

مقایسه دوز واحد فلوکونازول خوراکی در برابر کرم کلوتریمازول موضعی در بیماران مبتلا به پیتریازیس و رسیکالر

دکتر محمد دهقان^۱، دکتر نگین اکبری^۲، دکتر نازیلا البرزی^۳، دکتر لیلی نجفی^۴

^۱متخصص پوست و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان ^۲پزشک عمومی ^۳استادیار قلب دانشگاه علوم پزشکی گرگان

^۴نویسنده مسئول: پزشک عمومی، کارشناس پژوهشی مرکز حمایت از توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

E-mail: l.najafi@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: هر چند روشهای درمانی متعددی برای بیماری پیتریازیس و رسیکالر وجود دارد ولی اطلاعات کافی در مورد استفاده از روش های جدید درمان موضعی و سیستمیک ناکافی است. در این مطالعه، اثر کلوتریمازول موضعی در برابر فلوکونازول سیستمیک در درمان بیماری پیتریازیس و رسیکالر مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور (double-blind randomized clinical trial) بود که در کلینیک پوست بیمارستان ۵ آذر گرگان از اردیبهشت ۱۳۸۵ تا خرداد ۱۳۸۶ انجام گرفت. ۱۲۰ بیمار به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: در گروه اول، بیماران تحت درمان با دوز واحد کپسول فلوکونازول (۴۰۰mg) و دارونمای کرم کلوتریمازول قرار گرفتند. در گروه دوم بیماران با کرم کلوتریمازول (دو بار در روز) و دارونمای کپسول فلوکونازول درمان شدند. دوره درمان ۲ هفته در نظر گرفته شد. بیماران ۲، ۴ و ۱۲ هفته بعد از درمان از نظر پاسخ بالینی ارزیابی شدند.

یافته ها: در گروه یک ۵۰ و در گروه دوم ۵۵ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که بعد از ۲ هفته، میزان پاسخ بالینی در گروه دوم ۴۹/۱٪ در مقایسه با گروه اول ۳۰٪ بیشتر بود ($p=0/16$). بعد از ۴ هفته، ۴۱ بیمار (۸۱/۲٪) از گروه اول و ۵۲ مورد (۹۴/۹٪) از گروه دوم به طور کامل عاری از ضایعات بودند ($p=0/044$). عود در گروه اول ۶٪ و در گروه دوم ۱۸/۲٪ بود. هیچ عارضه جانبی در ۲ گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: در این مطالعه، پاسخ بالینی هفته چهارم در گروه کلوتریمازول بیشتر از فلوکونازول بود. عود در هفته ۱۲ بعد از درمان با فلوکونازول خوراکی کمتر از کرم کلوتریمازول مشاهده شد.

کلمات کلیدی: فلوکونازول، کلوتریمازول، پیتریازیس و رسیکالر

دریافت: ۸۷/۱/۳۱ پذیرش: ۸۷/۸/۱۶

مقدمه

پیتریازیس و رسیکالر یک بیماری پوستی مزمن است که توسط مخمر مالاسزیا ایجاد شده و توسط پچ هایی با رنگهای قهوه ای و سفید و اغلب در قسمت فوقانی تنه مشخص می گردد. هر دو جنس به نسبت برابر در معرض خطر هستند ولی تفاوت های زیادی در گروه های سنی مختلف دیده می شود به طوری که

این وضعیت در ابتدای سنین جوانی بویژه در ۲۰ سالگی

و در مناطق تروپیکال حداکثر است [۱].

این بیماری، عود کننده است چون مالاسزیا فلور نرمال پوست است. در مطالعات مختلف، درمان با فلوکونازول خوراکی (دوز واحد ۴۰۰mg) و کرم کلوتریمازول موضعی برای ۲-۳ هفته در ضایعات پیتریازیس و رسیکالر مؤثر بوده است [۵-۲].

هدف اصلی این مطالعه مقایسه اثر درمانی دوز واحد فلوکونازول با کرم کلوتریمازول موضعی در درمان بیماران تینه آ و رسیکالر است. همچنین در این مطالعه، پاسخ بالینی، عود و عوارض هر یک از روشهای درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور^۱ بود. قبل از انجام آن از بیماران رضایت نامه کتبی جهت شروع درمان تهیه کرده و تعهد نمودیم که مشخصات فردی آنها محرمانه بماند. گروه تحقیقاتی از دانشگاه علوم پزشکی گلستان این مطالعه را طراحی نمودند. ۱۲۰ بیمار با ضایعات هیپرپیگمانته پوستی پیتیریاژیس و رسیکالر (که تشخیص بالینی و اسمیر هر ضایعه از نظر مالاسزیا فور فور مثبت بودند) وارد مطالعه شدند. ۱۵ بیمار در آنالیز نهایی به دلیل عدم تکمیل مطالعه، از مطالعه خارج شدند.

همچنین مقرر شد بیمارانی که عوارض جدی ناشی از دارو پیدا می کنند از مطالعه خارج شوند. در این مطالعه، اثر درمانی کپسول فلوکونازول و کرم کلوتریمازول مورد ارزیابی قرار گرفت. روش ارزیابی بدین گونه بوده است که سطح درگیری یا تعداد ضایعات به دقت در شروع درمان و در هفته های ۲، ۴ و ۱۲ توسط متخصص پوست ثبت گردیده و با هم مقایسه می شدند. همه بیماران به ۲ گروه به طور تصادفی تقسیم شدند (بلوکهای ۴ تایی A و B) در یک گروه ۵۰ بیمار تحت درمان با دوز واحد کپسول فلوکونازول (۴۰۰ mg) و دارونمای کرم کلوتریمازول (کرم پایه) ۲ بار در روز برای ۲ هفته و در گروه دوم ۵۵ بیمار با کرم کلوتریمازول ۱٪ روزی ۲ بار تا ۲ هفته و دوز واحد دارونمای کپسول (کپسول پر شده با شکر) قرار گرفتند. بیماران و پزشک نسبت به نوع دارو ناآگاه بودند.

بیماران در هفته ی دوم، چهارم و دوازدهم بعد از درمان مجدداً ارزیابی شدند. تعداد و وسعت ضایعات و

عوارض دارویی (شامل خارش، اریتم پوست، تبوع، استفراغ) در هر ویزیت گزارش شد. همچنین در هفته دوم و دوازدهم اسمیر از ضایعات تهیه شد. در این مطالعه پاسخ بالینی در هفته ی چهارم به عنوان معیار بهبودی قرار گرفت. بهبودی ضایعات کمتر از ۵۰٪ به عنوان عدم پاسخ بالینی، ۵۰ تا ۹۵ درصد پاسخ ناکامل و بالای ۹۵٪ به عنوان پاسخ کامل بالینی تعیین شد. بیماران در هفته ی دوازدهم بعد از درمان از نظر عودبررسی شدند. آنالیز داده ها توسط نرم افزار spss13 و آزمونهای T-test و chi-square انجام شد.

یافته ها

از بین ۱۲۰ بیمار، ۱۰۵ نفر مطالعه را کامل کردند و نتایج حاصل از درمان آنها گزارش شد. از این تعداد ۶۴ نفر زن و ۴۱ نفر مرد بودند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع سنی و جنسی بیماران در دو گروه درمانی

متغیرها	گروه	
	گروه اول (فلوکونازول)	گروه دوم (کلوتریمازول)
میانگین سنی $\pm$ انحراف معیار	۲۴/۹ $\pm$ ۵/۱	۲۴/۱ $\pm$ ۵/۹
زن	۳۰ (٪۶۰)	۳۴ (٪۶۱/۸)
مرد	۲۰ (٪۴۰)	۲۱ (٪۳۸/۲)

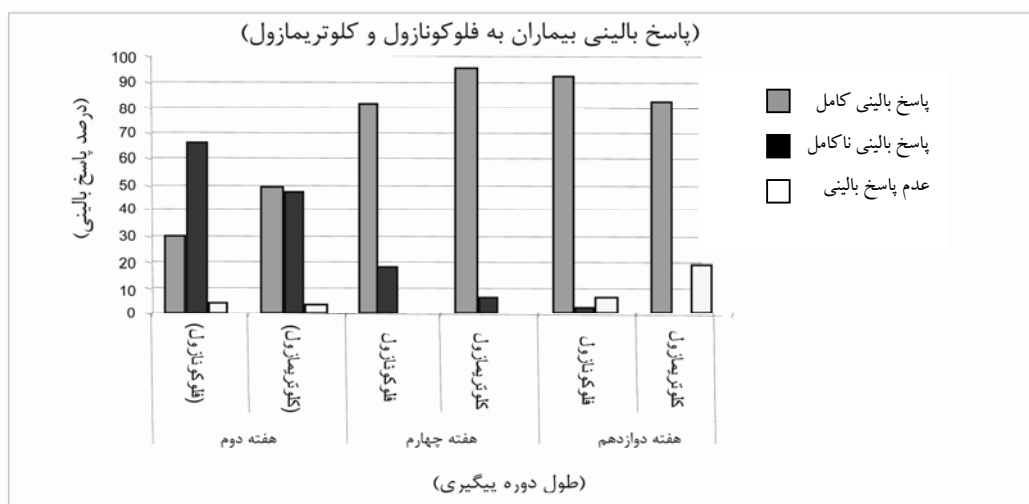
پاسخ بالینی در هفته ی دوم بعد از درمان در گروهی که فلوکو نازول خوراکی دریافت کردند در ۱۵ مورد (٪۳۰) به صورت کامل و ۲۳ مورد (٪۶۶) به صورت ناقص بود. پاسخ به درمان در دو مورد (٪۴) دیده نشد. در حالی که در گروه درمان شده با کرم کلوتریمازول موضعی در ۲۷ مورد (٪۴۹/۱)، ۲۶ مورد (٪۴۷/۳) و در دو مورد (٪۳/۶) به ترتیب پاسخ کامل، پاسخ ناقص و عدم پاسخ به درمان وجود داشت. در هفته ی چهارم در گروه اول ۴۱ مورد (٪۸۱/۲) و ۹ مورد (٪۱۸/۸) به ترتیب پاسخ کامل و ناکامل به درمان نشان دادند این یافته ها در گروه دوم ۵۲ مورد (٪۹۴/۹) به صورت پاسخ کامل و ۳ مورد (٪۵/۱) به صورت پاسخ ناکامل بود ($p=0/044$).

عدم پاسخ به درمان در هفته ی چهارم در هیچ موردی مشاهده نشد. در هفته ی دوازدهم در گروه

¹ Double-Blind Randomized Clinical Trial

اول پاسخ کامل و ناکامل به ترتیب در ۴۶ مورد (۹۲٪) و ۱ مورد (۲٪) دیده شد، عود در هفته ی دوازدهم در ۳ مورد (۶٪) مشاهده شد. این یافته ها در گروه دوم ۴۵ مورد (۸۱/۸٪) به صورت پاسخ کامل و ۱۰ مورد (۲۱/۸٪) به صورت عود بود. پاسخ ناقص در گروه دوم در هفته ی دوازدهم درمان مشاهده نشد ($p=0/77$). هیچ عارضه ی جانبی در دو گروه تحت درمان ایجاد نشد (نمودار ۱).

نمودار ۱. میزان پاسخ بالینی بیماران در دو گروه درمانی مورد مطالعه بر اساس طول دوره پیگیری



درمان بیماران تینه آورسیکالر داشتند [۴].

بالوادی^۳ و همکاران گزارش کردند که اختلاف واضحی بین اثر درمانی کتوکونازول و کلوتریمازول در درمان بیماران پیتریازیس ورسیکالر وجود ندارد [۵].

در مطالعه ی الکورن^۴ و همکاران دوز مشابه محلول تیوکونازول ۱٪ مؤثرتر از محلول کلوتریمازول ۱٪ در درمان بیماران پیتریازیس ورسیکالر بود [۶].

بوقال^۵ و همکاران گزارش کردند که دوز واحد فلوکونازول خوراکی (۴۰۰ میلی گرم) بهترین درمان بیماران تینه آورسیکالر می باشد که در طول ۱۲ ماه پی گیری عودی اتفاق نیفتاده است [۷].

بحث

در این مطالعه پاسخ بالینی در هفته ی دوم در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت، پاسخ بالینی که در هفته ی چهارم به عنوان معیار بهبودی در نظر گرفته شده بود در گروه تحت درمان با کلوتریمازول موضعی در مقایسه با فلوکونازول خوراکی بیشتر و اختلاف از نظر آماری کاملاً معنی دار بود ($p=0/44$). برخی مطالعات نشان داده است که فلوکونازول خوراکی در دوز مشابه دو هفته پس از اتمام درمان مؤثرتر از بقیه تری آزول ها است [۳،۲]. عود در هفته ی دوازدهم بعد از درمان با فلوکونازول کمتر از گروه دیگر بود ($p=0/77$).

¹ Handjani

² Partap

³ Balwada

⁴ Alchorne

⁵ Bhogal

در مطالعه دیگری دوز واحد فلوکونازول خوراکی (۴۰۰ میلی گرم) در درمان بیماران پیتیریازیس و رسیکالر موثر بود [۸].

در یک مطالعه گزارش کردند که عود داروهای سیستمیک کمتر از موضعی است [۹]. در مطالعه حاضر هیچ عارضه جانبی در ۲ گروه دیده نشد. در سایر مطالعات نیز این دارو بدون عارضه بوده است [۸، ۵، ۳، ۲]. در این مطالعه کلوتریمازول موضعی ۱٪ در مقایسه با فلوکونازول خوراکی در درمان بیماران پیتیریازیس و رسیکالر موثرتر بود اما این اختلاف معنی دار نبوده است. کپسول فلوکونازول در بیمارانی که از عودهای مکرر رنج می بردند تأثیر بهتری داشته است اما این اختلاف معنی دار نبود. شاید دلیل این اختلاف این باشد که با مصرف دوز واحد فلوکونازول خوراکی داروی مذکور مدت زمان بیشتری بر روی پوست باقی مانده و بنابراین مدت بیشتری از عود ضایعات جلوگیری می کند. لازم است در آینده مطالعات

بیشتری در مورد عوامل مختلف عود در بیماران انجام گیرد.

محدودیت های مطالعه: عدم همکاری کافی و مناسب بیماران.

نتیجه گیری

در این مطالعه، پاسخ بالینی هفته چهارم در گروه کلوتریمازول بیشتر از فلوکونازول بود. عود در هفته ۱۲ بعد از درمان با فلوکونازول خوراکی کمتر از کرم کلوتریمازول مشاهده شد.

تقدیر و تشکر

از تمامی بیمارانی که در انجام این طرح ما را یاری رساندند و همچنین از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی گلستان سپاسگزاریم.

منابع

- 1- Hay RJ, Moore MK. Mycology. In: Hay RJ & Moore MK. Rook 's Text book of dermatology, 7th ed. Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific publications. 2004; 31.1-31.19.
- 2- Handjani F, Nasser M. Comparison of a single oral dose of fluconazole with ketokonazole in the treatment of tinea versicolor. Iranian J Dermatol. 2003; 24:16-11.
- 3- Partap R, Kaver I, Chakrabarti A, Kumar B. single-close fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. Dermatol. 2004; 208:55-9.
- 4- Farschian M, Yaghoobi R, Samadi K. Fluconazole versus Ketokonazole in the Treatment of tinea versicolor. J Dermatol treat. 2002; 13:73-6.
- 5- Balwada Rp, Jain Vk, D Surabhi. A double-blind comparison of 2% ketoconazole and 1% clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor. IJDVL. 1996; 62:298-300.
- 6- Alchorne MM, Paschoalick RC, Forjaz MH. Comparative study of tioconazole and clotrimazole in the treatment of tinea versicolor. Clin Ther. 1987;9(4):360-7.
- 7- Bhogal CS, Singal A, Baruah MC. Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study. J Dermatol. 2001 Oct;28(10):535-9.
- 8- Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with a single dose of fluconazole. Acta Derm venereal. 1992; 72: 74-75.
- 9- Habif TP, James L, Chapman MSh, Dinulos JGH, Zug KA. Skin Disease Diagnosis and treatment, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005; 528-33.