

مقایسه اثر کرم تریینافین ۱ درصد (لامیزیل) و کرم میکونازول

۲ درصد در بیماران مبتلا به پیتریازیس و رسیکالر

طاهره شکوهی *(Ph.D.)

مسعود امامی (Ph.D.)

زیورالسدات سجودیان *** (M.Sc)

چکیده

سابقه و هدف: تریینافین از گروه آلیامین‌ها، دسته جدیدی از داروهای ضد قارچ است که از طریق مهار اسکوالن اپوکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ می‌شود و با تجمع اسکوالن، فرایند قارچ کشی اولیه را موجب می‌شود. تریینافین در طیف وسیعی از قارچ‌ها به صورت خوارکی 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 تریینافین ۱ درصد (لامیزیل) با کرم میکونازول ۲ درصد در مبتلایان به پیتریازیس و رسیکالر باروش کارآزمایی بالینی دوسوکور مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: ۴۰ بیمار (۲۶ 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 تریینافین 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 قارچ‌شناسی مورد پیگیری قرار گرفت. بهبودی از نظر بالینی با منفی شدن هر پارامتر بالینی و بهبودی از نظر قارچ‌شناسی بر اساس منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در پایان هفته دوم، علایم بالینی ۷۰ درصد مبتلایان به پیتریازیس و رسیکالر در گروه درمانی تریینافین 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 معنی داری را نشان نداد. تفاوت معنی داری در الگوی منفی شدن علامت هایپرکرومیا و پوسته ریزی در دو گروه درمانی مشاهده نشد. در هفته دوم در گروه درمانی تریینافین، 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 تریینافین، ۹۵ درصد و در گروه درمانی میکونازول، ۹۰ درصد بوده است. ولیکن این اختلاف معنی دار 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 تریینافین 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 معنی دار بوده است.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه نشان داد که اثر قارچ کشی تریینافین هیدروکلرايد ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد، صد درصد نمی‌باشد. کرم تریینافین ۱ درصد، دارویی با اثر سریع تر است. کفایت تریینافین هیدروکلرايد 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، تریینافین در مقایسه با میکونازول خوب تحمل شده و میزان عود کم‌تری دارد، بنابراین بر اساس استراتژی مقرن به صرفه ترین، استفاده از میکونازول در خط اول درمان و استفاده از تریینافین در خط بعدی و فقط در صورت شکست درمان با میکونازول توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پیتریازیس و رسیکالر، داروهای ضد قارچ، آلیامین‌ها، تریینافین، 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 قارچ‌شناسی، عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** کارشناس ارشد قارچ‌شناسی

† تاریخ دریافت: ۱۳۸۲/۹/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۸۲/۱/۱۹

مقدمه

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

تربینافین از گروه آلیلامین‌ها، 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 آلیلامین‌ها 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 هیدروکلرايد و یک آلیلامین دیگر به نام بوتنامین هیدروکلرايد را بر روی گونه‌های ترایکوسپورون گزارش کردند؛ در حالی که اثر بسیار ضعیف آن را بر روی مالاسزیا فورفور و کاندیدا الیکاتس متذکر شده‌اند.^(۴) همچنین در یک بررسی ثابت شده است که تربینافین به صورت موضعی بر روی پیتریازیس و رسیکالر موثر است^(۵).

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

مواد و روش‌ها

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

پیتریازیس و رسیکالر 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 متأثر می‌سازد.

این مخمر، فلور طبیعی پوست بوده و جزء قارچ‌های فرصت طلبی به شمار می‌رود که تحت شرایط مناسب، قادر به ایجاد بیماری می‌باشد. محققین عوامل زمینه‌ای بسیاری را در بیماری‌زایی این ارگانیسم دخیل می‌دانند. استرس، عفونت‌های مزمن، فقر بهداشتی، تعریق فراوان (هیپرهدیروز)، حاملگی، سوء تغذیه، تجمع گلیکوژن خارج سلولی، علل ژنتیکی، استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف، پوشش‌های تنگ و نایلونی، استفاده طولانی مدت از استروئیدها از جمله عوامل مستعد کننده جهت ابتلا به بیماری می‌باشدند. ضایعات پیتریازیس و رسیکالر بدون درمان ممکن است مدت‌ها باقی بماند و منتشر شود^(۱). داروهای متعددی برای درمان ضایعات وجود دارد. ایمیدازول‌های موضعی می‌تواند قسمت اعظم بیماران را شفا بخشد. معهذا با این داروها عود نیز معمول است. آلیلامین یک دسته جدید داروهای ضد قارچی است که طریق اثر آن از تمامی ایمیدازول‌های ضد قارچی متفاوت است. آلیلامین‌ها با مهار اسکوالن اپوکسیداز مانع ساخته شدن استرول در قارچ شده و با تجمع اسکوالن، فرایند قارچ‌کشی اولیه را موجب می‌شوند. اسکوالن اپوکسیداز یک آنزیم وابسته به سیتوکروم p450 نیست. این خصوصیت موجب فعالیت انتخابی تر و با سمیت کم‌تر برای بافت‌های پستانداران می‌گردد. در حقیقت اسکوالن اپوکسیداز پستانداران و سیستم‌های بیوستتر کلسترول، فقط در غلظت‌های بسیار بیش‌تر از غلظت‌های درمانی در شرایط In vitro مهار می‌گردد. از

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: اگردو تا از علایم بالینی فوق الذکر را داشته باشد.

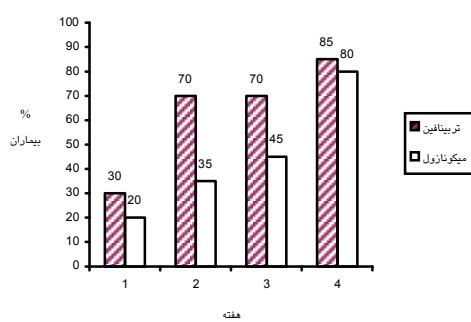
۳- ملایم: اگر سه تا از علایم بالینی فوق الذکر را داشته باشد.

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

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 معايشه قرار گرفته و از نظر بالینی، پیتریازیس و رسیکالر در آن ها 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 تئوروکسید پتابسیم ۱۰ درصد شفاف و یا پس از تثیت بر روی لام ، با متیلن بلو رنگ آمیزی می گردید. نوار چسب اسکاچ بدون رنگ آمیزی و یا پس از تثیت با متانول و رنگ آمیزی با متیلن بلو بررسی می شد. آن هایی 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 آن جایی که عوامل زمینه ای زیادی در ایجاد بیماری دخیل می باشد، همسان سازی برای تمامی آن ها 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 کمتر 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

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 ۱درصد و کرم میکونازول ۲درصد

نمودار ۲ الگوی منفی شدن علامت هایپرکرومیا را در دو گروه درمانی تربینافین هیدروکلرايد ۱ درصد میکونازول ۲ درصد نشان می دهد. در شروع درمان، هایپرکرومیا در ۱۶ نفر از بیماران گروه درمانی تربینافین هیدروکلرايد 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 هیدروکلرايد و در ۱۰ نفر (۷۷ درصد) بیماران گروه میکونازول ۲درصد ناپدید گشت که تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

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

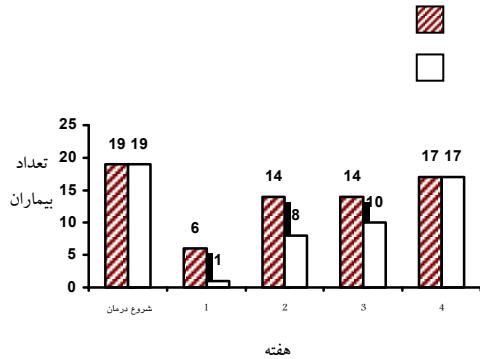
در پایان دوره درمانی از بیماران خواسته شد که برای پیگیری و تعیین میزان عود بیماری در فواصل زمانی مختلف، همکاری نمایند و در صورت بروز مجدد علائم مراجعه نمایند. همه اثرات جانبی احتمالی موضعی یا سیستمیک توسط پزشک یا خود بیمار گزارش و مورد ارزیابی قرار گرفت.

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.

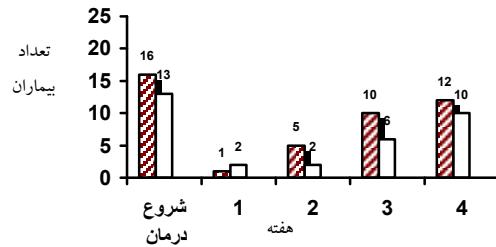
یافته‌ها

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 $t = -0.082$ و از نظر جنس $t = 2.09$).

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 پیتیازیس ورسیکالر در گروه درمانی تربینافین هیدروکلرايد 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 هیدروکلرايد ۸۵ درصد بود، در حالی که در گروه درمانی میکونازول ۸۰ درصد بوده است. مقایسه شدت علایم بالینی در دو گروه درمانی در طی ۴ هفته توسط



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



نمودار شماره ۲: الگوی منفی شدن هایپر کرومیا در دو گروه درمانی
کرم ترینافین ۱درصد و کرم میکونازول ۲درصد

خارجش در مقایسه با سایر علامت‌های بالینی از فراوانی بسیار کمی برخوردار بوده است. این علامت در هفته دوم در ۱۰۰ درصد گروه ترینافین 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 ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد و کرم میکونازول ۲ درصد نشان می‌دهد. در هفته دوم در گروه درمانی ترینافین ۱ درصد، درصد منفی شدن آزمایش مستقیم میکروسکوپی ۵۵ درصد (۱/۴ برابر) و در گروه درمانی میکونازول ۴۰ درصد بوده است. و لیکن این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در پایان هفته چهارم این میزان در گروه درمانی ترینافین، 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 ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد میکونازول ۲ درصد نشان می‌دهد. پوسته ریزی، معمولی ترین 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 ($\chi^2 = ۳/۳۸$, $p = ۰/۳۳$). البته در هفته اول در ۶ نفر از ۱۹ نفر (۳۱/۶ درصد) در گروه درمانی ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد و فقط ۱ نفر از ۱۹ نفر (۰/۵۲) علامت پوسته ریزی محو شد که این میزان برای هفته دوم در گروه درمانی ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد (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 ترینافین هیدروکلراید ۱ درصد نسبت به میکونازول ۲ درصد مشاهده شده است.

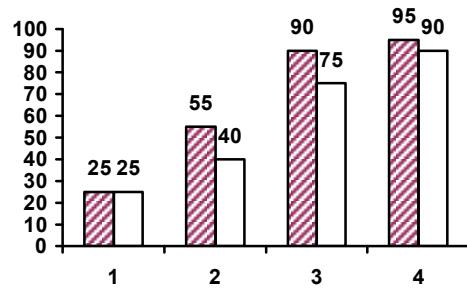


دسته‌ای جدید از داروهای ضد قارچی و دارای اثرات درمانی بیشتر و سریع‌تر و تحمل پذیری مناسب نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد. مطالعه حاضر، کرم موضعی‌وارد بازار شده است. تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد (لامیزیل) که توسط هلال احمر جمهوری اسلامی وارد و توزیع می‌گردد را با کرم میکونازول ۲ درصد تولید داخلی در بیماران مبتلا به پیتربیازیس و رسیکالر 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 مقایسه‌ای اعمال گردید.

منفی شدن یافته‌های میکروسکوپی و علائم بالینی با هم، شواهد محکمی از درمان واقعی بیماری پیتربیازیس و رسیکالر می‌باشد. انجام آزمایش کشت به نظر ضروری نمی‌رسد و ملاک بهبودی نمی‌باشد^(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 علایم بالینی (هاپرکرومیا و پوسته ریزی) وجود قارچ در آزمایش مستقیم در پایان هفته چهارم می‌تواند بر عدم اثر قارچ کشی ۱۰۰ درصد داروی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد صحه بگذارد.



نمودار شماره ۱: 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 هفته‌ای درمان در دو گروه ۱۴ تایی کرم تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و میکونازول ۲ درصد بررسی شد، و در یک بیمار از ۱۴ بیمار (۷/۱۴ درصد) در گروه درمانی تربینافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۶ بیمار از ۱۴ بیمار (۴/۸ 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 مالاسزیا فورفور نسبت به داروهای آلیلامین (تریبنافین هیدروکلراید و بوتنامین odds Van-Gervan) نشان داده است. در صدو (۱۹۹۵) در مقایسه کرم‌های کتوکونازول ۲ درصد و میکونازول ۲ درصد بر روی مالاسزیا فورفور اثربخشی کتوکونازول را بسیار بیشتر از میکونازول گزارش نمودند.^(۷)

در این بررسی در یک بیمار در گروه درمانی تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد و یک بیمار در گروه درمانی میکونازول ۲ درصد، اثرات جانبی شدید (خارش، قرمزی و حساسیت) مشاهده گردید. به طور کلی از نظر تحمل پذیری بین دو گروه درمانی، تفاوتی مشاهده نشد. در حالی که Faregeman و همکاران (۱۹۹۶) هیچ نوع اثر جانبی با به کارگیری کرم موضعی تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد در بیماران مبتلا به پیتریازیس و رسیکالر مشاهده نکردند.^(۸) در این بررسی بر تحمل پذیری و اثر قارچ کشی دارو تأکید شد. Hay (۲۰۰۱) در کتابی به نام لامیزیل طی مرور مقالات مختلف تفاوت معنی داری در تحمل پذیری کرم آلیلامین بر روی قارچ مالاسزیا فورفور نسبت به داروهای آزولی را گزارش نموده است.^(۹)

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 تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد را گزارش نمودند.^(۹)

McCellan و همکاران (۱۹۹۹) تحمل پذیری مناسب کرم تریبنافین 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 قارچ شناسی را نشان دادند.^(۱۰) پیشرفت میزان بهبودی قارچ شناسی پس از قطع درمان، واپسی به

در بررسی میزان عود، اختلاف آماری کاملاً معنی داری در گروه درمانی مشاهده گردید. این نتایج می‌تواند ثابت کند که کرم تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد اثر قارچ کشی بیشتری نسبت به کرم میکونازول ۲ درصد دارد.

Aste و همکاران (۱۹۹۱) با روشن کارآزمایی کترول شده اتفاقی یک سوکور (single blind randomized) اثر کرم تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد را بر روی پیتریازیس و رسیکالر بررسی کردند.^(۱۱) در پایان هفته چهارم، ۱۰۰ درصد بیماران گروه درمانی تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد و ۹۸ درصد بیماران گروه درمانی بیفونازول ۱ درصد هم از نظر بالینی و هم از نظر قارچ شناسی، بهبودی نشان دادند. آن‌ها اثر قارچ کشی بیشتر کرم تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد را نسبت به داروی آزولی بیفونازول به اثبات رساندند.

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

Nimura و همکاران (۲۰۰۱) اثر رضایت‌بخشی از عملکرد داروهای آلیلامین به خصوص تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد بر روی پیتریازیس و رسیکالر به دست نیاورند.^(۱۲) نتایج، حاکی از اثر بسیار ضعیف تریبنافین هیدروکلراید ۱ درصد بر روی مالاسزیا فورفور بود؛ در حالی که کتوکونازول فعالیت ضد قارچی

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

سپاسگزاری
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 قارچ کشی و اثرات باقی مانده در بافت می‌باشد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اثر قارچ کشی تربیت‌نافین هیدروکلرايد و مایکونازول، صدرصد نمی‌باشد و به طور جزیی، کفایت بیشتری را نسبت به آزول‌ها دارد. البته این دارو فقط با نسخه پزشک و با قیمت بیشتر در دسترس می‌باشد. در بررسی حاضر، تربیت‌نافین 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 مقررون

فهرست منابع

1. زینی فریده، مهدی سیدعلی، امامی مسعود. *قارچ شناسی پزشکی جامع*. چاپ اول. انتشارات دانشگاه تهران، سال ۱۳۷۷ ص ۶۴-۹.
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 Technology* 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 ketoconazole. Variconazole itraconazole and
- terbinafine. *Br J Dermatol* 2000; 142(4): 758-65.
7. Van-Gerven F, Odds FC. The antimalssezina 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.
8. Faregeman 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.