

PËRDORIMI INTERMITENT I TERBINAFINËS NË TRAJTIMIN E DERMATIT SEBORREIK

ERMIRA DEMIRAJ, ERMIRA VASILI, LEONARD DEDA, ALERT XHAJA*

Summary

USE OF ORAL INTERMITTENT TERBINAFINE IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC DERMATITIS

Objectives: Evaluation of efficacy of oral intermittent terbinafine in patients with mild to moderate forms of seborrheic dermatitis.

Methods and patients: 20 out patients (9 male and 11 female) with mild to moderate forms of seborrheic dermatitis, were included in a randomized, placebo controlled, blind to evaluator, performed at Durres hospital. After a two week wash-out period, patients were randomized to receive either oral terbinafine 250mg/day for 2 weeks, than 500mg/week for other four weeks, or placebo. Patients were clinically evaluated at the baseline (week 0) and at weeks 2, 4 and 6.

Primary outcome: Erythema, desquamation and pruritus, were clinically evaluated by a score system from 0 to 3.

Secondary outcome: oral terbinafine safety during the treatment

Results: 17 patents from 20 completed the study. 1 patents from active treatment group was withdrawn due to mild adverse events, while 2 patients missed last examination. There was a statistically significant reduction in erythema, desquamation and pruritus scores, at week 4 and 6, in the active treatment group compared with placebo group. No severe or unexpected adverse events were reported in both groups.

Conclusions: This study demonstrated that intermittent oral terbinafine use is associated with a significant improvement in clinical signs and symptoms scores, compared to placebo. Oral terbinafine showed a good safety profile in these patients.

Dermatiti seborreik është një sëmundje inflamatore kronike e lëkurës. Në formën e zhvilluar ai karakterizohet nga dëmtime eritematoze, të shoqëruara me deskuamim dhe të kruara, të cilat lokalizohen kryesisht në pjesët e lëkurës të pasura me gjendra sebace (1). *Pityrosporum ovale* dyshohet si një shkaktar i mundshëm etiologjik (2).

Për trajtimin e dermatitit seborreik përdoren glukokortikoidë dhe/ose antimykotikë, të cilët zakonisht aplikohen lokalisht. Në raste të caktuara, mund të jetë e nevojshme ose më e përshtatshme që këto barna të jepen me rrugë sistemike.

Barnat antimykotikë janë më të përshtatshme për trajtim nga goja, pasi ato shoqërohen me më pak efekte të padëshiruara sistemike krahasuar me glukokortikoidët. Studimet e kohëve të fundit, përfshi edhe një studim të kryer prej nesh, kanë treguar se terbinafina e dhënë nga goja është e efektshme në trajtimin e dermatitit seborreik (3,4,5,6,7,8).

Trajtimet intermitente, kur janë të efektshme, paraqesin interes sepse jo vetëm pakësojnë ekspozimin e pacientit ndaj barit, por edhe zvogëlojnë barrën financiare të trajtimit. Përsa ne kemi dijeni, me përjashtim të një studimi të raportuar nga nje autor (8) në vitin 2002, nuk është kryer ndonjë studim klinik tjetër që vlerëson efektshmërinë e terbinafinës të dhënë nga goja, ndryshe nga regjimi tradicional, i marrjes së përditshme të saj.

Për këtë arsye, ky studim synon të vlerësojë efektshmërinë e terbinafinës, të dhënë nga goja me dozë 250 mg në ditë, për 2 javë, dhe më pas, 500 mg/javë për katër javë të tjera, në pacientë me forma të lehta deri mesatare të dermatitit seborreik.

Të sëmurët dhe metoda e studimit Vendi i kryerjes dhe lloji i studimit.

Ky studim është kryer në spitalin e Durrësit. Ai është kryer konform kërkesave të Deklaratës së

Helsinki dhe Praktikës së Mirë Klinike, pasi pacientët u informuan paraprakisht dhe nënshkruan për pjesmarrjen vullnetare në studim. Studimi ishte i randomizuar, i verbër ndaj vlerësuesit, i kontrolluar përkundrejtë placebo.

Në studim u përfshinë të sëmurë me forma të lehta deri mesatare të dermatitit seborreik, të cilët pas randomizimit u ndanë në dy grupe. Njëri grup u trajtuan për 2 javë rresht me terbinafinë 250 mg/ditë dhe më pas, me 500 mg/javë, për 4 javë të tjera, ndërsa grupi tjetër, në të njëjtën kohë, morri placebo. Bari i përdorur në studim ishte exifine (terbinafinë) tableta 250mg, për përdorim nga goja.

Kriteret e përfshirjes dhe të përjashtimit

Kritere të përfshirjes ishin mosha 18 deri 60 vjeç, pacientë të aftë për të bashkëpunuar sipas nevojave të studimit, forma të lehta deri mesatare të sëmundjes, funksion normal i veshkave, vlerësuar nga azotemia dhe/ose kreatininemia, funksion normal i mëlçisë, vlerësuar nga bilirubinemia dhe transaminazat hepatike, mos përdorimi i alkoolit.

Kritere të përjashtimit ishin mbindjeshmëria e njohur ndaj terbinafinës, shtatzënia dhe/ose laktacioni, sëmundje të tjera të lëkurës, përfshi edhe infeksionet bakteriale të saj, sëmundje të pranishme, të lindura ose të fituara, që kanë shkaktuar dëmtim të

funksioneve imunitare të organizmit, përdorimi më pak se 15 ditë përpara fillimit të studimit i barnave kortikosteroidë, imunosupresorë, antimykotikë, antibiotikë, përfshi edhe format lokale të tyre, apo barnave të tjerë të cilët në gjykimin e mjekut mund të ndikojnë në efektet e barit në studim ose të ndërveprojnë me atë në nivel farmakokinetik ose farmakodinamik.

Parametrat e vlerësimit

Parametrat klinikë të studiuar me qëllim vlerësimin e efikasitetit ishin ecuria klinike e eritemës, deskuamimit dhe pruritit. Secila nga këto shenja klinike u vlerësuan nëpërmjet një sistem pikëzimi (Tabela nr.1), i përdorur gjërisht për këtë qëllim (6,7). Kur parametri i vlerësuar ka më shumë se një lokalizim, merret mesatarja e pikëve për secilin lokalizim. Gjithashtu u përdor edhe vlerësimi i përgjithshëm klinik (VPK), i cili paraqet shumën e pikëzimeve për secilën shenjë/simptomë. Vlerësimi i parametrave të efikasiteti u krye në javën 0 (vlerësimi bazë), në javën 2,4 dhe 6.

Analiza statistikore

Për krahasimet ndërmjet grupeve u përdor testi t. Për krahasimin e proporcioneve u përdor testi ekzakt i Fisher. Diferencat u konsideruan statistikisht sinjifikative kur $P < 0.05$.

Tabela nr.1 Pikëzimi i shenjave klinike të studiura

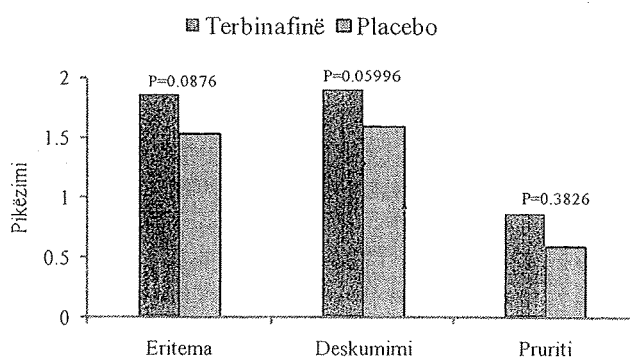
Pikëzimi	Eritema	Deskuamimi	Pruriti
0	Pa eritemë	Pa deskuamim	Pa prurit
1	Pak e shprehur	Pak i shprehur	Pak i shprehur
2	E shprehur	I shprehur	I shprehur
3	Shumë e shprehur	Shumë i shprehur	Shumë i shprehur

Rezultatet

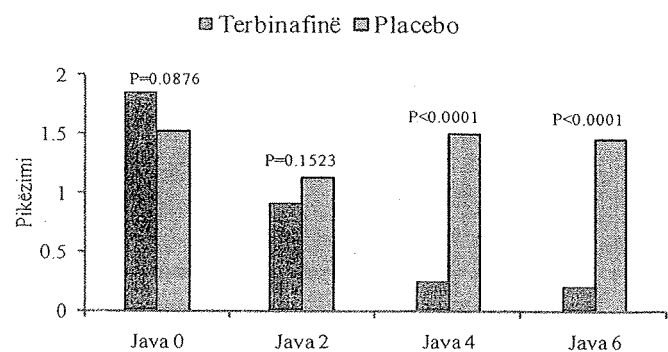
Pas randomizimit grupet e studimit paraqiten të balancuar, pa dallime statistikisht të rëndësishme përsa i përket gjinisë ($P=0.3698$), moshës dhe vlerësimit

klinik bazë (Grafiku nr.1). Në grupin e trajtuar me terbinafinë (4 femra, 6 meshkuj) mosha mesatare ishte 31.1 ± 10.5 vjeç, ndërsa grupin e trajtuar me placebo (7 femra, 3 meshkuj) mosha mesatare ishte 25.3 ± 3.6 vjeç ($P=0.1167$).

Grafiku nr.1 Gjendja klinike në javën 0



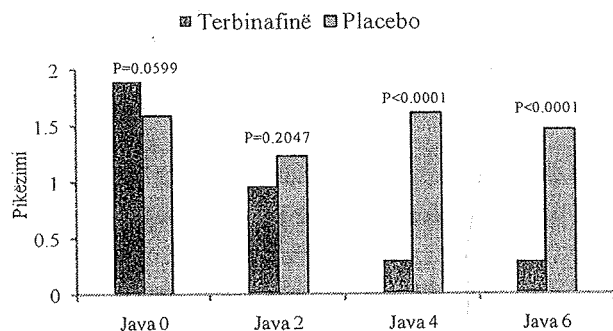
Grafiku nr.2 Ecuria klinike e eritemës



Nga 20 të sëmurët të përfshinë në studim 17 e përfunduan plotësisht atë. Nga grupi në trajtim aktiv, 1 subjekt u largua pas vlerësimit të javës së dytë për shkak të efekteve të padëshiruara (dhimbje

abdominale), ndërsa dy të tjerë nuk u paraqitën në vlerësimin e javës së gjashtë. Megjithatë të pjeshme, të dhënat për këto subjekte janë përfshirë në analizë.

Grafiku nr.3 Ecuria klinike e deskuamimit



Në vlerësimin e javës së dytë nuk u vërejtën diferenca statistikisht sinjifikative ndërmjet grupit të trajtuar me terbinafinë dhe grupit të trajtuar me placebo lidhur me pikëzimet e eritemës, deskuamimit dhe pruritit.

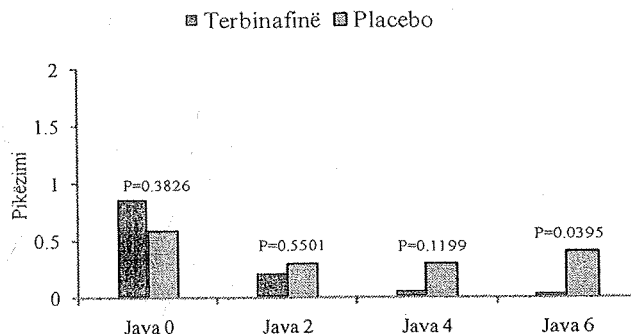
Në vlerësimin e javës së gjashtë ndërmjet grupeve u vërejtën diferenca statistikisht sinjifikative, si për pikëzimet e eritemës, deskuamimit dhe pruritit (shih grafikët nr.2, nr.3 dhe nr.4), ashtu edhe për pikëzimin VPK.

Diskutim

Në një studim të mëparshëm, ne kemi gjetur se terbinafina orale, e dhënë 250mg/ditë për 6 javë rresht, është një terapi efektive për dermatitin seborreik (9). Këto rezultate përkojnë me ato që raportohen në literaturë. Kështu Scaparro (6) në një studim të kontrolluar përkundrejtë placebo në javën e katërt të trajtimit me terbinafinë nga goja të pacientëve me dermatiti seborreik të formave të mesme deri të rënda, gjen një pakësim të pikëzimit përkundrejtë placebo për eritemën, deskuamimin, pruritit dhe VPK, respektivisht në 17.4%, 15.4%, 14.3% dhe 12.9%. Në një tjetër studim Vena (7) vlerëson efikasitetin e terbinafinës së dhënë nga goja (250mg/ditë) për 6 javë, në një popullatë prej 83 pacientësh, pa marrjen e trajtimeve të tjera shtesë. Përgjigje pozitive ndaj mjekimit konsiderohet pakësimi me të paktën 50% i pikëzimit të VPK. Në këtë studim raportohet një pakësim 70% i pikëzimit të VPK në javën e gjashtë.

Në këtë studim, ne gjetëm se terbinafina, e dhënë nga goja me një dozë 250mg/ditë për dy javë, e ndjekur nga 500mg/javë për katër javë të tjera (regjim intermitent dozimi) shoqërohet me një pakësim

Grafiku nr.4 Ecuria klinike e pruritit



klinikisht dhe statistikisht sinjifikativ të eritemës, deskuamimit, pruritit dhe VPK, respektivisht me 14.6%, 19.6%, 8.9% dhe 16.1%, përkundrejtë placebo (vlerësimi i javës së gjashtë). Në këtë studim, 100% e pacientëve arrijnë një pakësim mbi 50% të pikëzimit VPK përkundrejtë vlerave fillestare (javës 0). Këto rezultate janë të krahasueshme me ato që arrihen nga dozimi i pandërprerë i terbinafinës.

Rezultatet e gjetura gjithashtu përkojnë me ato që raporton Cassano⁸. Në këtë studim terbinafina është përdorur 12 ditë në muaj (250mg/ditë) për tre muaj dhe në vlerësimin e muajit të tretë është gjetur një pakësim mbi 50% të pikëzimit VPK në 82.2% të pacientëve.

Studimi ynë tregon pas një trajtimi të përditshëm "ngopës" me terbinafinë, rezultatet terapeutike ruhen edhe kur dozimi pakësohet me rreth 4 herë (1950mg/javë përkundrejtë 500mg/javë). Dihet që terbinafina është shumë lipofile dhe shpërndahet gjerësisht në indin adipoz dhe indet me përmbajtje të lartë keratine (10). Përqëndrimet indore të barit pas terapisë 4 javore janë disa herë më të larta se përqëndrimet plazmatike. Veçanërisht, përqëndrimet e terbinafinës në sebum janë 40 herë më të larta se ato në gjak (11). Pas administrimit oral për 4 javë të terbinafinës, përqëndrimet plazmatike të matshme të barit, persistojnë të tilla për rreth 3 muaj (12).

Përfundime

Ky studim tregon se terbinafina orale është e efektshme në trajtimin e formave të lehta deri mesatare të dermatitit seborreik tek të rriturit. Efektshmëria terapeutike që arrihet pas dy javësh dozim të vazhdueshëm (250mg/ditë) intensifikohet më tej gjatë

marrjes intermitente me dozë 500mg/javë. Me dozat e përdorura, terbinafina tolerohet mirë.

BIBLIOGRAFIA

1. **Burton JL.** Seborrhoeic dermatitis. In: Textbook of Dermatology (Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds), 5th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.
2. **Bergbrant IM, Faergemann J.** Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum ovale: a cultural and immunological study. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 69: 332-5.
3. **Vena GA, Loconsole F, Cassano N et al.** Evaluation of efficacy and tolerability of oral terbinafine in seborrhoeic dermatitis. Ann Ital Derm Clin Sper 1999; 53:1-7.
4. **Faergemann J, Jones TC, Hettler O, Loria Y.** Pityrosporum ovale as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. Br J Dermatol 1996; 134 (Suppl. 46): 12-15.
5. **Cassano N, Loconsole F, Mastrolonardo M, Vena GA.** Terbinafina orale nella dermatite seborroica: meccanismo d'azione ed esperienze cliniche preliminari. In: Medicina Estetica Metodologie Diagnostiche, Preventive e Correttive Rome: Editrice Salus Internazionale, 1998: 757-63.
6. **E. Scaparro, G. Quadri, G. Virno, C. Orifici, M. Milani** Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. British Journal of Dermatology 2001; 144: 854-857.
7. **Vena GA, Micali G, Santoianni P, Cassano N, Peruzzi E.** Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoeic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. Int J Immunopathol Pharmacol. 2005 Oct-Dec; 18(4):745-53.
8. **Cassano N, Amoruso A, Loconsole F, Vena GA.** Oral terbinafine for the treatment of seborrhoeic dermatitis in adults. International Journal of Dermatology 2002, 41, 821-822.
9. **Demiraj E, Vasili E, Deda L et al.** Terbinafina në dermatitn seborreik. Buletini i Shkencave Mjekësore 2009, 40 (2), 46-51.
10. **Abdel-Rahman SM, Nahata MC.** Oral terbinafine: a new antifungal agent. Ann Pharmacother 1997; 31: 445-56.
11. **Faergemann J, Zehender H, Denouel J, Millerioux L.** Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis, sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once per day for four weeks. Acta Derm Venereol (Stockh) 1993; 73: 305-9.
12. **Jensen JC.** Clinical pharmacokinetics of terbinafine. Clin Exp Dermatol 1989; 14: 110-13.