الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التّعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطب ّالبشري
قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

# دراسة مقارنة بين فعاليّة البنتوكسيفللين و الأملودبين في علاج الشّرث.

# Comparison Of The Efficacy Of Pentoxifylline versus Amilodipine In The Treatment Of Chilblain.

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في الامراض الجلديّة والزّهريّة
في دمشق

**إشراف :أ.م. د. نضال حمادي .**

**إعداد : د.أريج الأحمد .**

**2017_2018**

**إهداء**

**إلى أبي و أمي ...**

**و إلى كلّ أبٍّ و أم ...**

**لفّوا ابنـهم الشهيد بالكفن الأبيض ..قبل أن يلفّوه بثوب التخرج.**

## كلمة شكر

لابدّ لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة من وقفة نعود بها إلى أعوام قضيناها مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهوداً كبيرةً في بناء جيل الغد ....لتبعث الأمة من جديد .....

وقبل أن نمضي نقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ،الذين مهدوا لنا طريق العلم ، جميع أساتذتنا الأفاضل وأخص بالتقدير والشكر الدكتور نضال حمّادي لتفضّله بالإشراف على هذا البحث.

# فهرس المحتويات


| | |
|---|---|
| الدراسة النظريّة | ٧ |
| مقدّمة نظريّة عن الشرث : | ٧ |
| الآلية المرضية للشرث: | ٩ |
| الانتشار : | ١٠ |
| التظاهرات السريريّة : | ١١ |
| التشريح المرضي للشرث: | ١٣ |
| العوامل المتعلّقة بالشرث : | ١٤ |
| الشرث و مؤشر كتلة الجسم : | ١٥ |
| أنواع خاصّة من الشرث : | ١٧ |
| العلاجات : | ١٨ |
| إنذار الشرث : | ١٨ |
| الوقاية: | ١٨ |
| حاصرات قنوات الكالسيوم | ١٩ |
| آلية العمل و التأثير في الأعضاء | ٢١ |
| الأملودبين: | ٢٣ |
| البنتوكسيفللين | ٢٩ |

القسم العملي دراسة مقارنة بين فعاليّة البنتوكسيفللين والأملودبين في علاج الشّرث. ٣٢
هدف البحث ٣٣
منهجية الدراسة ٣٣
عينة الدراسة : ٣٣
معايير الدخول ٣٤
معايير الاستبعاد: ٣٤
أخلاقيات البحث : ٣٥
خطة العمل : ٣٥
طريقة الاعتيان: ٣٦
متابعة المرضى : ٣٧
التحليل الإحصائي: ٣٨
الموافقة المستنيرة: ٣٩
استمارة المريض ٤١
الدراسة الإحصائية ٤٣
الدراسة الوصفية والاحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما ٤٤
- دراسة متوسط درجة شدة الشرث في كل زيارة في المجموعتين ٥٧
مقارنة متوسط شدة الشرث في الزيارة الثانية بين الدوائين ٥٨
النتائج و مناقشتها: ٦٦
مقارنة مع الدراسات العالمية ٧٠

صور بعض المرضى في مجموعة الأملودبين: ٧٦

صور بعض المرضى في مجموعة البنتوكسيفللين : ٧٩

الاستنتاج: ٨١

التوصيات والاقتراحات: ٨١

المراجع: ٨٢

الدراسة النظريّة

مقدّمة  نظريّة عن الشرث١ :

الشرث هو استجابة التهابية غير طبيعية للبرد غير المجمّد ، يحدث عادة عند أشخاص مؤهبين لهذه الحالة . يتظاهر سريريّا على شكل بقع أو حطاطات حمامية إلى أرجوانية اللون (الشكل ١ ) ، غالبا ما تكون الآفات حاكّة وقد تكون حارقة في بعض الأحيان.

تتوزّع آفات الشرث على أصابع القدمين و اليدين بشكل رئيسي و على الأنف و الأذن بشكل أقل، وهو أكثر شيوعا في المناطق المعتدلة ذات الشتاء البارد و الرطب.

عادة ما يحدث هجوع عفوي للشرث عند قدوم الربيع مع احتمالية عالية للنكس في الشتاء اللاحق

الشكل(١)[٢]: آفات شرث عند مريض ذكر،٦٢ سنة .

السببيات :

السبب المباشر للشرث هو التعرض للبرد فوق نقطة التجمد و الرطوبة[١،٣].

يمكن تصنيف الشرث إلى شرث أوليّ (مجهول السبب) و شرث ثانوي يحدث في سياق أمراض جهازية كامنة على رأسها أمراض النسيج الضام .

يكون الشرث ثانويا للأمراض التالية :

_الذئبة الحمامية الجهازية [٤].

_الابيضاض النقوي المزمن .[٥]

_القهم العصبي [٦] حيث أنّ انخفاض مؤشر كتلة الجسم هو عامل مؤهب .

_ شذوذ بروتين الدم ،وجودُ الغلوبولينِ الكِبْرَوِيِّ بِالدَّم، وُجودُ الغلُوبوُلِيناتِ البَرْدِيَّةِ في الدَّم ، فَرْطُ الفيبرينوجينِ البَرْدِيِّ في الدَّم، راصّات البرد[٢].

_متلازمة أضداد الفوسفوليبيد [٧].

_داء رينو[٨].

_الداء الزلاقي[٩].

الآلية المرضية للشرث:

فيزيولوجيا وعند التعرض للبرد تحدث ظاهرة توسع الأوعية الناجم عن البرد phenomenon of cold – induced vasodilatation(CIVD) التي يتمّ تعريفها بأنها زيادة دوريّة في الجريان الدموي في جلد الأطراف المتعرّضة للبرد بعد حوالي ٥ إلى ١٠ دقائق من التعرّض المستمرّ للبرد ، وهذه الزيادة تؤدي بدورها إلى زيادة درجة حرارة الانسجة وهذا مهم في الحفاظ على سلامة الأنسجة و تخفيف الألم و التقليل من خطر الإصابات الناجمة عن البرد [١٠،١١].

إنّ حدوث الشرث عند بعض الأفراد دون غيرهم ، و تكرار حدوثه بنسب عالية عند ذات المرضى كل شتاء ،يقترح وجود عوامل شخصيّة عند هؤلاء المرضى دون غيرهم تُؤثر على نحوٍ ما بظاهرة توسّع الأوعية الناجم عن البرد .

ربّما يُعزى تكرر حدوث الشرث عند النساء إلى اختلافات في استجابة CIVD بين الذكور و الإناث. إذ يُذكر أن الإناث لديها تدفق دموي منخفض عند التعرّض للبرد بسبب فرط ارتكاس الأوعية الدموية ، ومع ذلك و في دراسة أجراها Midttun، لم يلاحظ فرق كبير في معدل تدفق الدم في أصابع القدم بين الرجال والنساء [١٠، ١٢]. بالرغم من ذلك تبقى الفروق بين الجنسين في الأوعية الدموية الجلدية الجلدية واضحة و مثبتة.

إن التعرض المتكرّر للبرد قد يساهم في تعزيز الدورة الدموية في الأطراف ، وعلى ضوء ذلك تتمّ محاولة تدريب استجابة CIVD في المرضى المصابين بالشرث[١٣].

ويُعتقد أن استجابة CIVDتتوسط فيها مفاغرات شريانية وريدية (AVAs ) في الجلد. وهذه المفاغرات هي بُنى محدّدة مسؤولة عن التنظيم الحراريّ ، إنها تنظّم تدفّق الدم في البرد والحرارة عبر فترات متناوبة من توسع الأوعية وتضيّقها ،غير أنّ المفاغرة ليست بالبنية الثابتة ، إذ أنها تتطوّر عند الضرورة وتختفي عندما تنتفي الحاجة لها. ومثل هذه المفاغرات تمّ العثور عليها في جلد كل من اليدين والقدمين

والمرفق والشفتين والخدين والأذنين والأنف وسرير الظفر[١٠].
وقوفا على هذه الحقيقة يمكن تفسير إصابة الجوانب الظهرية للأصابع بالشرث أكثر من غيرها بعدم وجود أو قلة المفاغرات ( AVAs) في هذه الجوانب .

إن المفاغرات الوريدية الشريانية AVAs تتواجد في لب أصابع اليدين أكثر من أصابع القدمين[١٠]. وهذا يفسّر إصابة أصابع القدمين بالشرث بتواتر أكبر من إصابة أصابع اليدين ، ويمكن أيضا تفسير التغيّر في عدد الأصابع المتأثّرة بتباين استجابة CIVD بين أصابع اليد ذاتها.

الانتشار :
إنّ معدّل وقوع الشرث غير معروف بدقّة لأنّ الشرث و في كثير من الأحيان يُخطأ في تشخيصه.
تاريخياً وصلت نسبة الإصابة بالشرث إلى ٥٠٪ من النساء في فترة الحرب في شمال أوروبا[١٤].
الآن أصبح الشرث أقل شيوعًا ولكنه لا يزال يظهر في المناخات الرطبة المعتدلة في شمال غرب أوروبا وفي شمال الولايات المتحدة [٢].
دوليا :معدلات وقوع الشرث تختلف تبعا للمناخ .
في إنجلترا ، المعروفة بمناخها الرطب البارد ، يبلغ معدل حدوث الشرث ١٠٪ سنويّا [٢] .كما تم الإبلاغ عن تجميع لحالات شرث من هونج كونج خلال شهري يناير وفبراير مع شفاء معظم الحالات في غضون بضعة أسابيع عندما يكون الطقس دافئًا[١٥].
الجنس: النساء أكثر إصابة من الذكور[١٦].
العمر:الشرث أكثر تواترا عند الشباب و الأعمار المتوسطة من النساء و الاطفال[١٦].

التظاهرات السريريّة [١٦]:

يتظاهر الشرث بآفات مفردة أو متعدّدة ، على شكل تورم حمامي أو أرجواني اللون (الشكل 2-A) ، قد يحدث بثرات أو تقرحات في الحالات الشديدة ( الشكل 2-B) .

عادة ما يشكو المريض المصاب بالشرث من الحكة أو الحرقة أو الألم .

المواقع الوصفية:

الوجه الظهري لأصابع اليدين و القدمين ، الوجه الأخمصي للقدم ، الأنف ، الأذن ويمكن إصابة أماكن أخرى كالفخذين [١٧،١٨] (الشكل2-C ).

عادة ما تتلاشى آفات الشرث خلال أسبوع إلى ثلاثة أسابيع ، ولكنها قد تصبح مزمنة لدى كبار السن المصابين بالركودة الوريدية [١٦] .

الشكل الحطاطي من الشرث يشبه الحمامى عديدة الأشكال، يحدث في مختلف أوقات السنة ، يتظاهر بشكل مجموعة من الحطاطات على جوانب الأصابع [١٩].

الشكل ٢ :[١٦]

A: آفات شرث على أصابع القدمين .

B: آفات شرث على ظهر القدم عند طفل .

C: الشرث المتعلّق بالفروسية

التشريح المرضي للشرث: [٢٠] ،[٤]

نسيجيا يمكن تمييز مايلي: (كما هو موضح في الأشكال ٦،٥،٤،٣) [٢١]

وذمة في الأدمة الحليمية .

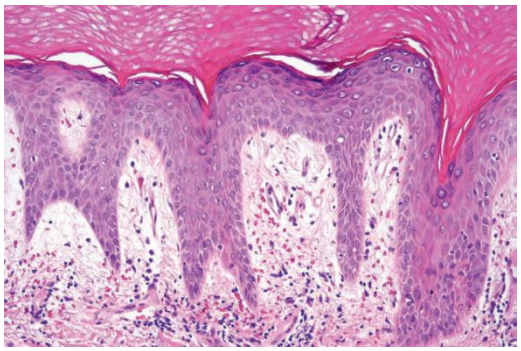
رشاحة لمفاوية سطحية وعميقة .

نخر خلايا كيراتينية.

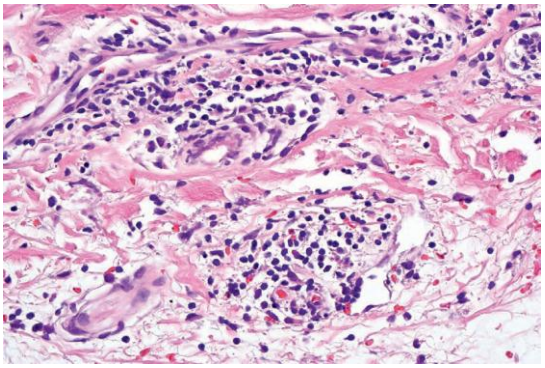
التهاب أوعية لمفاوية وفقا لبعض التقارير.

تثخّن بجدران الأوعية الدموية مؤدياً إلى تضيق لمعتها .

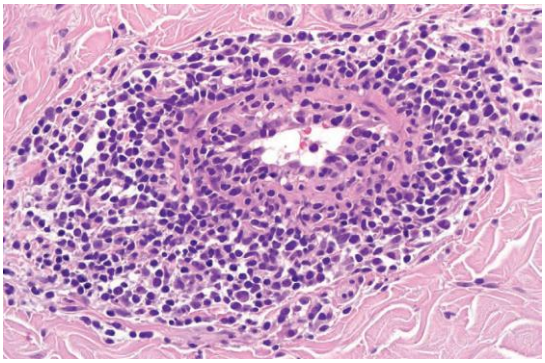
الشكل ٣ : [٢١]
الشرث: فرط تقرن ،شواك
رشاحة لمفاوية كثيفة و وذمة أدمية .



الشكل ٤ :[٢١]
الشرث: وذمة أدمية ملحوظة، وانسلال لكريات الدم الحمراء.



الشكل ٥: [٢١]
الرشاحة اللمفاوية الكثيفة في الشرث.



الشكل٦ :[٢١] رشاحة لمفاوية كثيفة في الشرث تتوافق مع التهاب أوعية لمفاوية.

العوامل المتعلّقة بالشرث :

علاقة الشرث بالمناخ :

أن يتمّ التعريف بالشرث ،بوصفه مرض من أمراض البرد دون الوقوف على تفاصيل هذا البرد و المناخ فهذا غير دقيق و غير كافٍ .

يحدث الشرث حول العالم في شهور الشتاء عندما تنخفض درجة الحرارة إلى ما دون ١٢ او ١٥ سليسوس [٢٢].

إنّ قيمة درجة الحرارة بحدّ ذاتها أقل أهمية في إحداث الشرث ، ما يهمّ حقا هو قدرة النسيج على التكيّف مع انخفاض درجة الحرارة ، ومن الجدير بالذكر أن الرطوبة و الرياح تزيد من حدوث الشرث[١٦].

على غير المتوقّع فإنّ الشرث يحدث بشكل قليل في البلدان ذات المناخات الباردة جدا مقارنة بالبلدان ذات المناخات المعتدلة . ربما مردّ ذلك إلى إجراءات التدفئة و الملابس الثقيلة المعتادة في تلك البلدان .و مع ذلك فإن الشرث في البلدان ذات المناخات المعتدلة لا يحدث في وقت البرد الشديد ، بل هو أكثر حدوثا في البرد المعتدل الرطب [١٦].

الشرث و المهنة :

المهنة: الشرث شائع لدى الأشخاص الذين يمارسون أعمالا خارج المنزل أو يمارسون رياضة بظروف خاصّة، مثل رياضة ركوب الخيل، تجري في الهواء الطلق و بالتالي تعرّض أعلى نسبياً للبرد.[٢٣،٢٤]

في الدراسة التي أجراها Takciو زملاؤه [٢٥] تم تحديد الأعمال المكتبية كالمهنة الأكثر شيوعًا بين مرضاهم . على الرغم من أنها ليست مهنة خارجيّة ، إلا أن تدفئة مكان العمل قد لا تكون كافية ، بالإضافة إلى إصابة المرضى من مختلف المهن مثل الصرافين والخياطين والباعة . و اقترح Takci أن أحد أسباب حدوث الشرث

في الأعمار الصغيرة قد يرجع إلى حقيقة أن الشباب الذين يغادرون المدرسة غالباً ما يعملون في أماكن العمل ذات أنظمة التدفئة السيئة. وهكذا ، يمكننا أن نستنتج أن علاقة المهنة بالشرث هي في سياق التعرض للبرد بطريقة ما.[٢٣]

الشرث و مؤشر كتلة الجسم :

الشرث **(Body mass index) : BMI**[26] مؤشر كتلة الجسم

لتمييز الوزن الزائد و هو أفضل مقياس متعارف عليه عالميا في القياسات الجسمية **( Anthropometric measurement)**

لتمييز الوزن الزائد عن النحافة عن الوزن المثالى، وهو يعبر عن العلاقة بين وزن الشخص وطوله.

و يحسب مؤشر كتلة الجسم كما يلي:

مؤشر كتلة الجسم = الوزن بالكيلوجرام/مربع الطول بالمتر.

**World Health Organization (WHO) Classifications for Obesity Corresponding to Body Mass Index (BMI)**

| WHO Classification | BMI (kg/m²) |
|---|---|
| Underweight | < 18.50 |
| Normal range | 18.50–24.99 |
| Overweight | 25.00–29.99 |
| Obesity class I | 30.00–34.99 |
| Obesity class II | 35.00–39.99 |
| Obesity class III | ≥ 40.00 |

ينتشر الشرث بين النحيفين بتواتر أكبر ،ولوحظ حدوثه بشكل شائع عند مرضى القهم العصبي العصبي [٤].

ويتم الإشارة باستمرار إلى انخفاض مؤشر كتلة الجسم عند مرضى الشرث[٢٧] يقارن Raze و زملاؤه في دراسة أجراها مؤشر كتلة الجسم لمرضاه (٢٠.٦٦) مع عينة شاهد لكن الفرق لم يكن كبيراً[٢٨]. بالمقابل و في الدراسة حالة شاهد التي أجراها Meltem و زملاؤه ، حيث تمّ اختيار مجموعة الشاهد من ذات العمر و الجنس و من المراجعين لنفس المشفى وكانوا من ذوي الخلفية الاجتماعية و الاقتصادية المتماثلة، وبالتالي تمّ افتراض أنهم تعرّضوا لظروف متماثلة ، فكان متوسط مؤشر كتلة الجسم BMI لمرضى الشرث (٢٠.٥) بالمقارنة مع مجموعة الشاهد(٢٢.٤) فالفرق كان كبيرًا و مهمّا إحصائيا .و كان متوسط مؤشر كتلة الجسم للمرضى الإناث (٢٠.٠) أقل بكثير من الذكور (٢١.٥).

إنّ انخفاض مؤشر كتلة الجسم يُشير إلى أنسجة دهنية أقل ، وبالتالي حماية أقل من البرد[٢٩].

الشرث و الوراثة :

إن النمط الظاهري للشرث يبدي توزّع عائلي واضح و هذا ما تمّ آثباته بدراسات كثيرة.[٢٨] قد يعود ذلك لعوامل وراثية أو غير وراثية[٣٠].فالآلية المرضية للشرث لا تزال غير واضحة ..ولكن التعرض لدرجات الحراؤة المنخفضة لا يفسّر وحده انتشار الشرث ضمن عائلات دون غيرها .و يقترح و بقوة وجود عوامل وراثية تؤثّر بطريقة ما ب ظاهرة CIVD المتورطة بحدوث الشرث . و لكن ذلك يتطلب دراسات أكثر لإثباته [٣١].

الشرث و الحمية 32:

تلعب الحمية دورا مهما في الشرث ، فالحمية الجيدة هي وسيلة في الحفاظ على حرارة الشخص المصاب و التخفيف من أذية البرد.

إنّ الكربوهيدرات هي الخيار الأفضل للحصول على الطاقة بسرعة خاصة عند

انخفاض حرارة الجسم. أمّا البروتينات يتمّ استقلابها ببطء وتطلق الحرارة على مدى فترة أطول كذلك الدهون استقلابها يتطلب وقتا .
تناول السوائل الساخنة يوفر السعرات الحرارية بالإضافة إلى مصدر الحرارة. السكريات والمشروبات الدافئة الحلوة و الشوكولاتة مفيدة . أما الكحول و بسبب كونه موسع للأوعية الدموية فهو يزيد من فقدان الحرارة . وبالمثل ، يزيد الكافئين أذية البرد بسبب تأثيره المدر للبول. أما التبغ (النيكوتين ) هو مضيق للأوعية يسبب نقص أكسجة و يؤدي عادة إلى تفاقم الإصابة.

أنواع خاصّة من الشرث :

التهاب السبلة بالبرد المتعلّق بالفروسيّة [٢]:

لويحات حماميّة تُصيب الجانب الوحشي العلوي من الفخذ عند النساء اللواتي يمارسن رياضة ركوب الخيل ويرتدين الألبسة الضيقة .

نسيجيا: يتميز برشاحة كثيفة حول وعائية تمتدّ إلى السبلة الشحمية .

الشرث في سياق الذئبة الحمامية [٣٣،٤]:

لويحات بنفسجية اللون تظهر بشكل بارز فوق الوجه الظهري للمفاصل

غالبا ما تكون أضداد النوى ANA إيجابية و العامل الرثياني إيجابي

نسيجا : قد تُبدي الآفات نسيجيا وبالتلوينات المناعية لخزعة الجلد المأخوذة من الآفات دليلا على الذئبة .

نصف المرضى يكون لديهم ذئبة حمامية قريصية، و نسبة ١٥% يطوّرون ذئبة حمامية جهازية.

الشرث المحرّض بالأدوية:

تشير التقارير إلى وجود حالات شرث محرّضة ب sulindac [٣٤].

العلاجات :

الخط الأول : ستيروئيد موضعي مرتين يوميا حتى زوال الآفات.

الخط الثاني: حاصرات قنوات الكالسيوم النفيدبين بجرعة ٢٠ _ ٦٠ ملغ /يوم [٣٦،٣٥].

الخط الثالث : علاجات بديلة مثل الأسبرين ، البنتوكسيفللين ، نيكوتين أميد، مينوكسيديل موضعي، نتروغليسرين موضعي[٣٧] ، تاكروليموس موضعي.

إنذار الشرث :

الإنذار جيد ، لكن النكس يتكرّر سنويا مع بداية البرد في الشتاء [١٦,٢٩].

معظم حالات الشرث تزول دون أن تترك أثراً.وتبقى المتابعة ضروريّة في المرضى الذين يعانون من الشرث المزمن الناكس ، إذ قد يتكشّف ذلك عن مرض جهازي كامن كالذئبة الحمامية [٢].

الوقاية:

الوقاية من البرد بالتدفئة و الملابس المناسبة ، قد يحول دون تطوّر الشرث .

إنّ العلاج بالأشعة فوق البنفسجية ، الذي يتمّ إعطاؤه في بداية موسم البرد قد يمنع من تطوّر الشرث عند الأشخاص المستعدين .قد تكون الآلية بتدمير الأوعية الدقيقة و الحدّ من التشنج الوعائي و مع ذلك و في دراسة واحدة على الأقل مزدوجة التعمية كان العلاج بالأشعة فوق البنفسجية لا قيمة له[٣٨] . تجنّب النيكوتين قد يساعد في التخفيف من الشرث [٣].

حاصرات قنوات الكالسيوم [٣٩]:

مقدّمة :

منذ أواخر القرن التاسع عشر تمّ اكتشاف قنوات الكالسيوم في الخلايا العضلية القلبية والوقوع على حقيقة مفادها أن تدّفق شوارد الكالسيوم عبر الغشاء الخلويّ ضروري لتقلص الخلايا العضلية الملساء و الخلايا العضلية القلبية على حدّ سواء . بعد ذلك تمّ اكتشاف أنواع أخرى من قنوات الكالسيوم في الأنسجة المختلفة وتطوير أدوية حاصرة لقنوات الكالسيوم .

إنّ الحاصرات المتاحة حالياً للاستخدام السريري في أمراض القلب و الأوعية الدموية هي حاصرات لقنوات الكالسيوم من النوع L فقط ، إلّا أن العمل جارٍ لاكتشاف حاصرات انتقائية لأنواع أخرى من قنوات الكالسيوم ويُعتقد أن بعض الأدوية المضادّة للصرع تعمل جزئيّا من خلال حصار قناة الكالسيوم خاصّة من النوع T في الخلايا العصبيّة.

آلية عمل حاصرات قنوات الكالسيوم:

تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم على إيقاف عمل قنوات الكالسيوم الحسّاسة للفولطية في القلب وفي الأوعية الدموية من خلال ارتباطها بها في غشاء الخلية، إذ يؤدي هذا الارتباط إلى إعاقة دخول الكالسيوم إلى داخل الخلية وبالتالي تمنع نشوء الطور الأولي في عملية التنسيق الكهربائي لتقلّص الخلايا العضلية القلبية و الخلايا العضلية الملساء، مما يمنع مستويات الكالسيوم من الزيادة عند التحفيز، وهذا يؤدي إلى تقلص أضعف.

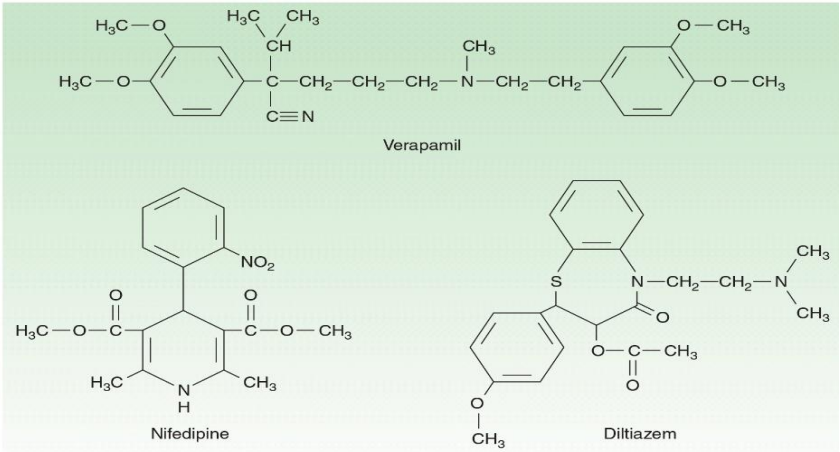
إن الفيراباميل أول أدوية هذه المجموعة ، موسّع وعائي مُستخلص من خشخاش الأفيون كان اكتشافه نتيجة محاولات عديدة لتطوير نظائر أكثر نشاطا من البابافيرين .

بعد ذلك تم اكتشاف العشرات من المركبات ذات البنية المختلفة و التي تملك نفس التأثير الدوائي ( الجدول ١ ).

| Drug | Oral Bioavailability (%) | Half-Life (hours) | Indication | Dosage |
|---|---|---|---|---|
| **Dihydropyridines** | | | | |
| Amlodipine | 65–90 | 30–50 | Angina, hypertension | 5–10 mg orally once daily |
| Felodipine | 15–20 | 11–16 | Hypertension, Raynaud's phenomenon | 5–10 mg orally once daily |
| Isradipine | 15–25 | 8 | Hypertension | 2.5–10 mg orally twice daily |
| Nicardipine | 35 | 2–4 | Angina, hypertension | 20–40 mg orally every 8 hours |
| Nifedipine | 45–70 | 4 | Angina, hypertension, Raynaud's phenomenon | 3–10 mcg/kg IV; 20–40 mg orally every 8 hours |
| Nisoldipine | <10 | 6–12 | Hypertension | 20–40 mg orally once daily |
| Nitrendipine | 10–30 | 5–12 | Investigational | 20 mg orally once or twice daily |
| **Miscellaneous** | | | | |
| Diltiazem | 40–65 | 3–4 | Angina, hypertension, Raynaud's phenomenon | 75–150 mcg/kg IV; 30–80 mg orally every 6 hours |
| Verapamil | 20–35 | 6 | Angina, hypertension, arrhythmias, migraine | 75–150 mcg/kg IV; 80–160 mg orally every 8 hours |

جدول ١ : حاصرات قنوات الكالسيوم

كيميائيا هناك ثلاث أنواع مختلفة من حاصرات الكالسيوم ( الشكل ٧).




الشكل ٧ : التركيب الكيميائي لحاصرات قنوات الكالسيوم

النيفيديبين هو النموذج الأولي لعائلة ديهيدروبيريدين من حاصرات قنوات الكالسيوم تمّت الموافقة عليه في الولايات المتّحدة في علاج العديد من الامراض كالذبحة الصدرية و ارتفاع ضغط الدم و غيرها .

حاصرات قنوات الكالسيوم تُعطى فمويا وتتميز بتأثير المرور الاول و الارتباط ببروتين البلازما و الاستقلاب الشديد.
الفيراباميل و الديلتيازم هناك شكل وريدي منها .

آلية العمل و التأثير في الأعضاء:
التأثير في العضلات الملساء:
تعتمد الاستجابة التقلصية للعضلات الملساء على تدفّق الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي . يتمّ استرخاء هذه الخلايا بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم
إن العضلات الملساء الوعائية هي الأكثر حساسية ، ولكن يمكن إظهار استرخاء مماثل للخلايا العضلية الملساء في القصبات والأمعاء والرحم .
وتكون الشرايين أكثر حساسية من الأوردة لحاصرات قنوات الكالسيوم . حيث ينخفض ضغط الدم مع جميع حاصرات قنوات الكالسيوم ، وتكون النساء أكثر حساسية من الرجال للعمل الخافض للضغط من الديلتيازيم. إن انخفاض مقاومة الأوعية الدموية الطرفية هي إحدى لآليات التي يمكن أن تفيد المريض بالذبحة الصدرية. وكذلك الحدّ من تشنّج الشريان التاجي في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية.
توجد اختلافات مهمة بين حاصرات قنوات الكالسيوم من حيث الانتقائية الوعائية فمركبات الديهيدروبيريدين لها قابلية عالية لتوسيع الأوعية الدموية وانبساط العضلات الملساء المبطنة للشرايين مع تأثير طفيف على عضلة القلب وضابطات النبض الموجودة في القلب، وعلى العكس فإن بالديلتيازم و الفيراباميل
تتركز نشاطها على عضلة القلب وضابطات النبض مع تأثير طفيف على الأوعية الدموية، يمكن تفسير الدور الضعيف نسبيا للفيراباميل كموسّع للأوعية الدموية نتيجة الحصار المتزامن لقنوات البوتاسيوم بالإضافة لقنوات الكالسيوم في العضلات الملساء الوعائية .

كما تُبدي مركبات الديهيدروبيريدين اختلافا فيما بينها بالانتقائية الوعائية . على سبيل المثال ، النيمودبين انتقائي بشكل خاص للأوعية الدموية الدماغية.

عضلة القلب :

تعتمد عضلة القلب إلى حدّ كبير على تدفق شوارد الكالسيوم خلال كل عمل محتمل للوظيفة القلبية الطبيعية. فتوليد الاندفاع في العقدة الجيبيّة الأذينية والتوصيل و النقل في العقدة الأذينية البطينية يمكن تبطيئه أو منعه من قبل جميع حاصرات قنوات الكالسيوم .

إن اقتران ( الإثارة – انقباض ) في جميع خلايا القلب يعتمد على تدفّق الكالسيوم ، لذلك تُقلل هذه الأدوية من انقباض القلب بطريقة تعتمد على الجرعة و في بعض الحالات ، قد ينخفض نتاج القلب. هذا الانخفاض في الوظيفة الميكانيكية للقلب هو آلية أخرى يمكن من خلالها لحاصرات قنوات الكالسيوم تقليل متطلّبات الأوكسجين في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية. تنشأ الاختلافات المهمّة بين حاصرات قنوات الكالسيوم المتاحة من تفاصيل تفاعلاتها مع قنوات أيونات القلب ، وكما لوحظ أعلاه ، الاختلافات النسبيّة في العضلات الملساء مقابل التأثيرات القلبيّة.

يتفاعل كل من الفيراباميل والديلتيازيم بشكل حركي مع مستقبل قناة الكالسيوم بطريقة مختلفة عن الديهدروبيريدين. ويمنع تسرّع القلب من خلال تأثيره في الخلايا المعتمدة على الكالسيوم ، على سبيل المثال ، العقدة الأذينية البطينية ، بشكل انتقائي أكثر من الديهدروبيريدين.

من ناحية أخرى ، يبدو أن الديهيدروبيريدين يحجب قنوات الكالسيوم في العضلات الملساء بتركيزات أقل من تلك المطلوبة لتأثيرات قلبية كبيرة ؛ وبالتالي فهو أقل تثبيطا للقلب من الفيراباميل أوالديلتيازم.

أما تأثير حاصرات قنوات الكالسيوم في قنوات الصوديوم في الخلايا القلبية فهي تأثيرات متواضعة مع الفيراباميل ، ولا تزال أقل تمييزًا مع الديلتيازيم. ولا تكاد تُذكر مع النيفيديبين وغيرها من مركبات الديهيدروبريدين.

العضلات الهيكلية:

لا يمكن تثبيط الاستجابة التقلّصية للخلايا العضلية الهيكلية بواسطة حاصرات قنوات الكالسيوم.

الأملودبين:

مقدّمة :

حصل الأملودبين على براءة اختراع في عام ١٩٨٢ ، وتم اعتماده للاستخدام الطبيّ في عام ١٩٩٠.[٤٠] وهو مدرج في قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية ، ومن الأدوية الأكثر أمانًا والأكثر فعالية المطلوبة في النظام الصحي. [٤١]

في عام ٢٠١٧ ، كان خامس أكثر الأدوية الموصوفة بشكل شائع في الولايات المتّحدة ، مع أكثر من ٧٢ مليون وصفة طبية.[٤٢] ، [٤٣]

يعتبر الأملودبين من الأدوية شائعة الاستخدام تحت الاسم التجاري نورفاسك.

يُستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم وأمراض الشريان التاجي.[٤٤] أمّا في قصور القلب فلا يُنصح به عادةً لكن يمكن استخدامه إذا كانت الأدوية الأخرى غير كافية لعلاج ارتفاع ضغط الدم أو ألم الصدر ذو المنشأ القلبي.[٤٥] يُؤخذ الأملودبين عن طريق الفم وله تأثير يستمرّ لمدة يوم على الأقل[٤٤].

آلية عمل الأملودبين:

أملودبين هو حاصر قناة الكالسيوم طويل المفعول الذي يمنع بشكل انتقائي تدفق شوارد الكالسيوم عبر أغشية الخلايا. ويستهدف قنوات الكالسيوم من النوع L في خلايا العضلات[٤٦] . و له تأثير مثبّط على تدفق الكالسيوم في خلايا العضلات

الملساء و بالتالي منع التقلص.
ينتهي الأملودبين بتقليل المقاومة الكلية للأوعية الدموية بشكل كبير ، و بعد العلاج بالأملودبين لمدة شهر فإن النتاج القلبي يتحسن بشكل ملحوظ[٤٧] .

الاستطبابات :

يستخدم أملودبين في تدبير ارتفاع ضغط الدم [٤٨] ومرض الشريان التاجي لدى الأشخاص الذين يعانون من الذبحة الصدرية المستقرة (حيث يحدث ألم الصدر في الغالب بعد الإجهاد البدني أو العاطفي)[٤٩] أو الذبحة الصدرية الوعائية (حيث تحدث في دورات) ،شريطة عدم وجود فشل قلبي.
يمكن استخدام الأميلودبين كعلاج وحيد أو علاج بالمشاركة مع أدوية أخرى لتدبير ارتفاع ضغط الدم أو مرض الشريان التاجي. يمكن إعطاء أملودبين للبالغين والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٦ و ١٧ عامًا. [٥٠]
قد توفر حاصرات قنوات الكالسيوم ، بما في ذلك الأملودبين ، حماية أكبر ضد السكتة الدماغية من الفئات الأخرى من أدوية خفض ضغط الدم.[٥١]ويعتبر أملودبين مع حاصرات قنوات الكالسيوم الأخرى الخيار الأول في التدبير الدوائي لظاهرة رينو[٥٢].

مضادات الاستطباب :

مضاد الاستطباب الوحيد للأملودبين هي الحساسية الأملودبين أو أي مركب من مركبات الديهيدروبيريدينات الأخرى.[٥٠]

ومع ذلك ، تحدث حالات أخرى ، حيث لا يجب استخدام أملودبين بشكل عام. في المرضى الذين يعانون من صدمة قلبية ، حيث تكون بطينات القلب غير قادرة على ضخ كمية كافية من الدم ، تؤدي حاصرات قنوات الكالسيوم إلى تفاقم الحالة عن طريق منع تدفق أيونات الكالسيوم إلى خلايا القلب ، وهو أمر مطلوب لضخ

القلب[٥٣]. يجب الحذر عند الاستخدام في المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر (تضيق الأبهر حيث يلتقي البطين الأيسر) إذ قد يؤدي إلى االنهيار في وظيفة القلب في حالات التضيق الشديد[٥٤].و في الذبحة الصدرية غير المستقرة (باستثناء الذبحة الصدرية المتغيرة) قد يسبب الأملودبين زيادة منعكسة في انقباض القلب ومعدل ضربات القلب ، مما يزيد من الطلب على الأكسجين من القلب نفسه[٥٥] . يمكن للمرضى الذين يعانون من نوبات انخفاض ضغط الدم تفاقم انخفاض ضغط الدم لديهم ، و قد يطور المرضى الذين يعانون من قصور القلب وذمة رئوية عند العلاج بالأملودبين.أما أولئك الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد غير قادرين على استقلاب أملودبين إلى أقصى حد ، مما يمنحه نصف عمر أطول من المعتاد.[٥٦] إذا يجب على أولئك الذين يعانون من قصور القلب ، أو الذين أصيبوا بنوبة قلبية مؤخرًا ، تناول الأملودبين بحذر.[٥٧]

التأثيرات الجانبية:

من التأثيرات الجانبية الشائعة التي تعتمد على الجرعة للأملودبين تأثيرات توسع الأوعية ، وذمة محيطية ، ودوخة ، وخفقان ، واحمرار.[٥٨]

تحدث الوذمة محيطية (تراكم السوائل في الأنسجة) بمعدل ١٠.٨٪ بجرعة ١٠ ملغ. (مقابل ٠.٦٪ للدواء الوهمي) ، واحتمال حدوثها لدى النساء أكثر بثلاث مرات من الرجال [٥٠].

يسبب تمددًا أكبر في الشرايين والأوعية قبل الحويصلية أكثر من الأوعية الدموية والأوردة بعد الحويصلة. يسمح التمدد المتزايد لمزيد من الدم ،. يؤدي ارتفاع الضغط الهيدروستاتيكي في الأوعية الدقيقة إلى انتقال معظم البلازما إلى الحيز الخلالي بين الخلايا.[٥٩] يمكن تجنب الوذمة المرتبطة بأملودبين بإضافة مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين أو مضاد مستقبلات الأنجيونسين ٢.

من الآثار الجانبية الأخرى التي تعتمد على الجرعة ، الخفقان (٤.٥ ٪ عند ١٠ ملغ مقابل ٠.٦ ٪ في الدواء الوهمي) والاحمرار (٢.٦ ٪ مقابل ٠ ٪) في كثير من

الأحيان لدى النساء ؛ الدوخة (٣.٤٪ مقابل ١.٥٪) لم يكن هناك تحيز جنسي من ناحية التاثير الجانبي الدوخة. [٥٠]

التأثيرات الجانبية الشائعة ولكن غير المرتبطة بالجرعة هي التعب (٤.٥٪ مقابل ٢.٨٪ مع الدواء الوهمي) والغثيان (٢.٩٪ مقابل ١.٩٪) وآلام البطن (١.٦٪ مقابل ٠.٣٪) والنعاس (١.٤٪ مقابل ٠.٦٪). [٥٠]

تشمل الآثار الجانبية التي تحدث أقل من ١٪ من الحالات: اضطرابات الدم والعجز الجنسي والاكتئاب والاعتلال العصبي المحيطي والأرق وتسرع القلب وتضخم اللثة والتهاب الكبد واليرقان. [٦٠] ، [٦١]

فرط نمو اللثة المرتبط بالأملودبين هو أحد الآثار الجانبية التي لم تعد نادرة . و من أهم عوامل الخطر لحدوثه هو سوء صحة الأسنان وتراكم الترسبات . [٦٢]

قد يزيد الأملودبين من خطر تفاقم الذبحة الصدرية أو احتشاء القلب الحاد ، خاصة في أولئك الذين يعانون من انسداد شديد في الشريان التاجي ، لذلك يجب توخي الحذر عند بدء الجرعة أو في حال زيادتها. ومع ذلك ، يُستطب الأملودبين في أمراض القلب وفقا للحالة إذ يخفف انقباض الشرايين التاجية ويعيد تدفق الدم فيها نتيجة لخصائصه التي تعمل مباشرة على العضلات الملساء الوعائية .

كما يسبب انخفاضًا في مقاومة الأوعية الدموية الطرفية وبالتالي انخفاض ضغط الدم. [٤٤]

الإفراط في الجرعة :

من النادر حدوث ذلك [٦٣] يمكن أن تؤدي سمية جرعة الأملودبين الزائدة إلى توسّع شديد بالأوعية الدموية و بالتالي انخفاض شديد في ضغط الدم و اضطرابات خطيرة في ضربات القلب . يتمّ تدبير السميّة بشكل عام عن طريق تعويض السوائل [٦٤] و مراقبة تخطيط القلب ، العلامات الحيوية ، الوظائف التنفسية، مستويات السكر في الدم ، وظائف الكلى ، مستويات الشوارد ، وإدرار البول. يمكن استخدام

مقبّضات الأوعية الدموية أيضًا عندما لا يكون تعويض السوائل كافيا لرفع ضغط الدم المنخفض .[٦٥]

التداخلات الدوائية :

تتداخل الكثير من الأدوية مع الأملودبين ،فتؤدي إلى زيادة مستوياته في الجسم. و على رأس هذه الأدوية مثبّطات أنزيم CYP3A4، بحكم طبيعة تثبيط الإنزيم الذي يستقلب الأملودبين .

تشمل الأدوية الأخرى حاصرات قنوات الكالسيوم كالديلتيازيم ، والمضادات الحيوية كلاريثروميسين ، و بعض مضادات الفطور[٥٠].

يتسبب الأملودبين في زيادة مستويات العديد من الأدوية بما في ذلك السيكلوسبورين ، سيمفاستاتين ، وتاكروليموس (تكون الزيادة في التاكروليموس أكثر احتمالًا لدى الأشخاص الذين يعانون من تعدد الأشكال الوراثية ل CYP3A5 * 3 ) [٦٦].

عندما يتم إعطاء أكثر من ٢٠ ملغ من سيمفاستاتين ، وهو دواء خافض للشحوم مع الأملودبين ، يزداد خطر حدوث اعتلال عضلي.[٦٧]

يزيد إعطاء الأملودبين مع الفياجرا من خطر انخفاض ضغط الدم.[٥٠,٤٤]

أميلودبين [٦٨]:

التوافر الحيوي : ٦٤-٩٠٪

بدء التأثير : ٢٤-٩٦ ساعة

مدة التأثير: ٢٤ ساعة (تأثير خافض لضغط الدم)

الذروة في البلازما: ٦-١٢ ساعة

يتم الوصول إلى مستويات مستقرة من الدواء في البلازما بعد ٧-٨ أيام من الجرعات المتتالية.

الارتباط مع البروتين : ٩٣-٩٨٪

استقلاب الدواء:

استقلاب واسع في الكبد بواسطة CYP3A4

المستقلبات: نظير البيريدين (غير نشط).

نصف العمر: ٣٠-٥٠ ساعة.

الإطراح : البول (١٠٪ [الأصل] ؛ ٦٠٪ [المستقلبات الخاملة])

تصنيفه في الحمل : لا تزال البيانات المتاحة محدودة.

الرضاعة: لا توجد معلومات كافية ،لكن التقارير تشير أن الأملودبين يفرز في الحليب .

الجرعات :

أقراص (٢.٥ ملغ ،٥ملغ ،١٠ملغ).

شراب معلق (١ ملغ /مل ).

ارتفاع ضغط الدم:

يُستطب الأملودبين لمعالجة ارتفاع ضغط الدم ، إنّ خفض ضغط الدم يُقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب وأمراض الأوعية الدموية المميتة وغير المميتة ، و السكتات الدماغية واحتشاء عضلة القلب.

جرعة البدء ٥ ملغ / يوم فمويا ، ثم الزيادة بمقدار ٢.٥ ملغ / يوم كل ٧-١٤ يومًا ؛ على ألّا تتجاوز الجرعة ١٠ ملغ / يوم .

جرعة صيانة: ٥-١٠ ملغ / يوم

نضبط الجرعة وفقًا لضغط الدم.

أمراض الذبحة الصدرية والشريان التاجي:

علاج الذبحة الصدرية المستقرة(الذبحة الثابتة المزمنة )، الذبحة الوعائية التشنجية (ذبحة برنزميتال أو الذبحة المتغيرة) ، أمراض الشريان التاجي المثبتة بالتصوير

الوعائي في المرضى الذين لا يُعانون من قصور قلبي .
جرعة البدء : ٥-١٠ ملغ / يوم فمويا.
جرعة الصيانة: ١٠ ملغ / يوم.

تعديلات الجرعة:
القصور الكلوي:لا تتأثر الحرائك الدوائية للأملودبين بشكل كبير بالضعف الكلوي. لذلك لا يلزم تعديل الجرعة.
الاعتلال الكبدي :قد تكون هناك حاجة إلى جرعة أولية أقل للمرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي ، مع مراعاة البدء بجرعة منخفضة ٢.٥ ملغ /يوم .

البنتوكسيفللين :
مشتق كزانتين يُستخدم لعلاج الألم العضلي في المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية المحيطية [٦٩].

الاستطبابات :
الاستطباب الرئيسي هو العرج المتقطّع إذ يُقلل من الألم العضلي و التشنّج الناتج.
و بشكل أوسع يُستطب في الألم العضلي الناتج عن أمراض الأوعية الدموية المحيطية وهذا هو الاستخدام الوحيد الحاصل على موافقة إدارة الدواء و الغذاء الأمريكية FDA.[٦٩]
مع ذلك يمكن استخدام الدواء في علاج قرحات الساق الوردية المزمنة[٧٠] ، إذ تبيّن أنه يُحّسّن معدل الشفاء [٧١].

الآثار الجانبية:

الآثارالجانبية الشائعة هي التجشؤ والانتفاخ وانزعاج المعدة والغثيان والقيء في ١ لِ ١٠% من الحالات[٧٣] وعسر الهضم والدوخة والاحمرار.

تشمل الآثار الجانبية غير المألوفة والنادرة .[٧٢] ، [٧٣،٧٤،٧٥].:

الذبحة الصدرية ، والخفقان ، والحساسية ، والحكة والطفح الجلدي ، والشرى والنزيف ، والهلوسة ، وعدم انتظام ضربات القلب والتهاب السحايا العقيم.

مضادّات الاستطباب :

تشمل عدم تحمّل البنتوكسيفلين أو مشتقات الكزانتين الأخرى

سوابق نزيف شبكي أو دماغي حديث ، وعوامل خطر الإصابة بالنزيف.[٧٣]

آلية العمل :

كباقي مشتقات الكزانتين يعمل البنتوكسيفللين كمثبط تنافسي غير انتقائي لأنزيم الفوسفو دي إستيراز [٧٦] و بالتالي يرفع مستويات cAMP داخل الخلية .

و يثبط TNF[٧٧, ٧٨] ويثبط تركيب اللوكترينات[٧٩] وهذا بدوره يُقلل الاستجابة الالتهابية و استجابة المناعة الفطرية .

بالإضافة الى تأثيره الدموي إذ يُخفّف من لزوجة الدم و يُحسن الجريان الدمويّ من خلال زيادة مرونة الكريات الحمر وتثبيط تجمّع الصفيحات الدموية[٨٠] .

و البنتوكسيفللين أيضا هومضاد (معاكس) لمستقبلات الادينوزين ٢ [٨١].

الحرائك الدوائية[٧٣] :

التوافر الحيوي ١٠-٣٠٪ .

الاستقلاب:

يُستقلب بشكل رئيسي في الكبد ؛ يتم استقلابه أيضًا في كريات الدم الحمراء.

المستقلبات: ٥-هيدروكسي هكسيل ، ٣-كاربوكسي بروبيل.

نصف العمر : ٢٤-٤٨ دقيقة (الدواء الأصلي) ؛ ٦٠-٩٦ دقيقة (المستقلبات).

الإطراح : إطراحه بولي (٥٠-٨٠٪ ، بشكل أساسي كمستقلبات) ، براز (٤٪).

تصنيفه في الحمل : فئة الحمل: C

الرضاعة: يفرز الدواء في حليب الثدي. يجب التوقّف عن العلاج ، أو عدم الرضاعة في حال تناول الدواء.

الجرعة :

عند الاطفال :

إن دواء البنتوكسيفللين غير مدروس من حيث الأمان و الفعاليّة عند الأطفال .

عند البالغين:

الجرعات :

متوافر على شكل أقراص (٤٠٠ملغ)

تناول الدواء يكون مع الوجبات .

العرج المتقطع :

٤٠٠ ملغ فمويا كل ٨ ساعة .

المدة الموصّى بها للعلاج : هي 8 أسابيع على الأقل.

تعديلات الجرعة:

عند حدوث آثار جانبية في الجهاز الهضمي أو الجهاز العصبي المركزي: يتمّ خفض الجرعة إلى ٤٠٠ ملغ مرتين يوميا ؛ ومن ثم إيقاف الدواء إذا استمرت التأثيرات الجانبية.

القصور الكلوي( تصفية الكرياتنين أقل من 30 مل / دقيقة): تخفيض الجرعة إلى ٤٠٠ ملغ / يوم.

اعتلال كبدي: لا توجد معلومات.

# القسم العملي

# دراسة مقارنة بين فعاليّة البنتوكسيفللين والأملودبين في علاج الشّرث.

## هدف البحث

مقارنة فعالية البنتوكسيفللين مقابل الأملودبين في علاج الشرث الشديد والمتوسط .

## منهجية الدراسة

### مكان الدراسة :

مستشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي

**مدة الدراسة :**

سنة كاملة بين عامي ٢٠١٧ و٢٠١٨.

**عينة الدراسة :**

مرضى الشرث الشديد و المتوسط الذين راجعوا مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي ممن تتوفّر فيهم شروط الدراسة .

**نوع الدراسة:**

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة .

Experimental prospective randomized comparative open label study .

**العينة:**

**حجم العينة:**

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدراسة (على ألّا يقل عددهم عن ٣٦ مريض ) وذلك اعتمادا على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة :

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa\right)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

معايير الدخول:

- مريض شرث متوسط إلى شديد (شدة الشرث أكبر من ٥ وفقا لمقياس شدة الشرث).[٨٢]
- غياب أي مشكلة قلبية أو قصور كبدي أو كلوي.
- عدم وجود استخدام متزامن لحاصرات بيتا أو ديجيتالين.
- مرضى أعمارهم بين ١٥ سنوات و ٦٥ سنة.
- الموافقة المستنيرة .

معايير الاستبعاد:

- مرضى «الاحتشاء القلبي أو التسرع القلبي البطيني ،قصور القلب الاحتقاني ،حصار أذيني بطيني" .
- Wolff-Parkinson-white syndrome / lown- ganong-levine syndrome.
- الحساسية للبنتوكسيفللين أو الأدوية المشابهة له.
- حوادث وعائية دماغية.
- استخدام متزامن مع beta-blockers أوdigitalis .
- قصور كبدي / كلوي .
- قصة هبوط ضغط عرضيّ.
- أدواء الأنسجة الضامة.
- أهبة للنزف.
- الحمل و الإرضاع.

## أخلاقيات البحث :

سيتمُّ أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه والطرق العلاجية الممكنة والتأثيرات الجانبية المتوقعة والإجابة عن كافة تساؤلاته بوضوح وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء ، وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقّع من قبل المريض و الباحث.

## خطة العمل :

كان حجم العينة البدئي (٤٠ ) مريضا تم تقسيمهم عشوائياً بالتتالي إلى مجموعتين: الأولى هي مجموعة الأملودبين والثانية هي مجموعة البنتوكسيفللين ( ٢٠ مريضاً في كل مجموعة) تم استبعاد (٣) مرضى لم يلتزموا بالمتابعة ( مريضان من مجموعة الأملودبين ومريض واحد من مجموعة البنتوكسيفللين)، فأصبح حجم العينة النهائي (٣٧) مريضا.
المجموعة الأولى : تلقت العلاج بالأملودبين ٥ملغ مرتين يوميا، لمدة شهر.
المجموعة الثانية : تلقت العلاج بالبنتوكسيفللين بجرعة ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا لمدة شهر أيضا.
طُبق العلاج على مرضى الشرث المتوسط و الشديد (درجة شدة الشرث أكثر من ٥ وفق مقياس شدة الشرث)[٨٢] وذلك بعد تشخيص الشرث سريريا لديهم.

| الدرجة | ١ | ٢ | ٣ |
|---|---|---|---|
| عدد الأصابع المصابة | أقل من ٥ | ٥ _ ١٠ | أكثر من ١٠ |
| نمط الأفات | بقع أو لطخات | بقع / حطاطات أو لويحات | حطاطات / فقاعات أو قرحات |
| البرودة | قدمين | يدين | قدمين و يدين |
| الزراق | قدمين | يدين | قدمين ويدين |
| الحكة | قدمين | يدين | قدمين ويدين |

وفق هذا المقياس تتراوح شدة الشرث من درجة أقلها ٢ و أعلاها ١٥

تكون درجة شدة الشرث ٢ عندما يكون نمط الآفات بقع أو لطاخات متوزعة على أقل من ٥ أصابع دون حكة أو زراق أو برودة .

وتكون درجة الشرث ١٥ عندما يكون نمط الآفات فقاعات أو قرحات متوزعة على أكثر من ١٠ أصابع مع وجودة حكة و زراق و برودة في اليدين و القدمين.

تمّ وضع هذه الجرعات كميّةَ وتواتراً بالأخذ بعين الاعتبار نصف عمر كل دواء، والفترة الزّمنيّة اللازمة للوصول لذروة التركيز البلاسمي، وباستخدام أقل جرعة ممكنة ،فعّالة ومتوافرة من الدّواء والّتي تؤدي الفعل الموسّع الوعائي دون التأثيرات الجانبيّة[٦٨.٧٣].

في كل جلسة علاجية سيتمّ قياس شدة الشرث وإجراء تصوير فوتوغرافي للآفات من أجل تقييم فعالية العلاج.

## طريقة الاعتيان:

سيكون أخذ العينة بطريقة عشوائية.

حيث سيتمّ ترتيب المرضى حسب قدومهم بحيث يوضع المرضى ذوي الرّقم الفرديّ ضمن المجموعة الأولى ، والمرضى ذوي التّرتيب الزّوجيّ سيكونون ضمن المجموعة الثّانية.

## متابعة المرضى:

سيتم متابعة المرضى والاطّلاع على تحسّنهم السريري، أو ظهور تأثيرات جانبية للعلاج كل أسبوعين خلال فترة المعالجة (٤ أسابيع).

وبعد شهر من إيقاف الدّواء لمتابعة النّكس.

## متابعة المرضى :

١. الجلسة (٠): تشخيص الشرث سريرياً وقياس شدة الشرث وتسجيل معلومات المريض والبدء بالعلاج.

٢. الجلسة (١): بعد أسبوعين من العلاج، سيتم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي.

٣. الجلسة (٢): بعد أربعة أسابيع من العلاج سيتم تقييم الشفاء _ وهو بالتعريف – زوال الآفات بالكامل . وتقييم حدوث أي تأثير جانبي .

٤. الجلسة (٣): بعد شهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس.

## تقييم الاستجابة على العلاج :

بعد جمع البيانات العلاجية سيتم مقارنة شدة الشرث بين بداية فترة المعالجة ونهايتها، نسب ظهور الآثار الجانبية وأنواعها، تقييم المجموعتين العلاجيتين من حيث ظهور الآثار الجانبية و الفعالية العلاجية، ومن حيث رضى المريض عن العلاج (راضٍ، غير راضٍ ).

التحليل الإحصائي:

سيتمّ تنظيم بيانات المرضى في جداول تبين شدة الشرث في كل زيارة، والآثار الجانبية خلال فترة العلاج، وتقييم النكس بعد شهر من انتهاء فترة العلاج، ثم اجراء الاختبارات الاحصائية المناسبة لاختبار الفرضية البحثية مثل كاي مربع و anova(analysis of variance)، باستخدام برنامج spss v.23.

الموافقة المستنيرة:

**جامعة دمشق**

**مشفى الأمراض الجلدية والزهرية**

# دراسة مقارنة بين فعاليّة البنتوكسيفللين والأملودبين في علاج الشّرث.

**موافقة للمشاركة في البحث العلمي**

**مرضى الشرث**

**اسم الباحثة: أريج جهاد الأحمد : مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.**

**اسم المشرف على البحث: أ . د نضال حمادي أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية .**

**يعتبر الشرث مرض شائع خاصة في شهور الشتاء 'وهو ارتكاس غير طبيعي تجاه البرد ' يتظاهر على شكل انتفاخ و تورم بالأصابع و لويحات حمامية إلى بنفسجية قد تكون حارقة أو مؤلمة أو حاكة .توجد عدة علاجات للشرث موضعية أو جهازية .**

**يهدف هذا البحث إلى مقارنة فعالية بين البنتوكسيفللين و الأملودبين في علاج الشرث .**

**الأملودبين**:حاصر كلس يمنع تدفق شوارد الكالسيوم الخارج خلويّة عبر الغشاء القاعدي للخلايا العضليّة الملساء في الأوعية الدّمويّة والعضلة القلبيّة دون التأثير على تركيز الكالسيوم البلاسمي ، ممّا يثبّط التّقلّص العضلي لهذه الخلايا ،ممّا يحسّن التروية الدّمويّة ويزيد من وصول الأكسجين.

مضادات الاستطباب:وجود حساسيّة على الدواء- هبوط ضغط شرياني عرضي ،خاصّة بوجود تضيّق أبهري - قصور قلب احتقاني .

التأثيرات الجانبية :

وذمة – وذمة رئوية – صداع – غثيان – ألم بطني – طفح جلدي- تعب – ضعف عضلي – دوار

نسبة ظهور هذه التأثيرات أقل من 10% و بالجرعات العالية.

البنتوكسيفللين : يعمل على زيادة مرونة الكريات الحمراء ، مما ينقص من لزوجة الدم ،وينقص من تجمع الصفيحات ومن حالات الختار في حال وجود اضطراب وعائي محيطي ، بالإضافة إلى دوره المناعي ودوره كمضاد التهاب .

**لاستكمال بحثنا سوف نجري فحص سريري جلدي كامل واخذ صور فوترغرافية للافات الجلدية ثم البدء بالعلاج .**

**نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظا لدي أنا شخصيا بحيث لا يتطلع عليه أحدا سواي، سيتم أخذ صورا فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم مرتين خلال فترة العلاج وبفاصل أسبوعين ثم مرة بعد شهر من إيقاف العلاج وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يتطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.**

**إن مشاركتك بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب لك أي من التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة.**

**لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته في السيطرة على الأعراض والمرض . يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.**

**لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.**

**هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟**

**<u>موافقة الباحث:</u>**

**لقد قدمت شرحا مفصلا للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.**

**اسم الباحث:..... التوقيع:.....**

**التاريخ:..../...../.....م**

**<u>موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:</u>**

**لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استنادا إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة أريج الأحمد جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال به على الرقم الخليوي 0968705482**

وأنا أدرك تماما أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع :.....

استمارة المريض

الاسم الثلاثي :العمر: الجنس:
العمل :
رقم الهاتف :
السكن :الوزن : الطول :
السوابق المرضية: السوابق الدوائية: السوابق التحسسية :
التدخين : نعم /لا.
قياس الضغط الشرياني.
عدد السنوات التي شكا فيها المريض سابقا من الشرث:
الزيارة الأولى :
مكان الإصابة : أصابع القدمين فقط /أصابع اليدين ققط/ أصابع القدمين و اليدين/ أماكن أخرى.

عدد الأصابع المصابة : أقل من ٥ أصابع/ من ٥ _١٠ أصابع /أكثر من ١٠ أصابع .
التظاهرات السريرية : بقع و لطاخات فقط/ حطاطات أو لويحات مع أو بدون بقع ولطخات/ فقاعات و قرحات
الأعراض :
حكة : موجودة / غير موجودة .
برودة : موجودة /غير موجودة.
زرقة:موجودة /غير موجودة.
حس حرقة و ألم : موجود /غير موجود.
درجة شدة الشرث :
الدواء الموصوف :أميلودبين/بنتوكسيفللين.
الزيارة الثانية

مكان الإصابة : أصابع القدمين فقط /أصابع اليدين فقط/ أصابع القدمين و اليدين/ أماكن أخرى.
عدد الأصابع المصابة : أقل من ٥ أصابع/ من ٥ _١٠ أصابع /أكثر من ١٠ أصابع.
التظاهرات السريرية : بقع و لطاخات فقط/ حطاطات أو لويحات مع أو بدون بقع ولطخات/ فقاعات و قرحات
الأعراض :

حكة : موجودة / غير موجودة .
برودة : موجودة /غير موجودة.
زرقة:موجودة /غير موجودة.
حس حرقة و ألم : موجود /غير موجود.
درجة شدة الشرث :

التأثيرات الجانبية التي حدثت نتيجة الدواء الموصوف : ألم بطني- إسهال-غثيان – إقياء –صداع – تعب – طفح جلدي –أعراض أخرى . .....:

الزيارة الثالثة( بعد الشهر)
مكان الإصابة : أصابع القدمين فقط /أصابع اليدين ققط/ أصابع القدمين و اليدين/ أماكن أخرى.

عدد الأصابع المصابة : أقل من ٥ أصابع/ من ٥-١٠ أصابع /أكثر من ١٠ أصابع.

التظاهرات السريرية : بقع و لطاخات فقط /حطاطات أو لويحات مع أو بدون بقع ولطخات/ فقاعات و قرحات

الأعراض :
حكة :موجودة / غير موجودة.
برودة : موجودة /غير موجودة.
زرقة:موجودة /غير موجودة.
حس حرقة و ألم : موجود /غير موجود.

درجة شدة الشرث :
التأثيرات الجانبية التي حدثت نتيجة الدواء الموصوف : ألم بطني -إسهال-غثيان – إقياء –صداع – تعب – طفح جلدي –أعراض أخرى .....:

الزيارة الرابعة بعد شهر من إيقاف الدواء:
نكس : موجود / غير موجود.
رضى المريض عن المعالجة: راض/غير راض.
توقيع المريض:

## الدراسة الإحصائية

تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية:

١. الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث الممثلة (بالسمات الشخصية للمرضى) والتوزيعات التكرارية النسبية.

٢. اختبار الاقتران/العلاقة Chi-Square.

٣. اختبار INDEPENDENT T TEST لمقارنة الفروق.

تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية ٠.٠٥ وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة P-value=Sig. كما يلي:

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية أكبر من ٠.٠٥ فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من ٠.٠٥ يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

## الدراسة الوصفية والاحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما :

شملت الدراسة مجموعة من المرضى (37) مريض موزعين على المجموعتين العلاجيتين كما يلي:

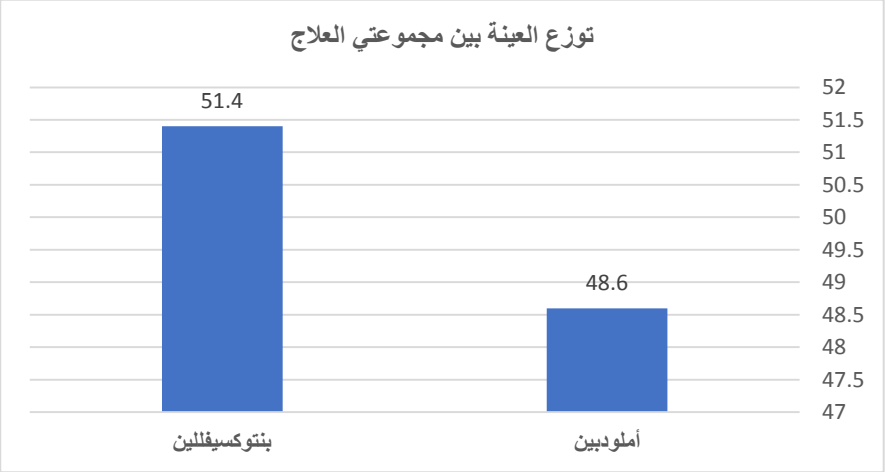
1- توّزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج : ٢

توزع العينة بين مجموعتي العلاج

| الدواء الموصوف | العدد | % |
|---|---|---|
| أملودبين | 18 | 48.6 |
| بنتوكسيفللين | 19 | 51.4 |
| Total | 37 | 100.0 |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف حيث

لدينا ٥١.٤ % مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) و ٤٨.٦ % مجموعة علاج (أملودبين)



## ٢-توّزع عينة الدراسة حسب الجنس وفق مجموعتي العلاج :

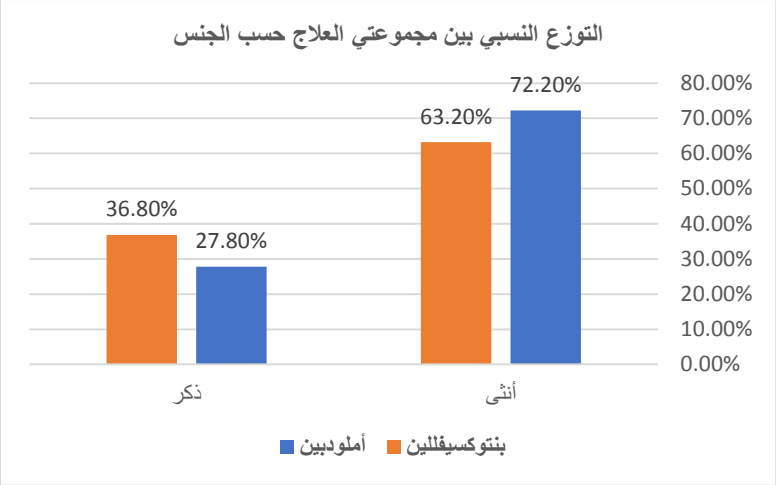
التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب الجنس

| | | الجنس | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أنثى | | ذكر | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| الدواء الموصوف | أملودبين | 13 | 72.2% | 5 | 27.8% | 18 | 100.0% |
| | بنتوكسيفللين | 12 | 63.2% | 7 | 36.8% | 19 | 100.0% |
| | Total | 25 | 67.6% | 12 | 32.4% | 37 | 100.0% |

| Chi-Square Tests | | | |
|---|---|---|---|
| | Value | df | P-VALUE |
| Pearson Chi-Square | .347[a] | 1 | 0.556 |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا للجنس حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٧٢.٢ % إناث و ٢٧.٨ % ذكور، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٦٣.٢ % أناث و ٣٦.٨ % ذكور ، والنسبة الكلية للإناث ٦٧.٦ % و الذكور ٣٢.٤ %.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.556) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha$=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) ذكور واناث**، (وبالتالي صلاحية المجموعتين للمقارنة ).




## ٣ _توزع عينة الدراسة حسب نسبة التدخين وفق مجموعتي العلاج:

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب التدخين

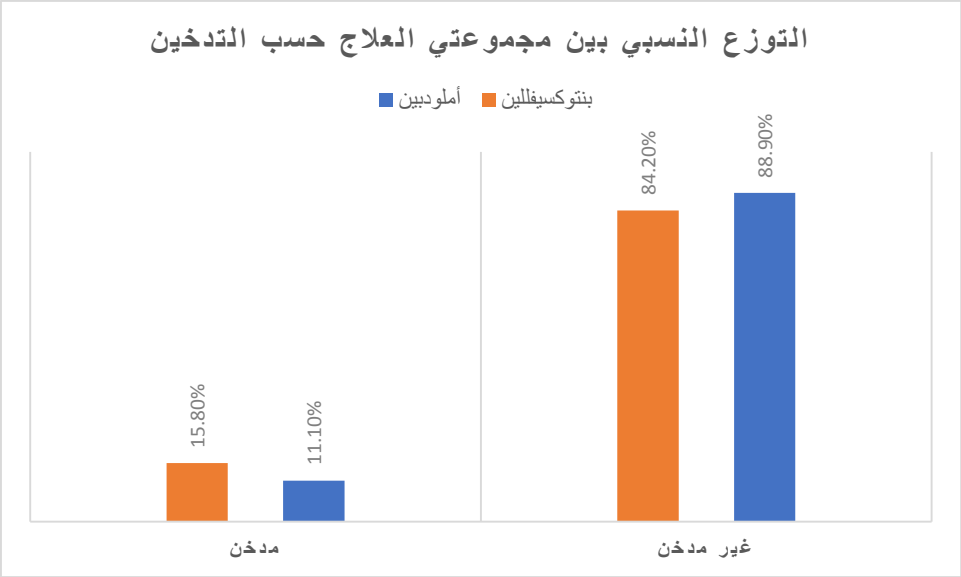
| | | التدخين | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | غير مدخن | | مدخن | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| الدواء الموصوف | أملودبين | 16 | 88.9% | 2 | 11.1% | 18 | 100.0% |
| | بنتوكسيفللين | 16 | 84.2% | 3 | 15.8% | 19 | 100.0% |
| | Total | 32 | 86.5% | 5 | 13.5% | 37 | 100.0% |

| Chi-Square Tests | | | |
|---|---|---|---|
| | Value | df | P-VALUE |
| Pearson Chi-Square | .173[a] | 1 | 0.677 |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا لحالة التدخين حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ١١.١ % مدخن، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ١٥.٨ % مدخن ، والنسبة الكلية للمدخنين ١٣,٥ %.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.677) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين**

**تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) حسب حالة التدخين،**(صلاحية المجموعتين)




## ٤_ توزع العينة حسب الفئات العمرية وفق مجموعتي العلاج:

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب الفئة العمرية

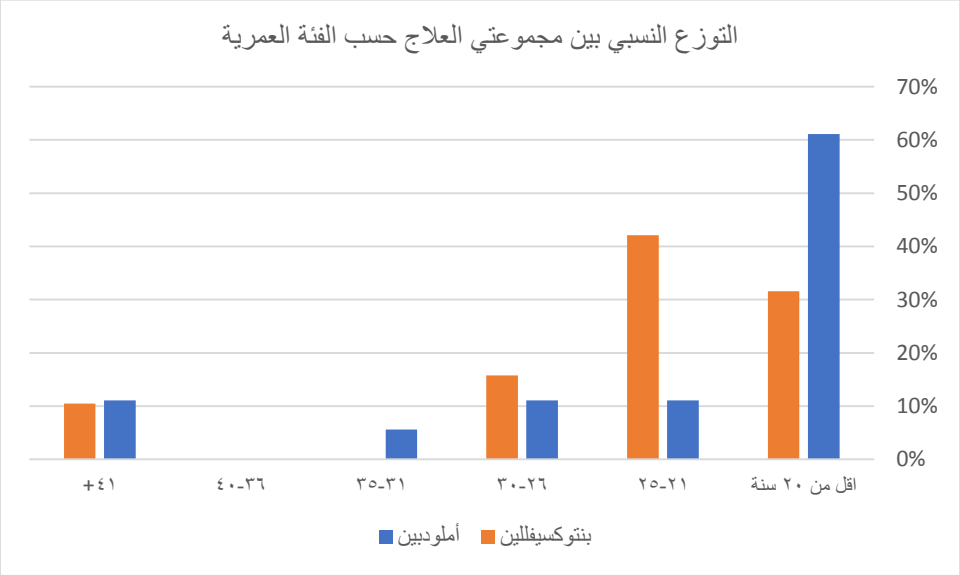
| | فئات عمرية | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | اقل من ٢٠ سنة | | 21-25 | | 26-30 | | 31-35 | | 36-40 | | 41+ | |
| | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| أملودبين | 11 | 61.1% | 2 | 11.1 % | 2 | 11.1% | 1 | 5.6% | 0 | 0.0% | 2 | 11.1% |
| بنتوكسيفلين | 6 | 31.6% | 8 | 42.1 % | 3 | 15.8% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 2 | 10.5% |
| Total | 17 | 45.9% | 10 | 27.1 % | 5 | 13.5% | 1 | 2.7% | 0 | 0.0% | 4 | 10.8% |

| Chi-Square Tests | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.181 | 4 | 6.248 a | Pearson Chi-Square |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة (مجموعتي العلاج) تبعا للفئة العمرية حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٦١.١ % للفئة أقل من ٢٠ سنة ، و ١١.١ %

٢١-٢٥ سنة و ١١.١ % ٢٦-٣٠ سنة، و ٥.٦ % للفئة ٣١-٣٥ سنة،و ١١.١ % للفئة من +٤١ ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٣١.٦ % للفئة أقل من ٢٠ سنة ، و ٤٢.١ % ٢١-٢٥ سنة و ١٥.٨ % ٢٦-٣٠ سنة، و ١٠.٥ % للفئة من +٤١.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.181) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05) حسب الفئات العمرية.**




## ه_ توزع العينة حسب المهنة وفق مجموعتي العلاج:

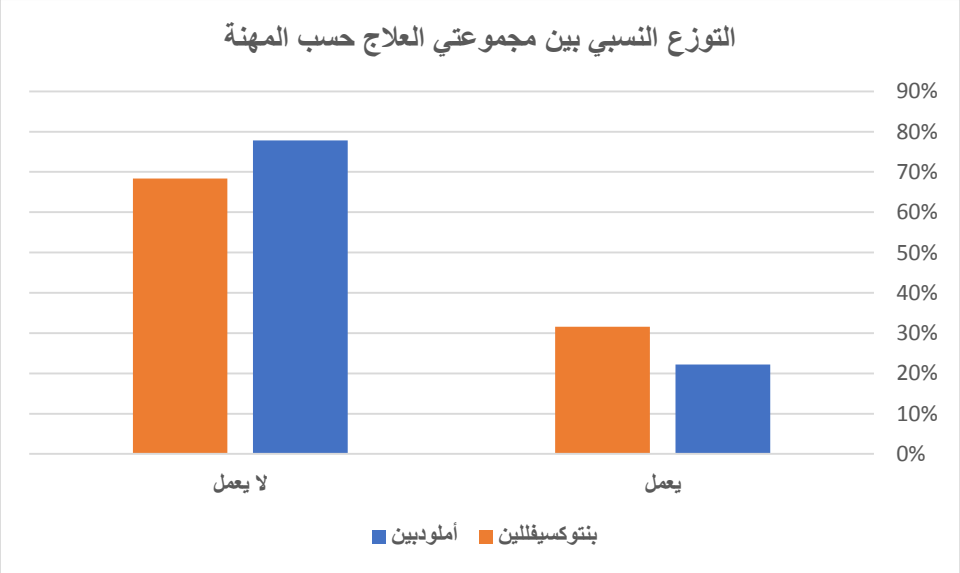
التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب المهنة

| | | المهنة | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | يعمل | | لا يعمل [طلاب و ربات منازل ] | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| الدواء الموصوف | أملودبين | 4 | 22.2% | 14 | 77.8% | 18 | 100.0% |
| | بنتوكسيفللين | 6 | 31.6% | 13 | 68.4% | 19 | 100.0% |
| | Total | 10 | 27.0% | 27 | 73.0% | 37 | 100.0% |

| P-VALUE | df | Value | |
|---|---|---|---|
| 0.522 | 1 | .410[a] | Pearson Chi-Square |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا لحالة للمهنة حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٢٢.٢ % يعمل( سواء أعمال في بيئة مفتوحة أو مغلقة كالأعمال المكتبية و الموظفين) و ٧٧.٨ % لايعمل (طلاب و ربات منازل )، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٣١.٦ % يعمل و ٦٨.٤ % لايعمل ، والنسبة الكلية للذين يعملون ٢٧.٠ % و و لايعملون ٧٣.٠ %.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.522) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha$=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) حسب المهنة.**



## ٦_ توزع العينة حسب عدد سنوات الشكاية وفق المجموعتين

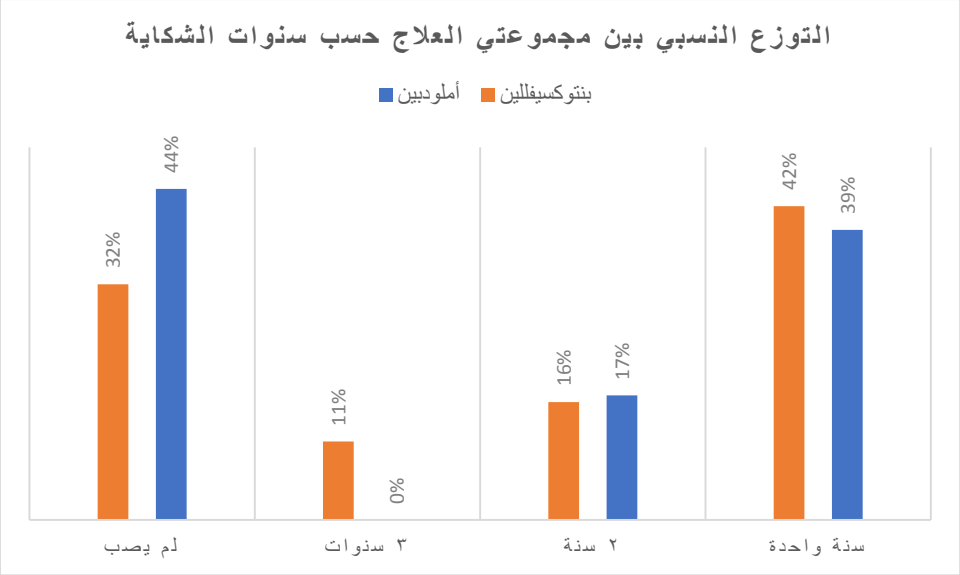
التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب سنوات الشكاية

| | عدد سنوات الشكاية | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | سنة واحدة | | ٢ سنة | | ٣ سنوات | | لم يصب | | Total | |
| | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| أملودبين | 7 | 38.9% | 3 | 16.7% | 0 | 0.0% | 8 | 44.4% | 18 | 100% |
| بنتوكسيفللين | 8 | 42.1% | 3 | 15.8% | 2 | 10.5% | 6 | 31.6% | 19 | 100% |
| Total | 15 | 40.5% | 6 | 16.2% | 2 | 5.4% | 14 | 37.8% | 37 | 100% |

| Chi-Square Tests | | | |
|---|---|---|---|
| | Value | df | P-VALUE |
| Pearson Chi-Square | 2.327[a] | 3 | 0.507 |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا عدد سنوات الشكاية حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٣٨.٩ % سنة واحدة و ١٦.٧ % ٢ سنة و ٤٤.٤ % لم يصب ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٤٢,١ % سنة واحدة و ١٥.٨ % ٢ سنة و ١٠.٥ % ٣ سنوات و ٣١.٦ % لم يصب.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.507) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha$=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) حسب سنوات الشكاية.**




## ٧_ توزع العينة حسب مكان الآفة أول زيارة وفق مجموعتي العلاج

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب مكان الافة

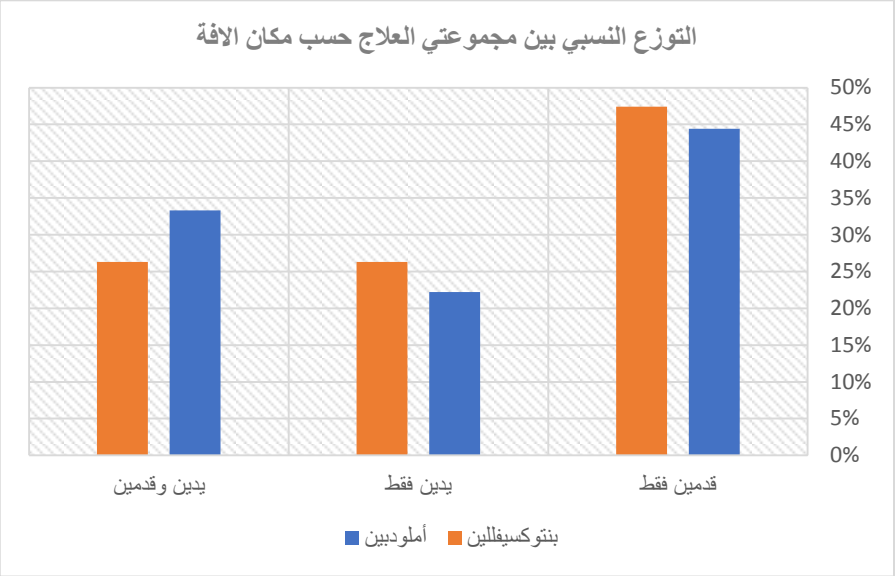
| | مكان الافة | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | قدمين فقط | | يدين فقط | | يدين وقدمين | | Total | |
| | العدد | % | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| أملودبين | 8 | 44.4% | 4 | 22.27% | 6 | 33.33% | 18 | 100% |
| بنتوكسيفللين | 9 | 47.4% | 5 | 26.3% | 5 | 26.3% | 19 | 100% |
| Total | 17 | 45.95% | 9 | 24.3% | 11 | 29.75% | 37 | 100% |

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|---|---|---|---|
| Pearson Chi-Square | .234[a] | 2 | 0.890 |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا لمكان الاصابة حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٤٤.٤ % قدمين فقط و ٢٢.٢٧ % يدين فقط و ٣٣.٣٣ % يدين وقدمين.

وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٤٧.٤ % قدمين فقط و ٢٦.٣ % يدين فقط و ٢٦.٣ % يدين وقدمين، ، والنسبة الكلية ٤٥.٩ % قدمين فقط و ٢٤.٣ % يدين فقط و ٢٩.٧ % يدين وقدمين.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.890) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05) حسب مكان الأفة.**




## ٨_ توزع العينة حسب التظاهرات أول زيارة وفق مجموعتي العلاج :

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب التظاهرات

| | | التظاهرات | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | بقع أو لطخات | | لويحات أو حطاطات /بقع | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| الدواء الموصوف | أملودبين | 7 | 38.9% | 11 | 61.1% | 18 | 100.0% |
| | بنتوكسيفللين | 7 | 36.8% | 12 | 63.2% | 19 | 100.0% |
| | Total | 14 | 37.8% | 23 | 62.2% | 37 | 100.0% |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا للتظاهرات حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٣٨.٩ % بقع أو لطخات و ٦١.١ % لويحات أو حطاطات /بقع ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٣٦.٨ % بقع أو لطخات و ٦٣.٢ % لويحات أو حطاطات /بقع ، والنسبة الكلية ٣٧.٨ % بقع أو لطخات و ٦٢.٢ % لويحات أو حطاطات /بقع.

## ٩_ توزع العينة حسب عدد الأصابع المصابة أول زيارة وفق مجموعتي العلاج:

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب عدد الأصابع

| | | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| عدد الأصابع المصابة | 5_10 | 12 | 46.2% | 14 | 53.8% | 26 | 100.0% |
| | 10+ | 6 | 54.5% | 5 | 45.5% | 11 | 100.0% |
| | Total | 18 | 48.6% | 19 | 51.4% | 37 | 100.0% |

**Chi-Square Tests**

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|---|---|---|---|
| Pearson Chi-Square | 2.308[a] | 2 | 0.315 |

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.315) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha$=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) حسب عدد الاصابع.**

## ١٠_ توزع العينة حسب وجود( برودة _حكة_زراق_حرقة وألم) وفق مجموعتي العلاج أول زيارة:

التوزع النسبي بين مجموعتي العلاج حسب وجود( برودة _حكة_زراق_حرقة وألم)

| | | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| البرودة | موجودة | 16 | 88% | 17 | 88% | 33 | 88% |
| | غير موجودة | 2 | 11% | 2 | 11% | 4 | 11% |
| | Total | 18 | 100% | 19 | 100% | 37 | 100% |
| الزراق | موجود | 6 | 33% | 5 | 26% | 11 | 30% |
| | غير موجود | 12 | 67% | 14 | 74% | 26 | 70% |
| | Total | 18 | 100% | 19 | 100% | 37 | 100% |
| حكة | موجود | 17 | 94% | 19 | 100% | 36 | 97% |
| | غير موجود | 1 | 6% | 0 | 0% | 1 | 3% |
| | Total | 18 | 100% | 19 | 100% | 37 | 100% |
| حس حرق وألم | موجود | 11 | 61% | 11 | 58% | 22 | 59% |
| | غير موجود | 7 | 39% | 8 | 42% | 15 | 41% |
| | Total | 18 | 100% | 19 | 100% | 37 | 100% |

يبين الجدول التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف تبعا لما يلي:

من حيث ( البرودة) في مجموعة علاج (أملودبين) كانت موجودة عند ٨٨% من المرضى، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٨٨% موجودة.

من حيث ( الزراق) في مجموعة علاج (أملودبين) كان موجودا بنسبة ٣٣ % وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) بنسبة ٢٦ %.

من حيث (الحكة) في مجموعة علاج (أملودبين) ٩٤ % موجودة ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ١٠٠.٠ % موجودة.

من حيث (حس حرق وألم) في مجموعة علاج (أملودبين) ٦١.٠ % و ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٥٨%.

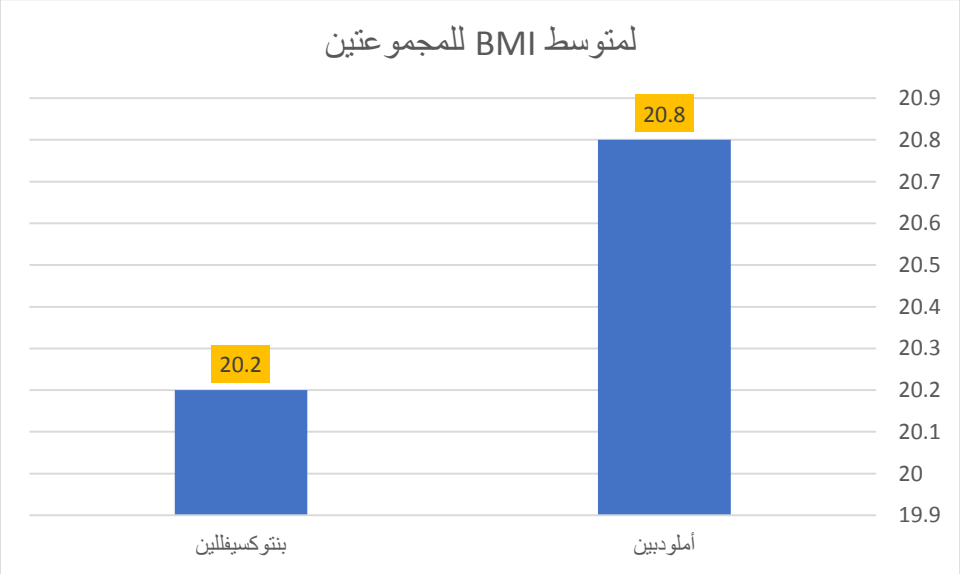
## ١١- توزع العينة حسب متوسط **BMI** وفق مجموعتي العلاج :

المتوسط BMI للمجموعتين

| BMI | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Minimum | Standard Deviation | Maximum | Mean | |
| 19.0 | 0.9 | 22.5 | 20.8 | أملودبين |
| 19.0 | 1.3 | 24.0 | 20.2 | بنتوكسيفللين |
| 19.0 | 1.1 | 24.0 | 20.5 | Total |

| Chi-Square Tests | | | |
|---|---|---|---|
| Asymptotic Significance (2-sided) | df | Value | |
| 0.470 | 18 | 17.786[a] | Pearson Chi-Square |

يبين الجدول إحصاءات BMI لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٢٠.٨ بانحراف معياري ٠.٩ و الأدنى ١٩ و الأعلى ٢٢.٥ ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٢٠.٢ بانحراف معياري ١.٣ و الأدنى ١٩ و الأعلى ٢٤ ويمكن عرض الفروقات بين المتوسطين بالشكل التالي (للايضاح)



وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.47) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05) حسب BMI.**

١٢- توزع العينة حسب متوسط درجة شدة الشرث وفق مجموعتي العلاج أول زيارة :

متوسط شدة الشرات للمجموعتين

| درجة شدة الشرث | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Standard Deviation | Minimum | Maximum | Mean | |
| 2.3 | 6.0 | 11.0 | 7.7 | أملودبين |
| 1.9 | 6.0 | 11.0 | 7.4 | بنتوكسيفللين |
| 2.1 | 6.0 | 11.0 | 7.6 | Total |

**Chi-Square Tests**

| Asymptotic Significance (2-sided) | df | Value | |
|---|---|---|---|
| 0.590 | 4 | 2.813[a] | Pearson Chi-Square |

يبين الجدول إحصاءات درجة شدة الشرث لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف حيث لدينا مجموعة علاج (أملودبين) ٧.٧ بانحراف معياري ٢.٣ و الأدنى ٦ و الأعلى ١١.٠ ، وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) ٧.٤ بانحراف معياري ١.٩ و الأدنى ٦ و الأعلى ١١ .

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.59) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين**

**تكرارات توزع المرضى حسب نوع العلاج في العينة المدروسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha$=0.05) حسب درجة شدة الشرث.**

## ١٣ـ دراسة متوسط درجة شدة الشرث في كل زيارة في المجموعتين:

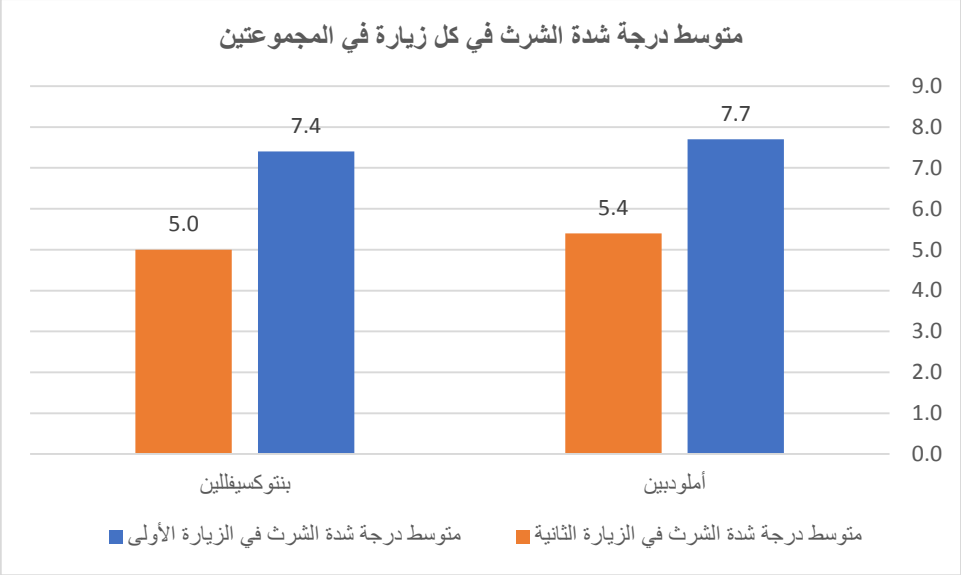
| | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | Mean | Standard Deviation | Mean | Standard Deviation | Mean | Standard Deviation |
| **متوسط درجة شدة الشرث في الزيارة الأولى** | 7.7 | 2.3 | 7.4 | 1.9 | 7.6 | 2.1 |
| **متوسط درجة شدة الشرث في الزيارة الثانية** | 5.4 | 2.4 | 5.0 | 2.2 | 5.2 | 2.3 |

يبين الجدول درجة شدة الشرت في كل زيارة ولكل مجموعة علاج حيث مجموعة علاج (أملودبين) ٧.٧ بانحراف معياري ٢.٣ و في الزيارة الثانية نجد المتوسط ٥.٤ بانحراف معياري ٢.٤ . p =0.000

وفي مجموعة علاج (بنتوكسيفللين) نجد المتوسط ٧.٤ بانحراف معياري ١.٩ في الزيارة الأولى ، وفي الزيارة الثانية نجد المتوسط ٥ بانحراف معياري ٢.٢ .

قيمة p =0.000

والدلالة المعنوية ٠.٠٠٠ أصغر من ٠.٠٥ لذلك يوجد فروق ذات دلالة معنوية بين شدة الشرث بين الزيارتين ويلاحظ الانخفاض حصل في الزيارة الثانية.




## ١٤ـ مقارنة متوسط شدة الشرث في الزيارة الثانية بين الدوائين :

**تم اجراء اختبار INDEPENDENT T TEST لمقارنة الفروق في شدة الشرث في الزيارة الثانية بين الدوائين .**

| Sig. (2-tailed) | df | t | Std. Deviation | Mean | N | الدواء الموصوف | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.562 | 35 | 0.585 | 2.38 | 5.44 | 18 | أملودبين | درجة شدة الشرث / الزيارة الثانية |
| | | | 2.24 | 5.00 | 19 | بنتوكسيفللين | |

نلاحظ أن متوسط شدة الشرث في الزيارة الثانية ٥.٤٤ مجموعة (أملودبين) و مجموعة (بنتوكسيفللين) ٥.٠٠ والدلالة المعنوية ٠.٥٦ أكبر من ٠.٠٥ لذلك لا يوجد فروق ذات دلالة معنوية بين شدة الشرث لمجموعتي العلاج.

لم يحدث شفاء عند أي مريض من كلا المجموعتين ، بالمقابل لم تظهر آفات جديدة أو تتفاقم الآفات الموجودة .

## ١٥ _ دراسة حدوث الشفاء و العلاج المطبق:

الشفاء _ وهو بالتعريف_ زوال الآفات بالكامل .

| | | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| الشفاء | شفي | 14 | 77.8% | 17 | 89.5% | 31 | 83.8% |
| | لم يُشفَ | 4 | 22.2% | 2 | 10.5% | 6 | 16.2% |
| | Total | 18 | 100% | 19 | 100% | 37 | 100% |

نسبة الشفاء في مجموعة (الأميلودبين ) ٧٧.٨% ، مقابل ٨٩.٥% في مجموعة البنتوكسيفللين .

بتطبيق اختبار Anova لمقارنة النتائج بين المجموعتين كانت قيمة p =٠.٣٢٢ أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية ٠.٠٥ و بالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بين الدواءين من حيث الشفاء .

## ١٦_ دراسة علاقة الشفاء بالمتغيرات الأخرى في كل مجموعة على حدى :

### _ دراسة علاقة الشفاء بشدة الشرث في مجموعة الاميلودبين / بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.372 | 2 | 1.978[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.253 | 1 | 1.304[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |
| | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء وشدة الشرث ١.٩٧ والدلالة المعنوية P-value=0.37 وهي أكبر من ٠.٠٥ وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء وشدة الشرث في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء و شدة الشرث١.٣٠ والدلالة المعنوية P-value=0.253 وهي أكبر من ٠.٠٥ وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء وشدة الشرث في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين)

## _ دراسة علاقة الشفاء بالعمر في مجموعة الاميلودبين /بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.237 | 8 | 16.364[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.221 | 3 | 4.401[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء والعمر ١٦.٣٦ والدلالة المعنوية P-value=0.23 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي **لا يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء والعمر في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء والعمر ٤.٤٠ والدلالة المعنوية P-value=0.22 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي لا **يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء والعمر في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين).

_دراسة علاقة الشفاء بالتدخين في مجموعة الاميلودبين/ بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.725 | 2 | .643[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.517 | 1 | .419[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء والتدخين ٠.٦٤ والدلالة المعنوية P–value=0.72 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي **لا يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء والتدخين في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء والتدخين ٠.٤١ والدلالة المعنوية P–value=0.51 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي لا **يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء والتدخين في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين).

_دراسة علاقة الشفاء بعدد سنوات الشكاية في مجموعة الاميلودبين / بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.298 | 4 | 4.898[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.452 | 3 | 2.631[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء **وعدد سنوات الشكاية** ٤.٨٩ والدلالة المعنوية P–value=0.29 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي **لا يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء و عدد **سنوات الشكاية** في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء **وعدد سنوات الشكاية** ٢.٦٣ والدلالة المعنوية P-value=0.45 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي لا **يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء وعدد **سنوات الشكاية** في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين).

## _دراسة علاقة الشفاء بمكان الاصابة في مجموعة الاميلودبين/بنتوكسيفللين.

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.234 | 4 | 5.571[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.586 | 2 | 1.068[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء **و مكان الاصابة** ٥.٥٧ والدلالة المعنوية P-value=0.23 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي **لا يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء و **مكان الاصابة** في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء **مكان الاصابة** ١.٠٦ والدلالة المعنوية P-value=0.58 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي لا **يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء **ومكان الاصابة** في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين).

_دراسة علاقة الشفاء بعدد الاصابع المصابة في مجموعة الاملودبين/ بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.171 | 1 | 1.870[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.363 | 1 | .827[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء **و عدد الأصابع المصابة** ١.٨٧ والدلالة المعنوية P-value=0.17 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي **لا يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء و **عدد الأصابع المصابة** في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء و **عدد الأصابع المصابة** ٠.٨٢ والدلالة المعنوية P-value=0.36 وهي **أكبر** من ٠.٠٥ وبالتالي لا **يوجد** علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء **وعدد الأصابع المصابة** في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين)

دراسة علاقة الشفاء بنمط التظاهرات السريرية في مجموعة الأميلودبين /بنتوكسيفللين

| Chi-Square Tests[a] | | | |
|---|---|---|---|
| P-VALUE | df | Value | |
| 0.648 | 1 | .209[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = أملودبين | | | |
| 0.539 | 1 | .377[b] | Pearson Chi-Square |
| a. الدواء الموصوف = بنتوكسيفللين | | | |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء و نمط التظاهرات السريرية ٠.٢٠٩ والدلالة المعنوية P-value=0.648 وهي أكبر

من ٠.٠٥ وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء ونمط التظاهرات السريرية في حالة مجموعة (أملودبين).

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ان معامل قياس العلاقة بين الشفاء ونمط التظاهرات السريرية ٠.٣٧٧ والدلالة المعنوية P-value=0.539 وهي أكبر من ٠.٠٥ وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة معنوية بين الشفاء و نمط التظاهرات السريرية في حالة مجموعة (بنتوكسيفللين)

## ١٧_دراسة النكس بعد شهر من ايقاف العلاج وفق مجموعتي العلاج :

التوزع النسبي لحالات النكس بعد شهر من إيقاف العلاج وفق طريقتي العلاج

| | | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| النكس بعد شهر | نكس | 9 | 64% | 7 | 41% | 16 | 51.61% |
| | لايوجد | 5 | 36% | 10 | 59% | 15 | 48.39% |
| | Total | 14 | 100% | 17 | 100% | 31 | 100.00% |

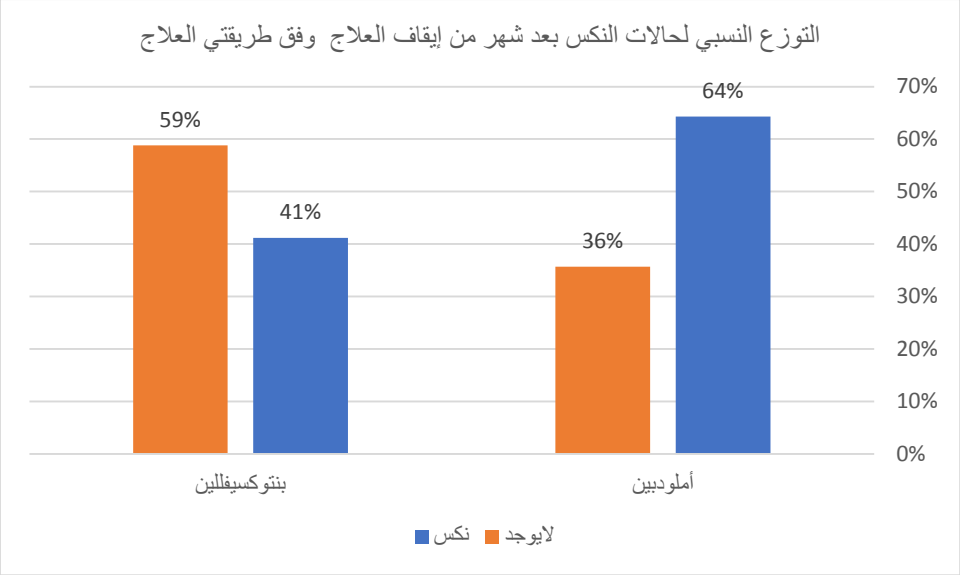
**Chi-Square Tests**

| | Value | df | P-VALUE |
|---|---|---|---|
| Pearson Chi-Square | 1.648[a] | 2 | 0.200 |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد حالات النكس شكلت ٦٤ % .

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد حالات النكس شكلت ٤١.٠ % .

وعلى المستوى الكلي نسبة النكس ٥١.٦ % .




## ١٨ـ دراسة رضى المريض وفق مجموعتي العلاج :

التوزع النسبي لرضى المرضى وفق طريقتي العلاج

| | | الدواء الموصوف | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | أملودبين | | بنتوكسيفللين | | Total | |
| | | العدد | % | العدد | % | العدد | % |
| رضى المريض عن المعالجة | راضي | 11 | 61.1% | 13 | 68.4% | 24 | 64.8% |
| | غير راضي | 7 | 38.9% | 6 | 31.6% | 13 | 35 .2% |
| | Total | 18 | 100.0% | 19 | 100.0% | 37 | 100.0% |

**Chi-Square Test**

| | Value | df | P-VALUE |
|---|---|---|---|
| Pearson Chi-Square | 6.649[a] | 4 | 0.156 |

في حالة العلاج بمجموعة (أملودبين) نجد ٦١.١ % كان راضيا عن العلاج ، مقابل ٣٨.٩% من المرضى غير راضٍ .

في حالة العلاج بمجموعة (بنتوكسيفللين) نجد ٦٨.٤% من المرضى راضيا عن العلاج ، مقابل ٣١.٦% لم يكن راضيا .

على المستوى الكلي نجد ٦٤.٨ % راض مقابل ٣٥.٢ % غير راض.

النتائج و مناقشتها:

كان حجم العينة البدئي (٤٠ ) مريضا تم تقسيمهم عشوائياً بالتتالي إلى مجموعتين: الأولى هي مجموعة الأملودبين والثانية هي مجموعة البنتوكسيفللين ( ٢٠ مريضاً في كل مجموعة) تم استبعاد (٣) مرضى لم يلتزموا بالمتابعة ( مريضان من مجموعة الأملودبين ومريض واحد من مجموعة البنتوكسيفللين)، فأصبح حجم العينة النهائي (٣٧) مريضا.

المجموعة الأولى : تلقت العلاج بالأملودبين ٥ملغ مرتين يوميا، لمدة شهر.

المجموعة الثانية : تلقت العلاج بالبنتوكسيفللين بجرعة ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا لمدة شهر أيضا.

طُبق العلاج على مرضى الشرث المتوسط و الشديد (درجة شدة الشرث أكثر من ٥) وذلك بعد تشخيص الشرث سريريا لديهم .

النسبة الأكبر من المرضى ٤٠.٥% كانوا قد عانوا من الشرث في الشتاء الماضي . بينما ٣٧.٨% لم يُصابوا به من قبل .
١٦.٢ % من المرضى كانت هذه السنة هي السنة الثالثة ع التوالي التي يعانون فيها من الشرث، ٥.٤ % من المرضى كانت هذه سنتهم الرابعة .

تراوحت أعمار المرضى من ١٦ حتى ٥٢ سنة ، متوسط العمر ٢٤سنة مع مقابل ٣٢.٤% % انحراف معياري ١٠سنوات،مع رجحان واضح للإناث ٦٧.٦ للذكور .و هذا يتوافق مع ماهو معروف عن الشرث من انتشاره بنسبة أكبر لدى الإناث.
و خلافا لما هو معروف من انتشار الشرث بنسبة أكبر عند المدخنين لم تتجاوز في العينة ، ربما سبب ذلك صغر عينة الدراسة. نسبة المدخنين ١٣.٥%

: المهنة

٢٧% فقط من مرضى الدراسة كانوا يعملون (أعمالا مختلفة ،بعضها خارجية في بيئة مفتوحة وبعضها في أماكن مغلقة كالأعمال المكتبية أو الموظفون)

بينما ٧٣% منهم لم يكونوا يعملون ( طلاب و ربّات منازل).
وهذا يقترح أن علاقة الشرث بالمهنة ماهي إلا علاقته مع البرد فهو ليس لزاما على الأعمال التي تجري في بيئة مكشوفة بل إنه يحدث في أي بيئة عمل لا تكون فيها التدفئة مناسبة .

توزع الآفات:
إصابة أصابع القدمين هي الغالبة بنسبة ٧٩.٦%
"٤٥.٩% منهم أصابع القدمين فقط و ٢٩.٧ % مع إصابة مرافقة باليدين "
أما إصابة أصابع اليدين فقط كانت عند ٢٤.٣ %من المرضى .
يمكن تفسير ذلك بدوران الدموي لأصابع القدمين .
تراوحت الآفات بين" بقع ولطاخات فقط " ٣٧.٨ %
و حطاطات ولويحات مع أو بدون بقع أو لطخات ٦٢.٢% .
أما القرحات و الفقاعات لم تُشاهد عند مرضى الدراسة .يمكن تفسير ذلك بكون الفقاعات و القرحات هي حالة شديدة و عادة ما يراجع المريض في مرحلة أبكر وكونها اكثر حدوثا عن طرفي العمر الذين تم استبعادهم في دراستنا

كانت الحكة العرض المسيطر بنسبة ٩٧% من ثم البرودة بنسبة ٨٨% فالزرقة ٣٠% فالحرقة و الألم ٥٩%.

متوسط BMI لمرضى العينة٢٠.٥ مع انحراف معياري ١.١،أعلى قيمة كانت ٢٤ وأقلها ١٩. يقع متوسط العينة ضمن المجال الطبيعي ، ومع ذلك من الملاحظ عدم وجود أي مريض بدين في عينة الدراسة .

في بداية العلاج :
تم إثبات أن المجموعتين قابلتان للمقارنة من حيث (العمر، الجنس، BMI، نسبة التدخين، شدة الشرث ، عدد سنوات الشكاية، مكان الآفات،عدد الأصابع المصابة، التظاهرات السريرية ، الأعراض ).

بعد أسبوعين من العلاج : كانت درجة شدة الشرث والاستجابة للعلاج هي كما يلي:
مجموعة الأملودبين : كان متوسط شدة الشرث في بداية العلاج ٧.٧ بانحراف معياري ٢.٣ و بعد أسبوعين من العلاج صار المتوسط ٥.٤ بانحراف معياري ٢.٤ ،قيمة P =0.000 و بالتالي يوجد فارق إحصائي هام.

وفي مجموعة البنتوكسيفللين: كان متوسط شدة الشرث في بداية العلاج ٧.٤ بانحراف معياري ١.٩ وبعد أسبوعين من العلاج صار المتوسط ٥ بانحراف معياري ٢.٢ ، قيمة p=0.000 و بالتالي يوجد فارق إحصائي.

وبإجراء اختبار INDEPENDENT T TEST لمقارنة النتائج بين المجموعتين وذلك بعد أسبوعين من العلاج كانت قيمة p = ٠.٥٦ أكبر من ٠.٠٥
و بالتالي لايوجد فارق إحصائي بين الدوائين من حيث انخفاض درجة شدة الشرث .
لم يحدث الشفاء " و الذي تمّ تعريفه بزوال الآفات بالكامل" عند أيِ مريض من مرضى الدراسة في غضون أسبوعين من العلاج وبالمقابل لم يُبدِ أيِ مريض ظهورا لآفات جديدة و تفاقما بالآفات الموجودة .

بعد شهر من العلاج :
و باعتبار الشفاء هو زوال الآفات بالكامل ، كانت نسبة الشفاء في مجموعة الأملودبين ٧٧.٨ % و في مجموعة البنتوكسيفللين ٨٩.٥%
وبحساب قيمة p لمعرفة إذا هناك علاقة بين الشفاء و نوع العلاج كانت قيمة p=٠.٣٢٢ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بين الدواءين من حيث الشفاء .

إن سرعة حدوث الشفاء لم تختلف كثيرا عن سرعة الشفاء العفوية المعروفة و المقدَرة بحدود ٣ أسابيع [١٦]، ربما سبب ذلك يعود إلى كون مرضى الدراسة من مرضى الشرث الشديد و المتوسط أو قد يكون الدواء يحمي من ظهور آفات جديد و يمنع تفاقم الآفات الموجودة أكثر من تأثيره المباشر على الآفات الموجودة.

وأظهرت الاختبارات الإحصائية المطبقة لإيجاد علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة (العمر، الجنس، التدخين ، العمل ، عدد سنوات الشكاية ، مكان الإصابة ، التظاهرات السريرية،عدد الأصابع المصابة ، شدة الشرث )عدم وجود علاقة بين الشفاء وباقي متغيرات الدراسة.

من ناحية التأثيرات الجانبية كان كلا الدوائين آمناً، حيث لم يشكُ المرضى من أيّ تأثير جانبي في كلا مجموعتي العلاج .

النكس:
تمت المتابعة السريرية لحالات المرضى ال ٣١ الذين شفوا في نهاية العلاج لتقييم حدوث النكس بعد شهر من إيقاف من العلاج :
كانت نسبة النكس في مجموعة الاميلودبين ٦٤ % و في مجموعة البنتوكسيفللين ٤١%.
و بتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة اذا كان هناك فارق إحصائي بين الدواءين من حيث النكس كانت قيمة p= ٠.٢ وهي اكبر من ٠.٠٥ و بالتالي لا يوجد فارق إحصائي .

رضى المرضى عن المعالجة :

في مجموعة الأملودبين نجد ٦١.١% من المرضى كان راضيا عن العلاج ، بينما ٣٨.٩ % من المرضى غير راض .

في مجموعة البنتوكسيفللين نجد ٦٨.٤% من المرضى كان راضيا عن العلاج ، مقابل ٣١.٦% لم يكن راضيا .

على المستوى الكلي نجد ٦٤.٨ % راض مقابل ٣٧% غير راض .
وكانت قيمة p= ٠.١٥٦ و هي أكبر من ٠.٠٥ و بالتالي لا يوجد فارق إحصائي من حيث رضى المرضى .

مقارنة مع الدراسات العالمية:

دراسة بعنوان :[٨٢]

Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial.

جرت الدراسة في العراق على مرضى الشرث الذين راجعوا مشفى اليرموك خلال أربعة فصول متوالية من الشتاء بين عامي ٢٠١٠ و ٢٠١٤ ، تم تقسيم المرضى عشوائيا في مجموعتين ، المجموعة (أ) عولجوا بالبنتوكسيفللين الفموي ٤٠٠ ملغ ثلاثة مرات يوميا لمدة ٣ أسابيع ، و المجموعة (ب) عولجوا بأقراص وهمية ثلاث مرات يوميا لمدة ٣ أسابيع .

كانت الاستجابة العلاجية جيدة للغاية و أفضل بكثير للمجموعة (أ) من المجموعة (ب) في أيام ٧ و ١٤ و٢١ من التجربة (قيمة p=0.0148، p= 0.000000, 0.000004 على التوالي).

التى أجراها Al-Sudany NKفي العراق خلال أربعة فصول شتاء بين عامي ٢٠١٠ و ٢٠١٤

| | دراستنا | دراسة Al-Sudany |
|---|---|---|
| مكان الدراسة | مشفى الأمراض الجلدية الجامعي - دمشق - سوريا. | مشفى اليرموك -بغداد - العراق |
| مدة الدراسة | شتاء واحد عام ٢٠١٨ -٢٠١٧ كامل شهوره عدا شباط و آذار | خلال أربعة فصول من الشتاء بين عامي ٢٠١٠ و ٢٠١٤ ٢ |
| العلاج | بنتوكسيفللين ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يوميا | بنتوكسيفللين ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يوميا |
| عدد المرضى | ١٩ مريضا | ٥٥ مريضا |
| مدة العلاج | شهر | ثلاثة أسابيع |
| المتابعة | متابعة بعد أسبوعين ثم بعد شهر ،ثم بعد شهر من إيقاف العلاج | المتابعة أسبوعيا لمدة ثلاثة أسابيع |
| طريقة المتابعة | مقياس شدة الشرث | رسم الآفات فوق ورق |

| | | |
|---|---|---|
| | الذي يراعي (عدد الاصابع ، نمط الآفات، الأعراض). | مليمتري من ثم حساب مساحة الانتشار في كل مراجعة . |
| النتائج | البنتوكسيفللين آمن و فعال في علاج الشرث . | البنتوكسيفللين أمن و فعال في علاج الشرث. |
| الأثار الجانبية | لا آثار جانبية | لا آثار جانبية |
| النكس | نكس بنسبة ٤١% | لم تتم دراسة النكس. |

دراسة بعنوان : [٨٣]

Treatment of perniosis with oral pentoxyfylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients . .

أجراها :

Noaimi AA و زملاؤه في العراق عام ٢٠٠٨، شملت الدراسة ٤٠ مريضا تم تقسيمهم عشوائيا ضمن مجموعتين:

المجموعة الأولى: تتألف من ٢٠مريضا تلقوا بريدنيزولون فموي ٠.٥ ملغ / كغ مقسم إلى جرعتين يوميا بالإضافة لمرهم كلوبيتازول موضعي لمدة أسبوعين.

المجموعة الثانية: تتألف من المرضى الذين تلقوا قرص البنتوكسيفيلين بجرعة ٤٠٠ملغ ثلاث مرات يوميا لمدة ٢ أسابيع.

في المجموعة الأولى:المجموعة (أ) ، أكمل ١١ مريضا الدورة العلاجية ، وأظهر ثلاثة مرضى فقط ( ٢٧.٢ ٪ من المرضى) تحسنا جيدا وشفاء كاملا بعد أسبوعين.

في المجموعة الثانية ، أكمل ٩ مرضى العلاج ، وأظهر ٥ مرضى (٥٥٪ من المرضى )تحسنا جيدا ، حيث اختفت الأعراض وزالت الآفات بعد أسبوعين.

| | | |
|---|---|---|
| | دراستنا | دراسة Noaimi و زملاؤه |
| عدد المرضى | ٢٠ مريضا في مجموعة البنتوكسيفللين تابع منهم ١٩ مريضا | ٢٠مريضا في مجموعة البنتوكسيفللين تابع منهم ٩ مرضى. |
| | ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا | ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا |
| مدة العلاج | شهر | أسبوعين |
| النتائج | انخفض متوسط درجة شدة الشرث من ٧.٤ إلى ٥.<br>بعد أسبوعين من العلاج.<br>بعد شهر : شفاء بنسبة ٨٩.٥ % | أظهر ٥ مرضى (٥٥%) تحسنا جيدا بعد أسبوعين . |
| النكس | نكس بنسبة ٤١% | لم تتم دراسة النكس. |
| تقييم الدواء | آمن وفعال | آمن و فعال |

دراسة بعنوان[٨٢] :

Treatment of perniosis with oral tadalafil, pentoxifylline or prednisolone A therapeutic comparative study

و التي أجراها Khalifa و زملاؤه في العراق ، بين نوفمبر ٢٠١١ ومارس ٢٠١٤ ، شملت الدراسة ٥٨ مريضا ، وتنقسم إلى ٣ مجموعات.
المجموعة A تتألف من ١٩ مريضا تلقوا العلاج بالتادالافيل فمويا بجرعة (٥ ملغ مرة واحدة يوميا) .
المجموعة B تتألف من ١٨ مريضا تلقوا العلاج بالبنتوكسيفيلين (٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا) .
و المجموعة C تتألف من ٢١ مريضا تلقوا العلاج بالبريدنيزولون ١٥ ملغ مرتين يوميا.
كانت مدة العلاج أسبوعين،أما النسبة المئوية للتحسن فكانت ٥٠.٦٥ %، ٤٤.١٦ %و ٣١.٥١ ٪ للمجموعات A و B و C على التوالي.
الخلاصة: التادالافيل له تأثير متفوق على البنتوكسيفيلين. وهذا الأخير له تأثير أفضل من بريدنيزولون.

| مقارنة | دراستنا | دراسة khalifa وزملاؤه |
|---|---|---|
| المكان | مشفى الأمراض الجلدية الجامعي -دمشق_ سوريا. | مشفى بغداد التعليمي قسم الجلدية العراق. |
| مدة الدراسة | شتاء واحد بين عامي ٢٠١٧ -٢٠١٨ ، كامل شهوره عدا شباط و آذار | تشرين الثاني ٢٠١١ و لغاية آذار ٢٠١٤ |
| عدد المرضى | ١٩ مريض | ١٨مريض |
| العلاج | بنتوكسيفللين ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا | بنتوكسيفللين ٤٠٠ ملغ ثلاث مرات يوميا |
| مدة العلاج | شهر | أسبوعين |
| طريقة المتابعة | تم اعتماد مقياس شدة الشرث الذي وضعه khalifa و زملاؤه | مقياس وضعه الباحث khalifa و زملاؤه |
| النتائج | بعد أسبوعين : انخفضت درجة الشرث من ٧.٤ ± ١.٩ لتصب ٥ ±٢.٢<br><br>بعد شهر : شفاء الشرث بنسبة ٨٩.٥% | بعد أسبوعين : انخفضت درجة الشرث من ٩.٩٨±١.٩٨ لتصبح ٥.٥٤ ± ١.٤٥ |
| التأثيرات الجانبية | لا تأثيرات جانبية | لا تأثيرات جانبية |
| النكس | بعد شهر كانت نسبة النكس ٤١% | بعد شهر من إيقاف العلاج حافظ المرضى على درجة التحسن و لا وجود لتفاقم الآفات |

دراسة بعنوان :[٨٤]
دراسة مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم والأملودبين في علاج الشرث.
أجرتها الدكتورة أسيا صوان في سوريا ،بين عامي ٢٠١٦-٢٠١٧ .شملت الدراسة ٤٠ مريضا تم تقسيمهم إلى مجموعتين، انسحب منهم مريضان، فكانت المجموعتين كالتالي:مجموعة أولى ١٩مريض تناولوا الدذيلتيازم ٦٠ مع ٣ مرات يومياً، والمجموعة الثّانية ١٩ مريض تناولوا املودبّين ٥ مغ مرتين يومياً، وتمّ متابعة المرضى ومراقبتهم لمدة شهر بمعدل زيارة كل أسبوعين ومراقبة أخيرة بعد شهر من إيقاف العلاج و فيها تبيّن أن كلا الدوائين قام بتخفيف الشرث و تحسين التورم و الحمامى و الزرقة و ذلك منذ فترة منتصف العلاج ، و كان الأميلودبين أسرع من الديلتيازم من ناحية تخفيف الحمامى و الألم و تغلّب عليه في تخفيف شدة التورم في نهاية العلاج ، استمر الديلتيازم بخواصه ضد التورم حتى بعد إيقافه.

| مقارنة | دراستنا | دراسة د.أسيا |
|---|---|---|
| المكان | مشفى الأمراض الجلدية الجامعي- دمشق | مشفى الأمراض الجلدية الجامعي- دمشق |
| مدة الدراسة | شتاء عام ٢٠١٧ -٢٠١٨ . كامل شهوره باستثناء شهري شباط و آذار . | شتاء عام ٢٠١٦ _٢٠١٧ . |
| عدد المرضى | ١٨ | ١٩ |
| العلاج | أميلودبين ٥ ملغ مرتين يوميا | أميلودبين ٥ ملغ مرتين يوميا |
| مدة العلاج | شهر | شهر |
| المتابعة | زيارة بعد كل اسبوعين لمدة شهر ، ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لدراسة النكس. | زيارة بعد كل اسبوعين لمدة شهر ، ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لدراسة النكس. |
| طريقة المتابعة | مقياس شدة الشرث | متابعة الحمامى و التورم بالصور الفوتوغرافية، و تقييم شدة الأعراض (خفيفة ، متوسطة ، شديدة ) |
| النتائج | شفاء بنسبة ٧٧.٨% | تحسن بالاعراض و التظاهرات السريرية |
| النكس | نكس بنسبة ٦٤% | حمى من النكس و استمر الأثر العلاجي للألم و الحكة و الخدر. |
| التأثيرات الجانبية | لا يوجد | بعد اسبوعين :<br>صداع عند ٣ مرضى.<br>تطاول زمن نزف عند مريض .<br>بعد شهر:<br>هبوط ضغط عند مريض واحد.<br>زيادة شهية عند مريض واحد . |

صور بعض المرضى في مجموعة الأملودبين:

بداية العلاج
مريضة 18 سنة
درجة شدة الشرث 8

بعد أسبوعين من العلاج
درجة شدة الشرث 6

بعد شهر من العلاج
نلاحظ زوال الآفات

بدء المعالجة: مريض ذكر , ٢٣سنة , شدة الشرث : ١٠

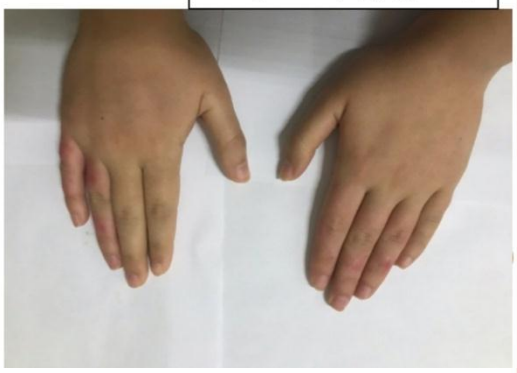
بعد أسبوعين من العلاج : شدة الشرث:٧

بعد شهر من العلاج : شفاء

بعد شهر من إيقاف العلاج: نكس

بدء العلاج :مريضة ، ١٧ سنة ، شدة الشرث :١٢

بعد أسبوعين :شدة الشرث ٦



بعد شهر:زوال الآفات

بعد شهر من إيقاف العلاج :زرقة وبرودة دون ظهور آفات شرث

صور بعض المرضى في مجموعة البنتوكسيفللين :

في بداية العلاج :
مريضة 20 سنة
درجة شدة الشرث 8

بعد أسبوعين من العلاج
درجة شدة الشرث 5

بعد شهر من العلاج : شفاء

بعد شهر من إيقاف الدواء: نكس

بداية العلاج : مريضة ،شدة الشرث :١٢

بعد أسبوعين من العلاج، شدة الشرث:١٠

بعد شهر من العلاج : لا تزال بعض آفات الشرث موجودة

الاستنتاج:
إن كلاً من الأميلودبين والبنتوكسيفللين بالجرعات المذكورة فعالان في علاج الشرث بنسبة ٧٧.٨ % للأملودبين ،و٨٩,٥% للبنتوكسيفللين.
بينما وصلت نسب النكس لكلا الدوائين ٦٤ % للأملودبين و٤١ % للبنتوكسيفللين.
علماً أن كلا الدوائين بالجرعة المدروسة آمن.

التوصيات والاقتراحات:
١- نوصي بإجراء دراسات لاحقة لكل من الأملودبين والبنتوكسيفللين مع تطبيق إضافي لعلاجات موضعية كالستيروئيدات الموضعية بهدف تسريع حدوث الشفاء .

٢- نقترح إجراء دراسات أوسع على عدد أكبر من المرضى ( لفهم النكس بشكل أفضل).

# المراجع:


[1] Goette DK. Chilblains (perniosis). J Am Acad Dermatol 1990; 23:257–62.

[2] Maroon M, Hensley D.perino:Background, Pathophysiology,Etiology. Medscape eMedicine. 2020.Retrieved 30,May 2020. From https://emedicine.medscape.com/article/1087946-overview

[3] _Almahameed A, Pinto DS. Pernio (chilblains). Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2008 Apr. 10(2):128-35

[4] Viguier M , Pinquier L, Cavelier-Balloy B. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 2001;80:180–188.

[5] Kelly JW, Dowling JP. Pernio: a possible association with chronic myelomonocytic leukaemia. Arch Dermatol 1985;121:1048–52

[6] White KP, Rothe MJ, Milanese A, et al. Perniosis in association with anorexia nervosa. Paediatr Dermatol 1994;11:1–5.

[7] Yang X, Perez OA, English JC, 3rd Adult perniosis and cryoglobulinemia: a retrospective study and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2010;62:e21–2 .

[8] Rustin MH, Foreman JC, Dowd PM. Anorexia nervosa associated with acromegaloid features, onset of

acrocyanosis and Raynaud's phenomenon and worsening of chilblains. J R Soc Med. 1990 . 83(8):495-6.

[9] Kearby R, Bowyer S, Scharrer J, et al. Case Report: Six-Year-old Girl With Recurrent Episodes of Blue Toes. Clin Pediatr (Phila). 2010 Jan 28.

[10] Daanen HA. Finger cold-induced vasodilation: A review. Eur J Appl Physiol. 2003;89:411–426.

[11] Midttun M. Blood flow rate in arteriovenous anastomoses: from the cradle to the grave. Clin Physiol. 2000;20:360–365

[12] Keramidas ME, Musizza B, Kounalakis SN, et al. Enhancement of the finger cold- induced vasodilation response with exercise training. Eur J Appl Physiol. 2010;109:133–140.

[13] Cheung SS, Daanen HA. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure. Microcirculation. 2012 Jan;19(1):65–77.

[14] Jacob JR, Weisman MH, Rosenblatt SI, et al.Chronic pernio: a historical perspective of cold-induced vascular disease. Arch Intern Med.1986;146 :1589– 1592.

[15] Chan Y, Tang WY, Lam WY, et al. A cluster of chilblains in Hong Kong. Hong Kong Med J. 2008 . 14(3):185-91

[16] Piérard G, Quatresooz P, Franchimont C. Cold Injuries ; Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K,editor .Fitzpatrick’s Dermatology in

General Medicine (8th ed).New York.McGraw-Hill .2012 .p1086_1087.

[17] Price RD, Murdoch DR. Perniosis (chilblains) of the thigh: report of five cases, including four following river crossings. High Alt Med Biol. 2001;2:535. 68.

[18] Brown PJ, Zirwas MJ, English JC 3rd. The purple digit: an algorithmic approach to diagnosis. Am J Clin Dermatol. 2010;11:103.

[19] Wessagowit P, Asawanonda P, Noppakun N. Papular perniosis mimicking erythema multiforme: the first case report in Thailand. Int J Dermatol. 2000;39:527.

[20] Wall LM, Smith NP. Perniosis: a histopathological review. Clin Exp Dermatol. 1981;6:263. 71.

[21]Superficial and deep perivascular inflammatory dermatoses. Calonje E,Lazar A, Brenn T, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin - 4th ed. Elsevier: 2012. p 270-272.

[22] Souwer I, Janssen A. Chronic chilblains. BMJ. 2011;342: d2708.

[23] Vano-Galvan S, Martorell A.Chilblains. CMAJ. 2012;184:67.

[24] . Haus G, Utikal J, Goerdt S, et al. Red and purple maculas and plaques at the lateral aspects of the thighs. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6:149–150.

[25] Takci Z, Vahaboglu G, Eksioglu H. Epidemiological patterns of perniosis, and its association with systemic

disorder. Clin Exp Dermatol. 2012;37:844–849.

[26]"WHO Mean Body Mass Index (BMI)". World Health Organization. Retrieved

[27] Prakash S ,Weisman M .Idiopathic Chilblains. *The American journal of medicine.2009. 122 (12), 1152-1155.*

[28] Raza N, Habib A, Razvi S, et al. Constitutional and behavioral risk factors for chilblains: A case-control study from Pakistan. Wilderness Environ Med. 2010;21:17.e1–21.e1.

[29] Akkurt ZM, Ucmak D, Yildiz K, et al. Chilblains in Turkey: a case-control study. An Bras Dermatol. 2014 . 89 (1):44-50.

[30]Burton PR, Tobin MD, Hopper JL . Key concepts in genetiepidemiology. Lancet 2005 ; 366: 941–51.

[31] Souwer I, Smaal D, Bor J, et al. Phenotypic familial aggregation in chronic chilblains, Family Practice.2016 ; 33 : 461–465.

[32] Nagpal B, Sharma R. Cold Injuries : The Chill Within.Med J Armed Forces India. 2004 Apr; 60(2): 165–171.

[33] Su WP, Perniciaro C, Rogers RS 3rd, et al . Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. Cutis. 1994 . 54(6):395-9.

[34] Reinertsen JL. Unusual pernio-like reaction to sulindac. Arthritis Rheum. 1981. 24(9):1215.

[35] Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. Br Med J (Clin Res Ed). 1986. 293(6552):923-4.

[36] _Rustin MH, Newton JA, Smith NP, et al . The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. Br J Dermatol. 1989 . 120(2):267-75.

[37] _Verma P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. Skinmed. 2015 . 13 (3):176-7.

[38] Langtry JA, Diffey BL. A double-blind study of ultraviolet phototherapy in the prophylaxis of chilblains. Acta Derm Venereol. 1989. 69(4):320-2.

[39] Katzung B.Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris .Basic & Clinical Pharmacology (14th ed). New York.McGraw-Hill . 2018. pp 202-206.

[40] Fischer J, Ganellin R. Analogue-based Drug Discovery. John Wiley & Sons. 2006.p. 465.

[41] World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771

[42] The Top 300 of 2020. ClinCalc. Retrieved 3 April 2020,from https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx

[43] Amlodipine - Drug Usage Statistics. ClinCalc. 23 December 2019. Retrieved 3 April 2020.from https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Amlodipine

[44] Amlodipine Besylate. Drugs.com. American Society of Hospital Pharmacists. Archived from the original 2016. Retrieved 22 December 2019.from https://www.drugs.com/amlodipine.html

[45] Gielen S, Backer D, Piepoli M,WooD,editor.The ESC Textbook of Preventive Cardiology: Clinical Practice. Oxford University Press. 2015.

[46] Clusin, William T.; Anderson, Mark E.). Calcium Channel Blockers: Current Controversies and Basic Mechanisms of Action. Advances in Pharmacology. 46. Academic Press.1999. pp. 253–296

[47] Nazzaro, P; Manzari, M; Merlo, M; et al. "Antihypertensive treatment with verapamil and amlodipine. Their effect on the functional autonomic and cardiovascular stress responses.", European Heart Journal,1995. 16 (9): 1277–84.

[48] Wang, JG . "A combined role of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in stroke prevention". Vascular Health and Risk Management. 2009.5: 593–605.

[49] Stable angina.medlineplus. 2020.Retrieved 7 June 2020 ,from https://medlineplus.gov/ency/article/000198.htm

[50] Norvasc- amlodipine besylate tablet. DailyMed. 2019. Retrieved 13 october 2019.from https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=abd6a2ca-40c2-485c-bc53-db1c652505ed

[51] Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, et al . "Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis". Am J Cardiovasc Drugs.2015. 15 (4): 243–57.

[52] Baumhäkel, M; Böhm, M ."Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon". Vascular Health and Risk Management.2010. 6: 207–214.

[53] Amlodipine Disease Interactions". Drugs.com. Archived from the original on 2017. Retrieved 4 December 2019. from https://www.drugs.com/disease-interactions/amlodipine.html

[54] Grimard B, Safford R, Burns E. "Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment". American Family Physician.2016. 93 (5): 371–378.

[55] Hitchings A, Lonsdale D, Burrage D,Baker E. The Top 100 Drugs e-book: Clinical Pharmacology and Practical Prescribing(1st ed). Elsevier Health Sciences.2014. p. 90.

[56] Amlodipine 5mg Tablets Summary of Product Characteristics (SmPC)". electronic medicines compendium (emc). 2018. Retrieved 1 December 2019.from https://www.medicines.org.uk/emc/product/4036/smpc

[57] Amlodipine: medicine to treat high blood pressure". nhs.uk. 2018. Retrieved 1 December 2019,from https://www.nhs.uk/medicines/amlodipine/

[58] Russell R. Side effects of calcium channel blockers. Hypertension. AHA Journals.1988.11 (3 Pt 2): II42–4.

[59] Sica D. "Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema: Can It Be Resolved?". The Journal of Clinical Hypertension. 2003.5 (4): 291–295

[60] Munoz R, Vetterly C, Roth S, Cruz E. Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs. Springer Science & Business Media.2007. p. 96

[61] Ono M,Tanaka S, Takeuchi R, et al. "Prevalence of Amlodipine-induced Gingival Overgrowth". Int J Oral-Med Sci.2010. 9 (2): 96–100.

[62] Gaur S, Agnihotri R ."Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth? A systematic review of evidence". J Clin Exp Dent. 2018.10 (6): e610–e619.

[63] Aronson, J . Side Effects of Drugs Annual 35. Elsevie,2014.

[64] Hui, David . Approach to Internal Medicine: A Resource Book for Clinical Practice (4th ed.). Springer. 2015.

[65] Pillay, V . Modern Medical Toxicology (4th ed.). Jaypee, 2013.

[66] Zuo X, Zhou Y, Zhang B, et al. "Effect of CYP3A5*3 Polymorphism on Pharmacokinetic Drug Interaction between Tacrolimus and Amlodipine". Drug Metabolism and Pharmacokinetics.2013. 28 (5): 398–405

[67] Center for Drug Evaluation and Research (15 December 2017). "FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury". Drug Safety and Availability. FDA. Archived from the original on 6 January 2013. Retrieved 3 April 2020.

[68] Norvasc (amlodipine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more .Medscape Reference.webMD.Retrieved 20,May 2020, from https://reference.medscape.com/drug/katerzia-norvasc-amlodipine-342372

[69] Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, et al. "Pentoxifylline for intermittent claudication". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.9: CD005262.

[70] Management of chronic venous leg ulcers. Clinical guideline No. 120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.Sign 2010. www.sign.ac.uk

[71] Jull A , Arroll B, Parag Varsha, et al ."Pentoxifylline for treating venous leg ulcers". Cochrane Database of Systematic Reviews.2012. 12: CD001733.

[72] PRODUCT INFORMATION TRENTAL® 400" (PDF). TGA eBusiness Services. sanofi-aventis australia pty limited. 2010. Retrieved 5 May 2020.

[73] "Trental, Pentoxil (pentoxifylline) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more". Medscape Reference. WebMD. Retrieved 3 February 2020.

[74] PENTOXIFYLLINE tablet, extended release . DailyMed. Apotex Corp. 2019..from https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b218b02c-e6a1-410c-95fa-f798260c51ab

[75] Trental 400 - Summary of Product Characteristics (SPC). electronic Medicines Compendium. Sanofi. 2019. Retrieved 4 April 2020. from https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/338/SPC/Trental+400/

[76]Essayan DM ."Cyclic nucleotide phosphodiesterases". The Journal of Allergy and Clinical Immunology.2001. 108 (5): 671–80.

[77] Deree J, Martins JO, Melbostad H, et al . "Insights into the regulation of TNF-alpha production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition". Clinics. 2008.63 (3): 321–8.

[78] Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. "Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999. 159 (2): 508–11.

[79] Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, et al. "Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses". Journal of Immunology.2005. 174 (2): 589–94.

[80] Ward A, Clissold SP . "Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy". Drugs. 1987.34 (1): 50–97.

[81] Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F . "Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes". Current Diabetes Reviews.2008. 4 (1):55_62.

[82]Al-Sudany NK.Treatment of primary perniosis with oral pentoxyfylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial).Dermatol Ther. 2016 Jul;29(4):263-8.

[83] Noaimi AA, Fadheel BM.Treatment of perniosis with oral pentoxyfylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients. Saudi Med J. 2008 Dec;29(12):1762-4.

[٨٤]صوّان أ. مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم والأملودبين في علاج الشرث . مشفى الأمراض الجلدية الجامعي ، دمشق .٢٠١٧.