مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (28) العدد (1) 2006
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol. (28) No (1) 2006

معالجة فطارات الأظافر بجرعة أسبوعية مفردة من الفلوكونازول 200 ملغ

الدكتور محمد عادل إسماعيل*

(قبل للنشر في 2006/3/7)

□ الملخّص □

شملت هذه الدراسة /45 / مريضاً بفطارات الأظافر، منهم /35/ أنثى و/10/ذكور، تراوحت أعمارهم بين 60 – 18 سنة، وقد تم تثبيت التشخيص سريرياً وبالفحص المجهري المباشر والزرع.

أعطي المرضى جرعة أسبوعية مفردة على شكل كبسولة واحدة من الفلوكونازول 200 ملغ لمدة 3 أشهر في حالة فطارات أظافر الأصابع و 6 أشهر في حالة فطارات أظافر الأباخس.

تم تقييم الحالات عند الزيارة الأولى، و في كل شهر حتى نهاية المعالجة، ثم طلب من المرضى المراجعة بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة.

أظهر التقييم في نهاية المعالجة، عند مرضى فطارات أظافر الأصابع، أن الشفاء قد تحقق عند 73.3% و التحسن عند 23.3% و الفشل عند 3.3% في حين تم استئصال العامل المسبب بالفحص المجهري عند 80% .

و في فطارات أظافر الأباخس ، تحقق الشفاء عند80% و التحسن عند 13.3% و الفشل عند 6.6% و تم استئصال العامل المسبب بالفحص المجهري عند 80% .

و بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة راجع فقط 18 مريضاً (12 مريضاً بفطارات أظافرالأصابع و 6 مرضى بفطارات أظافر الأباخس).

في حالة فطارات أظافر الأصابع، تحقق الشفاء بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة عند 75% و التحسن عند 25% في حين تم استئصال العامل المسبب بالفحص المجهري عند 83% .

أما في فطارات أظافر الأباخس، فقد تحقق الشفاء بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة عند 100% و تم استئصال العامل المسبب بالفحص المجهري عند 100% .

كانت التأثيرات الجانبية خفيفة و عابرة عند /3/ مرضى فقط تضمنت الغثيان و الإسهال و لم تتطلب إيقاف المعالجة.

يظهر من هذه الدراسة أن الفلوكونازول الفموي بجرعة 200 ملغ في الأسبوع و لمدة 6-3 أشهر كان فعالاً جداً، وذا تحمل جيد و مطاوعة ممتازة من قبل المريض في معالجة فطارات الأظافر، كما أن هذه الطريقة تقلل من التأثيرات الجانبية ومن تكلفة المعالجة.

* أستاذ مساعد – قسم الأمراض الجلدية – كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سوريا.

مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (28) العدد (1) 2006
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research - Medical Science Series Vol. (28) No (1) 2006

Fluconazole 200 mg in a Single Weekly Dose in the Treatment of Onychomycoses

Dr. Mohamed Ismail*

(Accepted 7/3/2006)

□ ABSTRACT □

This paper studies forty five outpatients suffering from onychomycosis. They were 10 males and 35 females. Their age ranged between 18-60 years. Diagnosis was confirmed clinically and by microscopy and culture.

Patients received fluconazole 200 mg in a single dose capsule every week over a period of 3 months for fingernail onychomycosis, and 6 months for toenail onychomycosis. Assessment was done at baseline visit and monthly up till the end of the treatment with follow up at the third month after the end of treatment. Assessment at the end of treating patients with fingernail onychomycosis showed that cure was in 73.3% improvement in 23.3%, and failure in 3.3%. Eradication of the causative pathogens was achieved in 80%. In patients with toenail onychomycosis, cure was achieved in 80%, improvement in 13.3%, and failure in 6.6%. Eradication of the causative pathogens was achieved in 80%.

Only 18 patients completed the three months follow up period after the end of treatment (12 patients with fingernail onychomycosis and 6 patients with toenail onychomycosis). In patients with fingernail onychomycosis, cure was achieved in 75%, improvement in 25%, eradication of the causative pathogens was achieved in 83%. In patients with toenail onychomycosis, cure was achieved in 100%, eradication of the causative pathogens was achieved in 100%. Side effects were experienced only by 3 patients. They were mild nausea and diarrhoea and did not necessitate interruption of therapy.

This study shows that oral fluconazole 200 mg /week/ 3-6 months was very effective and associated with high compliance and low side effects in the treatment of onychomycosis.

* **Associate Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة: Introduction

إن إصابة الأظافر بالفطور مرض يبدأ خلسة و يتطور بشكل دائم بحيث يخرب تقريباً كل صفيحة الظفر. ومن المعروف جيداً أن معالجة فطارات الأظافر صعبة بسبب طول مدة المعالجة المحتاجة و إمكانية عودة الإصابة. وينصح عادة بالمعالجة الفموية عندما تمتد الإصابة للداخل حتى طيّة الظفر الخلفية. و غالباً ما نحتاج لمعالجات طويلة الأمد في فطارات أظافر الأباخس بسبب معدل نموها البطيء [1].

الفلوكونازول هو مضاد فطري من مجموعة الآزولات bis-triazole ذو فعالية واسعة الطيف. يمتص بصورة جيدة جداً بعد تناوله عن طريق الفم و توافره الحيوي يتجاوز 90% حتى في حالات وجود طعام بالمعدة أو بعد المعالجة بمضادات الحموضة أو مضاهئات المستقبل H2 .

إن نصف عمر الفلوكونازول بالبلازما 30 ساعة تقريباً. يخضع الفلوكونازول لاستقلاب بسيط و يطرح بصورة رئيسية بدون تغير في البول. يحقق تراكيز عالية جداً في الطبقة القرنية بالإضافة لتركيز عالٍ في البشرة والأدمة. ويتوزع إلى الطبقة القرنية بالعبور المباشر من الأوعية الدموية الشعرية و في العرق كما ينقل أيضاً في الزهم.

لقد أثبتت الدراسات الحركية الدوائية أن الفلوكونازول له خاصية التراكم في الطبقات القرنية و الأظافر وبتراكيز تفوق بكثير الحد الأدنى المثبط لمعظم الفطور الجلدية و الخمائر ، و من هنا جاءت فكرة المعالجة بجرعة أسبوعية مفردة في فطارات الأظافر [2,3/4].

هدف الدراسة و أهميتها: Aim and Importance of the study

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية الفلوكونازول وتقدير مدى تحمله عن طريق الفم بجرعة 200 ملغ مرة واحدة بالأسبوع لمدة 6-3 أشهر في معالجة البالغين المصابين بفطارات الأظافر في الأصابع والأباخس.

المرضى و الطرائق Patients and Methods

تضمنت هذه الدراسة مرضى ذكور وإناث غير حوامل تراوحت أعمارهم بين 60-18 سنة مصابين بفطارات الأظافر. وقد تم الحصول على موافقة شفهية من كل مريض، كما أخذت قصة مرضية كاملة و فحص فيزيائي لكل مريض.

تم التشخيص سريرياً و بالفحص المجهري المباشر وتأكد بالزرع [5]. كل السيدات اللواتي خضعن للدراسة ألزموا باعتماد طريقة موثوقة لمنع الحمل. استبعد من هذه الدراسة الحوامل و المرضعات، مرضى القصور الكلوي أو الكبدي، من كانت إصابة الأظافر عندهم بغير الفطور الجلدية أو بغير المبيضات، المعالجون بمضادات الفطور المجموعية أو الموضعية أو بالصادات آخر 3 أسابيع قبل الانخراط بهذه الدراسة، المرضى الذين لديهم قصة تحسس سابقة على مضادات الفطور الآزولية، و كذلك المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر الكومارينية أو خافضات السكر الفموية [6].

سجلت العلامات السريرية للإصابة في كل زيارة و أخذت عينات من تحت الظفر أو كشاطات من الأظافر لتوثيق الإصابة مخبرياً بالفحص المجهري المباشر.

أعطي المرضى كبسولة من الفلوكونازول 200 ملغ مرة بالأسبوع لمدة 3 أشهر في حالة إصابة أظافر الأصابع و 6 أشهر في حالة إصابة أظافر الأباخس.

وقد تم اختيار جرعة 200 ملغ/الأسبوع لأن الجرعات الأقل (150 ملغ/الأسبوع) كانت ذات جدوى أقل من الجرعات الكبيرة (450 ملغ/الأسبوع) ولكن هذه الأخيرة كانت تترافق مع زيادة تواتر الآثار الجانبية [7]، وذلك في محاولة لتحديد الجرعة الأفضل.

أجري تقييم الاستجابة السريرية و المخبرية كل شهر، و كذلك في الشهر الثالث بعد نهاية المعالجة. استمرت مدة الدراسة 18 شهراً.

و في التقييم ، من الناحية السريرية ، اعتبرنا الشفاء هو غياب كل العلامات السريرية التي كانت موجودة عند نقطة البدء في الأظافر المصابة ، و التحسن هو الاختفاء الجزئي لهذه العلامات ، أما الفشل فهو عدم التغير أو ازدياد العلامات سوءاً بينما النكس هو حالة التحسن التي يعقبها عودة ظهور أو تفاقم علامات الإصابة.

أما في التقييم ، من الناحية المخبرية، فقد اعتبرنا استئصال الفطر عند عدم ظهور فطور ممرضة بالفحص المباشر في زيارتين متتاليتين، و استمرار وجود الفطر عند استمرار كشف الفطر بالفحص المجهري المباشر، والنكس عند عودة ظهور الفطور بعد غيابها في الفحص المجهري المباشر. تم كذلك تسجيل التأثيرات الجانبية والأدوية الأخرى المأخوذة في كل زيارة.

النتائج : Results

أجريت هذه الدراسة على /45 / مريضاً يعانون من فطارات الأظافر، 10 ذكور و 35 أنثى، تراوحت أعمارهم بين 60-18 سنة بينما تراوحت مدة الإصابة بين 3 أشهر إلى 12 سنة ومعظم المرضى كانت مدة إصابتهم أكثر من سنة. كان عدد حالات فطارات أظافر الأصابع 30حالة (66.6%) وفي أظافر الأباخس 15 حالة (33.3%).

الجدول /1/ : يظهر نمط العامل الممرض بالزرع

نوع الفطر المسبب	نوع الفطر	النسبة المئوية
الفطر الشعروي الأحمر	25	55.5%
الفطر الشعروي الذقني	4	8.8%
المبيضات البيض	9	20%
الشعروية الجازة	2	4.4%
الرشاشيات السود	2	4.4%
مختلطة	3	6.6%

تلقى المرضى كبسولة من الفلوكونازول 200 ملغ مرة واحدة في الأسبوع (كل يوم جمعة) لمدة 3 أشهر في حالة فطارات أظافر الأصابع و 6 أشهر في حالة فطارات أظافر الأباخس. تمت مراقبة الاستجابة السريرية والمخبرية في نهاية المعالجة وكذلك بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة.

الجدول /2 / : يبين الاستجابة العلاجية في نهاية فترة المعالجة.

الأظافر	عدد الحالات	الاستجابة السريرية			الاستجابة المخبرية	
		شفاء	تحسن	فشل	استئصال الفطر	استمرار وجوده
في الأصابع	30	22 (73.3%)	7 (23.3%)	1 (3.3%)	24 (80%)	6 (20%)
في الأباخس*	15	12 (80%)	2 (13.3%)	1 (6.6%)	12 (80%)	3 (20%)

* 4 مرضى كانت عندهم إصابة مشتركة في أصابع اليدين والقدمين .

بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة راجع فقط 18مريضاً ، /12/ منهم مصابون بفطارات أظافر الأصابع و / 6/ بفطارات أظافر الأباخس.

الجدول /3 / : يبين الاستجابة العلاجية بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة.

الأظافر	عدد الحالات	الاستجابة السريرية			الاستجابة المخبرية	
		شفاء	تحسن	فشل	استئصال الفطر	استمرار وجوده
في الأصابع	12	9 (75%)	3 (25%)	_	10 (83.3%)	2 (16.6%)
في الأباخس	6	6 (100%)	_	_	6 (100%)	_

من الجدول 2 يظهر أن النجاح السريري عند المصابين بفطارات أظافر الأصابع كان عند /29 / مريضاً (96.6%) حيث شفي/22/ مريضاً (73.3%) و تحسن / 7 / مرضى (23.3%) في حين فشلت هذه المعالجة عند مريض واحد (3.3%). و من بين المرضى ال 15 المصابين بفطارات أظافر الأباخس فقد تحقق نجاحاً سريرياً عند 14 مريضاً (93.3%) حيث شفي 12 مريضاً (80%) و تحسن مريضان (13.3%)

أما الفشل فقد كان مريض واحد (6.6%).

و فيما يخص الاستجابة المخبرية فقد تحقق استئصال العامل الممرض عند / 24/ مريضاً من المصابين بفطارات أظافر الأصابع (80%) و أظهر / 6/ مرضى استمرار وجود العامل الممرض (20%). أما في حالة فطارات أظافر الأباخس فقد تحقق استئصال العامل الممرض عند /12/ مريضاً (80%) و أظهر /3/ مرضى (20%) استمرار وجود الفطر.

ومن الجدول الثالث يظهر أن النجاح السريري بعد نهاية المعالجة بثلاثة أشهر كان عند/12/ مريضاً (100%) مصابين بفطارات أظافر الأصابع حيث شفي /9/ مرضى (75%) و تحسن /3/ مرضى (25%). ومن بين المرضى ال /6/ المصابين بفطارات أظافر الأباخس فقد تحقق الشفاء عند الجميع (100%).

وفيما يخص الاستجابة المخبرية بعد ثلاثة أشهر من نهاية المعالجة فقد تحقق استئصال العامل الممرض عند /10/ مرضى (83.3%) من المصابين بفطارات أظافر الأصابع و استمر وجوده عند مريضين (16.6%).

أما في حالة فطارات أظافر الأباخس فقد تحقق استئصال العامل الممرض عندالمرضى الستة (100%) الذين راجعوا بعد ثلاثة أشهر.

كان التحسن السريري ظاهراً في كل علامات فطارات الأظافر و بالذات تلون الظفر، انفصال الظفر عن سريره، والتهاب طية الظفر.

الجدول / 4 / : يظهر التغيرات السريرية في الأظافر عند المرضى في العينة المدروسة قبل وبعد المعالجة :

	تغير لون الظفر		انفصال الظفر		التهاب حول الظفر		فرط تقرن تحت الظفر	
	+	−	+	−	+	−	+	−
قبل المعالجة (45 مريضا)	45	-	24	21	10	35	20	25
بعد نهاية المعالجة (45 مريضا)	2	43	2	43 (21+22)	-	45 (35+10)	1	44 (25+19)
بعد 3 أشهر من نهاية المعالجة (راجع فقط 18 مريضا)	1	17	-	18	-	18	1	17

لم تلاحظ علاقة مهمة بين مدة الإصابة والاستجابة العلاجية حدثت التأثيرات جانبية عند 3 مرضى فقط وهذه شملت الغثيان عند مريضين و الإسهال عند مريض واحد ، و هذه التأثيرات الجانبية كانت خفيفة و عابرة ولم تتطلب إيقاف المعالجة.

الجدول / 5 / : يظهر الأمراض الأخرى المرافقة لفطارات الأظافر في العينة المدروسة .

	سكري معتمد * على الأنسولين	أمراض موهنة أخرى	سعفة أفوات	سعفة إربية
عدد المرضى	4	/1/ مريض واحد تصلب لويحي /1/ مريضة واحدة في سوابقها استئصال ثدي	7	2

* تم استبعاد مرضى السكري الذين يتناولون خافضات سكر فموية من الدراسة .

المناقشة Discussion

من بين المرضى ال 45 المدروسين كان هناك 35 أنثى (77.7%) و10 ذكور (22.2%) فالمريضات الإناث كن ربات بيوت و أيديهن بالماء معظم الوقت، و نتيجة لذلك فإن معظم العينة في هذه الدراسة كانت من الإناث المصابات بفطارات أظافر الأصابع.

في حين أن فطارات أظافر الأصابع أظهرت استجابة جيدة على الفلوكونازول المعطى لمدة 3 أشهر ، فإن فطارات أظافر الأباخس احتاجت مدة 6 أشهر و هذا يرتبط بالمدة التي تحتاجها الأظافر المصابة لعودة النمو والتي تختلف بين 1.8-4.5 ملم بالشهر في أظافر الأصابع و نصف إلى ثلث هذا المعدل في أظافر الأباخس.

كانت فعالية الفلوكونازول واضحة على كل علامات فطارات الأظافر الموجودة قبل البدء بالمعالجة ، وقد كانت واضحة على التهاب طية الظفر بدءاً من الشهر الأول من المعالجة و اعتباراً من الشهر الثاني على باقي العلامات.

يظهر من هذه الدراسة أيضاً أن زوال العلامات السريرية لفطارات الأظافر قد استمر حتى بعد إيقاف المعالجة بالفلوكونازول و يمكن تفسير ذلك بسبب تركيز الفلوكونازول العالي الذي يصل إليه الظفر و زواله البطيء من نسيج الظفر.

وجد أن الفطر المسبب كان الفطر الشعروي الأحمر في 55.5% من الحالات و كانت المبيضات البيض هي العامل الممرض الثاني الأكثر شيوعاً و مسؤولة عن 20% من الحالات. ولم نلاحظ من خلال هذه الدراسة وجود أي علاقة بين نوع الفطر المسبب وفشل أو نجاح المعالجة. إن طيف فعالية الفلوكونازول الذي يغطي كل من الفطور الجلدية و المبيضات يفسر فعاليته العالية في هذه الدراسة.

ويمكن مقارنة هذه الدراسة مع دراسة Drake ورفاقه [7] التي شملت 227 مريضاً بفطارات الأظافر عولجوا بجرعات نبضية من الفلوكونازول 150 ملغ ، 300 ملغ ، 450 ملغ / الأسبوع من خلال الجدول التالي:

من أظافر الأصابع والأباخس	دراستنا 200 ملغ بالأسبوع	دراسة Drake ورفاقه		
		150 ملغ بالأسبوع	300 ملغ بالأسبوع	450 ملغ بالأسبوع
النجاح السريري (شفاء + تحسن)	95.5%	91%	97%	100%
شفاء	75.5%	67%	85%	90%

بالرغم من أن /45/ مريضاً قد تناولوا الفلوكونازول بجرعة 200 ملغ كل أسبوع لمدة طويلة نسبياً (حتى 6 أشهر) فإن الدواء كان جيد التحمل. ذكرت آثار جانبية عند 3 مرضى فقط و كانت كلها خفيفة و عابرة و هذا مهم بشكل خاص في معالجة مرض غير ذي أعراض أو خطورة خاصة مثل فطارات الأظافر والتي تعتبر أنها لا تستحق أكثر من خطورة علاجية صغيرة.

تؤيد هذه الدراسة جدوى المعالجة بالفلوكونازول في المعالجة النبضية pulse treatment لفطارات الأظافر، وإن هذه الطريقة من المعالجة تحسن من مطاوعة المريض و تقلل من التأثيرات الجانبية و تخفض من كلفة المعالجة.

المراجع:

1- LEBWOHL, M., HEYMANN, W., BERTH-JONES, J.- *Treatment of skin diseases*. 627-629, Mosby, 2002.
2- BURNS, T., BREATHNACH, S., COX, N., Rook's Textbook of Dermatology, vol. II, 31.52, Blakwell, 2004.
3- ARNDT, K.; BOWERS, K., - *Manual of Dermatologic therapeutics*, sixth edition, P. 96, Lippincott Williams and Wilkins, 2001 .
4- ASSAF, RR, Intermittent Fluconazole Dosing in patients with onychomycosis : Results of a pilot study. J Am Acad Dermatol 35: 216-219, 1996.
5- LAWRY, MA., *Methods for Diagnosing Ooychomycosis* : A Comperative Study and Review of the Literature.Arch Dermatol 136:1112-1116,2000.
6- CRIBIER, BJ. - *Longterm Efficacy of Antifungals in Toenail onychomycosis* : A Critical Review. Br J Dermatol 145:446-452,2001.
7- DRAKE, L., Once- Weekly Fluconazole(150,300,450 mg) in the treatment of Distal Subungual Onychomycosis of the Fingernail. J Am Acad Dermatol 38:875-945, 1998.