

SO SÁNH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NẤM THÂN MÌNH BẰNG UỐNG ITRACONAZOLE VÀ TERBINAFINE TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Vân Anh^{1,2}, Phạm Thị Minh Phương², Lê Huyền My², Trần Cẩm Vân²,

Đỗ Thị Thu Hiền², Lê Hữu Doanh^{1,2}, và Nguyễn Văn Thường^{1,2*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nấm thân mình là một trong những bệnh nấm da phổ biến. Gần đây, các thuốc kháng nấm đường toàn thân được sử dụng rộng rãi trong điều trị, tuy nhiên tình trạng kháng thuốc đang có dấu hiệu gia tăng. Đề tài này thực hiện nhằm mục đích so sánh hiệu quả của Itraconazole và Terbinafine đường toàn thân trong điều trị bệnh nấm thân mình.

Đối tượng và phương pháp: Có 104 bệnh nhân nấm thân mình được chia thành hai nhóm. Nhóm 1 gồm 52 bệnh nhân (30 nam, 22 nữ) được điều trị bằng Itraconazole 200 mg/ngày trong 14 ngày. Nhóm 2 gồm 52 bệnh nhân (32 nam, 20 nữ) được điều trị bằng Terbinafine 250 mg/ngày trong 14 ngày. Các bệnh nhân được khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử, đánh giá mức độ bệnh, mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng (đỏ da, vảy da, ngứa).

Kết quả: Tỷ lệ khỏi của nhóm 1 sau 2 tuần là 76,9% và sau 4 tuần 86,5%, tỷ lệ khỏi của nhóm 2 sau 2 tuần là 59,6% và sau 4 tuần là 69,2%. Nhóm sử dụng Itraconazole cho thấy có sự cải thiện bệnh cao hơn so với nhóm dùng Terbinafine với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sau thời gian điều trị, cả hai nhóm đều cho thấy có sự cải thiện về tình trạng đỏ da, ngứa, bong vảy và mức độ bệnh một cách có ý nghĩa, trong đó mức độ giảm của nhóm 1 rõ rệt hơn ở nhóm 2 với $p < 0,05$.

Kết luận: Trong điều trị bệnh nấm thân mình, bệnh nhân nhóm sử dụng Itraconazole cho thấy sự cải thiện bệnh rõ hơn so với nhóm sử dụng Terbinafine.

Từ khóa: Nấm thân mình, nấm nông trên da, nấm da nhẵn, nấm da, Itraconazole, Terbinafine.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm da là một trong những bệnh da phổ biến trên thế giới và Việt Nam. Nấm gây bệnh ở nhiều vị trí trên cơ thể và tương ứng với mỗi vị trí đó lại có tên gọi riêng. Nấm nông ở da bao gồm một số vị

trí thường gặp như nấm bàn chân, nấm thân mình, nấm bẹn, nấm bàn tay, nấm mặt... Thực tế nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nấm da chiếm từ 20 - 25% dân số nói chung^{1,2,3,4}.

Bệnh nấm thân mình (tinea corporis - ringworm body) là tình trạng nhiễm nấm trên da vùng thân mình và chi, trừ các vị trí như bàn tay, bàn chân, mặt, da đầu, vùng râu, bẹn và móng. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng bằng ban đỏ hình vòng, có xu hướng lành ở vùng trung tâm, xung quanh có thể có bong vảy da, mụn nước. Bệnh làm cho bệnh nhân ngứa ngáy khó

1: Trường Đại học Y Hà Nội

2: Bệnh viện Da liễu Trung ương

*Tác giả liên hệ: nguyenvanhuongdlvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/8/2023

Ngày phản biện: 31/8/2023

Ngày chấp nhận đăng: 06/10/2023

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.41.114>



chịu, gây khó khăn trong sinh hoạt, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Bệnh không gây chết người, nhưng nếu không được điều trị đúng và kịp thời, bệnh có thể gây các biến chứng bội nhiễm, chàm hóa dai dẳng, nguy cơ tái phát, tiến triển mạn tính.

Điều trị bệnh nấm nông trên da đã được nhiều tác giả trên thế giới nghiên cứu. Trước đây, việc điều trị chủ yếu bằng bôi tại chỗ cho hiệu quả đối với các tổn thương nhỏ, số lượng ít⁵. Tuy nhiên, sử dụng các thuốc tại chỗ có thể gây kích ứng, thời gian điều trị dài, ít có hiệu quả với những trường hợp tổn thương lan tỏa, mạn tính. Người bệnh thường không tuân thủ thời gian bôi thuốc, lạm dụng các thuốc bôi tại chỗ có chứa corticoid khiến tỷ lệ tái phát tăng cao⁶.

Trong những thập niên gần đây, việc tổng hợp được các thuốc kháng sinh kháng nấm như nhóm polyenes, griseofulvin, nhóm azoles, nhóm allylamin đã giúp cho việc điều trị đạt hiệu quả hơn, thời gian rút ngắn, giảm tỷ lệ tái phát. Các thuốc kháng nấm đường toàn thân được sử dụng trong trường hợp nhiễm nấm nông trên da thể lan tỏa, nấm da đầu, nấm móng^{7,8,9}. Việc nghiên cứu một loại thuốc vừa hiệu quả, vừa thuận tiện trong sử dụng trở thành một trong những nhu cầu cấp thiết, có ý nghĩa chiến lược trong quản lý bệnh.

Itraconazole và Terbinafine là hai loại thuốc kháng nấm được sử dụng từ lâu và hiện nay vẫn đang được dùng rộng rãi trong điều trị nấm thân mình^{7,8,9}. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đã cho thấy thuốc có tác dụng tốt¹⁰. Tuy nhiên, ở Việt Nam các nghiên cứu chủ yếu đánh giá hiệu quả của từng loại thuốc; chưa có một nghiên cứu nào để cập việc so sánh kết quả điều trị giữa hai loại này, tỷ lệ tái phát sau dùng thuốc, cũng như các tác dụng không mong muốn của thuốc¹¹. Nghiên cứu này nhằm so sánh kết quả điều trị bệnh nấm thân mình bằng uống Itraconazole và Terbinafine.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân bị bệnh nấm thân mình đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9/2022 - 8/2023. Tiêu chuẩn chẩn đoán nấm thân mình: tổn thương ban đỏ dạng vòng, ranh giới rõ, hình tròn hoặc hình bầu dục, bong vảy da nhẹ. Tổn thương thường có xu hướng ly tâm với vùng trung tâm thường lành và gờ cao ở rìa tổn thương. Khu vực trung tâm có thể giảm sắc tố hoặc màu nâu và ít vảy hơn ở vùng bên ngoài. Vùng rìa thương tổn có thể có sẩn, mụn nước, hoặc mụn mủ. Ngứa nhẹ hoặc không. Xét nghiệm soi tìm nấm: có hình ảnh sợi nấm hay đoạn sợi nấm có thành tế bào đậm, bào tương đục, dày, mềm mại. Ngoài ra, còn có thể thấy bào tử nấm. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là nấm thân mình khi có biểu hiện lâm sàng điển hình và kết quả soi tươi tìm nấm dương tính.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán là nấm thân mình đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9/2022 đến tháng 8/2023; từ 18 tuổi trở lên; không đáp ứng với các thuốc điều trị tại chỗ; có tổn thương nấm lan tỏa, ≥ 2 vị trí, kích thước mỗi vị trí $> 1\%$ diện tích; có tổn thương sâu, có phản ứng u hạt (u hạt Majocchi).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có nhiễm nấm ở các vị trí khác kèm theo: tóc, móng; đang có thai hoặc cho con bú; tiền sử dị ứng với Terbinafine, Itraconazole; suy giảm miễn dịch, HIV/AIDS, nhiễm nấm nội tạng; có bất thường về chức năng gan, thận, công thức máu; có tiền sử có bệnh lý nội, ngoại khoa đang phải điều trị các thuốc uống khác; đã dùng Terbinafine hoặc Itraconazole trong vòng 1 tháng trước đó; không tuân thủ theo quy trình, không đồng ý hợp tác nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 9/2022 tới tháng 8/2023 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. Cỡ mẫu tính theo công thức thử nghiệm lâm sàng của Tổ chức Y tế Thế giới:

$$n1 = n2 = \frac{\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n1: Cỡ mẫu của nhóm điều trị bằng uống Itraconazole.

n2: Cỡ mẫu của nhóm được điều trị bằng uống Terbinafine.

Z_{1-α/2}: Hệ số tin cậy 95% (= 1,96).

Z_β: Lực mẫu 80% (= 0,842).

P1: Tỷ lệ bệnh nhân nhóm 1 đạt tốt: ước lượng là 90%.

P2: Tỷ lệ bệnh nhân nhóm 2 đạt tốt: ước lượng 65%.

$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$. Tính được n1 = n2 = 42,6. Chọn số bệnh nhân cho mỗi nhóm là n1 = n2 = 45 bệnh nhân.

Cách chia số ngẫu nhiên: Nhóm 1: số bệnh nhân khám vào ngày chẵn trong tuần (thứ 2, thứ

4, thứ 6, chủ nhật). Nhóm 2: số bệnh nhân khám vào ngày lẻ (thứ 3, thứ 5, thứ 7).

Các bước tiến hành nghiên cứu

Các đối tượng được chọn vào mẫu nghiên cứu, được thăm khám lâm sàng định kỳ, làm các xét nghiệm máu, soi tươi và nuôi cấy nấm, ghi chép lại trong bệnh án nghiên cứu. Bệnh nhân được chia đều thành 2 nhóm, điều trị theo phác đồ. Nhóm 1: uống Itraconazole 200 mg/ngày, trong 2 tuần, uống ngay sau bữa ăn (sáng: 1 viên, tối: 1 viên). Nhóm 2: uống Terbinafine 250 mg/ngày trong 2 tuần, uống ngay sau bữa ăn sáng. Cả hai nhóm đều được sử dụng thuốc tắm kháng nấm trong 4 tuần. Thời gian theo dõi: đánh giá kết quả lâm sàng sau 2 tuần, 4 tuần điều trị.

Vật liệu nghiên cứu

Terbinafine: viên nén Terbisil hàm lượng 250 mg, do Công ty Santa farma Ilac Sanayll A.S, Thổ Nhĩ Kỳ sản xuất. Itraconazole: viên nén Kbat hàm lượng 100 mg được sản xuất bởi S.C. Slavia Pharm S.R.L - Romania.

Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá hiệu quả điều trị của hai nhóm về mức độ tiến triển các triệu chứng lâm sàng: đỏ da, bong vảy da, ngứa theo thang điểm (Priyanka Sharma 2020) sau¹²:

Điểm	Đỏ da	Ngứa	Bong vảy da
0	Không đỏ	Không ngứa	Không có vảy
1	Đỏ da ít	Ngứa ít không cần gãi	Vảy da ít
2	Đỏ da vừa	Ngứa nhiều, khiến bn gãi, không gây mất ngủ	Vảy da toàn bộ rìa tổn thương
3	Đỏ da nặng	Ngứa nhiều khiến bệnh nhân mất ngủ	Bong vảy cả trung tâm và ngoại vi

Phân loại mức độ: Nhẹ: 0 - 3 điểm. Trung bình: 4 - 6 điểm. Nặng: 7 - 9 điểm.

Kết quả điều trị: Theo 4 mức độ: rất tốt, tốt, khá, ít tác dụng.



Mức độ	Tiêu chí đánh giá
Rất tốt	không còn tổn thương da, không ngứa, không đỏ, không bong vảy. XN soi tươi nấm âm tính. Tổng điểm: 0 đ
Tốt	Đỏ da nhẹ, không bong vảy, không ngứa hoặc ngứa nhẹ. XN soi tươi nấm âm tính. Tổng điểm: 1 đ
Khá	Đỏ da nhẹ, bong vảy nhẹ, ngứa nhẹ. XN soi tươi nấm âm tính. Tổng điểm: 2 - 3 đ
Ít đáp ứng	Còn đỏ da, bong vảy da, còn ngứa. Xét nghiệm soi tươi nấm dương tính. Tổng điểm: ≥ 4 đ

Khỏi: Bệnh nhân đáp ứng ở mức rất tốt, tốt, khá. Không khỏi: Khi ở mức ít đáp ứng.

Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0. Các biến số được thể hiện dưới dạng trung bình \pm SD, độ lệch, trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỷ lệ phần trăm, tần số. Các test thống kê được sử dụng để so sánh hai trung bình: t-test cho các biến có phân bố chuẩn, các test phi tham số (Wilcoxon và Mann - Whitney U) cho các biến không có phân bố chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức về nghiên cứu y sinh, Bệnh viện Da liễu Trung ương theo quyết định số 64/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 01 tháng 9 năm 2022. Các bệnh nhân được tư vấn và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào và không bị ảnh hưởng gì đến quá trình điều trị bệnh. Thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ kín. Bệnh nhân được tư vấn đầy đủ về tác dụng của thuốc, được theo dõi và điều trị, đảm bảo không ảnh hưởng đến vấn đề sức khỏe.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Trong nhóm 1 (Nhóm Itraconazole) có 52 bệnh nhân, tuổi trung bình là 41,58; nam giới chiếm 57,69%; nữ giới chiếm 42,31%. Trong nhóm 2 (Nhóm Terbinafine), có 52 bệnh nhân, tuổi trung bình là 32,62, nam chiếm 61,54%, nữ chiếm 38,46%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ giới, tuổi trung bình giữa hai nhóm.

Bảng 1. Đặc điểm của các đối tượng tham gia nghiên cứu

Chỉ số		Nhóm 1 (Itraconazole)	Nhóm 2 (Terbinafine)	p
Giới	Nam	30 (57,7%)	32 (61,5%)	0,438
	Nữ	22 (42,3%)	20 (38,5%)	
Tuổi TB		41,6 \pm 14,4	32,6 \pm 13,5	0,561

Chỉ số		Nhóm 1 (Itraconazole)	Nhóm 2 (Terbinafine)	p
Mức độ bệnh	Đỏ da	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	0,588
	Ngứa	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,7	0,668
	Bong vảy	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	0,625
	Tổng điểm	5,9 ± 1,2	6,1 ± 1,3	0,576
Chủng nấm	Microsporum	4 (7,7%)	4 (7,7%)	> 0,05
	Trychophyton	48 (92,3%)	48 (92,3%)	
Tổng số BN		52	52	

Tổng điểm đánh giá mức độ bệnh trung bình của nhóm 1 là 5,94; nhóm 2 là 6,08. Mức độ bệnh và biểu hiện lâm sàng về tình trạng đỏ da, ngứa, bong vảy của hai nhóm là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 2. Căn nguyên gây nấm thân mình trong nhóm Trychophyton

Chủng nấm	Nhóm 1 (Itraconazole) n = 52		Nhóm 2 (Terbinafine) n = 52	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
<i>T. mentagrophytes</i>	3	5,8	3	5,8
<i>T. interdigitale</i>	11	21,2	14	26,9
<i>T. rubrum</i>	3	5,8	6	11,5
<i>T. soudanense</i>	6	11,5	6	11,5
<i>T. tonsurans</i>	12	24	12	24
<i>Trichophyton sp</i>	8	15,4	5	9,6
<i>Trychophyton khác</i>	5	9,6	2	3,8
Tổng	48	100	48	100

Ở cả hai nhóm, đa số căn nguyên gây nấm thân mình đều thuộc nhóm Trychophyton, chỉ có 7,7% là do Microsporum gây nên. Trong nhóm Trychophyton thì có loài *T. interdigitale* và *T. tonsurans* là chiếm ưu thế trong số các chủng nấm gây bệnh.



3.2. So sánh kết quả điều trị của Itraconazole và Terbinafine

Bảng 3. Kết quả điều trị sau 2 tuần

Mức độ bệnh	Nhóm 1 (Itraconazole)	Nhóm 2 (Terbinafine)	p
Đỏ da	0,96 ± 0,7	1,27 ± 0,7	0,024
Ngứa	0,48 ± 0,6	0,81 ± 0,7	0,010
Bong vảy	0,27 ± 0,5	0,75 ± 0,6	0,000
Tổng điểm	1,71 ± 1,6	2,83 ± 1,7	0,001
Tổng số BN	52	52	

Bảng 4. Kết quả điều trị sau 4 tuần

Mức độ bệnh	Nhóm 1 (Itraconazole)	Nhóm 2 (Terbinafine)	p
Đỏ da	0,65 ± 0,7	1,06 ± 0,7	0,004
Ngứa	0,21 ± 0,4	0,60 ± 0,7	0,001
Bong vảy	0,17 ± 0,4	0,40 ± 0,5	0,009
Tổng điểm	1,04 ± 1,4	1,90 ± 1,7	0,006
Tổng số BN	52	52	

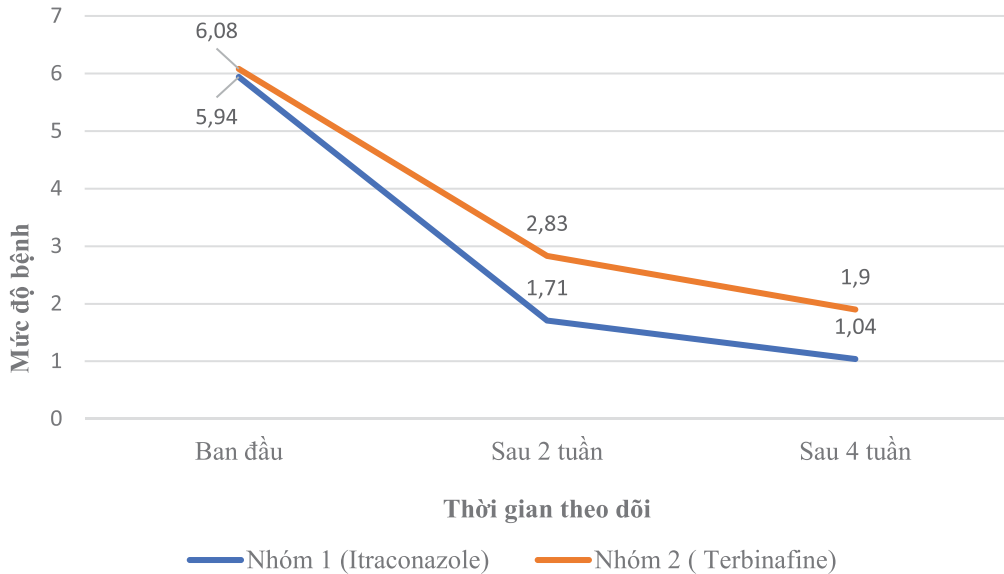
Sau 2 tuần và 4 tuần điều trị, nhóm bệnh nhân sử dụng Itraconazole cho thấy cải thiện tình trạng đỏ da, ngứa, bong vảy và mức độ bệnh tốt hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng Terbinafine một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. So sánh mức độ đáp ứng giữa 2 nhóm sau 4 tuần

Kết quả		Nhóm 1		Nhóm 2		p
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Khỏi	Rất tốt	25	48,1	9	17,3	p = 0,007
	Tốt	15	28,8	20	38,5	
	Khá	5	9,6	7	13,5	
Không khỏi	ít đáp ứng	7	13,5	16	30,8	
Tổng		52	100	52	100	

Sau điều trị 4 tuần, tỷ lệ khỏi ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng Itraconazole là 86,5%, của nhóm điều trị bằng Terbinafine là 69,2%. Kết quả cho thấy mức độ đáp ứng của nhóm bệnh nhân dùng Itraconazole cao hơn so với dùng Terbinafine với $p = 0,007$.

3.3. So sánh kết quả trước - sau điều trị



Biểu đồ 1. Sự thay đổi mức độ bệnh trước - sau điều trị ở hai nhóm

Sau thời gian điều trị, cả hai nhóm đều có sự cải thiện rõ về mức độ bệnh so với trước điều trị.

4. BÀN LUẬN

Nấm thân mình là tình trạng nhiễm nấm nông trên da thường gặp nhất, gây ra bởi 3 loài nấm Trichophyton, Microsporum và Epidermophyton. Nếu các tổn thương nấm da có kích thước nhỏ và giới hạn trong một diện tích bề mặt cơ thể rất nhỏ, thường được chỉ định điều trị tại chỗ. Tuy nhiên, với thương tổn ở nhiều vị trí, diện tích tổn thương lớn, lan tỏa hoặc với tình trạng nhiễm nấm mạn tính, hoặc trên các đối tượng suy giảm miễn dịch thì vấn đề điều trị thuốc kháng nấm đường toàn thân là cần thiết. Nhiễm nấm nông trên da mà không được điều trị có thể gây ra một số biến chứng nghiêm trọng bao gồm viêm mô tế bào, loét ở bàn chân (nấm bàn chân) và rụng tóc trên da đầu

(nấm da đầu), do đó chúng ta cần sử dụng thuốc kháng nấm mang lại hiệu quả cao. Itraconazole là một hợp chất dioxolane triazole tổng hợp dùng đường uống có tác dụng ức chế bước 14 alphas demethylation phụ thuộc vào cytochrom P450 trong quá trình hình thành ergosterol, dẫn đến sự thay đổi trong màng liên kết của tế bào nấm. Thuốc hấp thu qua đường tiêu hóa nên hiệu quả rõ khi được dùng cùng với thức ăn hoặc trong điều kiện có tính acid. Terbinafine là một hợp chất allylamine tổng hợp, có thể sử dụng đường uống hoặc bôi tại chỗ, có tác dụng ức chế hoạt động của squalene epoxidase, một chất quan trọng enzym trong việc hình thành ergosterol, dẫn đến phá vỡ màng tế bào và chết tế bào nấm.



Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 104 bệnh nhân đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nấm thân mình, được chia thành 2 nhóm. Nhóm 1 (52 bệnh nhân) sử dụng Itraconazole, nhóm 2 (52 bệnh nhân) sử dụng Terbinafine. Sự phân bố về giới, tuổi và mức độ bệnh của hai nhóm trước điều trị là tương đương nhau. Kết quả sau 4 tuần cho thấy tỷ lệ khỏi của nhóm sử dụng Itraconazole là 86,5% cao hơn so với nhóm Terbinafine là 69,2%, đồng thời các triệu chứng như đỏ da, ngứa, bong vảy cũng cải thiện đáng kể ở nhóm Itraconazole với $p < 0,05$. Đồng thời, trên cả hai nhóm đều cho thấy có sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau 2 tuần, 4 tuần. Các nghiên cứu tương tự cũng cho thấy Itraconazole có hiệu quả cao trong điều trị, tỷ lệ chữa khỏi và tỷ lệ thất bại ít hơn so với Terbinafine¹². Một nghiên cứu của Singh và cộng sự trên bệnh nhân nấm da mạn tính tại Ấn Độ, khi so sánh hiệu quả của bốn loại thuốc kháng nấm khác nhau, kết quả cho thấy Itraconazole là loại thuốc hiệu quả nhất, tiếp theo là Fluconazole (liều hàng ngày), Terbinafine và cuối cùng là Griseofulvin¹³. Trong một nghiên cứu khác trên một bệnh nhân nấm da tái phát của Alhamdi và cộng sự cho thấy sự có cải thiện và giảm tình trạng tái phát khi điều trị theo phác đồ Isotretinoin (20 mg/ngày) kết hợp với Itraconazole (200 mg/ngày)¹⁴. Trong một nghiên cứu của Singh và cộng sự, khi so sánh Terbinafine (250 - 500 mg/ngày trong 2 - 6 tuần) và Itraconazole (100 - 200 mg/ngày trong 2 - 4 tuần), với các liều khác nhau, cũng cho kết quả là Itraconazole có hiệu quả hơn¹⁵. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy Itraconazole có hiệu quả cao hơn Terbinafine trong điều trị nấm thân mình^{16,17,18}. Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu chỉ ra rằng không có sự khác biệt giữa hai loại thuốc về hiệu quả điều trị, hoặc có một số nghiên cứu cho kết quả trái ngược, terbinafine có hiệu quả hơn Itraconazole^{19,20}.

Kết quả này được nhóm nghiên cứu chúng tôi lý giải rằng sự khác biệt về hiệu quả điều trị của hai loại thuốc có thể liên quan đến căn nguyên gây nấm thân mình và tình trạng phát hiện gen kháng thuốc ở một số chủng nấm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủng nấm gây bệnh chủ yếu là do nhóm *Trychophyton* gây nên, nổi bật ở là *T. tonsurans*. và *T. interdigitale*. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra có sự gia tăng các đột biến kháng Terbinafine của các chủng nấm *Trychophyton*. Nghiên cứu của Karren và cộng sự tại Đan Mạch trên 60 mẫu bệnh phẩm từ năm 2019 - 2020, căn nguyên chủ yếu là *T. rubrum* và *T. interdigitale*, kết quả cho thấy 60% số mẫu do *T. rubrum* và 19% số mẫu nhiễm *T. interdigitale* là kháng lại Terbinafine do có gen đột biến men squalene epoxidase (SQLE), đây là một loại enzym quan trọng trong con đường sinh tổng hợp ergosterol dẫn đến thay thế một acid amin trong màng tế bào nấm^{21,23}. Vào năm 2019, tại Đức đã có báo cáo về trường hợp bệnh nhân nữ 6 tháng tuổi bị nhiễm nấm lan tỏa ở vùng lưng, hông, ngực và bẹn, được điều trị bằng bôi tại chỗ Terbinafine trong 2 tháng mà không cải thiện. Khi xác định căn nguyên gây bệnh là do *T. mentagrophytes* và có phát hiện gen đột biến men SQLE²². Tình trạng tương tự cũng được báo cáo ở những ca lâm sàng nấm thân mình do *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* và các chủng *Trychophyton* spp khác^{23,24,25}. Nghiên cứu của Singh tại Ấn Độ cũng cho thấy sự gia tăng tình trạng kháng Terbinafine của nhóm *T. interdigitale*. Nghiên cứu thực hiện trên mẫu gồm 20 chủng *Trichophyton* tại 3 bệnh viện ở Delhi, Ấn Độ, kết quả cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tăng cao (4 đến $\geq 32 \mu\text{g/mL}$) đối với Terbinafine và tất cả đều chứa đột biến điểm Leu393Phe hoặc Phe397Leu trong gen SQLE. Trong 12 (60%) mẫu phân lập *T. interdigitale* thấy

có sự thay thế Phe397Leu, 8 (40%) mẫu phân lập còn lại, thấy có đột biến thay thế Leu393Phe được báo cáo có liên quan đến *T. interdigitale*. Hơn nữa, 10 chủng *T. interdigitale* (MIC 0,125 - 2 µg/mL) có kiểu gen hoang dã. Đáng chú ý, tỷ lệ kháng Terbinafine cao đáng kể đến 32% đã được quan sát thấy trong số 63 chủng phân lập *T. interdigitale* được xác định bằng cách giải trình tự gen. Mức độ kháng Terbinafine cao của các chủng nấm da tại Ấn Độ đang gia tăng nhanh26. Tại Italy, gần đây cũng báo cáo có hiện tượng gia tăng sự kháng Terbinafine trong các chủng nấm *Trichophyton spp* và cũng liên quan đến đột biến ở men SQLE^{27,28}. Đây là lý do chính khiến cho tình trạng đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân sử dụng Terbinafine thấp hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng Itraconazole. Trong tương lai, việc xác định chủng nấm gây bệnh và nồng độ ức chế tối thiểu, cũng như độ nhạy cảm của các thuốc kháng nấm là yếu tố cần thiết cho quá trình điều trị, đặc biệt là với trường hợp nấm thân mình mạn tính, hay tái phát, giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tái phát.

5. KẾT LUẬN

Trong điều trị nấm thân mình, nhóm bệnh nhân sử dụng Itraconazole cho thấy tỷ lệ đáp ứng tốt hơn so với nhóm sử dụng Terbinafine. Việc xác định chủng nấm gây bệnh là cần thiết cho quá trình lựa chọn thuốc kháng nấm điều trị phù hợp.

Lời cảm ơn: Các tác giả xin chân thành cảm ơn Khoa Khám bệnh, Khoa Hóa sinh, Huyết học và Miễn dịch, Khoa Xét nghiệm vi sinh, nấm, ký sinh trùng - Bệnh viện Da liễu Trung ương đã giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu.

Cam kết không xung đột lợi ích: Các tác giả xin cam kết không có xung đột lợi ích trong đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008 Sep;51 Suppl 4:2 - 15. doi: 10.1111/j.1439 - 0507.2008.01606.x.
2. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia*. 2008 Nov - Dec;166(5 - 6):335 - 52. doi: 10.1007/s11046 - 008 - 9100 - 9.
3. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*. 2010 Mar 4;28(2):197 - 201. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.005.
4. Alshehri BA, Alamri AM, Rabaan AA, Al - Tawfiq JA. Epidemiology of Dermatophytes Isolated from Clinical Samples in a Hospital in Eastern Saudi Arabia: A 20 - Year Survey. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(4):405 - 412. doi:10.1007/s44197 - 021 - 00005 - 5.
5. El - Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B, Moore M, Little P. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 4;(8):CD009992. doi: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.
6. Meena S, Gupta LK, Khare AK, et al. Topical Corticosteroids Abuse: A Clinical Study of Cutaneous Adverse Effects. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):675. doi:10.4103/ijd.IJD_110_17.
7. Cole GW, Stricklin G. A comparison of a new oral antifungal, terbinafine, with griseofulvin as therapy for tinea corporis. *Arch Dermatol*. 1989 Nov;125(11):1537 - 9. PMID: 2684023. doi:10.1001/archderm.1989.01670230079013.



8. Farag A, Taha M, Halim S. One - week therapy with oral terbinafine in cases of tinea cruris/corporis. *Br J Dermatol*. 1994 Nov;131(5):684 - 6. doi: 10.1111/j.1365 - 2133.1994.tb04983.x.
9. Voravutinon V. Oral treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine and griseofulvin: a randomized double blind comparative study. *J Med Assoc Thai*. 1993 Jul;76(7):388 - 93. PMID: 8089640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8089640/>
10. Bhatia A, Kanish B, Badyal DK, Kate P, Choudhary S. Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin - A prospective, randomized comparative study. *Indian J Pharmacol*. 2019 Mar - Apr;51(2):116 - 119. doi: 10.4103/ijp. IJP_578_17.
11. Nguyễn Thái Dũng, Lê Trần Anh, Nguyễn Khắc Lực. Nghiên cứu một số đặc điểm và kết quả điều trị nấm da ở bệnh nhân khám và điều trị tại trung tâm chống phong - Da liễu Nghệ An 2015 - 2016. 2016.:27.
12. Sharma P, Bhalla M, Thami GP, Chander J. Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis. *J Dermatol Treat*. 2020;31(7):749 - 753. doi:10.1080/09546634.2019.1612835.
13. Singh S, Chandra U, Anchan VN, Verma P, Tilak R. Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial. *Br J Dermatol*. 2020;183(5):840 - 846. doi:10.1111/bjd.19146.
14. Alhamdi DK, Alhamdi KI. Efficacy and Safety of Adding Low - Dose Isotretinoin to Itraconazole in the Treatment of Chronic Recurrent Dermatophytosis among Sample of Iraqi Patients: An Open - Labelled Therapeutic Clinical Comparative Study. *Indian J Dermatol*. 2022;67(5):624. doi:10.4103/ijd.ijd_332_22.
15. Singh SK, Subba N, Tilak R. Efficacy of Terbinafine and Itraconazole in Different Doses and in Combination in the Treatment of Tinea Infection: A Randomized Controlled Parallel Group Open Labeled Trial with Clinico - Mycological Correlation. *Indian J Dermatol*. 2020;65(4):284 - 289. doi:10.4103/ijd. IJD_548_19.
16. Koregol SC, Naik SR, Hosthota A, Koregol AC. A comparative study of efficacy of oral itraconazole, terbinafine and fluconazole: a clinical trial. *Int J Res Dermatol*. 2021;7(3):435 - 439. doi:10.18203/issn.2455 - 4529. [IntJResDermatol20211705](https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529).
17. Gideon PE, Xavier AS, Kumaravelu P, David DC. A Randomized Open Labeled Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Topical Terbinafine and Miconazole in Patients with Tinea Corporis. *Biomed Pharmacol J*. 2021;14(2):1077 - 1086. <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2211>.
18. Kumar G, Saxena K, Koti VR. A comparative study on efficacy of oral terbinafine and itraconazole on dermatophytic infections. *Int J Res Dermatol*. 2022;8(4):381 - 387. doi:10.18203/issn.2455 - 4529. [IntJResDermatol20221572](https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529).
19. George M, Chaudhary RG, Rana D, Kasundra D, Chaudhary AR, Malhotra SD. Comparative evaluation of efficacy of terbinafine and itraconazole in treatment of tinea cruris. *Int*

- J Basic Clin Pharmacol. 2019;8(7):1460 - 1466. doi:10.18203/2319 - 2003.ijbcp20192642.
20. Bhatia A, Kanish B, Badyal DK, Kate P, Choudhary S. Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin - A prospective, randomized comparative study. Indian J Pharmacol. 2019;51(2):116 - 119. doi:10.4103/ijp.IJP_578_17.
21. Sardana K, Kaur R, Arora P, Goyal R, Ghunawat S. Is Antifungal Resistance a Cause for Treatment Failure in Dermatophytosis: A Study Focused on Tinea Corporis and Cruris from a Tertiary Centre? Indian Dermatol Online J. 2018;9(2):90 - 95. doi:10.4103/idoj.IDOJ_137_17.
22. Süß A, Uhrlaß S, Ludes A, et al. [Extensive tinea corporis due to a terbinafine - resistant Trichophyton mentagrophytes isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany]. Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb. 2019;70(11):888 - 896. doi:10.1007/s00105 - 019 - 4431 - 7.
23. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK, Arendrup MC. Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019 - 2020. J Fungi Basel Switz. 2022;8(2):150. doi:10.3390/jof8020150.
24. Fattahi A, Shirvani F, Ayatollahi A, et al. Multidrug - resistant Trichophyton mentagrophytes genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. Int J Dermatol. 2021;60(6):686 - 692. doi:10.1111/ijd.15226.
25. Firooz A, Lotfali E, Fattahi M, Fattahi M, Miramin Mohammadi A, Shahrzad Kavkani M. A Case of Terbinafine - Resistant Tinea Cruris Caused by Trichophyton tonsurans. Case Rep Dermatol Med. 2021;2021:9611072. doi:10.1155/2021/9611072.
26. Singh A, Masih A, Khurana A, et al. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2018;61(7):477 - 484. doi:10.1111/myc.12772.
27. Bortoluzzi P, Prigitano A, Sechi A, et al. Report of terbinafine resistant Trichophyton spp. in Italy: Clinical presentations, molecular identification, antifungal susceptibility testing and mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2023;66(8):680 - 687. doi:10.1111/myc.13597.
28. Pashootan N, Shams - Ghahfarokhi M, Chaichi Nusrati A, Salehi Z, Asmar M, Razzaghi - Abyaneh M. Phylogeny, Antifungal Susceptibility, and Point Mutations of SQLE Gene in Major Pathogenic Dermatophytes Isolated From Clinical Dermatophytosis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:851769. doi:10.3389/fcimb.2022.851769.



SUMMARY

Original research

COMPARATIVE OF THE EFFICACY OF TERBINAFINE AND ITRACONAZOLE IN TREATMENT OF TINEA CORPORIS

Tran Thi Van Anh^{1,2}, Pham Thi Minh Phuong², Le Huyen My², Tran Cam Van²,

Do Thi Thu Hien², Le Huu Doanh^{1,2}, and Nguyen Van Thuong^{1,2*}

ABSTRACT

Objectives: This study aims to compare the effectiveness of Terbinafine and Itraconazole in treating tinea corporis.

Materials and methods: We enrolled 104 patients with tinea corporis, dividing them into two groups. Group 1 comprised 52 patients (30 men, 22 women) treated with Itraconazole at a daily dose of 200 mg for 14 days, while Group 2 included 52 patients (32 men, 20 women) treated with Terbinafine at a daily dose of 250 mg for 14 days. We conducted clinical examinations and gathered information regarding medical history, disease extent, and the improvement of clinical symptoms, including redness, scaly skin, and itching.

Results: After 2 weeks of treatment, the cure rate in group 1 was 76.9%, and after 4 weeks, it increased to 86.5%. In group 2, the cure rate after 2 weeks was 59.6%, and after 4 weeks, it reached 69.2%. Statistical analysis revealed a significant difference ($p < 0.05$) favoring the Itraconazole group in terms of disease improvement. Both groups demonstrated significant improvements in skin redness, itching, scaling, and disease severity after treatment, with group 1 experiencing a more pronounced reduction ($p < 0.05$) compared to group 2.

Conclusions: In the treatment of tinea corporis, Itraconazole demonstrated superior efficacy compared to Terbinafine, as evidenced by a more substantial improvement in patients' conditions.

Keywords: *Tinea corporis, tinea, dermatophytosis, superficial fungal infections, Itraconazole, Terbinafine.*

1: Hanoi Medical University

2: National Hospital of Dermatology and Venereology

*Correspondence email: nguyenvanhuongdlvn@gmail.com