱ درصد یا کرم میکونازول ۲ درصد قرار گرفتند. برای ارزیابی درجه تاثیر دارو، سیر بهبودی بیماری قبل از شروع مطالعه و پایان هر هفته از نظر بالینی و قارچ شناسی مورد پیگیری قرار گرفت. بهبودی از نظر بالینی با منفی شدن هر پارامتر بالینی و بهبودی از نظر قارچ شناسی بر اساس منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در پایان هفته دوم، علایم بالینی ۷۰ درصد مبتلایان به پیتریازیس ورسیکالر در گروه درمانی تربینافین ۱ درصد محو گردید؛ در حالی که در گروه درمانی میکونازول فقط در ۳۵ درصد مبتلایان، ضایعات به صورت کامل محو گشته بود. در پایان هفته چهارم، محو ضایعات از نظر بالینی به ترتیب ۸۵ درصد و ۸۰ درصد بوده است که آزمون آماری X^2 و آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. تفاوت معنی‌داری در الگوی منفی شدن علامت‌های پیرکرومیا و پوسته ریزی در دو گروه درمانی مشاهده نشد. در هفته دوم در گروه درمانی تربینافین، درصد منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی

۱/۴ برابر گروه درمانی میکونازول ۲ بوده است و در پایان هفته چهارم این میزان در گروه درمانی تربینافین، ۹۵ درصد و در گروه درمانی میکونازول، ۹۰ درصد بوده است. ولیکن این اختلاف معنی‌دار نبوده است. از نظر بروز علایم حساسیت و عدم تحمل پذیری بین این دو گروه درمانی، تفاوتی مشاهده نگردید. عود بالینی پس از ۲ هفته از اتمام دوره ۴ هفته‌ای درمان، ۷/۱ درصد در گروه درمانی تربینافین و ۴۲/۸ درصد در گروه درمانی کرم میکونازول و عود بالینی پس از ۱۶ هفته از اتمام دوره به ترتیب ۱۸/۲ درصد و ۶۴/۳ درصد بوده که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه نشان داد که اثر قارچ کشی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد، صد درصد نمی‌باشد. کرم تربینافین ۱ درصد، دارویی با اثر سریع‌تر است. کفایت تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد نسبت به میکونازول ۲ درصد، به میزان ناچیزی بیش‌تر است. البته این دارو فقط با نسخه پزشک و با قیمت بیش‌تر در دسترس می‌باشد. در بررسی حاضر، تربینافین در مقایسه با میکونازول خوب تحمل شده و میزان عود کم‌تری دارد، بنابراین بر اساس استراتژی مقرون به صرفه‌ترین، استفاده از میکونازول در خط اول درمان و استفاده از تربینافین در خط بعدی و فقط در صورت شکست درمان با میکونازول توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پیتریازیس ورسیکالر، داروهای ضد قارچ، آلیلامین‌ها، تربینافین، میکونازول

این تحقیق طی شماره ۱۵-۷۹ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* دکترای قارچ شناسی، عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** دکترای قارچ شناسی و انگل شناسی (استاد) دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** کارشناس ارشد قارچ شناسی

تاریخ دریافت: ۱۳۸۱/۱۰/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۸۲/۱/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۸۲/۹/۱۲

مقدمه

پیتریازیس ورسیکالر یک عفونت قارچی مزمن سطحی و معمول پوست است که توسط مخمری از جنس مالاسزیا ایجاد می‌گردد. این بیماری بیش‌تر بالغین جوان را در مناطق با آب و هوای گرم متاثر می‌سازد.

این مخمر، فلور طبیعی پوست بوده و جزء قارچ‌های فرصت طلبی به شمار می‌رود که تحت شرایط مناسب، قادر به ایجاد بیماری می‌باشند. محققین عوامل زمینه‌ای بسیاری را در بیماری‌زایی این ارگانیزم دخیل می‌دانند. استرس، عفونت‌های مزمن، فقر بهداشتی، تعریق فراوان (هیپرهیدروز)، حاملگی، سوء تغذیه، تجمع گلیکوژن خارج سلولی، علل ژنتیکی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، پوشش‌های تنگ و نایلونی، استفاده طولانی مدت از استروئیدها از جمله عوامل مستعد کننده جهت ابتلا به بیماری می‌باشند. ضایعات پیتریازیس ورسیکالر بدون درمان ممکن است مدت‌ها باقی بماند و منتشر شود (۱).

داروهای متعددی برای درمان ضایعات وجود دارد. امیدازول‌های موضعی می‌تواند قسمت اعظم بیماران را شفا بخشد. معه‌ذا با این داروها عود نیز معمول است. آلایامین یک دسته جدید داروهای ضد قارچی است که طریق اثر آن از تمامی امیدازول‌های ضد قارچی متفاوت است. آلایامین‌ها با مهار اسکوالن اپوکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ شده و با تجمع اسکوالن، فرایند قارچ‌کشی اولیه را موجب می‌شوند. اسکوالن اپواکسیداز یک آنزیم وابسته به سیتوکروم p450 نیست. این خصوصیت موجب فعالیت انتخابی‌تر و با سمیت کم‌تر برای بافت‌های پستانداران می‌گردد. در حقیقت اسکوالن اپواکسیداز پستانداران و سیستم‌های بیوسنتز کلسترول، فقط در غلظت‌های بسیار بیش‌تر از غلظت‌های درمانی در شرایط *In vitro* مهار می‌گردد. از

آنجایی که این دارو از طریق p-450 متابولیزه نمی‌شود، تداخل‌های دارویی با بسیاری از داروها که در آژول‌ها وجود دارد، مشاهده نمی‌گردد (۲).

تربینافین از گروه آلایامین‌ها، بر طیف وسیعی از قارچ‌ها به صورت خوراکی یا موضعی عمل می‌کند. اثر قارچ‌کشی یا ضد تکثیر آن بستگی به گونه‌های قارچی مورد آزمایش دارد. تربینافین و دیگر آلایامین‌ها اثر قارچ‌کشی علیه درماتوفیت‌ها و قارچ‌های دو شکلی و قارچ‌های رشته‌ای دارد، ولیکن نوع فعالیت بر روی مخمرها، متغیر گزارش شده است (۳). Nimura و همکاران (۲۰۰۱) اثر ضد قارچی زیاد تربینافین هیدروکلراید و یک آلایامین دیگر به نام بوتنامین هیدروکلراید را بر روی گونه‌های تریکوسپورون گزارش کردند؛ در حالی که اثر بسیار ضعیف آن را بروی مالاسزیا فورفور و کاندیدا الیکانس متذکر شده‌اند. (۴) همچنین در یک بررسی ثابت شده است که تربینافین به صورت موضعی بر روی پیتریازیس ورسیکالر موثر است (۵).

با توجه به ابهامات و تناقضاتی که در مورد تاثیر تربینافین بر روی مخمر مالاسزیا وجود داشت، ما بر آن شدیم طی مطالعه کارآزمایی کنترل شده اثر تربینافین را با میکونازول در مبتلایان به پیتریازیس ورسیکالر مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

۴۰ بیمار بالغ مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر، از هر دو جنس از نظر بالینی و میکروسکوپی مورد آزمایش قرار گرفتند. برای مقایسه اثرات دو داروی کرم تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد (Manufactured by Lamisil 1% Novartis pharma GmbH, Nuremberg Germany) و کرم میکونازول ۲ درصد (شرکت داروسازی بهروزان

رشت- ایران) از روش کارآزمایی بالینی دو سوکور استفاده گردید.

در این مطالعه از ضایعات پوستی بیمارانی که به مطب های خصوصی مراجعه و توسط متخصصین پوست و پزشکان عمومی مورد معاینه قرار گرفته و از نظر بالینی، پیتیریازیس ورسیکالر در آنها تشخیص داده شده بود، با چاقوی جراحی و یا چسب اسکاچ نمونه برداری می شد و نمونه ها به آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده پزشکی ارسال می گردید. تراشه پوسته ها با ئیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد شفاف و یا پس از تثبیت بر روی لام، با متیلن بلو رنگ آمیزی می گردید. نوار 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 دادن اطلاعات کافی و کسب موافقت، بیماران بر مبنای جدول تصادفی در فهرست درمان با کرم تربینافین ۱ درصد یا کرم میکونازول ۲ درصد قرار گرفتند. روش درمانی در همه یکسان و به صورت استعمال موضعی ۲ بار در روز به مدت ۴ هفته انجام شد. از آنجایی که عوامل زمینه ای زیادی در ایجاد بیماری دخیل می باشد، همسان سازی برای تمامی آنها امکان پذیر نبود. از بین این عوامل دو فاکتور سن و جنس که بر اساس مطالعات قبلی ارتباط مستقیم با ابتلا را نشان داده بودند در دو گروه درمانی همسان سازی گردید (۱). بیماران با عفونت بسیار وسیع که از نظر بالینی تحت درمان موضعی یا سیستمیک داروی ضد قارچ و یا آنتی بیوتیک و کورتیکواستروئید بوده و یا کسانی که کم تر از دو هفته درمان را ادامه داده بودند، بیماران حامله یا مشکوک به حاملگی، افرادی که همکاری نمی کردند و یا احتمال می رفت که همکاری نداشته باشند از بررسی خارج شدند. اثر فاکتور های زمینه ساز مثل دمای محیط و

رطوبت نسبی با توجه به این که همه بیماران ساکن یک شهر بودند، حذف گردید.

کلیه اطلاعات مربوط به بیماران 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. جهت پرهیز از عکس العمل بیماران در شرایط تجربی، هر دو کرم را در قوطی های یکسان و یک شکل قرار داده و توسط نفر سومی غیر از پزشک و قارچ شناس تجویز می گردید. برای ارزیابی درجه تاثیر دارو (efficacy)، سیر بهبودی بیماری قبل از شروع مطالعه و پایان هر هفته با مشاهدات بالینی (مشاهده علایم و نشانه ها) و تشخیص میکروسکوپی پیگیری شد (۲).

ارزیابی بالینی شامل همه علایم و نشانه های بیماری مانند خارش، پوسته ریزی، هایپوکرومیا و هایپرکرومیا و آکرومیا می باشد (۲).

علایم بیماری به صورت نیمه کمی به طریق زیر دسته بندی گردید:

۱- فقدان ضایعات: اگر فقط یکی از علایم بالینی فوق الذکر را داشته باشد.

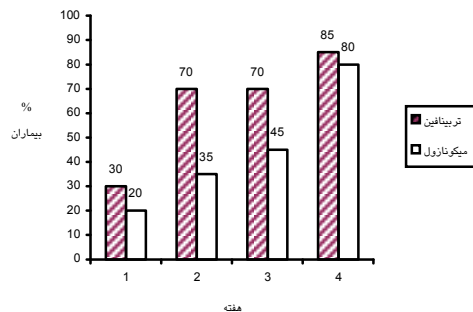
۲- خفیف: اگر دو تا از علایم بالینی فوق الذکر را داشته باشد.

۳- ملایم: اگر سه تا از علایم بالینی فوق الذکر را داشته باشد.

۴- شدید: اگر کلیه علایم بالینی پایدار مانده باشد.

آزمایش قارچ شناسی برای کلیه بیماران در شروع درمان و تا هفته چهارم در پایان هر هفته صورت گرفت. کسانی که علایم بیماری را داشته و در آزمایش مستقیم میکروسکوپی با KOH ده درصد یا گسترش رنگ شده با متیلن بلو، سلول های مخمری مجتمع و هیفه های کوتاه و خمیده داشتند، به عنوان موارد بیماری قلمداد گردیدند. بهبودی از نظر قارچ شناسی بر اساس منفی

آزمون‌های χ^2 و دقیق فیشر هیچ تفاوت معنی داری را نشان نداد.



نمودار شماره ۱: الگوی میزان بهبودی بالینی در دو گروه درمانی کرم تربینافین ۱ درصد و کرم میکونازول ۲ درصد

نمودار ۲ الگوی منفی شدن علامت هایپرکرومیا را در دو گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد میکونازول ۲ درصد نشان می دهد. در شروع درمان، هایپرکرومیا در ۱۶ نفر از بیماران گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۱۳ نفر از گروه درمانی میکونازول ۲ درصد مشاهده گردید. این علامت در پایان هفته چهارم در ۱۲ نفر (۷۵ درصد) بیماران گروه تربینافین هیدروکلراید و در ۱۰ نفر (۷۷ درصد) بیماران گروه میکونازول ۲ درصد ناپدید گشت که تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی و بهبودی از نظر بالینی با منفی شدن کلیه پارامترهای بالینی (به استثنای آکرومیای خفیف) در نظر گرفته شد.

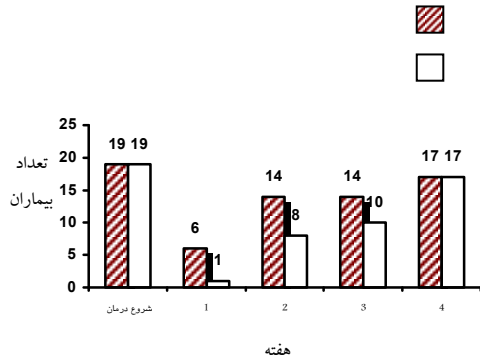
در پایان دوره درمانی از بیماران خواسته شد که برای پیگیری و تعیین میزان عود بیماری در فواصل زمانی مختلف، همکاری نمایند و در صورت بروز مجدد علائم مراجعه نمایند. همه اثرات جانبی احتمالی موضعی یا سیستمیک توسط پزشک یا خود بیمار گزارش و مورد ارزیابی قرار گرفت.

پس از طبقه‌بندی اطلاعات، یافته‌ها به صورت جداول یا نمودار بیان گردید. متغیرهای کمی با آزمون آماری student t test و متغیرهای کیفی با آزمون‌های آماری کای دو (χ^2) و آزمون دقیق فیشر (Fisher exact test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

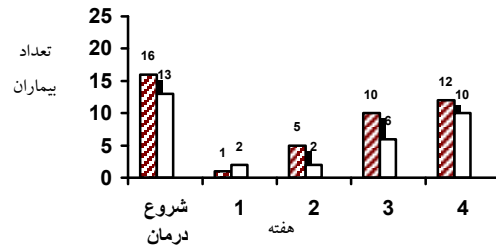
یافته‌ها

۴۰ بیمار (۲۴ مرد و ۱۶ زن) با میانگین سنی ۲۵/۱+۲/۰۴ و طیف سنی ۱۳ تا ۶۳ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. بین دو گروه درمانی از نظر سن و جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد. (از نظر سن $t = -۰/۰۸۲$ و از نظر جنس $t = ۲/۰۹$).

نمودار شماره ۱ الگوی میزان بهبودی از نظر بالینی در پایان هر هفته در دو گروه درمانی را نشان می دهد. در پایان هفته دوم، علائم کلینیکی ۷۰ درصد مبتلایان به پتیریازیس ورسیکالر در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد محو گردید؛ در حالی که در گروه درمانی میکونازول فقط در ۳۵ درصد مبتلایان، ضایعات به طور کامل محو شد. در پایان هفته چهارم، محو ضایعات از نظر بالینی در گروه تربینافین هیدروکلراید ۸۵ درصد بود، در حالی که در گروه درمانی میکونازول ۸۰ درصد بوده است. مقایسه شدت علائم بالینی در دو گروه درمانی در طی ۴ هفته توسط



نمودار شماره ۳: الگوی منفی شدن پوسته ریزی در دو گروه درمانی کرم تربینافین ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد



نمودار شماره ۲: الگوی منفی شدن هایپرکرومیا در دو گروه درمانی کرم تربینافین ۱ درصد و کرم میکونازول ۲ درصد

خارش در مقایسه با سایر علامت‌های بالینی از فراوانی بسیار کمی برخوردار بوده است. این علامت در هفته دوم در ۱۰۰ درصد گروه تربینافین هیدروکلراید و فقط در ۴۰ درصد گروه درمانی میکونازول ناپدید گشت. نمودار شماره ۴ الگوی منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی را در دو گروه درمانی کرم تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و کرم میکونازول ۲ درصد نشان می‌دهد. در هفته دوم در گروه درمانی تربینافین ۱ درصد، درصد منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی ۵۵ درصد (۱/۴ برابر) و در گروه درمانی میکونازول ۴۰ درصد بوده است. ولیکن این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در پایان هفته چهارم این میزان در گروه درمانی تربینافین، ۹۵ درصد و در گروه درمانی میکونازول، ۹۰ درصد بوده است.

نمودار شماره ۳ الگوی منفی شدن علامت پوسته ریزی را در دو گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد میکونازول ۲ درصد نشان می‌دهد. پوسته ریزی، معمولی‌ترین علامت بالینی بوده است. در پایان هفته چهارم این علامت در ۱۷ نفر (۸۹/۴ درصد) هر دو گروه درمانی ناپدید گشت که تفاوتی از نظر آماری مشاهده نگردید ($\chi^2 = 3/38$ $p = 0/33$). البته در هفته اول در ۶ نفر از ۱۹ نفر (۳۱/۶ درصد) در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و فقط ۱ نفر از ۱۹ نفر (۵/۲٪) علامت پوسته ریزی محو شد که این میزان برای هفته دوم در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱۴ نفر از ۱۹ نفر (۷۳/۷ درصد) و برای گروه درمانی میکونازول ۸ نفر از ۱۹ نفر (۴۲/۱ درصد) بوده است. بنابراین از لحاظ مقایسه، اثربخشی بیشتری در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد نسبت به میکونازول ۲ درصد مشاهده شده است.

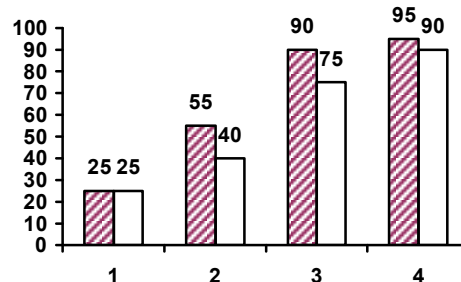


دسته‌ای جدید از داروهای ضد قارچی و دارای اثرات درمانی بیش‌تر و سریع‌تر و تحمل پذیری مناسب وارد بازار شده است. مطالعه حاضر، کرم موضعی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد (لامیزیل) که توسط هلال احمر جمهوری اسلامی وارد و توزیع می‌گردد را با کرم میکونازول ۲ درصد تولید داخلی در بیماران مبتلا به پیتریازیس و رسیکالز مورد مقایسه قرار داده است. از آنجایی که بررسی با روش کنترل دارونما (Placebo-controlled study) غیر اخلاقی بوده است، برای بررسی اثرات داروی تربینافین هیدروکلراید روش مقایسه ای اعمال گردید.

منفی شدن یافته های میکروسکوپی و علائم بالینی با هم، شواهد محکمی از درمان واقعی بیماری پیتریازیس و رسیکالز می باشد. انجام آزمایش کشت به نظر ضروری نمی رسد و ملاک بهبودی نمی باشد (۱). بر اساس مطالعه انجام شده در میزان بهبودی از نظر بالینی در گروه درمانی در پایان هفته دوم و هفته چهارم اختلاف معنی داری مشاهده نگردید.

در هفته چهارم، ۹۵ درصد موارد در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۹۰ درصد موارد گروه درمانی میکونازول ۲ درصد از نظر آزمایش مستقیم میکروسکوپی منفی شدند که به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. بنابراین ۵ درصد از بیماران گروه تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۱۰ درصد از بیماران گروه درمانی میکونازول ۲ درصد در پایان هفته چهارم بر اساس آزمایش مستقیم میکروسکوپی مقاوم به درمان گزارش شدند.

در این مطالعه، پایداری علائم بالینی (هایپرکرومیا و پوسته ریزی) و وجود قارچ در آزمایش مستقیم در پایان هفته چهارم می تواند بر عدم اثر قارچ کشی ۱۰۰ درصد داروی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد صحه بگذارد.



نمودار شماره ۴: الگوی منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی در دو گروه درمانی کرم تربینافین ۱ درصد و کرم میکونازول ۲ درصد

در دو نفر از ۲۰ نفر در گروه درمانی تربینافین و ۴ نفر از ۲۰ نفر از گروه درمانی میکونازول ۲ درصد، عوارض به صورت خارش و قرمزی پوست پدیدار گشت. در یک نفر از گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید و یک نفر از گروه درمانی میکونازول، قرمزی و خارش و حساسیت، شدید بوده است که ناچاراً مصرف دارو قطع شد. بقیه آن‌ها حساسیت جزئی داشتند و به درمان ادامه دادند. عود بالینی پس از ۲ هفته از اتمام دوره ۴ هفته ای درمان در دو گروه ۱۴ تا ۱۴ کرم تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد بررسی شد، و در یک بیمار از ۱۴ بیمار (۷/۱ درصد) در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۶ بیمار از ۱۴ بیمار (۴۲/۸ درصد) در گروه درمانی کرم میکونازول ۲ درصد دیده شد که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

عود بالینی پس از ۱۶ هفته از اتمام دوره در ۱۱ نفر از گروه درمانی تربینافین (۴ زن و ۷ مرد) و ۱۴ نفر از گروه درمانی میکونازول (۵ زن و ۹ مرد) بررسی شد. ۲ بیمار از ۱۱ بیمار (۱۸/۲ درصد) در گروه درمانی تربینافین ۱ درصد و ۹ بیمار از ۱۴ بیمار (۶۴/۳ درصد) در گروه درمانی میکونازول، عود بالینی مشاهده شد که از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان داد.

بحث

بیش تری بر روی مالاَسزیا فورفور نسبت به داروهای آلایلامین (ترینافین هیدروکلراید و بوتنامین هیدروکلراید) نشان داده است. Van- Gervan odds و (۱۹۹۵) در مقایسه کرم‌های کتوکونازول ۲ درصد و میکونازول ۲ درصد بر روی مالاَسزیا فورفور اثربخشی کتوکونازول را بسیار بیش‌تر از میکونازول گزارش نمودند (۷).

در این بررسی در یک بیمار در گروه درمانی ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد و یک بیمار در گروه درمانی میکونازول ۲ درصد، اثرات جانبی شدید (خارش، قرمزی و حساسیت) مشاهده گردید. به‌طور کلی از نظر تحمل‌پذیری بین دو گروه درمانی، تفاوتی مشاهده نشد. در حالی‌که Faregemann و همکاران (۱۹۹۶) هیچ‌نوع اثر جانبی با به‌کارگیری کرم موضعی ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد در بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر مشاهده نکردند (۸). در این بررسی بر تحمل‌پذیری و اثر قارچ‌کشی دارو تاکید شد. Hay (۲۰۰۱) در کتابی به نام لامیزیل طی مرور مقالات مختلف تفاوت معنی‌داری در تحمل‌پذیری کرم آلایلامین بر روی قارچ مالاَسزیا فورفور نسبت به داروهای آزولی را گزارش نموده است (۵).

Yamaguchi و همکاران (۱۹۹۲) در کتابی تحت عنوان پیشرفت‌های اخیر در درمان ضد قارچی، اثرات جانبی خفیف شامل التهاب و سوزش و اریتما را در ۱/۸ درصد بیماران با کرم ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد را گزارش نمودند (۹).

McCellan و همکاران (۱۹۹۹) تحمل‌پذیری مناسب کرم ترینافین ۱ درصد در درمان عفونت‌های قارچی و تداخل دارویی بسیار کم آنرا اثبات کردند و همچنین ۸۰ درصد بیماران پس از دو هفته درمان، بهبودی از نظر قارچ‌شناسی را نشان دادند (۱۰). پیشرفت میزان بهبودی قارچ‌شناسی پس از قطع درمان، وابسته به

در بررسی میزان عود، اختلاف آماری کاملاً معنی‌داری در گروه درمانی مشاهده گردید. این نتایج می‌تواند ثابت کند که کرم ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد اثر قارچ‌کشی بیشتری نسبت به کرم میکونازول ۲ درصد دارد.

Aste و همکاران (۱۹۹۱) باروش کارآزمایی کنترل‌شده اتفاقی یک سوکور (single blind randomized) اثر کرم ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد را بر روی پیتریازیس ورسیکالر بررسی کردند (۱). در پایان هفته چهارم، ۱۰۰ درصد بیماران گروه درمانی ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۹۸ درصد بیماران گروه درمانی بیفونازول ۱ درصد هم از نظر بالینی و هم از نظر قارچ‌شناسی، بهبودی نشان دادند. آن‌ها اثر قارچ‌کشی بیش‌تر کرم ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد را نسبت به داروی آزولی بیفونازول به اثبات رساندند.

Gupta و همکاران (۲۰۰۰) در بررسی حساسیت ۷ گونه مالاَسزیا به کتوکونازول و اریکونازول وایتراکونازول و ترینافین در شرایط *In vitro* در تمامی ۷ گونه مالاَسزیا حساسیت به ۳ داروی آزولی در غلظت پایین را گزارش کردند (۶). مالاَسزیا گلوبوزا و مالاَسزیا اوبتوسا در مقایسه با سایر گونه‌های مالاَسزیا بیش‌تر به ترینافین مقاوم بودند؛ در حالی‌که مالاَسزیا سمپودیالیس بسیار حساس بوده است. لذا طیف اثر آن از بسیار حساس تا مقاوم گزارش شده است و شناسایی صحیح گونه‌های مالاَسزیا برای سهولت بخشیدن به درمان ضد قارچی مناسب توصیه شده است.

Nimura و همکاران (۲۰۰۱) اثر رضایت بخشی از عملکرد داروهای آلایلامین به خصوص ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد بر روی پیتریازیس ورسیکالر به‌دست‌نیاورند (۴). نتایج، حاکی از اثر بسیار ضعیف ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد بر روی مالاَسزیا فورفور بود؛ در حالی‌که کتوکونازول فعالیت ضد قارچی

صرفه‌ترین، ما در خط مقدم درمان، استفاده از آزول‌ها و در خط بعدی و فقط در صورت شکست درمان، تربینافین را توصیه می‌کنیم.

سپاسگزاران

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه در جهت تامین اعتبار مالی این طرح و از همکاری‌های بی‌دریغ سرکار خانم دکتر مستوره شمسی زاده، سرکار خانم دکتر زهره حاج حیدری، آقای دکتر حسامی رستمی و آقای دکتر علیرضا خلیلیان بسیار تشکر می‌شود.

مکانیسم قارچ‌کشی و اثرات باقی مانده در بافت می‌باشد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اثر قارچ‌کشی تربینافین هیدروکلراید و میکونازول، صددرصد نمی‌باشد و به طور جزئی، کفایت بیش‌تری را نسبت به آزول‌ها دارد. البته این دارو فقط با نسخه پزشک و با قیمت بیش‌تر در دسترس می‌باشد. در بررسی حاضر، تربینافین در مقایسه با میکونازول خوب تحمل شده و میزان عود کم‌تری را پس از ۲ هفته از درمان ۴ هفته‌ای دارا می‌باشد. بنابراین بر اساس استراتژی مقرون

- terbinafine. *Br J Dermatol* 2000; 142(4): 758-65.
7. Van-Gervan F, Odds FC. The antimalssezina furfur activity in vitro and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents. bifenazole. clotrimazole, flotrimazole, ketoconazole, miconazole and serataconazole. *Mycoses* 1995; 38(9-10): 389-93.
 8. Faregemann J, Jones TC, Hettler O, Loria Y. Pityrosporum ovale as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatolo* 1996; 134 (suppl-46): 12-15.
 9. Mieth H, Villar V. Terbinafin: Clinical efficacy and development. In: Yamguchi. H, Kobayashi SG, Takahashi H. *Recent progress in antifungal chemotherapy*. 1st Edition. New York library congress 1992; 46-135.
 10. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine An update of its use in superficial mycose. *Drugs* 1999; 58(1): 179-202.
- فهرست منابع
1. زینی فریده، مهید سیدعلی، امامی مسعود. *قارچ شناسی پزشکی جامع*، چاپ اول. انتشارات دانشگاه تهران، سال ۱۳۷۷ ص ۹-۶۴.
 2. Aste N, Pau M, Pinna AL, Colombo MD, Biggio P. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine in patients with pityriasis versicolor. *Mycoses*. 1991; 34: 353-7.
 3. Ryder NS. Mechanism of action of allylamine antifungal drugs. In: Yamaguchi H, Kobayashi SG, Takahashi H. *Recent progress in antifungal chemotherapy*. 1st Edition. New York. Library of congress 1992: 41-51.
 4. Nimura K, Niwano Y, Ishiduka S. Comparison of In Vitro antifungal activities of topical antimycotics launched in 1990s in Japan. *International Journal of Antimicrobial Agent* 2001, 18 : 173-8.
 5. Hay RJ. Lamizil the evidence. *Science and Tecnology* 1st Edition, New York. The parthenon publishing group international publisher in medicine, 2001; 7-9, 66, 75, 84.
 6. Gupta AK, Kohli Y, Li A, Faergmann J, Summerbell RC. In Vitro susceptibility of the seven Malassezia species to keto conazole. Variconazole itraconazole and