

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NẤM DA THÂN MỨC ĐỘ VỪA VÀ NẶNG BẰNG UỐNG TERBINAFINE SO VỚI UỐNG GRISEOFULVIN

Phạm Thị Minh Phương², Vũ Thị Mùi¹, Nguyễn Thị Hà Vinh^{1,2}

Lê Hữu Doanh^{1,2} và Trần Thị Huyền^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Thử nghiệm lâm sàng mở, có nhóm chứng trên 60 bệnh nhân bị bệnh nấm da thân mức độ vừa đến nặng nhằm so sánh hiệu quả điều trị giữa terbinafine uống và griseofulvin uống. Kết quả cho thấy sau 2 tuần điều trị, nhóm terbinafine có hiệu quả cao hơn nhóm griseofulvin với tỉ lệ khỏi bệnh hoàn toàn tương ứng là 70% và 10%, tỉ lệ không thay đổi tương ứng là 0% và 30%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sau 4 tuần điều trị, nhóm griseofulvin có tỉ lệ tái phát cao hơn nhóm terbinafine, tương ứng là 46,7% và 0% với $p < 0,05$. Tỉ lệ tác dụng phụ của hai nhóm khá thấp và tương đương nhau (nhóm terbinafine là 0,03% và nhóm griseofulvin là 0,06%).

Từ khóa: Bệnh nấm da thân, griseofulvin, nấm sợi, terbinafine.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm sợi (dermatophytes) là vi nấm hiếu khí xâm nhập và nhân lên trong các mô đã sừng hóa (da, tóc và móng) gây nhiễm trùng. Dựa vào chi của chúng, nấm sợi có thể được phân thành ba nhóm: *Trichophyton* (gây nhiễm trùng trên da, tóc và móng), *Epidermophyton* (gây nhiễm trùng trên da và móng tay) và *Microsporum* (gây nhiễm trùng trên da và tóc).^{1,2} Bệnh nấm da thân (tinea corporis) là tình trạng nhiễm nấm sợi trên da ở thân mình và các chi, ngoại trừ lông, tóc, móng và các nếp gấp. Nhiễm nấm thường giới hạn ở lớp sừng thượng bì và hay gặp ở các vùng da hở, tuy nhiên, cũng có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào.^{3,4}

Nhiễm nấm nông nói chung và bệnh nấm da thân nói riêng là gánh nặng bệnh tật cho người dân trên toàn thế giới, đặc biệt là ở các nước vùng nhiệt đới. Theo một nghiên cứu tại Ấn

Độ năm 2015, tỷ lệ nhiễm nấm nông là 27,6% (82/297), trong đó, bệnh nấm da thân chiếm 75,6% và các bệnh nấm da khác là 24,4%.⁵ Tỷ lệ nhiễm nấm nông trên toàn thế giới là 20 - 25%, trong đó, nấm da thân là thể phổ biến nhất.⁶ Trong điều trị bệnh, cần sử dụng các thuốc kháng nấm tại chỗ và/hoặc toàn thân. Điều kiện kinh tế và xã hội ở các nước nhiệt đới đang phát triển có thể đòi hỏi các phương pháp điều trị khác nhau để đạt được hiệu quả và có giá thành phù hợp.^{7,8} Hiện nay, trong số các thuốc chống nấm đường uống, terbinafine là lựa chọn đầu tay trong điều trị bệnh nấm da thân, tuy nhiên, thuốc có giá thành cao, nhiều tác dụng phụ, và có một tỷ lệ kháng thuốc nhất định. Đây là một allylamine có tác dụng diệt nấm phổ rộng do can thiệp vào giai đoạn đầu của quá trình sinh tổng hợp sterol nấm. Điều này dẫn đến sự thiếu hụt ergosterol và tăng tích lũy squalene trong nội bào, làm chết tế bào nấm. Terbinafine phát huy tác dụng bằng cách ức chế epoxidase squalene trong màng tế bào nấm.⁹ Men epoxidase squalene enzym không gắn với hệ thống cytocrom P450. Terbinafine

Tác giả liên hệ: Trần Thị Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: drhuyentran@gmail.com

Ngày nhận: 06/03/2024

Ngày được chấp nhận: 27/03/2024

không gây ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của hormone hoặc thuốc khác.¹⁰ Nghiên cứu cho thấy, sau 4 tuần điều trị, tỷ lệ khỏi nấm da thân ở nhóm terbinafine là 74,3%, so với nhóm điều trị bằng itraconazol là 91,8%.¹¹ Griseofulvin có giá thành thấp hơn nhưng được chứng minh có hiệu quả điều trị trong một số nghiên cứu.¹² Thuốc có tác dụng kìm nấm do phá vỡ thoi vô sắc, làm ngừng pha giữa của quá trình phân bào, ức chế sự phân chia của tế bào nấm. Tại thời điểm 6 tuần sau điều trị, tỷ lệ chữa khỏi ở nhóm terbinafine và griseofulvin lần lượt là 87,1% và 54,8% ($p < 0,05$). Đáp ứng lâm sàng của nhóm terbinafine cũng cao hơn đáng kể so với nhóm griseofulvin.¹³ Ở Việt Nam, các nghiên cứu về hai thuốc này còn ít. Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm so sánh hiệu quả điều trị bệnh nấm da thân mức độ vừa và nặng bằng uống terbinafine so với uống griseofulvin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh nấm da thân (mã B35.4 theo IDC-10, bảng phân loại bệnh tật quốc tế) dựa trên các đặc điểm sau: thương tổn da là các dát đỏ hoặc mảng đỏ, hình tròn, đa cung, kèm vảy da, mụn nước hoặc mụn mủ vùng rìa. Trung tâm xu hướng lành, có thể có ngứa. Vị trí ở thân mình. Soi tươi dưới kính hiển vi thấy hình ảnh sợi nấm chia đốt, phân nhánh.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi từ 16 trở lên; tuân thủ điều trị; đồng ý tham gia nghiên cứu. Mức độ bệnh nặng và vừa theo bảng đánh giá triệu chứng lâm sàng của Priyanka Sharma (2019) dựa trên các triệu chứng ngứa, đỏ da và vảy da.¹⁴ Triệu chứng ngứa: Không ngứa - 0 điểm; ngứa ít - 1 điểm; ngứa vừa - 2 điểm; rất ngứa - 3 điểm. Triệu chứng đỏ da: Không đỏ da - 0 điểm; đỏ da ít - 1 điểm; đỏ da vừa - 2 điểm; rất đỏ da - 3 điểm.

Triệu chứng vảy da: Không có vảy da - 0 điểm; vảy da ít - 1 điểm; vảy da vừa - 2 điểm; rất nhiều vảy da - 3 điểm. Đánh giá mức độ bệnh theo tổng điểm của ba triệu chứng trên (nhẹ: 0 - 3 điểm; vừa: 4 - 6 điểm; nặng: 7 - 9 điểm).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đang có thai hoặc cho con bú; dùng corticoid toàn thân hay tại chỗ hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác trước đó một tháng; tiền sử dị ứng với các thành phần của thuốc terbinafine, griseofulvin; hiện đang mắc một số bệnh như suy gan, suy thận, bệnh toàn thân nặng hoặc suy giảm miễn dịch (HIV/AIDS), tim mạch, bệnh máu ác tính, ung thư, nấm sâu, bệnh nấm da khác không phải nấm sợi, các bệnh viêm, loét, nhiễm trùng da khác (được phát hiện bằng khám lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp).

Kết quả có 60 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, chia ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị, mỗi nhóm có 30 bệnh nhân.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh hai nhóm.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Mỗi nhóm lấy 30 bệnh nhân (cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu can thiệp).

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa khám bệnh, Khoa xét nghiệm Vi sinh - Nấm - Ký sinh trùng, Bệnh viện Da liễu Trung ương, từ tháng 09/2022 đến tháng 9/2023.

Vật liệu nghiên cứu

Viên terbinafine 250mg (biệt dược Bifitacine), viên griseofulvin 500mg (biệt dược Gifuldin 500); kem clotrimazole 1% (biệt dược Canesten); xà phòng Sastid (thành phần chính sulfur 10% và salicylic 2%, hộp một bánh 80g).

Cách tiến hành nghiên cứu

Lựa chọn những bệnh nhân đạt tiêu chuẩn

vào nghiên cứu. Các bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đánh giá mức độ bệnh. Lấy lần lượt các bệnh nhân vào hai nhóm theo cách luân phiên, cứ một bệnh nhân vào nhóm terbinafine thì bệnh nhân tiếp theo vào nhóm griseofulvin, cho tới khi đủ số lượng cần thiết và đã loại trừ những bệnh nhân bỏ cuộc. Nhóm 1: điều trị bằng terbinafine 250mg x 1 viên/ngày x 14 ngày, uống thuốc sau ăn tối. Nhóm 2: điều trị bằng griseofulvin 500mg x 1 viên/ngày x 14 ngày, uống thuốc sau ăn tối. Điều trị chung cho cả 2 nhóm: Bôi kem clotrimazole 1% vào thương tổn ngày 2 lần (sáng, tối); tắm xà phòng Sastid hằng ngày.

Đánh giá kết quả điều trị sau 2 tuần. Sau khi dùng thuốc uống, vẫn tiếp tục dùng thuốc bôi và thuốc tắm trong 2 tuần tiếp theo và đánh giá lại thương tổn sau 4 tuần. Chụp ảnh thương tổn trên lâm sàng sau mỗi lần thăm khám, lưu hồ sơ theo dõi. Các bệnh nhân được đánh giá lâm sàng và xét nghiệm soi tươi tìm nấm. Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm của Priyanka Sharma 2019: Khỏi hoàn toàn (tổng điểm ≤ 1 và soi trực tiếp tìm nấm âm tính); đỡ giảm (tổng điểm từ 2 - 3 và soi trực tiếp tìm nấm âm tính); không thay đổi (tổng điểm từ 4 trở lên và soi trực tiếp còn sợi nấm).¹⁴ Diện tích thương tổn

so với diện tích cơ thể được ước lượng theo quy luật bàn tay, một bàn tay tương đương 1% diện tích cơ thể. Theo dõi các tác dụng không mong muốn, tùy theo mức độ nghiêm trọng mà quyết định ngừng điều trị hay không.

Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 20.0. Với các số liệu định lượng trong cùng một nhóm: dùng t-test để so sánh cặp trước sau đối với các biến số phân phối chuẩn hoặc kiểm định Wilcoxon rank test đối với biến số lệch chuẩn. Với các số liệu định lượng khác nhóm: kiểm định t-test cho các biến liên tục có phân phối chuẩn và kiểm định Mann-Whitney U cho các biến liên tục lệch không phân phối chuẩn. Với các số liệu định tính: sử dụng test so sánh Chi-square (χ^2). Nếu kỳ vọng lý thuyết nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher (Fisher's exact test). Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức 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 89/HĐĐĐ-BVDLTW, ngày 01 tháng 09 năm 2022.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm của hai nhóm trước điều trị

Đặc điểm	Nhóm	Terbinafine	Griseofulvin	p
		(n1 = 30)	(n2 = 30)	
Giới tính n (%)	Nữ	21 (70)	8 (26,7)	0,001*
	Nam	9 (30)	22 (73,3)	
Tuổi (năm)	$\bar{x} \pm SD$	40,7 \pm 14,1	37,9 \pm 11,9	0,573†
	Khoảng	15 - 68	18 - 58	
Địa dư n (%)	Thành thị	6 (20)	1 (3,3)	0,103*
	Nông thôn	24 (80)	29 (96,7)	
Mức độ n (%)	Vừa	24 (80)	21 (70)	0,371*
	Nặng	6 (20)	9 (30)	

Đặc điểm	Nhóm	Terbinafine (n1 = 30)	Griseofulvin (n2 = 30)	p
Diện tích thương tổn (%) $\bar{x} \pm SD$		3,9 ± 1,09	3,8 ± 1,1	0,976 [†]

*test χ^2 ; [†]t-test

Có 30 bệnh nhân nhóm terbinafine và 30 bệnh nhân nhóm griseofulvin tham gia nghiên cứu. Đặc điểm chung của hai nhóm thể hiện ở Bảng 1. Tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nhóm

terbinafine cao hơn trong nhóm griseofulvin (70% so với 26,7%). Các đặc điểm khác của hai nhóm tương đồng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Đặc điểm một số thương tổn da và soi tìm nấm sau 2 tuần điều trị

Đặc điểm	Nhóm	Terbinafine(n = 30)		Griseofulvin (n = 30)		p
		Trước	Sau	Trước	Sau	
Vảy da, n (%)		29 (96,7)	9 (30)	30 (100)	27 (90)	< 0,05*
Ngứa, n (%)		29 (96,7)	9 (30)	30 (100)	27 (90)	< 0,05*
Dát đỏ		18 (60)	4 (13,3)	22 (73,3)	10 (33,3)	> 0,05*
Diện tích, $\bar{x} \pm SD$		3,9 ± 1,09	1,07 ± 1,76	3,83 ± 1,08	2,13 ± 1,4	< 0,05 [†]
Soi có nấm, n (%)		30 (100)	9 (30)	30 (100)	27 (90)	< 0,001*

*test χ^2 ; [†]t-test

Sau 2 tuần điều trị, cả 2 nhóm đều có sự cải thiện tình trạng vảy da, mức độ cải thiện vảy da của nhóm terbinafine cao hơn của nhóm griseofulvin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Triệu chứng ngứa của cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt, nhưng của nhóm terbinafine giảm nhiều hơn nhóm griseofulvin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung bình diện tích thương tổn của nhóm terbinafine giảm từ 3,9 xuống 1,07, của nhóm griseofulvin từ 3,83 xuống còn 2,13, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau 2 tuần, tỷ lệ xét nghiệm soi tươi có nấm của nhóm terbinafine là 30%, thấp hơn so với trước điều trị (100%), của nhóm griseofulvin là 90%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 2).

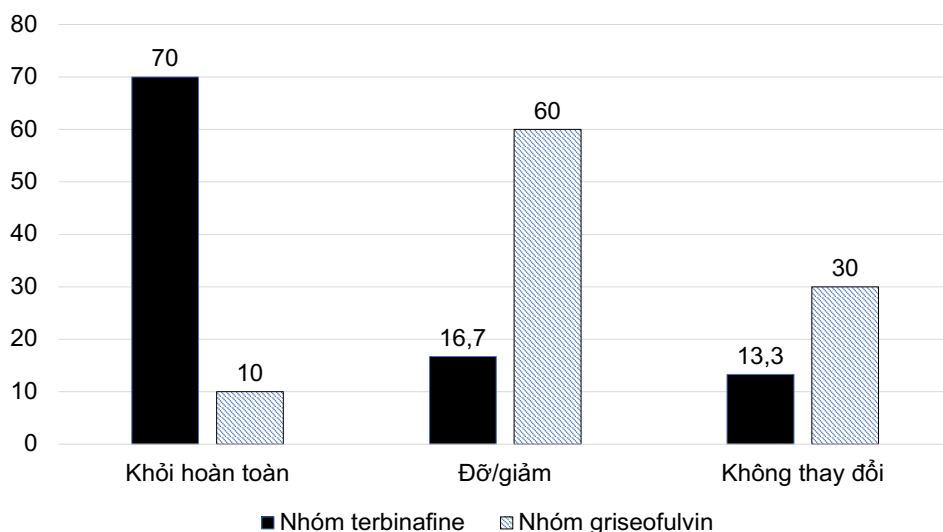
Sau 2 tuần điều trị, nhóm terbinafine có 21 bệnh nhân khỏi hoàn toàn, chiếm 70%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm griseofulvin (10%). Sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (test χ^2). Tỷ lệ đỡ/giảm ở nhóm griseofulvin cao hơn nhóm terbinafine (Biểu đồ 1).

Sau 4 tuần điều trị, ở nhóm terbinafine không có bệnh nhân tái phát, trong khi đó, ở nhóm griseofulvin, tỷ lệ tái phát là 46,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến tiêu hóa, ở cả hai nhóm đều có một bệnh nhân, chiếm 0,03%. Ở nhóm griseofulvin, có một bệnh nhân xuất hiện thêm ban đỏ (Bảng 3). Không có thay đổi các chỉ số ure, creatinin, AST, ALT ở cả hai nhóm trước và sau điều trị (Bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nhóm terbinafine cao hơn trong nhóm griseofulvin (70% so với 26,7%). Điều này



Biểu đồ 1. Kết quả điều trị sau 2 tuần của hai nhóm

Bảng 3. Sự tái xuất hiện triệu chứng và tác dụng không mong muốn của hai nhóm sau 4 tuần

Đặc điểm	Nhóm terbinafine (n = 30)		Nhóm griseofulvin (n = 30)		p
	n	%	n	%	
<i>Sự tái xuất hiện triệu chứng</i>					
Có	0	0,0	14	46,7	< 0,05*
Không	30	100,0	16	53,3	
<i>Tác dụng không mong muốn</i>					
Buồn nôn	1	3,3	1	3,3	> 0,05†
Ban đỏ	0	0	1	3,3	

* test χ^2 ; † Fisher's exact test

là do cách lấy mẫu luân phiên vào hai nhóm và đã loại trừ những bệnh nhân bỏ cuộc. Trên lâm sàng, tỷ lệ bị nấm bẹn ở nam thường cao hơn ở nữ nhưng với nấm da thân diện rộng, hai giới có thể tương đương nhau.

Thuốc chống nấm toàn thân sử dụng trong nghiên cứu là terbinafine (thuộc thế hệ mới, tác động lên quá trình sinh tổng hợp sterol nấm) và griseofulvin (thuộc thế hệ cũ, phá vỡ thoi vô sắc, ức chế phân chia tế bào nấm). Sau 2 tuần

điều trị, ở nhóm terbinafine có 21 bệnh nhân khỏi hoàn toàn, chiếm 70%, đỡ/giảm chiếm 16,7%, không thay đổi chiếm 13,3%. Ở nhóm griseofulvin, chủ yếu là bệnh nhân đỡ/giảm, chiếm 60%, khỏi hoàn toàn chiếm 10%, không thay đổi chiếm 30%. Sự khác biệt về kết quả ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Hiệu quả điều trị của nhóm terbinafine rõ ràng và chiếm ưu thế hơn. Ở nhóm griseofulvin, đáp ứng điều trị trên lâm sàng là có nhưng chưa

hiệu, và cần thời gian lâu hơn. Điều này có thể giải thích vì sao tỷ lệ khỏi của nhóm griseofulvin thấp hơn nhóm terbinafine. Ngoài ra, sự kháng thuốc của một số chủng nấm có thể ảnh hưởng tới kết quả điều trị.

Kết quả này có khác hơn so với nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi của A del Palacio Hernandez (1990). Có 92 bệnh nhân nấm da thân được điều trị bằng đường uống với terbinafine (125mg x 2 lần/ngày) hoặc griseofulvin (500mg x 2 lần/ngày) trong tối đa 6 tuần. Vào cuối đợt điều trị, tỷ lệ bệnh nhân nuôi cấy không có nấm là 78% ở nhóm terbinafine và 83% ở nhóm griseofulvin (tương đương nhau). Có 3 trường hợp tái phát sau điều trị ở nhóm griseofulvin (8%) và 2 trường hợp ở nhóm terbinafine (4%). Có 8 bệnh nhân ở nhóm terbinafine (16%) và 10 bệnh nhân griseofulvin (20%) gặp ít nhất một tác dụng phụ. Có 5 bệnh nhân ở nhóm terbinafine và 6 bệnh nhân ở nhóm griseofulvin phải ngừng điều trị do đau đầu hoặc rối loạn tiêu hóa. Có 1 bệnh nhân dùng terbinafine có kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng cao sau 6 tuần điều trị.¹⁵

Tuy nhiên, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với một số nghiên cứu khác khi cho thấy terbinafine có hiệu quả cao hơn so với griseofulvin. Một nghiên cứu ở Ấn Độ (1993) gồm 64 bệnh nhân nấm da thân được phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm 1 uống terbinafine 250 mg/ngày, nhóm 2 uống griseofulvin 500 mg/ngày trong 2 tuần. Sau 2 tuần điều trị, không có sự khác biệt đáng kể về đáp ứng điều trị ở nhóm terbinafine (90,3%) so với nhóm griseofulvin (80,7%). Sau 6 tuần điều trị, tỷ lệ chữa khỏi ở nhóm terbinafine và griseofulvin lần lượt là 87,1% và 54,8% ($p < 0,05$). Tỷ lệ tái phát ở nhóm griseofulvin cao hơn so với ở nhóm terbinafine. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được báo cáo ở cả hai nhóm. Kết quả cho thấy terbinafine uống

có hiệu quả hơn griseofulvin uống trong điều trị bệnh nấm da thân.¹³

Một thử nghiệm lâm sàng tại Ấn Độ (2020) so sánh hiệu quả điều trị của 4 thuốc (itraconazole 5 mg/kg/ngày, terbinafine 7,5 mg/kg/ngày, griseofulvin 10 mg/kg/ngày, fluconazole 5 mg/kg/ngày) trên 200 bệnh nhân nấm da thân (phân bố ngẫu nhiên vào 4 nhóm, mỗi nhóm 50 bệnh nhân) được điều trị trong 8 tuần. Kết quả cho thấy, sau 4 tuần, hiệu quả điều trị ở các nhóm có sự khác nhau, với tỷ lệ chữa khỏi chung là 8% hoặc ít hơn ($p = 0,42$). Ở tuần thứ 8, tỷ lệ khỏi bệnh của nhóm fluconazole là 42%, nhóm griseofulvin là 14%, nhóm itraconazole là 66% và nhóm terbinafine là 28% ($p < 0,001$). Itraconazole có hiệu quả tốt hơn fluconazole, griseofulvin và terbinafine. Tỷ lệ tái phát sau 4 và 8 tuần điều trị của bốn thuốc khác nhau ($p \geq 0,42$). Xét về tỷ lệ chữa khỏi và số lượng cần điều trị, itraconazole có hiệu quả nhất, tiếp theo là fluconazole, terbinafine và sau đó là griseofulvin.¹⁶ Nguyễn Thái Dũng và cộng sự (2017) cho thấy terbinafine dạng kem bôi có hiệu quả điều trị nấm da thân mức độ nhẹ và vừa; ở mức độ nặng cần kết hợp thêm với terbinafine dạng uống. Sau 4 tuần, cả hai phác đồ đều có tỷ lệ khỏi 100%. Bệnh nhân dùng thuốc uống có một số tác dụng không mong muốn như rối loạn tiêu hóa, nhức đầu, chóng mặt.¹⁷

Sau 4 tuần, ở nhóm terbinafine không có bệnh nhân tái phát. Trong khi ở nhóm griseofulvin, tỷ lệ tái phát là 46,7%, có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p < 0,05$. Có nhiều nghiên cứu về điều trị bệnh nấm da thân với tỷ lệ tái phát khác nhau nhưng xu hướng chung đều cho thấy tỷ lệ này ngày càng gia tăng. Nghiên cứu của Majid trên 100 bệnh nhân nấm da thân, được dùng terbinafine đường uống 250mg mỗi ngày một lần trong 2 tuần. Kết quả cho thấy, trong số các bệnh nhân điều trị khỏi,

tỷ lệ tái phát là 22%.¹⁸ Nghiên cứu của Pathania cho thấy có 9,3% bệnh nhân tái phát sau 4 tuần ngừng điều trị.¹⁹ Singd (2019) cho thấy tỷ lệ tái phát tương đối cao (34,6%).²⁰

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn của hai nhóm tương đối thấp, nhóm terbinafine có 1/30 số bệnh nhân, chiếm 3,3%, gặp triệu chứng về tiêu hóa. Nhóm griseofulvin cũng có 1 bệnh nhân có cảm giác buồn nôn sau khi uống và 1 bệnh nhân có biểu hiện ban đỏ, chiếm 6,6%. Tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng nhẹ, thoáng qua, không cần can thiệp điều trị hay dùng thuốc. Một số chỉ số về chức năng gan, thận ở cả hai nhóm đều trong giới hạn bình thường. Điều này có thể do thời gian sử dụng thuốc chỉ có hai tuần, đa số các bệnh nhân đều dung nạp tốt, không gặp tác dụng phụ nghiêm trọng. Nghiên cứu trên thế giới cho thấy cả hai thuốc đều tương đối an toàn trong quá trình sử dụng, chủ yếu gặp các tác dụng phụ nhẹ như đau đầu, đầy hơi, rối loạn vị giác.^{11,21}

Nghiên cứu này có một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ, phân bố theo giới tính không đồng đều, thời gian theo dõi ngắn. Tuy nhiên, kết quả ban đầu cho thấy, thuốc thể hệ mới như terbinafine có hiệu quả hơn so với thuốc thể hệ cũ như griseofulvin.

V. KẾT LUẬN

Terbinafine đường uống có hiệu quả cao hơn so với griseofulvin đường uống trong điều trị bệnh nấm da thân mức độ vừa tới nặng. Tỷ lệ tái phát ở nhóm griseofulvin cao hơn ở nhóm terbinafine. Tác dụng không mong muốn của hai thuốc đều ít gặp và nhẹ, chủ yếu liên quan đến tiêu hóa.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các quý đồng nghiệp ở Bệnh viện Da liễu Trung ương đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu

này. Chúng tôi xin cam kết không có sự xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brasch J, Gläser R. Dynamic diversity of dermatophytes. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 2019;70(8):575-580. doi:10.1007/s00105-019-4427-3
2. Cabañes FJ. Dermatophytes: The names they are a-changing. *Rev Iberoam Micol.* 2020;37(1):1-2. doi:10.1016/j.riam.2019.10.002
3. Veraldi S, Valentini D, Faraci AG. Tinea corporis gladiatorum. *Ital J Dermatol Venereol.* 2022;157(2):121-125. doi:10.23736/S2784-8671.21.06903-0
4. Schwob E, Kluger N. Tinea corporis within recent tattoos. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147(10):637-642. doi:10.1016/j.annder.2020.04.019
5. Lakshmanan A, Ganeshkumar P, Mohan SR, et al. Epidemiological and clinical pattern of dermatomycoses in rural India. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33 Suppl:134-136. doi:10.4103/0255-0857.150922
6. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008;51 Suppl 4:2-15. doi:10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x
7. Charles AJ. Original Article: Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. *Dermatol Ther.* 2009;22(6):550-559. doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01276.x
8. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol.* 2010;28(2):197-201. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.12.005
9. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol.* 1992;126(Suppl 39):2-7. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00001.x
10. Ameen M, Lear JT, Madan V, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br*

J Dermatol. 2014;171(5):937-958. doi:10.1111/bjd.13358

11. Bhatia A, Kanish B, Badyal DK, et al. 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. doi:10.4103/ijp.IJP_578_17

12. Đặng Tuấn Hải, Trần Phú Mạnh Siêu, Ngô Quốc Đạt. Các chủng nấm ngoài da phân lập được và độ nhạy cảm với các thuốc kháng nấm hiện nay trên bệnh nhân đến khám tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh năm 2021. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;508(2). doi:10.51298/vmj.v508i2.1672

13. Voravutinon V. Oral treatment of tinea corporis and tinea cruris with terbinafine and griseofulvin: A randomized double blind comparative study. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 1993;76(7):388-393.

14. Sharma P, Bhalla M, Thami GP, et al. 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

15. del Palacio Hernandez A, López Gómez S, González Lastra F, et al. A comparative double-blind study of terbinafine (Lamisil) and griseofulvin in tinea corporis and tinea cruris. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1990.tb02074.x

16. Lana AJD, Pippi B, Carvalho AR, et al. *In Vitro* additive effect on griseofulvin and terbinafine combinations against

multidrug-resistant dermatophytes. *Braz J Pharm Sci.* 2018;54. doi:10.1590/s2175-97902018000217149

17. Nguyễn Thái Dũng. Nghiên cứu một số đặc điểm nấm da và kết quả điều trị ở bệnh nhân tại Trung tâm Chống phòng - Da liễu Nghệ An 2015 - 2016. Luận án Tiến sỹ Y học. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương; 2017. Published online 2017. Accessed August 15, 2022. <https://thuvienso.quochoi.vn/handle/11742/44909>

18. Majid I, Sheikh G, Kanth F, et al. Relapse after Oral Terbinafine Therapy in Dermatophytosis: A Clinical and Mycological Study. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):529-533. doi:10.4103/0019-5154.190120

19. Pathania S, Rudramurthy SM, Narang T, et al. A prospective study of the epidemiological and clinical patterns of recurrent dermatophytosis at a tertiary care hospital in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(6):678-684. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_645_17

20. Verma SB, Panda S, Nenoff P, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87(2):154-175. doi:10.25259/IJDVL_301_20

21. Brigida S, Elizabeth AA. A Comparative Study of Efficacy of Oral Terbinafine and Oralitraconazole in Tinea Corporis / Tinea Cruris Infection. *J Pharm Res Int.* Published online April 5, 2021:94-105. doi:10.9734/jpri/2021/v33i20A31352

Summary

THE EFFECTIVENESS OF ORAL TERBINAFINE VERSUS ORAL GRISEOFULVIN IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE TINEA CORPORIS

Tinea corporis is a filamentous fungal infection of the skin on the trunk and extremities, excluding the fur, hair, nails, and folds. Three groups of filamentous fungi usually cause the disease: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, and *Microsporum*. For moderate to severe cases, appropriate systemic antifungal medication is necessary. In an open clinical trial, a group of over 60 patients with moderate to severe fungal skin infections was studied to compare the efficacy of oral terbinafine and oral griseofulvin treatments. The results indicated that after 2 weeks of treatment, the terbinafine group exhibited significantly higher efficacy than the griseofulvin group, with cure rates of 70% and 10%, respectively, and stable rates of 0% and 30%, respectively. This difference was statistically significant with $p < 0.001$. After 4 weeks of treatment, the griseofulvin group showed a higher recurrence rate compared to the terbinafine group, at 46.7% and 0%, respectively, with $p < 0.05$. The rates of side effects for both groups were relatively low and similar (0.03% for the terbinafine group and 0.06% for the griseofulvin group) where the adverse effects of the two drugs were mainly related to the gastrointestinal tract.

Keywords: Dermatophyte, griseofulvin, tinea corporis, terbinafine.