

مقایسه دوز واحد خوراکی فلوکونازول و کتوکونازول در درمان تینه آ ورسیکالر

دکتر فرهاد هنجنی^۱، دکتر مهسا ناصری^۲

۱- دانشیار، ۲- استادیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

شدند. برای تعیین هر گونه اختلاف معنی دار آماری بین این دو روش درمانی در آزمون دقیق فیشر و chi-square استفاده شده و میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: از نظر بالینی و آزمایشگاهی در گروه اول به ترتیب ۶۰/۶ درصد و ۷۸/۷ درصد و در گروه دوم ۳۳/۳ درصد و ۵۱/۵ درصد بهبودی داشتند ($P < 0/05$). از نظر عوارض جانبی تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: در درمان تینه آ ورسیکالر فلوکونازول به صورت دوز واحد خوراکی بر کتوکونازول ارجحیت دارد.

واژه‌های کلیدی: تینه آ ورسیکالر، فلوکونازول، کتوکونازول

مقدمه: تینه آ ورسیکالر یک عفونت سطحی قارچی ناشی از فلور طبیعی پوست است که از داروهای موضعی و خوراکی در درمان آن استفاده می‌شود.

هدف: بررسی میزان پاسخ بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به تینه آ ورسیکالر نسبت به دوز خوراکی واحد فلوکونازول و کتوکونازول و مقایسه عوارض جانبی این دو دارو.

روش اجرا: این مطالعه یک کار آزمایی بالینی بوده که در آن تعداد ۶۶ بیمار تینه آ ورسیکالر را به روش تصادفی ساده به دو گروه تقسیم کرده و به گروه اول فلوکونازول خوراکی به میزان ۳۰۰ میلی گرم و به گروه دوم کتوکونازول خوراکی به میزان ۴۰۰ میلی گرم در دوز واحد داده شد. پس از ۲ هفته بیماران از نظر بهبودی بالینی و آزمایشگاهی و عوارض جانبی داروها مقایسه

فصلنامه بیماریهای پوست، تابستان ۱۳۸۲؛ ۲۴: ۱۶-۱۱

مقدمه

تینه آ ورسیکالر یک عفونت قارچی سطحی ناشی از پیتروسیپوروم اووال که فلور طبیعی پوست است، می‌باشد. بیماری در تمام دنیا و بویژه مناطق حاره شایع است. شایعترین زمان ابتلا اواخر دهه دوم زندگی و میزان ابتلا در زنان و مردان تقریباً مساوی است. علائم بیماری معمولاً بصورت ماکولهای اریتماتو، هیپوپیگمانته یا قهوه‌ای و دارای پوسته‌های ظریف می‌باشد که اغلب روی گردن و

تنه تظاهر می‌کند. از عوامل مستعدکننده بیماری می‌توان رطوبت و گرمای محیط، تعریق زیاد، سوء تغذیه، سندرم کوشینگ، حاملگی و مصرف قرصهای جلوگیری از بارداری را نام برد (۱،۲).

تشخیص بیماری معمولاً با علائم بالینی است، گرچه می‌توان از لامپ وود و آزمایش KOH از پوسته‌های ضایعه نیز استفاده نمود.

در درمان این بیماری از داروهای موضعی و خوراکی مختلف استفاده می‌شود. از جمله داروهای موضعی می‌توان به دسته آزولها، گروه آلیل آمینها (ترینافین و نفتیفین)،

مؤلف مسئول: دکتر فرهاد هنجنی - شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، گروه پوست. صندوق پستی ۷۱۳۴۵-۱۵۵۸

سلیوم سولفید ۲/۵ درصد، تیوسولفات سدیم ۲۵ درصد به همراه اسید سالیسیلیک ۱ درصد، هیپوسولفیت سدیم ۲۰ درصد، پروپیلن گلیکول ۵۰ درصد در آب و Ciclopiroxolamine اشاره کرد (۴-۱). در درمان این بیماری از داروهای خوراکی دسته آزولها نظیر کتوکونازول، فلوکونازول و ایتراکونازول نیز در رژیمهای مختلف درمانی چه به صورت دوز واحد و چه دوز روزانه یا هفتگی استفاده شده است. در این مطالعه با توجه به میزان عود بالای تینه آ و رسیکالر بویژه با داروهای موضعی و مشکلات استفاده از این داروها در سطح وسیع بدن و نیز با توجه به در دسترس بودن داروهای خوراکی مؤثر، کم خطر و نسبتاً ارزان در درمان این بیماری، از کتوکونازول و فلوکونازول بصورت دوز واحد استفاده شده تا میزان تأثیر و عوارض جانبی این دو دارو مشخص و داروی خوراکی ارجح در درمان تینه آ و رسیکالر مشخص شود.

روش اجرا

در این کار آزمایی بالینی باز که از مهرماه ۱۳۷۸ تا مهرماه ۱۳۸۰ انجام پذیرفت، در مجموع ۶۶ بیمار تینه آ و رسیکالر مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان شهید دکتر فقیهی شیراز انتخاب شدند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی ضایعات و تأیید آن با آزمایش KOH از پوسته های ضایعه انجام گرفت. آزمایشات کبدی در کلیه بیماران پیش از ورود به مطالعه انجام شد. بیمارانی که سابقه بیماریهای کبدی، قلبی، کلیوی و سایر بیماریهای مهم داخلی داشتند، کسانی که در آزمایشات کبدی آنها یافته غیرطبیعی وجود داشت و خانم های حامله و شیرده از مطالعه حذف شدند. ضمناً بیمارانی که در ۱ ماه گذشته هر نوع درمان موضعی و خوراکی برای این بیماری دریافت کرده بودند نیز از مطالعه حذف گردیدند. پس از کسب رضایت از بیمار جهت شرکت در مطالعه، تمام اطلاعات جمع آوری شده اعم از سن، جنس، طول مدت بیماری، درمانهای قبلی و نتایج آزمایشات در پرسشنامه مخصوص هر فرد ثبت و

بیماران به ترتیب مراجعه، بطور تصادفی و به صورت یک در میان (تناوبی)، به دو گروه درمانی تقسیم شدند. گروه اول با ۳۳ بیمار فلوکونازول را به میزان ۳۰۰ میلی گرم به صورت خوراکی (سه کپسول ۱۰۰ میلی گرمی) در دوز واحد و گروه دوم با ۳۳ بیمار کتوکونازول را به میزان ۴۰۰ میلی گرم (دو عدد قرص ۲۰۰ میلی گرمی) بصورت خوراکی در دوز واحد دریافت کردند. بیماران ۲ هفته پس از مصرف دارو مجدداً از نظر علائم بالینی و آزمونه های آزمایشگاهی بررسی شدند. در بررسی بالینی برطرف شدن پوسته های ضایعه، از بین رفتن تغییر رنگ و در صورت وجود علامت خارش، بهبودی آن در نظر گرفته شد. بیمارانی که علائم در آنها به صورت نسبی یا کامل برطرف شده بود در دسته بهبودی بالینی و کسانی که ضایعات آنها هیچ تغییری نداشت، در دسته عدم پاسخ درمانی قرار گرفتند. از نظر آزمایش KOH، آزمایش مزبور در کلیه بیماران از محل ضایعات ثبت شده قبل از درمان گرفته شد و بر حسب منفی شدن آن، بیماران به دو دسته بهبودی یا عدم بهبودی آزمایشگاهی تقسیم شدند. ضمناً از بیماران خواسته شد که هر نوع عوارض جانبی دارو را گزارش کنند. در مراجعه بعدی (۲ هفته پس از درمان) نیز آزمایشات کبدی انجام و با آزمایش پایه کار کبد بیمار مقایسه شد. برای تعیین هر گونه اختلاف معنی دار آماری بین این دو روش درمانی از آزمون دقیق فشر و chi-square استفاده شده و میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از ۳۳ نفر بیمار گروه اول (درمان با فلوکونازول) ۲۰ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند و در محدوده سنی ۵۸-۲۰ سال قرار داشتند. در گروه دوم (درمان با کتوکونازول) ۱۸ نفر مرد و ۱۵ نفر زن بودند و در محدوده سنی ۴۹-۲۰ سال قرار داشتند. در گروه اول ۲۵ نفر و در گروه دوم ۲۷ نفر قبلاً برای این بیماری درمانهای موضعی دریافت کرده بودند.

جدول شماره ۱ مشخصات بیماران دو گروه را نشان می‌دهد.

در جدول شماره ۲ میزان بهبودی بالینی و آزمایشگاهی (منفی شدن آزمایش KOH) در دو گروه برحسب جنس بیماران نشان داده شده است. از نظر میزان بهبودی بالینی تفاوت بین گروه اول و دوم معنی‌دار بود ($P < 0.05$). اما در هر گروه از نظر مقایسه میزان بهبودی بالینی بین زنان و مردان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$). در خصوص مقایسه بهبودی آزمایشگاهی بین دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده گردید ($P < 0.05$), اما از نظر مقایسه میزان بهبودی آزمایشگاهی هر گروه برحسب جنس تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P > 0.05$). از نظر عوارض جانبی نیز در گروه اول دو نفر از تهوع

مختصر و یک نفر از سر درد پس از مصرف فلوکونازول شکایت داشتند. در گروه دوم نیز دو نفر از بیماران از تهوع خفیف پس از مصرف کتوکونازول شکایت داشتند. مقایسه عوارض جانبی بالینی تفاوت معنی‌داری را در دو گروه نشان نداد ($P > 0.05$). ضمناً از نظر آزمونهای کبدی در گروه اول هیچکدام از بیماران افزایش آنزیمهای کبدی را به سطح بیشتر از حالت طبیعی نشان ندادند، اما در گروه دوم در دو بیمار آنزیمهای ترانس آمیناز کبدی (AST و ALT) پس از ۲ هفته به بالاتر از حداکثر طبیعی رسیده بود. این دو بیمار دو هفته بعد مجدداً از نظر آزمایشهای کبدی بررسی شدند و آنزیمها به میزان پیش از درمان بازگشت کرد. از نظر آماری، تفاوت بین عوارض کبدی در دو گروه معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران تینه آ وریکالر از نظر جنس، محل ضایعات و گروه درمانی

مشخصات بیماران		گروه اول (درمان با فلوکونازول)	گروه دوم (درمان با کتوکونازول)	کل بیماران
تعداد		۳۳ نفر	۳۳ نفر	۶۶ نفر
جنس	مرد	۲۰ (۶۰/۶ درصد)	۱۸ (۵۴/۵ درصد)	۳۸ (۵۷/۵ درصد)
	زن	۱۳ (۳۹/۴ درصد)	۱۵ (۴۵/۵ درصد)	۲۸ (۴۲/۵ درصد)
محل ضایعات	تینه	۲۷ (۸۱/۸ درصد)	۲۶ (۷۸/۷ درصد)	۵۳ (۸۰/۳ درصد)
	تینه و گردن	۶ (۱۸/۲ درصد)	۷ (۲۱/۳ درصد)	۱۳ (۱۹/۷ درصد)

جدول شماره ۲- میزان بهبودی بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه مورد مطالعه بر حسب جنس

گروهها		گروه اول (درمان با فلوکونازول)	گروه دوم (درمان با کتوکونازول)
بهبودی بالینی	کل گروه	۲۰ نفر (۶۰/۶ درصد)	۱۱ نفر (۳۳/۳ درصد)
	مردان	۱۲ نفر (۶۰ درصد)	۶ نفر (۳۳/۳ درصد)
	زنان	۸ نفر (۶۱/۵ درصد)	۵ نفر (۳۳/۳ درصد)
بهبودی آزمایشگاهی	کل گروه	۲۶ نفر (۷۸/۷ درصد)	۱۷ نفر (۵۱/۵ درصد)
	مردان	۱۶ نفر (۸۰ درصد)	۱۰ نفر (۵۵/۵ درصد)
	زنان	۱۰ نفر (۷۶/۴ درصد)	۷ نفر (۴۶/۶ درصد)

در درمان تینه آ ورسیکالر از داروهای موضعی و خوراکی مختلف استفاده می شود. اغلب درمان های موضعی میزان عود حدود ۸۰-۶۰ درصد دارند (۲،۳)، علاوه بر اینکه احتمال درگیری سطح وسیعی از بدن در بیماری تینه آ ورسیکالر وجود دارد و استفاده از داروهای موضعی بطور مکرر در سطوح وسیع برای بیمار مشکل است. از داروهای خوراکی دسته آزولها نیز در این بیماری استفاده شده است. کتوکونازول اولین آزول خوراکی است که در بیماریهای قارچی استفاده می شود. جذب این دارو بستگی به PH اسیدی معده دارد و با مصرف غذا ممکن است جذب آن کاهش یابد. متابولیسم دارو عمدتاً در کبد و راه اصلی دفع آن از طریق کبد و صفرا است. عوارض جانبی کتوکونازول اکثراً خفیف و موقتی هستند و شایعترین آنها شامل تهوع، استفراغ و بی اشتها می باشد که وابسته به دوز داروی مصرفی می باشد. سایر عوارض جانبی شامل سردرد، سرگیجه، بثورات پوستی از جمله کهیر، خارش، خشکی پوست و مخاط (در دوزهای بالا) و به ندرت ریزش مو می باشد. عوارض کبدی جدی ترین عارضه کتوکونازول است. افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی، شایع و در حدود ۱۰ درصد از افراد تحت درمان دیده می شود که با قطع درمان و حتی اغلب در صورت ادامه درمان نیز آنزیم ها به مقادیر طبیعی باز می گردند. آسیب جدی کبد عارضه نادری است که در ۱ مورد از هر ۱۵-۱۰ هزار نفر دیده می شود، اما در مطالعات انجام شده در بیماران تینه آ ورسیکالر این احتمال برابر یک مورد در هر پانصد هزار تا یک میلیون نفر است. عوارض هورمونی دارو شامل ژنیکوماستی، الیگواسپرمی و ناتوانی جنسی در مردهاست که معمولاً در دوزهای بالای ۸۰۰ میلی گرم در روز رخ می دهد (۷-۵).

در درمان تینه آ ورسیکالر کتوکونازول با روش های متفاوتی استفاده شده که شایعترین آن مصرف ۲۰۰ میلی گرم دارو روزانه بمدت ۱۰ روز می باشد. در یک

مطالعه در فیلیپین که روی ۱۲۰ بیمار انجام شده است، بیماران به دو گروه تقسیم شده و در یک گروه کتوکونازول بصورت دوز واحد ۴۰۰ میلی گرمی و در گروه دیگر بصورت ۲۰۰ میلی گرم روزانه بمدت ۱۰ روز استفاده شد (۸). یک ماه پس از درمان در گروه اول ۴۲ درصد و در گروه دوم ۵۱ درصد بیماران آزمایش قارچ منفی داشته اند که تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نمی دهد. بر این اساس شاید استفاده از دوز واحد کتوکونازول منطقی تر از مصرف دارو به مدت چند روز باشد، چرا که در مصرف دارو بصورت دوز واحد تحمل بیماران بهتر است.

فلوکونازول نیز از جمله داروهای خوراکی دسته تریازولهاست که جذب آن ارتباطی به PH اسیدی معده ندارد. در افراد سالم دفع دارو عمدتاً از طریق کلیه صورت می گیرد. عوارض جانبی دارو شامل سردرد، تهوع، دردهای شکمی، اسهال، سوء هاضمه، سرگیجه، آنژیوادم و آنافیلاکسی در موارد نادر می باشد. البته معمولاً عوارض دارو خفیف بوده و نیازی به قطع دارو نیست. در برخی مطالعات انجام شده، افزایش معنی داری در متوسط میزان آنزیم AST دیده شده که بیشتر در بیمارانی بوده که مبتلا به ایدز یا بدخیمی بوده و یا همزمان از داروهای هپاتوتوکسیک استفاده می کرده اند (۷). فلوکونازول در موارد نادری ایجاد مسمومیت شدید کبدی می کند که عمدتاً در افرادی که بیماری های زمینه ای مذکور را دارند، دیده می شود. مسمومیت کبدی در فلوکونازول ارتباط واضحی با دوز، مدت مصرف، سن و جنس بیمار ندارد (۷).

فلوکونازول در تینه آ ورسیکالر به روشهای متفاوتی استفاده شده که عبارتند از: دوز واحد ۳۰۰ یا ۴۰۰ میلی گرمی که بر حسب نیاز ممکن است ۲ هفته بعد تکرار شود، دوز هفتگی ۱۵۰ یا ۲۰۰ میلی گرم به مدت ۴ هفته و دوز روزانه ۵۰ میلی گرم (۹،۲). در یک مطالعه بیماران تینه آ ورسیکالر شدید با دوز واحد ۴۰۰ میلی گرمی فلوکونازول درمان شده اند که پس از ۳ هفته ۷۴ درصد بهبودی

داشته‌اند (۲). در یک مطالعه دیگر در مصر بیماران به سه گروه تقسیم شده و در گروه اول با فلوکونازول بصورت دوز هفتگی ۱۵۰ میلی گرم بمدت ۴ هفته، گروه دوم با ۳۰۰ میلی گرم هفتگی به مدت ۴ هفته و گروه سوم با دوز واحد ۳۰۰ میلی گرم که در صورت نیاز ۲ هفته بعد تکرار می‌شد، درمان شده‌اند. ۲۸ روز پس از اتمام درمان بیشترین میزان ریشه کنی قارچ در گروه دوم (۹۳ درصد) و کمترین میزان در گروه اول (۷۸ درصد) بوده و میزان بهبودی گروه سوم ۸۷ درصد بوده است، اما تفاوت بین گروه‌های دوم و سوم معنی دار نبوده و نشان می‌دهد که استفاده از دوز واحد فلوکونازول (و در صورت نیاز تکرار آن ۲ هفته بعد) ارجح می‌باشد (۹). در یک مطالعه دیگر در ایران ۱۲۸ بیمار تینه آ ورسیکالر به دو گروه درمانی تقسیم شده و در گروه اول فلوکونازول به صورت ۳۰۰ میلی گرم دوز واحد و تکرار آن ۲ هفته بعد و در گروه دوم کتوکانازول به صورت ۴۰۰ میلی گرم دوز واحد که آنهم ۲ هفته بعد تکرار شده است، استفاده شد. میزان منفی شدن آزمایشات قارچ در گروه اول پس از ۸ و ۱۲ هفته به ترتیب ۹۰ درصد و ۸۲ درصد و در گروه دوم به ترتیب ۸۸ درصد و ۷۸ درصد بوده است. براساس این مطالعه در درمان تینه آ ورسیکالر فلوکونازول با دوز مجموع ۶۰۰ میلی گرم و کتوکانازول با دوز مجموع ۸۰۰ میلی گرم به یک اندازه مؤثر بودند. ضمناً بر اساس این مطالعه پس از ۲ هفته ارتباطی بین بهبودی یافته‌های بالینی بیماری (هیپو یا هیپرپیگمانتاسیون) و منفی شدن آزمایشات قارچی وجود نداشت (۱۰).

در مطالعه حاضر، دوز واحد دو داروی فلوکونازول و کتوکانازول در درمان تینه آ ورسیکالر مقایسه گردید. بر اساس این مطالعه گرچه هر دو دارو در درمان این بیماری

مؤثرند، اما ذکر این نکته ضروری است که چون بیماران تینه آ ورسیکالر تا چند هفته پس از درمان حتی در صورت بهبودی، بقایای تغییر رنگ پوست را خواهند داشت، بنابراین میزان بهبودی بالینی در این بیماران در مورد هر دو دارو از میزان بهبودی آزمایشگاهی بطور محسوسی پائین تر است و در مطالعات مختلف نیز تا چند هفته پس از درمان، بهبودی بالینی را قابل اعتماد ندانسته و بیشتر بر منفی شدن آزمایش قارچ تأکید کرده‌اند (۱۰). در این مطالعه نیز بنظر می‌رسد که داده‌های حاصله از بررسی نتایج آزمایش KOH از پوسته‌های ضایعات جهت مقایسه دو دارو قابل اعتمادتر باشد، گرچه نتایج این مطالعه چه از نظر بالینی و چه آزمایشگاهی نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر دوز واحد فلوکونازول نسبت به کتوکانازول بود. ضمناً مقایسه میزان‌های بهبودی بر حسب جنس در هر گروه تفاوت عمده‌ای را نشان نمی‌دهد. از نظر میزان عوارض جانبی دو دارو چه از نظر علائم بالینی و چه افزایش آنزیم‌های کبدی تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد و در دو نفر بیماری که افزایش آنزیم‌های کبدی بصورت مقطعی وجود داشت، آنزیم‌ها خود به خود به مقادیر طبیعی برگشتند. در مطالعات قبلی نیز هیچ عارضه جدی کبدی حتی در مصرف چند روزه کتوکانازول و فلوکونازول دیده نشده است (۱۱) - (۲۸). اما با این وجود چون در مورد کتوکانازول احتمال بیشتر عارضه کبدی وجود دارد، شاید از این لحاظ نیز استفاده از فلوکونازول در این بیماری پوستی منطقی‌تر باشد. بنابر این با در نظر گرفتن یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد که استفاده از دوز واحد فلوکونازول در درمان تینه آ ورسیکالر بر کتوکانازول ارجحیت دارد.

منابع

- 1-Suneshine PJ, Schwartz RA, Janninger CK. Tinea versicolor. Int J Dermatol 1998; 37: 648-55.

- 2-Lizama ES. Tinea versicolor. Int J Dermatol 1995; 34: 611-17.
- 3-Borelli D, Jacobs P, Nall L. Tinea

- versicolor: Epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 300-05.
- 4-Vermeer BJ, Staats CCG. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in patients with pityriasis versicolor: A placebo controlled study. *Dermatology* 1997; 194: 22-24.
- 5-Reynolds JEF. Martindale, the extra pharmacopoeia. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996: 410-11.
- 6-Wolverton S, Wilkin J. Systemic drugs for skin diseases. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1991: 124-26.
- 7-Riley MR, Kastrup EK. Drug facts and comparisons St. Louis: Wolters Kluwer Co., 2000: 1365-67.
- 8-Fernandez-Nava HD, Laya-Cuadra B, Tianco EAV. Comparison of single dose 400 mg versus 10 day 200 mg daily dose ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1997; 36: 64-66.
- 9-Amer MA. Fluconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1997; 36: 938-46.
- 10-Farshchian M, Yaghoobi R, Samadi K. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 73-76.
- 11-Jabul BM, Sadeque Z, Shahidullah M. Systemic ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1995; 34: 504-05.