

فعالية الفلوكونازول الفموي بجرعة 400 ملغ أسبوعياً في علاج فطار أظافر اليدين

كنة فاروق الشوا*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعدّ فطار الأظافر من المشكلات الجلدية الشائعة نسبياً؛ إذ يشكل أكثر من نصف حالات الأمراض التي تصيب الأظافر. لقد أظهر علاج فطار الأظافر بالفلوكونازول، وبجرعة وحيدة أسبوعياً، نتائج مشجعة بالنظر إلى نسب الشفاء وقلة التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية، وبالتالي مطاوعة أفضل للمريض، إضافة إلى الكلفة المادية الأقل. يهدف البحث إلى دراسة فعالية الفلوكونازول الفموي وتحمله وسلامته بجرعة وحيدة أسبوعياً (400 ملغ) في علاج فطار أظافر اليدين.

مواد البحث وطرقه: شملت العينة ثلاثين مريضةً مشخصة سريريًا بفطار أظافر اليدين والمثبت مخبرياً بإيجابية الفحص المباشر والزرع. إذ قسّمت عشوائياً إلى مجموعتين: الأولى عولجت بالفلوكونازول الفموي بجرعة وحيدة أسبوعياً (400 ملغ) لمدة 12 أسبوع، أما المجموعة الثانية فعولجت بالإيتراكونازول بجرعة يومية (200 ملغ) لمدة 6 أسابيع. في كلتا المجموعتين تمت متابعة المرضى في الأسابيع 4 و 6 و 12 لتقييم التحسن والسؤال عن التأثيرات الجانبية للعلاج، وفي الأسبوع 24 لتقييم النكس. فقد حُسبت قيم معيار شدة فطار الأظافر لدى كل مريضة في كل زيارة، ثم تمت مقارنة الموجودات السريرية والمخبرية لتقييم فعالية العلاج.

النتائج: كان الانخفاض في مجموع الدرجات من التقييم القاعدي عند القبول بالدراسة كبيراً في كل زيارة متابعة في كلتا المجموعتين. ومع ذلك، كان الفرق بين المجموعتين المدروستين ضئيلاً من الناحية الإحصائية. الاستنتاج: الفلوكونازول بجرعة أسبوعية (400مغ) فعال في علاج فطار أظافر اليدين. كلمات المفتاحية: فطار الأظافر، الفلوكونازول، جرعة أسبوعية.

*مدرس - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Efficacy of Oral Fluconazole at A 400 Mg Weekly Dose for the Treatment of Fingernail Onychomycosis

Kinda Farouk ALshawa*

Abstract

Background: Onychomycosis is a relatively common skin problem, accounting for more than half of nail diseases. The treatment of onychomycosis with weekly dose of Fluconazole has shown concussive results in terms of cure rates and the reduction of both side effects and drug interactions and therefore better patient compliance, as well as lower material cost The aim of this study is to evaluate the efficacy, tolerability and safety of oral fluconazole in weekly dosing schedules (400mg) in the treatment of fingernail onychomycosis.

Methods: Thirty femeles patients of potassium hydroxide (KOH) and culture positive fingernail onychomycosis were randomly allocated to two treatment groups receiving either fluconazole 400 mg weekly dose for 12 weeks or itraconazole 200 mg daily dose for 6 weeks. Patients were followed up at 4, 6and 12 weeks during treatment and post-treatment at 24 weeks. In each patient, improvement in a target nail was assessed using a clinical score which is Onychomycosis Severity Index. Mycological, clinical cure rates, clinical effectivity and treatment failure rates were then compared.

Results: The declines in total scores from baseline were significant at each follow-up visit in both the treatment groups. However, the inter-group difference was statistically insignificant.

Conclusion: Fluconazole at a 400 mg weekly dose is effective for the treatment of fingernail onychomycosis

Key words: Onychomycosis, fluconazole, weekly dose.

* Assist Prof, Department of Dermatology and Venerology - Faculty of Medicine – Damascus University.

المقدمة:

الضیائیة، بالإضافة الى التداخلات الدوائیة الواسعة. كما أن مدة العلاج طویلة، ومعدلات الشفاء منخفضة، ونسب النكس عالیة. أما إزالة الظفر المصاب جراحياً فیترافق مع مرضة عالیة جداً من حیث الألم المرافق والتالی للإجراء الجراحی والتأثیر على فعالیات الشخص الیومیة التي قد تمتد لمدّة طویلة تصل الى عدة أشهر، وهي المدّة اللازمة لنمو الظفر.^{4,5,6}

لقد حققت المعالجات الحديثة كالترينافين والإيتراكونازول تقدماً هاماً في علاج فطار الأظافر من حيث معدلات الشفاء العالیة السریریة والمخبریة نظراً لقدرتهما على اختراق الظفر والبقاء فيه لأشهر بعد إيقاف العلاج. كما أن مدة المعالجة قصيرة مقارنة مع العلاجات القديمة وتأثيرات جانبية أقل.⁷

ینتمي الفلوكونازول إلى مجموعة الأدوية الأزولیة، وهي من الأدوية المثبّطة للفظور؛ وذلك عن طریق تثبيط أنزيم C14 a demethylase ومن تمنع تحول اللانوستيرول إلى الأرغوستيرول المكون الرئيسي في غشاء الخلية الفطرية. وهو مضاد فطري ذو طيف واسع يشمل جميع الفطور الجلدية من الشعروية والبويغاء والبشروية بالإضافة إلى الخمائر كالمبيضات البيض.⁸

لقد أكدت العديد من الدراسات فعالية الفلوكونازول في علاج فطار الأظافر؛ إذ يتراكم في الطبقة القرنية للجلد والأشعار والأظافر. كما يتواجد بتركيز علاجي حتى 4-6 شهور من إيقاف العلاج. يضاف إلى ذلك أنه سليم نسبياً مع القليل من التأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية. وتؤمن المعالجة بجرعة أسبوعية مطاوعة أفضل للمريض وتأثيرات جانبية وكلفة مادية أقل.^{9,14}

يعرف فطار الأظافر بأنه خمج فطريّ مزمن يصيب الوحدة الظفريّة مسبباً تخرباً متفرّقاً في الصفيحة الظفريّة. وهو من الأمراض الجلدية الشائعة نسبياً؛ إذ يشكل مايقارب 50% من أمراض الأظافر بشكل عام و 30% من مجمل الأمراض الفطرية. وتكون الإصابة الفطرية في المراحل الأولى غير عرضية والشكاية الوحيدة شكلية مسببة إرجاجاً من الناحية الجمالية، ولكن ومع تقدم الإصابة تصبح الصفيحة الظفريّة حثليّة ومشوهة الشكل مسببة انزعاجاً وألماً عند لبس الأحذية وعند المشي (إذا كانت الإصابة متوضعة في أظافر القدمين) أو ألماً وتحدداً بالحركة عند الكتابة (إذا كانت الإصابة موضعة في أظافر اليدين).¹

إنّ علاج فطار الأظافر ليس ذو نتائج مرضية وذلك بسبب النمو البطيء للظفر، وطبيعة الصفيحة الظفريّة ذات الكيراتين القاسي، التي تمنع الدواء من الوصول إلى سرير الظفر حيث تتوضع الإصابة الفطرية، وذلك عند اللجوء إلى المعالجات الموضعية المضادة للفظور. كما أن البنية الوعائية للظفر تسمح بتركيز الدواء في الأقسام الدانية من سرير الظفر ونسبة قليلة في الأقسام المحيطية القاصية والجانبية من الظفر وذلك عند اللجوء إلى العلاجات الجهازية. يضاف إلى ذلك صعوبة وجود علاجات ذات صفات دوائية حركية وديناميكية بحيث تصل الى تراكيز مناسبة في سرير الظفر.²

بالإضافة إلى لانتشار الواسع للفظور الجلدية في البنية المحيطة (الحمامات المشتركة، والمسابع، والصالات الرياضية) ونسبة النكس العالیة بعد إيقاف العلاج.³ إنّ المعالجات التقليدية القديمة مثل الغريزوفولفين والكيوتوكونازول ذات تأثيرات جانبية هامة كالصداع، والغثيان والطفح الجلدي، والسمية الكبدية، والحساسية

المواد والطرائق:

يتميز هذا المعيار بأنه سهل التطبيق، وقد اعتمد لتقييم شدة الإصابة الفطرية، وهو الاختبار الأكثر حداثة؛ إذ يعتمد على أربعة متغيرات أساسية:

- مساحة المنطقة المصابة.
- وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2 ملم.
- وجود فطروم من الفطور الجلدية dermatophytoma
- قرب الإصابة من مطرق الظفر.

تعطى مساحة المنطقة المصابة وقرب الإصابة من مطرق الظفر علامة من 1 الى 5 حسب الشدة. أما بالنسبة لتشكل الفطروم أو وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2ملم فيضيف 10نقاط؛ إذ تطبق المعادلة الآتية :

العلامة النهائية= العلامة المحددة لمساحة المنطقة المصابة X العلامة المحددة لقرب الإصابة من مطرق الظفر ويضاف إليها 10علامات في حال تشكل الفطروم أو وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2ملم.

وبذلك تتراوح النتائج النهائية بين 0 و تشير الى الشفاء السريري، و 35 الإصابة الأكثر شدة، وهذه بدورها يمكن تقسيمها إلى:

- إصابة خفيفة عندما تتراوح القيم بين 1 و 5.
- إصابة متوسطة عندما تتراوح القيم بين 6 و 15.
- إصابة شديدة عندما تتراوح بين 16 و 35.

قسم المرضى عشوائيًا إلى مجموعتين المجموعة الأولى: عولجت بالفلوكونازول الفموي بجرعة وحيدة أسبوعيًا (400 ملغ) لمدة 12 أسبوع، أما المجموعة الثانية فعولجت بالإيتراكونازول بجرعة يومية (200 ملغ) لمدة 6 أسابيع. في كلتا المجموعتين، تمت الزيارات بصورة شهرية لتقييم التحسن والسؤال عن التأثيرات الجانبية للعلاج. كذلك حُسبت قيم OSI قبل البدء بالعلاج وفي الأسبوع 6 من العلاج (انتهاء فترة العلاج للمجموعة الثانية) في الأسبوع

أجريت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق بدءًا من تاريخ 2018\4\1 حتى تاريخ 2018\10\1، وقد تمت الموافقة عليه من قبل لجنة

أخلاقيات البحوث العلمية في جامعة دمشق. وهي دراسة مقارنة عشوائية غير معماة؛ إذ اختيرت العينة من المرضى المراجعين للعيادات الخارجية الذين تتراوح أعمارهم بين 18

و 65 سنة، والذين لديهم مظاهر سريرية لفطار أظافر اليدين (تغير لوني، نتخن في الصفيحة الظفرية، فرط تقرن في سرير الظفر، تكسر أو تخرب أو انفكك في الصفيحة

الظفرية) وموجودات مخبرية مؤكدة للإصابة الفطرية الظفرية (إيجابية الفحص المجهرى المباشر للعينة وزروع ايجابية على وسط SDA). واستبعدت الحوامل والمرضعات،

المرضى المعالجين بمضادات الفطور الموضعية خلال الشهر السابق لمدة الدخول بالدراسة أو مضادات الفطور الجهازية خلال مدة الثلاثة أشهر السابقة للشروع

بالدراسة، سوابق مرضية لإصابة كبدية أو كلوية والمرضى المثبتين مناعيًا. وقّع المشاركون على الموافقة المستنيرة الخاصة بالبحث كما أخذت قصة مرضية مفصلة حول مدة

الإصابة والعلاجات السابقة المستخدمة والسوابق المرضية (الداء السكري، أدواء وعائية محيطية) وجود إصابات عائلية، قصة رضوض سابقة والمهنة.

تم تقييم شدة الإصابة السريرية بالاعتماد على:

معيار شدة فطار الأظافر Onychomycosis Severity Index (OSI)¹⁵ * :

معيار شدة فطار الأظافر Onychomycosis severity index (OSI) *

12 من العلاج (انتهاء فترة العلاج للمجموعة الأولى) وفي الأسبوع 24 (متابعة نكس الإصابة للمجموعتين). بالإضافة إلى إعادة الفحص المباشر والزرع الفطري للعينات في الأسابيع 6 و12 و24. وقد اعتمدت المعايير الآتية لتقييم فعالية العلاج؛ إذ تعدّ

المعالجة ناجحة عند تحقق كلّ من الشفاء المخبري (أي سلبية الفحص المباشر والزرع للعينات الظفرية في نهاية فترة المعالجة) والشفاء السريري (قيم OSI بين 0-5). في حين المعالجة فاشلة في حال إيجابية الفحص المباشر أو الزرع للعينات الظفرية في نهاية فترة العلاج، عدم وجود

تحسن سريري (حسب قيم OSI) أو ترقى الإصابة (حسب قيم OSI). وتكون المعالجة ناكسة في حال عودة ظهور المظاهر السريرية الموجهة للإصابة الفطرية وتأكيدتها مخبرياً في نهاية الأسبوع 24 (أي بعد 3 أشهر من إيقاف العلاج).

النتائج: بلغت العينة 30 مريضة (15 في كل مجموعة) إذ يبين الجدول (1) الصفات الوصفية للعينة المدروسة من حيث العمر، ومدة الشكاية، والمعالجات السابقة المستخدمة، ونوع الفطر المسبب.

جدول (1): يظهر الصفات الوصفية للعينة المدروسة

المجموعة	المجموعة 1	المجموعة 2	العدد الكلي
كل المشاركات	15	15	30
وسطي العمر بالسنوات	45 (55-18)	49 (61-25)	
مدة المرض بالأشهر	38 -30 (120)	32 (120-6)	
معالجة سابقة بالفطور	4	2	6 (20%)
العامل المسبب Candida albicans	12	13	25 (83,3%)
العامل المسبب Candida krusei	2	1	3 (10%)
العامل المسبب Candida guilliermondi	1	1	2 (6,7%)

العلاج بالنسبة للمجموعة الأولى وفي الأسبوع 24 لكلتا المجموعتين فهي مبينة بالجدول (2) إذ تراوحت القيم الوسطية لمعيار شدة فطار الأظافر قبل البدء بالعلاج بين 9 و 15، وانخفضت بشكل واضح في نهاية مدة الدراسة في كلتا المجموعتين المدروستين؛ إذ تراوحت قيم المشعر بين 0 و 5 (الشكل 1).

شكلت الإناث نسبة 100% في العينة المدروسة كما كان فطر المبيضات البيض Candida albicans هو العامل المسبب في 83,3% من الحالات مقابل 10% من الحالات سببها C.krusei و 6,7% من الحالات سببها C.guilliermondi.

أما بالنسبة لقيم OSI قبل البدء بالعلاج وفي الأسبوع 6 من العلاج بالنسبة للمجموعة الثانية وفي الأسبوع 12 من

الجدول (2): مقارنة قيم OSI قبل البدء بالعلاج و في الأسبوع 12 من العلاج و في الأسبوع 24.

المجموعة 2	المجموعة 1		
13,83	13,64	القيمة الوسطية	قيم OSI قبل البدء بالعلاج
1,08	0,81	الانحراف المعياري	
7,68	7,28	القيمة الوسطية	قيم OSI في الأسبوع 6 بالنسبة للمجموعة 2 و في الأسبوع 12 بالنسبة للمجموعة 1
2,30	2,15	الانحراف المعياري	
1,81	1,82	القيمة الوسطية	قيم OSI في الأسبوع 24
2,86	2,55	الانحراف المعياري	
%86,7 (15/13)	%80 (15/12)		التقييم المخبري



B

A

الشكل (1):

A صورة فوتوغرافية للإصابة الظفرية الفطرية قبل العلاج في مجموعة الجرعة الأسبوعية من الفلوكونازول.

B صورة فوتوغرافية للإصابة الظفرية الفطرية في الأسبوع 12 من العلاج في مجموعة الجرعة الأسبوعية من الفلوكونازول.

كانت المعالجة ناجحة في 80% من الحالات في مجموعة (20%) في المجموعة الأولى و 2 مريضتين (13,3%) الفلوكونازول وفي 86,7% من الحالات في مجموعة الفلوكونازول وبتطبيق اختبار ANOVA لدراسة الفرق بين الطريقتين نجد أن قيمة $P=0,175$ وهي أكبر من 0,05؛ أي أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين المدروستين. كانت المعالجة فاشلة لدى 3 مريضات الهضمي الخفيف (مريضتين في مجموعة الفلوكونازول و

مريضة واحدة في مجموعة الايتراكونازول) ولم تسجل أي تأثيرات جانبية أخرى.

المناقشة: أكدت العديد من الدراسات فعالية الفلوكونازول الجهازية في علاج فطار الأظافر الناجم عن الفطور الجلدية dermatophytes أو الخمائر من جنس المبيضات Candida وذلك نسب الشفاء العالية و معدلات النكس المنخفضة.⁹⁻¹⁴ حيث استخدم بجرعات علاجية مختلفة (150-300-450 مغ) و لكن بجرعة وحيدة أسبوعية لمدة تتراوح بين 6 شهور بالنسبة لإصابة أظافر اليدين و 12 شهراً بالنسبة إصابة أظافر القدمين. وهذا يعود لحرائكه الدوائية والديناميكية؛ حيث يوجد بتركيز علاجية في سرير الظفر حتى بعد مرور 6 شهور على ايقاف العلاج. وهذا يتوافق مع دراستنا حيث كانت المعالجة ناجحة في كلتا المجموعتين المدروستين و من دون فوارق ذات دلالة احصائية. أما بالنسبة للحالات التي فشل فيها العلاج فقد كانت الإصابة الفطرية شديدة تجلت بفرط تقرن شديد في

منطقة سرير الظفر أكثر من 2 ملم والذي يمنع الدواء من الوصول لتركيز فعالة. يضاف الى ذلك أن الفطر المسبب في تلك الحالات هو C.krusei و C.guilliermondi وهي من الخمائر المقاومة على الفلوكونازول.¹³

لم تسجل أي تأثيرات جانبية هامة خلال فترتي الدراسة والمتابعة، في حين شكا بعض المرضى من انزعاج هضمي خفيف. وهذا يتوافق مع أغلب الدراسات التي أكدت التحمل الجيد للفلوكونازول مع قلة كل من التداخلات الدوائية والتأثيرات الجانبية (انزعاج هضمي وإسهال وصداع عند قلة من المرضى) وبالتالي مطاوعة أفضل للمريض خلال مدة العلاج.^{9,13}

الاستنتاج:

الفلوكونازول بجرعة أسبوعية (400مغ) فعال في علاج فطار أظافر اليدين.

المراجع References

1. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15 000 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 244-248.
2. Ameen, M, Lear, J, Madan, V., Mohd Mustapa, M et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. British Journal of Dermatology, 171: 937-958.
3. Verma S, Hefferman MP. Superficial fungal infection. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Pallar AS, Leffell DJ, Editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. New Delhi: McGraw Hill; 2008. p. 1817.
4. Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. Clin Microbiol Rev 1998;11:415-29.
5. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. Expert Opin Investig Drugs 2014;23(1):97-106.
6. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. J Cutan Med Surg 2013;17:201-6.
7. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. Clin Dermatol 2013;31(5):544-54.
8. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. Mycology. 2010;28(2):151-159.
9. Scher RK, Breneman D, Rich P, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind trial of once-weekly fluconazole (150 mg, 300 mg, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. J Am Acad Dermatol. 1998;38:S77-86.

10. Drake L, Babel D, Stewart M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind trial of once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol.* in press.
11. De Doncker P. Pharmacokinetics of oral antifungal agents. *Dermatol Ther.* 1997;3:46–57.
12. De Doncker P, Decroix J, Pierard G E, et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol.* 1996;132:34–41.
13. Brown SJ. Efficacy of fluconazole for the treatment of onychomycosis. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1684–91.
14. Ling MR, Swinyer LJ, Jarratt MT et al. Once-weekly fluconazole (450 mg) for 4, 6, or 9 months of treatment for distal subun- gual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S95–102.
15. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, et al. (2011) A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 147: 1277-1282.

تاريخ ورود البحث: 2018/11/22.

تاريخ قبوله للنشر: 2018/12/03.