الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

استخدام الأوكسيبوتينين في علاج فرط التعرق

The Use of Oxybutynin for Treating Hyperhidrosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية

أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد:

طالبة الدراسات العليا: لجين يحيى حكيمه ابو فخر

برئاسة :

أ.م.د. أيهم بدران

بإشراف:

أ.م.د. نضال حمادي

2021م/1442هـ

إهداء

إلى من أشعلت نفسها لتكون النور في حياتي .. إلى من حصدت الأشواك عن دربي ومنحتني عطرها .. أمي الغالية

إلى فخري وعزتي وقوتي .. إلى من يشقى ليعطينا الراحة والأمان ولن أوفيه حقه ما حييت .. أبي العزيز

إلى مصدر سعادتي وبهجتي وخير سند لي في وقت الشدة .. أخي وأختي

إلى أروع ما أملك في الوجود .. إلى من وقف بجانبي وتحمل كل الظروف لأجلي وكان لي خير حبيب .. زوجي الغالي

إلى الأصدقاء الأوفياء الذين أجدهم بجانبي في أي وقت

أهدي هذا العمل...

كلمة شكر

شكراً لكل من أضاء قناديل العلم والمعرفة في طريقي..

شكراً لمربي الأجيال..

شكراً لرموز التضحية والعطاء..

شكراً أساتذتي الكرام..

أسفاً كل الكلمات لن توفيكم حقكم .. لكم مني كل الحب والتقدير

فهرس المحتويات	
العنوان	**رقم الصفحة**
أولاً: الدراسة النظرية	**2**
التعريف	3
التصنيف	3
الوبائيات	6
الآلية الإمراضية	7
التشريح المرضي	7
القصة والفحص السريري	8
سير المرض والإنذار	11
الاختلاطات	11
العلاج	13
الأوكسيبوتينين	29
ثانياً: الدراسة العملية	**39**
مقدمة البحث	40
مواد وطرائق الدراسة	41
النتائج: • الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة • دراسة الفعالية • دراسة التأثيرات الجانبية	54 54 57 68
مناقشة النتائج	71
المقارنة مع الدراسات العالمية	75
الاستنتاجات	81
التوصيات	81
المراجع	**83**
ملخص البحث	97

الدراسة النظرية

فرط التعرق

Hyperhidrosis

التعريف Definition :

يعرف فرط التعرق بأنه إنتاج زائد للعرق أكثر مما هو مطلوب للتنظيم الحراري [1] أو يمكن تعريفه حسب قياس الثقل بأنه إفراز عرق أكثر من انحرافين معياريين فوق القيم المتوسطة لإفراز عرق عند جمهرة طبيعية في مناطق مختلفة (الراحي 50 ملغ/د/م^2 ، الأخمصي 50 ملغ/د/م^2 ، الإبطي 150 ملغ/د/م^2 ، الوجهي 50 ملغ/د/م^2) [2].

التصنيف Classification :

يصنف إلى بدئي primary وثانوي secondary (حسب نظام التصنيف الأكثر استخداماً) [3].

فرط التعرق البدئي

Primary Hyperhidrosis

- هو النمط الأكثر شيوعاً من فرط التعرق [3].
- يعرف على أنه زيادة بإفراز العرق في مناطق محددة (عادة الراحتين والأخمصين و/أو الإبطين) وهو غير مرتبط بمرض جهازي [3].
- حوالي 93% من مرضى فرط التعرق لديهم فرط تعرق بدئي، وأكثر من 90% منهم لديهم توزع نموذجي بؤري ثنائي الجانب في الإبطين والراحتين والأخمصين والمناطق القحفية الوجهية [4].
- يصيب النساء والرجال من كل الأعراق بنسبة متساوية [3].
- حوالي 60-80% من المرضى لديهم قصة عائلية إيجابية [5] ونمط الوراثة جسدي سائد مع نفوذية غير تامة [3].

- في ثلاث عائلات يابانية تبين أن فرط التعرق البدئي الراحي يعود إلى **الصبغي (14q)** [6].

سريرياً يوجد شكلان أساسيان لفرط التعرق البدئي هما الراحي الأخمصي والإبطي:

(يمكن أن يظهرا معاً، لكن يكون أحدهما مسيطر عادة) [3]

راحي أخمصي: الأشيع، يصيب 50–60% من المرضى [7, 8]، ويبدأ عادة خلال الطفولة، يصيب كامل الراحتين والأخمصين والجوانب الوحشية للأصابع ورؤوس الأصابع والجزء الظهري البعيد منها [3].

إبطي: يصيب حوالي 30–50% من المرضى [8]، ويبدأ عادة عند البلوغ أو بعده بفترة قصيرة. الإبط الأيمن ينتج عادة كمية أكبر من العرق مقارنة بالأيسر (60 : 40). وبشكل نادر يكون أحد الإبطين مفرط التعرق والآخر ناقص أو عديم التعرق [3].

- **الرائحة (Bromhidrosis)** عادة غائبة بسبب التخلص من البكتريا ومفرزات الغدد المفترزة بالكمية الزائدة من العرق [3].

المعايير التشخيصية لفرط التعرق البدئي:[9]

يعتبر تشخيص فرط التعرق البدئي سريرياً بشكل أساسي ويستند إلى المعايير التالية وفقاً للجنة الإستشارية الكندية لفرط التعرق:

التعرق المفرط لمدة 6 أشهر أو أكثر، مع 4 أو أكثر مما يلي:

- يشمل بشكل أساسي مناطق ذات كثافة عالية بالغدد العرقية eccrine – dense sites (الإبطين/ الراحتين/ الأخمصين/ مناطق قحفية وجهية)
- ثنائي الجانب متناظر.
- يغيب ليلاً.
- نوبات أسبوعية على الأقل.
- البدء في سن 25 سنة أو أقل.
- قصة عائلية إيجابية.
- يعيق الأنشطة اليومية.

فرط التعرق الثانوي [3]

Secondary Hyperhidrosis

- هو فرط التعرق المحدث أو المرتبط مع مرض جهازي.
- قد يكون موضع أو معمم.
- هناك أسباب عديدة يمكن تقسيمها اعتماداً على مصدر السيالة العصبية التي تقود الاستجابة:

1. **قشري** cortical
2. **وطائي** hypothalamic
3. **بصلي** medullary
4. **حبل شوكي** spinal cord
5. **موضع** local

وهناك أيضاً العديد من الأدوية يمكن أن تسبب فرط تعرق، وهي موضحة في الجدول التالي:[3]

الأدوية التي يمكن أن تحرض التعرق DRUGS THAT CAN STIMULATE ECCRINE SWEATING	
عوامل ذات فعل مباشر مشابه للكولين Direct-acting cholinomimetic agents	
الأستيل كولين Acetylcholine **الأدوية المضادة لجفاف الفم Anti-xerostomia drugs**	
مثبطات خميرة الكولين استراز Cholinesterase inhibitors	
أدوية مضادة لداء ألزهايمر Anti-Alzheimer drugs **الترياق المضاد للكولين** Anticholinergic antidote **مضاد للوهن العضلي** Antimyasthenic	
عوامل مشابهة للأدرينالين Adrenomimetic agents	
Dopamine Epinephrine (adrenaline) Isoproterenol	Norepinephrine (noradrenaline) Phenylpropanolamine

عوامل خافضة للسكر Antidiabetic (hypoglycemic) agents		
Sulfonylureas		Insulins
منبهات الجملة العصبية المركزية CNS stimulants		
Theophylline	Caffeine	Amphetamines
مضادات الاكتئاب Antidepressants		
MAOIs (monoamine oxidase inhibitor) SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitor) **ثلاثية الحلقة** Tricyclics		
مضادات الذهان Antipsychotics		
خافضات الحرارة Antipyretics		
الأفيونات Opioids		
أدوية أخرى:		
Phosphodiesteraseinhibitors (sildenafil) Sibutramine Sumatriptan Tramadol Yohimbine		ACE inhibitors Amlodipine Atomoxetine Dextromethorphan Ipecac Pentoxifylline

الوبائيات Epidemiology:

فرط التعرق يصيب حوالي 3% من السكان في الولايات المتحدة، وأكثر شيوعاً عند المرضى بأعمار بين 20_60 سنة [10].

ليس هناك أي دليل على وجود أرجحية للرجال أو النساء [10].

فرط التعرق يصيب كل الأعراق لكن تظهر المعطيات أن اليابانيين أكثر إصابة من المجموعات العرقية الأخرى [11].

الآلية الإمراضية Pathophysiology:

فرط التعرق هو اضطراب التعرق الزائد بسبب فرط التحريض للمستقبلات الكولينرجية في الغدد العرقية[12]، أي يحدث فرط نشاط عصبي المنشأ لغدد عرقية ناتحة طبيعية [4]. يتميز هذا الاضطراب المرضي بحدوث تعرق يتجاوز ما يستخدمه الجسم لتنظيم الحرارة[12].

تتركز الغدد العرقية بمناطق مثل الإبط والراحتين والأخمصين والوجه لذلك تكون هذه المناطق هي الأشيع للإصابة.[13]

يحدث فرط نشاط في الجهاز العصبي نظير الودي والذي يسبب زيادة تحرير الأستيل كولين من النهايات العصبية [14، 15].

الأستيل كولين يدعم تعصيب الغدد العرقية الناتحة البشروية كإستجابة فيزيولوجية للتحكم بدرجة حرارة الجسم الأساسية في أوقات الإجهاد البدني أو النفسي [14، 15].

في فرط التعرق قد تضعف آلية التلقيم الراجع السلبي للوطاء ما يسبب تعرق في الجسم بما يزيد عن حاجته لخفض درجة حرارة الجسم [14، 15].

هذا الارتكاس المرضي يمكن أن يتحرض بالأدوية التي تزيد تحرير الأستيل كولين من العصبونات أو بأمراض جهازية [14، 15].

التشريح المرضي Histopathology :

تبدو الغدد العرقية الناتحة بالفحص النسيجي طبيعية في الحجم والعدد مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، لكن العقد الودية تكون عادة أكبر عند المرضى [14]. وهذا يدعم فكرة أن فرط التعرق هو اضطراب ناتج من زيادة التحريض الكوليني بدلاً من أن يكون مشكلة في الغدد العرقية نفسها.

القصة والفحص السريري:

يشتكي المرضى من تعرق زائد وبكميات كبيرة عادة في جلد الراحتين و/أو الأخمصين و/أو الوجه و/أو الإبطين [11].

فرط التعرق البدئي يشاهد بشكل أشيع في المرضى الأصغر سناً، ولديهم الأعراض منذ أكثر من 6 أشهر، ولديهم قصة عائلية وتوزع ثنائي الجانب [13].

في حالة الأعراض التي تظهر بشكل متأخر من الحياة يجب الاهتمام أكثر بالبحث عن الأسباب الثانوية واستبعاد التأثيرات الجانبية للأدوية أو وجود اضطرابات جهازية [11].

يكون التشخيص عادة **سريري** وينصح بإجراء تصوير (تمثيل) مرئي للمناطق الشائعة، حيث توجد مقاييس مرئية متاحة لتحديد شدة التعرق وتحديد مكان التعرق كاستخدام اختبار نشاء يودين [14].

التقييم Evaluation:

من المهم أولاً أن نحدد إن كان السبب بدئي أو ثانوي، حيث تساعد القصة المرضية الشاملة في التفريق بينهما (بما في ذلك موقع الشكاية والاستمرار والعوامل المثيرة، وتحري وجود اضطراب أو قصة تناول دواء معين واستعراض مفصل للأجهزة). وفي حال الشك بوجود سبب ثانوي يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء بعض التحاليل والصور الشعاعية مثل: تعداد دم كامل (**CBC**)، اللوحة الاستقلابية الأساسية، هرمون الغدة الدرقية (**TSH**)، صورة صدر بسيطة، سرعة التثفل، الأضداد المضادة للنوى (**ANA**)، الخضاب الغلوكوزي **A1C** [4، 13]. حيث تساعد هذه الاختبارات باستبعاد وجود: خمج، خلل بالوظيفة الكلوية، خباثة، داء سكري، اضطراب بالغدة الدرقية، أمراض التهابية أو أمراض النسيج الضام، والتي يمكن أن تترافق جميعها مع فرط تعرق. ويمكن أيضاً إجراء تقييم عميق لشدة المرض من خلال تقدير كمية التعرق باستخدام سلالم القياس أو تحديد نموذج أو شكل المرض باستخدام اختبار نشاء_ يودين. لكن هذا لا يستخدم بشكل واسع حيث يكفي عادة التقييم البصري وحده للتشخيص [14].

تقييم شدة المرض Assessment of disease severity :

يمكن تقييم درجة التعرق وفق ما يلي:[3]

فرط التعرق الراحي الأخمصي:

يعتبر خفيف "**Low**" عند وجود راحتين أو أخمصين رطبين دون وجود قطيرات عرق مرئية.

متوسط "**Moderate** " عندما يمتد التعرق حتى رؤوس الأصابع.

شديد "**severe**" عند وجود قطيرات عرق.

فرط التعرق الإبطي: يمكن أن يقيم بحسب بقعة العرق على الثياب:

طبيعي **normal** : إذا كانت < 5 سم.

خفيف **mild** : 5 – 10 سم.

متوسط **moderate** : 10 – 20 سم.

شديد **severe** : > 20 سم.

- **التقنيات اللونية** مثل طريقة نشاء_ يودين **starch – iodine** أو **quinizarin** تحدد شكل التعرق وموقع الغدد العرقية الأكثر فعالية [16].

في **تقنية starch –iodine** يطبق محلول اليود (3.5 % في الكحول) على الجلد النظيف بعد الحلاقة ويترك ليجف. ومن ثم ترش بودرة النشاء فوق المنطقة فتصبح مناطق التعرق بلون **أسود مزرق** [3].

ترسيم المنطقة لحقن الذيفان الوشيقي لأجل فرط التعرق الإبطي

(تقنية نشاء_ يودين) [3]

- هناك طرق أخرى لتقدير كمية العرق المنتجة مثل:

طريقة قياس الثقل النوعي gravimetric حيث يوزن ورق الترشيح قبل وبعد تطبيقه على الجلد.

طريقة قياس التبخر evaporative حيث يستخدم جهاز لقياس مقدار بخار الماء المفقود عبر الجلد.

يمكن استخدام الطريقتين السابقتين في الراحتين والأخمصين والإبطين [16].

Infrared thermography تسمح بتقييم وظيفة الغدد العرقية والمقارنة بين المناطق التشريحية المختلفة [3].

- قدمت اللجنة الاستشارية الكندية لفرط التعرق Canadia Hyperhidrosis Advisory Committee مقياس شخصي هو مقياس شدة اضطراب فرط التعرق the Hyperhidrosis Disease Severity Scale **(HDSS)** الذي يسمح للمريض أن يصف شدة فرط التعرق لديه على مقياس من 1 إلى 4 [17، 18، 19]. يفيد هذا المقياس في تقييم التحسن النسبي مع العلاج، حيث نقطة تحسن واحدة توافق انخفاض حوالي 50% في التعرق، ونقطتي تحسن توافق انخفاض بحوالي 80% [18].

هناك طرق شخصية أخرى منها: مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية Dermatology Life Quality Index **(DLQI)** [17، 20] والمقياس التمثيلي visual analog scale **(VAS)** [21].

سير المرض والإنذار Disease course and prognosis:

قد يستمر فرط التعرق لسنوات، لكن هناك ميل لحدوث تحسن عفوي في فرط التعرق الإبطي والراحي الأخمصي بعد عمر 25 عام [22].

يبقى الإنذار في فرط التعرق محتفظ به. في حين أنه غير مهدد للحياة إلا أنه قد يكون غير مقبول جمالياً كما قد يسبب صعوبات في العمل. وتكون نوعية الحياة عند مرضى فرط التعرق الشديد سيئة [11].

ليس هناك أي علاج يعمل بشكل موثوق ويكون النكس شائع في كل العلاجات [11].

الاختلاطات Complications:

فرط التعرق الراحي الأخمصي يؤهب لحدوث الأكزيما الحويصلية **vesicular eczema (pompholyx)** والحساسية لمكونات الأحذية حيث أن السيطرة على التعرق قد تقلل خطر تطور التهاب جلد تماسي بسبب الأحذية[22]. (الجلد الرطب تكون نفوذيته أكبر من الجلد الجاف، وكذلك احتمالية التحسس للمؤرجات التماسية أكبر في الجلد المبلل بالعرق، وقابليته لامتصاص المواد الكيميائية السامة أكبر[23]).

تعطن الجلد لاسيما في الشقوق بين أصابع القدم شائع، وقد يؤهب لحدوث عدوى فطرية أو جرثومية [22].

يعتبر التأثير التعطني للعرق مرحلة أساسية باكرة في الآلية الإمراضية لمتلازمات احتباس العرق كالدخنيات **Miliaria** [23].

انحلال الطبقة القرنية المنقر في القدمين بسبب عدوى المكورات الخلوية **Kytococcus sedentarius** مرتبط بقوة مع فرط التعرق [22].

عواقب أخرى لفرط التعرق: إحراج اجتماعي _ اضطراب عاطفي _ عجز في الدراسة أو العمل [11].

فرط تعرق أخمصي يظهر تعطن الكيراتين وانحلال الطبقة القرنية المنقر الثانوي

بسبب عدوى Kytococcus sedentarius [22]

العلاج Treatment:

العلاجات الموضعية:

المنتجات التي يمكن الحصول عليها دون وصفة طبية تشمل:

- **deodorants** : تحوي عطور مخفية للرائحة وعوامل مضادة للميكروبات [3].
- **مضادات التعرق anti perspirants** : تحوي أيضاً عطور مخفية للرائحة. ويكون المكون الأكثر فعالية فيها هو **أملاح الألمنيوم** التي تتوضع ضمن قناة الغدة العرقية وتسدها بشكل مؤقت [3].

في موانع التعرق التي تباع بوجود وصفة طبية يكون تركيز هذه الأملاح أعلى، وهي تطبق **على الجلد الجاف في الليل** عندما يقل التعرق [3].

وضع ضماد كتيم يزيد من نفوذية الأملاح [3].

ينصح بتطبيقها **لمدة 3- 5 ليالي متتالية ومن ثم 1 – 2 مرة / الأسبوع** حسب الحاجة. ويمكن أن تغسل المنطقة في الصباح التالي [3].

من التأثيرات الجانبية الشائعة: حس الحرق والتهاب الجلد التماسي الأرجي، لاسيما عند النساء بعد حلاقة الإبط وباستخدام التراكيز العالية [3].

محاليل أملاح الألمنيوم هي أكثر مضادات التعرق استخداماً، خاصة سداسي هيدرات كلوريد الألمنيوم الذي يعتبر أكثر مضادات التعرق فعالية حالياً [24].

هذه الأملاح هي الأشيع استخداماً في فرط التعرق الإبطي، ويمكن استخدامها أيضاً في الراحتين والأخمصين أو مناطق بؤرية أخرى من فرط التعرق لكن بنجاح أقل نوعاً ما [22].

أظهرت العديد من الدراسات أن أملاح الألمنيوم قادرة على إحداث انسداد في القسم البعيد لقناة الغدة العرقية **distal sweat gland duct** حيث تترسب أيونات المعادن مع عديدات السكريد المخاطية مما يؤدي إلى تخريب الخلايا الظهارية على طول لمعة القناة وتشكيل سدادة

تمنع إخراج العرق [24]. لا يتم القضاء على العرق حقاً من خلال العلاج وإنما يتراكم خلف الانسداد المحدث بوساطة الأملاح المعدنية [25]، ويكون تأثير العلاج عابر حيث يعود إنتاج العرق الطبيعي مع تجدد البشرة، لذلك يحتاج المرضى لتكرار العلاج مرة أو مرتين في الأسبوع [24].

استخدام مضادات التعرق التي تباع دون وصفة طبية الحاوية على **aluminum zirconium trichlorohydrate** أظهر بالدراسة أنه ينقص من التعرق المفرط مع تخريش جلدي أقل من محاليل كلوريد الألمنيوم التي تحتاج لوصفة طبية **prescription-strength aluminum chloride solutions** [26].

في المرضى الذين يحدث لديهم تعرق هام ليلاً يجب إعطاء جرعة تمهيدية من **مضادات الكولين (glycopyrrolate 1 mg or propanthelin bromide 15 mg)**

قبل ساعة من تطبيق الدواء الموضعي خلال الأيام الأولى من التطبيق، وذلك لتقليل التعرق لنتجنب شطفه للمحلول الموضعي [3].

العوامل القابضة astringent agents:

العديد من العوامل المسمرة **tanning agents** لها خصائص قابضة وقد تم استخدامها للسيطرة على فرط التعرق [24، 27]. تعمل هذه العوامل بشكل رئيسي على الطبقة المتقرنة من خلال إحداث تغيير في طبقة الكيراتين والذي يقود إلى إغلاق سطحي للمسام يستمر لعدة أيام حتى يحدث توسف للطبقة الخلوية [24].

هذه العوامل القابضة (مثل فورم ألدهيد، غلوتار ألدهيد، حمض التانيك، حمض ثلاثي كلور الخل) المستخدمة سابقاً لعلاج فرط التعرق تعتبر حالياً من العلاجات القديمة المهملة، لكن رغم ذلك قد نجد تراكيز منخفضة من هذه العوامل في بعض المستحضرات التجارية [24].

يمكن للأدهيدات الموضعية أن تسبب حساسية أرجية [3].

الأدوية المضادة للكولين الموضعية topical anticholinergic drugs:

غليكوبيرونيوم الموضعي (غليكوبيرولات) **topical glycopyrronium**

(or glycopyrrolate) هو من الأدوية المضادة للكولين حيث يثبط عمل الأستيل كولين على الغدد العرقية وبالتالي يقلل التعرق .

يمكن اعتبار غليكوبيرولات الموضعي 2% خط أول لعلاج فرط التعرق القحفي الوجهي، حيث أظهر معدل نجاح 96% مع حد أدنى من التأثيرات الجانبية (تخريش جلدي خفيف) ويمكن تطبيقه مرة كل يومين أو ثلاثة أيام [28].

الرحلان الشاردي Iontophoresis:

قد يكون فعال كخط أول أو ثاني للعلاج في فرط التعرق الراحي والأخمصي [9].

الرحلان الشاردي هو مرور مادة مؤينة (عادة ماء) عبر الجلد عن طريق تطبيق تيار كهربائي مباشر. آلية عملها غير معروفة [29، 30].

يتم سكب ماء الصنبور في درج الجهاز ثم يتم غمر اليدين أو القدمين بينما يتم تطبيق تيار كهربائي مباشر لفترة زمنية محددة تعتمد على التيار.

هناك ثلاثة أجهزة مسجلة لدى إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **U.S.FDA:**

RA Fischer MD-1a, RA Fischer MD-2, and Drionic

يمكن إجراء هذه العملية بسهولة في المنزل وتكون التأثيرات الجانبية (مثل الحمامى والتحوصل والتنميل) خفيفة عادة ولا تتطلب إيقاف العلاج [29، 30].

يكرر الإجراء ثلاثة أيام في الأسبوع حتى يتم الوصول للنتيجة المطلوبة ومن ثم يتبع بعلاج محافظ مرة في الأسبوع. وفي حال كان ماء الصنبور غير فعال يمكن أن تفيد إضافة ملعقة طعام من الصودا (صودا الخبز) **baking soda** أو قرص أو قرصين مطحونين من غليكوبيرولات لكل وعاء [30]. في حين ينصح البعض بعدم إدخال الأدوية المضادة للكولين عبر الرحلان الشاردي بسبب حدوث امتصاص جهازي كبير [3].

الذيفان الوشيقي Onabotulinumtoxin:

تمت الموافقة عليه من قبل **FDA** في علاج فرط التعرق الإبطي الشديد[3]، وقد تم استخدامه بنجاح في تقليل التعرق المفرط في الراحتين والأخمصين والوجه أيضاً. يتميز بكونه خيار علاجي قليل الغزو **minimally invasive** مقارنة بالجراحة الموضعية وقطع الودي الصدري بالتنظير، وقد أصبح خيار هام في الخط الثاني للعلاج عند المرضى غير المستجيبين للعلاجات المحافظة، رغم أن التكلفة تعتبر العائق الرئيسي لهذا العلاج [31].

يمنع إطلاق الأستيل كولين من النورونات الكولينرجية. ويستمر زوال التعرق بعد الحقن **4– 6 أشهر** [3].

التأثيرات الجانبية في حال حدوثها تكون قصيرة الأمد. يمكن حدوث ضعف عضلي (لاسيما في العضلات الداخلية لليدين والقدمين) لكنه يتراجع عفوياً خلال **2– 5 أسابيع** [3].

يشتق الذيفان الوشيقي من المطثيات الوشيقية، وقد تم استخدامه في العديد من الأغراض الطبية، بما في ذلك إنقاص التجاعيد الوجهية وعلاج خلل المقوية للرقبة واضطرابات الحركة والتخفيف من فرط الإلعاب وفرط التعرق [33–37]. من خلال تثبيط تحرير الأستيل كولين من العصبونات الكولونية ما قبل المشبك يسبب الذيفان الوشيقي شلل في الوصل العصبي العضلي، وبشكل مشابه يثبط افراز العرق من خلال إزالة التعصيب الكيميائي [17].

على الرغم من وجود 7 تحت أنماط مختلفة للذيفان الوشيقي **(G – A)** [33]، إلا أن اثنان منها فقط تمت دراستها لاستخدامها عند الإنسان: الذيفان الوشيقي **A** الذي يشطر بروتين **SNAP_25 SNARE**، والذيفان الوشيقي **B** الذي يشطر بروتين **VAMP SNARE** [20]. وبدون هذه البروتينات لا تستطيع الحويصلات المشبكية التي تحوي الأستيل كولين أن تنفتح لإطلاق محتوياتها بعملية الطرد الخلوي **exocytosis** [38–40].

درس بشارة وبارك تأثير انعدام التعرق للسم العصبي عند المرضى المعالجين بحقن الذيفان الوشيقي من أجل التشنج الوجهي. وقد تبين وجود مناطق من انعدام التعرق متوافقة مع المناطق من الوجه التي تم فيها الحقن [41]. وفي دراسة لاحقة أظهر بشارة تأثير انعدام التعرق لحقن الذيفان الوشيقي عند 7 مرضى أصحاء [42].

في دراسة أجريت على 84 مريض لديهم فرط تعرق بؤري بدئي عولج بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الجلد **intracutaneous** أظهر روسل رضا المرضى في علاج كل من فرط التعرق الإبطي والراحي [20].

عولج فرط التعرق الإبطي بوساطة **xeomin** (ذيفان وشيقي **A**) وفرط التعرق الراحي بوساطة **xeomin** و **Nennobloc** (ذيفان وشيقي **B**).

يعتبر الذيفان الوشيقي **B** مفيد لفرط التعرق الراحي لأن تأثيره أقل على القوة العضلية، حيث يجب أن نأخذ بعين الاعتبار تطور الضعف العضلي في اليدين.

تم استخدام سلم من 1 إلى 5 حيث 1 توافق عدم وجود تأثير و5 توافق جفاف تام ورضا المريض.

كل مرضى فرط التعرق الإبطي صنفوا العلاج إما 4 أو 5، و95% من مرضى فرط التعرق الراحي كانوا راضين عن العلاج ومريض واحد فقط شكا من ضعف عضلي. وبعد 3 أسابيع من المتابعة ظهر تحسن هام على سلم **DLQI** في كلا المجموعتين (الإبطي والراحي) [20].

في دراسة إيطالية على 32 مريض تم تقييم فعالية وأمان الذيفان الوشيقي **B** في علاج فرط التعرق الراحي [43].

بعد حقن 5000 وحدة دولية من الذيفان الوشيقي **B** في كل راحة تراجعت مستويات التعرق بشكل هام بعد 12 و24 و40 أسبوع عن المستوى القاعدي في كلا الراحتين اليمنى واليسرى.

ظهرت التأثيرات الجانبية كالألم الموضعي وضعف اليد عند 12.5% من المرضى وكانت خفيفة [43].

منذ أن بدأ استخدام الذيفان الوشيقي لعلاج فرط التعرق أظهرت دراسات عديدة فعالية هذا العلاج لفرط التعرق البدئي [17، 20، 33، 35، 43–47]. لكن لكون فرط التعرق البدئي حالة مزمنة بقيت التساؤلات حول مدى اسمرار فعالية العلاج [43].

في دراسة فرنسية على 83 مريض لديهم فرط تعرق إبطي بدئي ظهر تزايد مدة فعالة حقن الذيفان الوشيقيِ **A** مع التكرار [45].

خلال 11 سنة عولج المرضى بحقن 125 وحدة من الذيفان الوشيقي **A** ضمن الأدمة في كل إبط، وتم تسجيل مدة الفعالية للحقن الأولي والنهائي. أظهر الباحثون أن مدة الفعالية للحقن تزداد مع الوقت بشكل هام إحصائياً (**P < 0.0002**) حيث كان وسطي مدة الفعالية 5.5 شهر للحقن البدئي و8.5 شهر للحقن الأخير [45].

أظهرت أيضاً دراسة مشابهة على 28 مريض لديهم فرط تعرق راحي بدئي تزايد مدة الفعالية لحقن الذيفان الوشيقي **A** مع التكرار [48].

ومن المثير للاهتمام أن نتائج هذه الدراسة تقوض القلق الشائع بشأن حقن الذيفان الوشيقي المزمن وهو خطر حدوث مقاومة مناعية لبروتينات السم العصبي [20].

فهذا الدليل على زيادة مدة التأثير مع تكرار الحقن يدحض المخاوف من إمكانية تطور مقاومة تجاه تأثيرات السم العصبي مع تكرار الحقن بسبب تكوين أجسام مضادة معدلة [34، 45، 49].

أظهرت إحدى الدراسات على الأضداد في علاج عسر المقوية الرقبية بالذيفان الوشيقي أن حدوث المقاومة المناعية يكون أشيع باستخدام جرعات أعلى في الجلسة الواحدة وبقصر الفترات الزمنية بين جلسات الحقن المتتالية بالإضافة لكبر الجرعة التراكمية. كما تبين أن المحتوى العالي من البروتين في مادة الحقن قد يترافق مع خطر أعلى لتكوين الأضداد [50].

العلاجات الجهازية:

- **مضادات الكولين الفموية:** تقلل التعرق لدى معظم المرضى.

أشيع العوامل المستخدمة: **Oxybutynin** (**1.25 – 5mg** مرتين يومياً) [51]

Glycopyrrolate (**1–2 mg** مرتين يومياً) [52]

عندما تتطلب الحالة جرعات أعلى للسيطرة على فرط التعرق قد تتطور تأثيرات جانبية غير مرغوبة تشمل: جفاف الفم والعين – نعاس – تبدلات الحالة العقلية (تخليط ذهني – إهلاسات) – خفقان – نوبات صرع – تشوش رؤية – اضطرابات معوية – احتباس بولي – ارتفاع ضغط [3].

- **Clonidine** (من مناهضات **α2** الأدرنرجية التي تنقص التدفق الودي المركزي)

و **phenoxybenzamine** (من حاصرات **α** الأدرنرجية)[53، 54]

أظهرت بعض الفائدة في حالات مسجلة. وتشمل تأثيراتها الجانبية: انخفاض ضغط – ارتفاع ضغط (ارتدادي) – تركين – إمساك – ضعف – صداع [3].

- **Propranolol** (من حاصرات **β** الأدرنرجية): يستخدم بشكل شائع في تدبير حالات القلق ويمكن أن يحسن فرط التعرق بشكل مؤقت. في حين أن استخدامه لفترة طويلة قد يحدث فرط تعرق [3].

الإجراءات الجراحية:

يمكن اللجوء إليها في حال فشل العلاجات الأخرى [3].

الاستئصال الموضعي Local excision:

بقي الاستئصال الموضعي للغدد العرقية الناتحة خيار علاجي لفرط التعرق الإبطي لعقود [55-57].

يتم هذا الإجراء في العيادة الخارجية مع تخدير موضعي [58]، ويكمن إجراؤه إما مع استئصال الجلد الذي يعلوها (استئصال الجلد الجذري) أو بدون إزالة الجلد (**skin sparing**) [59].

أنصار استئصال الجلد الجذري يعتبرون هذه الطريقة أكثر شمولاً لأنها تتضمن إزالة الغدد العرقية المتوضّعة في الأدمة إضافة إلى الغدد المتوضعة في منطقة الوصل بين الأدمة وتحت الجلد [58].

رغم فعالية هذا الإجراء في علاج الأعراض إلا أنه يتطلب غالباً وضع مصارف نزح [60]، كما يترافق مع عدد من الاختلاطات والتأثيرات الجانبية، والتي تتضمن: ورم مصلي – ورم دموي – نخر – ندبات ضمورية أو ضخامية [60-62].

منذ إدخال الاستئصال الغدي تضمنت التطورات في العلاج الجراحي الموضعي لفرط التعرق الإبطي إضافة شفط الدهون و/أو الكشط **liposuction and/or curettage**، بهدف تحسين الاضطراب الغدي مع تقليل الاختلاطات الجراحية والندبات الهجومية [21، 60، 62، 63].

شفط الدهون _ الكشط Liposuction–curettage (LC) :

على عكس استئصال جلد الإبط والغدد العرقية يعتبر هذا الإجراء غازي بشكل خفيف وعلاج فعال لفرط التعرق وتنتج عنه نتائج تجميلية أفضل مع تندب أقل [63].

أجريت دراسة تراجعية في ألمانيا لتقدير الاختلافات في الفعالية والمخاطر في استئصال الجلد الموضعي مع كشط تحت الجلد بالمقارنة مع **LC**. تم تقييم 162 مريض لديهم فرط تعرق إبطي بدئي. 37 مريض خضعوا لإجراء **LC** و125 مريض عولجوا بالاستئصال مع كشط تحت الجلد [60].

تم استخدام مقياس الفعالية الموضوعية (اختبار نشاء يودين لمينور) والشخصية (مقياس الرضا).

بعد 12 شهر من الجراحة كان معدل النكس في مجموعة **LC** 16.2% وفي مجموعة الاستئصال مع الكشط 1.5% (**0.01>P**). لكن عند سؤال المرضى عن غياب الألم وشبه غياب للألم في المرحلة الحادة كان في مرضى مجموعة **LC** (89.2% بدون ألم) أفضل بشكل هام مما هو عليه في مجموعة الاستئصال مع الكشط (24.0% بدون ألم) (**0.01>P**).

ظهر عدد من الاختلاطات في مجموعة الاستئصال والتي لم تظهر في مجموعة **LC** وهي: وقت التعافي الطويل (14) وإنتانات الجروح (7) والنزف (2). أما الاختلاطات التي ظهرت في مجموعة **LC** كانت طفيفة وهي ورم دموي صغير عند (29) مريض وتهيج مرتبط بالخياطة عن (6) مرضى. ومن الجدير بالذكر أن وقت العودة للعمل كان أقصر بشكل هام في مجموعة **LC** (**0.001>P**)، وكانت الندبات الجراحية بدون ضمور أو ضخامة أو فرط تصبغ.

وهذا يجعل **LC** خيار واعد لفرط التعرق الإبطي [60].

قارن إبراهيم وزملاؤه الفعالية ورضا المريض في إجراء **LC** بالمقارنة مع حقن الذيفان الوشيقي **A** عند 20 مريض لديهم فرط تعرق إبطي، حيث تم حقن الذيفان الوشيقي في إحدى الإبطين وإجراء **LC** في الإبط المقابل [64].

أجريت المتابعة بعد 3 و6 أشهر.

لم يلاحظ أي فروق ذات دلالة إحصائية بين طريقتي العلاج بالنسبة لمستويات التعرق القاعدية بعد 3 أشهر. لكن عند المرضى المصنفين في فرط التعرق الشديد حقق الذيفان الوشيقي **A** تخفيف للأعراض أكبر بشكل هام مما حققه **LC** بعد 3 أشهر (**P = 0.0025**).

وبعد 3 و6 أشهر من العلاج أظهر المرضى رضا أكبر وتحسن **QOL** في حقن الذيفان الوشيقي **A** أكثر مما هو عليه في إجراء **LC**. رغم أن سبب الاختلاف في رضا المريض بين العلاجين المقارنين غير واضح [64].

توجه هذه الدراسة لأهمية تقديم المزيد من الخيارات العلاجية المحافظة قبل الشروع بالتداخل الجراحي لفرط التعرق.

قطع الودي Sympathectomy:

هو آخر ما يمكن أن نلجأ إليه في فرط التعرق الراحي الأخمصي. حيث يجرى القطع بمستوى **T2–T3** في الراحي، وفي المنطقة القطنية في الأخمصي [3].

تشمل الاختلاطات: متلازمة هورنر – انخفاض ضغط – ريح صدرية. ويمكن حدوث فرط تعرق معاوض في الجذع أو تعرق وجهي تذوقي، ويمكن أن يعود فرط التعرق تدريجياً [3].

تم إدخال عملية قطع الودي الصدري **ETS** (**Endoscopic thoracic Sympathectomy**) بوساطة كوكس عام 1951 [58]. ونصح باستخدامه بداية في علاج القرحات الهضمية وأمراض أخرى[65]. وبعد ذلك تم تطبيقها بشكل ناجح في علاج فرط التعرق البدئي خاصة للراحتين والأخمصين [19، 66].

على الرغم من فعالية **ETS** في حل أعراض فرط التعرق، يشكل تطور فرط التعرق المعاوض **CH** مصدر قلق كبير وهو حدوث تعرق زائد بعد قطع الودي في مناطق تشريحية مختلفة عن مناطق التظاهرات الأساسية لفرط التعرق [67]. تتراوح معدلات الحدوث المسجلة بين 30% حتى 90% [68–70].

يعرف **CH** الشديد بأنه مزعج لدرجة كافية لتجعل المريض يندم على الخضوع لعملية **ETS** [66]. يبلغ معدل حدوثه بعد قطع الودي حوالي 35% [71].

في دراسة حشدية تراجعية أجريت على 210 مرضى لديهم فرط تعرق راحي و/أو إبطي و/أو قحفي وجهي تم تقييم الفعالية وحدوث التأثيرات الجانبية في **ETS** والتي يتم إجراؤها من قبل الجراح نفسه [72]. كان متوسط عمر المرضى 28 سنة وأصغرهم 11 سنة.

أظهر مرضى فرط التعرق الراحي والقحفي الوجهي زوال أفضل للأعراض من مرضى فرط التعرق الإبطي. لكن المجموعات الثلاث أظهرت تحسن هام إحصائياً: 97% في الراحي – 93% في الوجهي – 71% في الإبطي.

75% من المرضى طوروا **CH**، لكن فقط 12% صنفوه على أنه مزعج.

معدلات حدوث **CH** شديد كانت أكبر في فرط التعرق الإبطي والقحفي الوجهي وأقل في الراحي (**P= 0.0003**). زادت معدلات تطور **CH** شديد مع العمر، كما قل معدل الرضا عن النتائج مع العمر.

على الرغم من فعالية **ETS** في علاج فرط التعرق أكد بيل وزملاؤه على أهمية تثقيف المريض بشفافية قبل الجراحة حول خطورة تطور **CH** [72].

وكبديل عن قطع الودي **sympathectomy** يعتمد **sympathotomy** على قطع المحاور بعد المشبكية بعد العقدة **T2** لتجنب الإصابة العصبية الزائدة التي قد تؤدي إلى تجديد الخلايا العصبية مما يؤدي لتطور **CH** شديد [66]. فهو لا يتضمن استئصال العقد على عكس **sympathectomy** ويكون معدل حدوث **CH** شديد بعد **sympathotomy** حوالي 1.3% فقط في حين معدل حدوثه بعد **sympathectomy** حوالي 35%.

في دراسة أجريت على 100 مريض لديهم فرط تعرق راحي أخمصي تم تقييم نتائج

endoscopic thoracic limited sympathotomy، حيث لا يتم التداخل على خلايا العقد في **T1** و**T2** [66].

بعد العملية مباشرة كل المرضى أظهروا استجابة جيدة (راحتين دافئتين وجافتين).

بعد متابعة أكثر من 3 أشهر 96.6% أظهروا سيطرة جيدة على التعرق الراحي، 69.2% تناقص لديهم التعرق الإبطي، 39.8% تناقص لديهم التعرق الأخمصي.

المتابعة طويلة الأمد أظهرت نكس التعرق الراحي عند 5 مرضى وتطور **CH** شديد عند مريضين فقط (1,3%) [66].

أجرى هايدمان و ليشت مقارنة بين قطع الودي الصدري **Thoracic sympathectomy** واستئصال جلد الإبط الموضع في علاج فرط التعرق الإبطي عند 96 مريض [73].

متوسط فترة المتابعة 26 شهر.

زوال التعرق الإبطي كان أفضل بعد جراحة الإبط الموضعية مقارنة مع قطع الودي، لكن نكس التعرق الإبطي الخفيف كان أكثر شيوعاً في الجراحة الموضعية (51% مقابل 5%).

تطور **CH** بالإضافة إلى تطور تعرق تذوقي كان أكثر شيوعاً بعد قطع الودي (84% مقابل 25%، و54% مقابل 26% بالترتيب).

تقترح هذه النتائج تفضيل جراحة الإبط الموضعية في حال فرط التعرق الإبطي المعزول،

حيث يؤخذ قطع الودي بعين الاعتبار فقط عند المرضى الذين لديهم فرط تعرق راحي مرافق [73].

تشير بعض الدراسات إلى أن الحد من المستويات التي يتم التداخل عليها في **ETS** قد يؤدي إلى انخفاض خطورة تطوير **CH** [66، 74–76]، بينما تدحض بعض الدراسات هذه الفرضية [67، 77، 78].

على الرغم من أن درجة قطع الودي (عدد المستويات الكلي التي يتم تعطيلها) لا يرتبط بشكل قاطع مع خطورة تطوير **CH**، يبدو أن مستوى التداخل الأدنى على السلسلة يؤدي إلى انخفاض معدل حدوث **CH** [73، 74]. (أي أن معدل حدوث **CH** في قطع الودي **T4** أقل بشكل هام مما هو عليه في قطع الودي **T3**) [79، 80].

يوحي مقال إجماعي لسرفوليو بتسمية موحدة لتعطيل السلسلة الودية ويقدم للممارسين إرشادات للقطع الودي **sympathectomy guidelines** استناداً إلى نمط فرط التعرق.

أوصى الباحثون بالتعيين "**R**" للضلع متبوعاً برقم الضلع للإشارة إلى موقع قطع السلسلة [81].

يوصي سرفوليو وزملاؤه بتعطيل السلسلة عند الجزء العلوي من **R3** أو **R4** في حال فرط التعرق الراحي المعزول، **R4** و**R5** لفرط التعرق الراحي والأخمصي والإبطي، والجزء العلوي من **R3** لفرط التعرق القحفي الوجهي [81].

قدم ميلر وفورس خيار إجراء حصر ودي **مؤقت** قبل قطع الودي النهائي للتنبؤ بهؤلاء المرضى الأكثر عرضة لتطوير **CH** وبالتالي لن يكونوا راضين عن نتائج **ETS** [82]. تم تقييم 18 مريض يعانون فرط تعرق إبطي وراحي وأخمصي. تم إجراء حصر ودي مؤقت لكل مستوى مخطط له إجراء قطع ودي (**T2**، **T3**، والأعضاء اللاحقة) بوساطة

2.5 cc 0.25% marcaine with epinephrine في كل مستوى.

بعد فترة وسطية 4 أيام كل المرضى زالت لديهم أعراض فرط التعرق و3 منهم (12%) طوروا **CH**. واحد منهم فقط كان لديه **CH** شديد وقرر عدم الخضوع لعملية **ETS**.

ومن المثير للاهتمام أن المريضين الذين أبدوا أعراض **CH** خفيفة بعد الحصار المؤقت كانوا نفس المريضين الذين طوروا **CH** خفيف بعد **ETS**. وكل المرضى كانوا راضين بشكل كامل عن نتائج العمل الجراحي [82].

تم تطوير الإجراء الجراحي في **ETS** ليكون أقل رض لتجنب أذية الأعصاب الوربية، حيث اكتشف باحثون في الصين إمكانية استخدام مدخل فوهة طبيعية لإجراء قطع الودي الصدري.

أجرى تسو وزملائه تقييم لعملية قطع الودي الصدري بالتنظير عبر السرة في علاج فرط التعرق ومقارنته مع قطع الودي الصدري التقليدي بالتنظير عبر جدار الصدر [83، 84].

اقترحت النتائج أن قطع الودي بالتنظير عبر السرة قد يترافق مع اختلاطات أقل وخطورة أقل لحدوث ألم جدار الصدر والنمل ونتائج تجميلية أفضل [83، 84].

علاجات مستجدة:

طرق جديدة لحقن الذيفان الوشيقي:

تم تقييم استخدام الرحلان الشاردي أو الرحلان الصوتي لتسهيل إيصال الذيفان الوشيقي **A** عبر الجلد لعلاج فرط التعرق الراحي. تم إجراء 10 جلسات يومية وحدوث تحسن في فرط التعرق استمر 16 اسبوع [85]. لكن بسبب أن الرحلان الشاردي لوحده يعتبر علاج لفرط التعرق فلا بد من إجراء مقارنة بين هذه الطريقة مع الرحلان لوحده. قد يكون هذا خيار واعد للمرضى الذين يرفضون حقن الإبر لإعطاء الذيفان الوشيقي.

بهدف تحري خيارات أقل إيلاماً لمرضى فرط التعرق الذين يريدون حقن الذيفان الوشيقي تم إجراء دراسة عشوائية ثنائية التعمية تم فيها استخدام ذيفان وشيقي **A** محلول في السيروم الملحي. كل المرضى تم علاجهم بنجاح لكن أظهر المرضى ألم أقل خلال الحقن عند مشاركة ليدوكائين – ذيفان وشيقي **A** [86].

في دراسة أخرى لتقييم الألم في حقن الذيفان الوشيقي عند إضافة الليدوكائين إلى السيروم الملحي تم حقن أحد الإبطين بوساطة 50 وحدة ذيفان وشيقي **A** مع 0.5 مل سيروم ملحي و1.0 مل ليدوكائين 2% وحقن الإبط المقابل بوساطة 50 وحدة ذيفان وشيقي **A** مع 1.5 مل سيروم ملحي. تم علاج الأعراض بنجاح في كلا الإبطين وبنفس الفعالية لكن كان الألم أقل عند إضافة الليدوكائين **(p=0.026)** [87].

تقنية الليزر Laser technology:

قد يكون العلاج بالليزر خيار واعد للمرضى الذين لم يظهروا نتائج مرضية على العلاجات الموضعية و/أو الجهازية ولديهم الرغبة بتجربة طرق علاجية غير غازية قبل أن يخضعوا للجراحة، حيث أظهرت دراسات عديدة فائدته في تعطيل الغدد العرقية وعلاج فرط التعرق [88-92]، في حين لاحظ البعض الآخر تطور تعرق زائد بعد إزالة الأشعار بالليزر في الإبط والمنطقة الإربية [93، 94].

في دراسة عشوائية حالة_شاهد مستقبلية تم تقييم فعالية ليزر **Nd:YAG** ذو نبضة طويلة **1.064 nm** في علاج فرط التعرق الإبطي عند 6 مرضى [90].

عولج أحد الإبطين لكل مريض بوساطة ليزر **Nd:YAG** شهرياً بينما استخدم الإبط المقابل كشاهد. تم أخذ خزعات نسيجية قبل وبعد العلاج. تم إجراء تقييم موضوعي وشخصي ولوحظ تحسن مقارنة مع الإبط غير المعالج، لكن فقط التحسن الشخصي كان هام إحصائياً.

الفحص النسيجي لم يظهر اختلاف بين العينات النسيجية قبل وبعد العلاج [90].

أظهرت دراسة أخرى ثبات العلاج بالليزر في فرط التعرق الإبطي[91].

تم تطبيق ليزر **1.440 nm Nd:YAG** على 15 مريض. يتم إجراء جلسة واحدة وبعد 6 أشهر بحال لم يحدث تحسن في **HDSS** يتم إجراء جلسة ثانية، حيث 3 مرضى فقط طبقت لهم جلسة ثانية. بعد سنة من العلاج لوحظ تحسن في **HDSS** بنقطتين عند 72% من المرضى وبنقطة واحدة عند 28% الآخرين [91].

قام بشارة وزملاؤه بتقييم استخدام **ليزر ديود ذو النبضة الطويلة 800 nm** في علاج فرط التعرق الإبطي عند 21 مريض. عولج أحد الإبطين بوساطة 5 جلسات والإبط الآخر استخدم كشاهد.

لم يلاحظ فرق هام إحصائياً بين الجهتين المعالجة وغير المعالجة، لكن ظهر نقص في معدل التعرق هام إحصائياً في كلا الجهتين، كما أن الخزعات النسيجية التي تم أخذها قبل وبعد العلاج لم تظهر تبدلات هامة في الوحدات الغدية من حيث الأذية أو التبدلات في عدد وحجم الغدد [89].

تقنية الأمواج المجهرية (الميكروويف) Microwave technology:

قام هونغ وزملاؤه بتقييم فعالية الجهاز الذي أصدته مختبرات **Miramar** الحاصل على موافقة **FDA** الذي يعتمد على أمواج ميكروويف **microwave** لعلاج فرط التعرق الإبطي عند 31 مريض [95].

يعمل الجهاز على التحلل الحراري للغدد العرقية حيث يقوم بتسخين السطح الواصل بين الجلد والنسيج الشحمي تحته بشكل انتقائي حيث تتوضع الغدد العرقية [95، 96]. وقد أتاحت الدراسة أيضاً تقييم تأثير الجهاز على رائحة الإبط **Bromhidrosis** لأن الغدد المفترزة تتوضع في نفس المنطقة المستهدفة [95].

أجري تقييم التعرق اعتماداً على **DLQI**، **HDSS** وقياس الثقل النوعي. تم إجراء 1 – 3 جلسات خلال 6 أشهر وتمت المتابعة لمدة 12 شهر من فترة انتهاء كل الجلسات.

بعد 12 شهر من المتابعة كانت نتيجة **HDSS** 1 أو 2 عند 90.3% من المرضى. كما أظهر 90.3% من المرضى انخفاض ≤ 50% في التعرق الإبطي مقارنة بالتعرق القاعدي، و80.2% انخفاض ≤ 5 نقاط في **DLQI**. وأيضاً حدث تراجع هام إحصائياً في رائحة العرق عند المرضى الذين شكوا من وجود **Bromhidrosis** قبل العلاج.

كل المرضى ظهرت لديهم تأثيرات جانبية عابرة في المنطقة المعالجة كالتورم والإزعاج والنمل.

12 مريض ظهر لديهم تبدل الإحساس في جلد الذراع والذي تراجع عند كل المرضى.

مريض واحد حدث لديه ضعف واعتلال عصبي في الذراع والذي تراجع بعد 6 أشهر [95].

تم تسجيل حالة لاعتلال الأعصاب الزندي والناصف تالية لعلاج فرط التعرق الإبطي بجهاز **microwave** وقد تراجعت بعد 12 شهر [97].

تقنية الأمواج فوق الصوتية Ultrasound technology:

تم استخدام طريقة أخرى لاستهداف الأنسجة الغدية بشكل انتقائي في علاج فرط التعرق.

حيث قام بيستور وبارك باستخدام جهاز تمت الموافقة عليه من قبل **FDA** لشد الحاجب والرقبة غير الباضع وذلك في دراستين استخدما فيها كثافة عالية للأمواج فوق الصوتية دقيقة التركيز مرفقة مع الرؤية **(MFU–V)**

high–intensity microfocused ultrasound coupled with visualization

يتم من خلالها إحداث أذيات حرارية صغيرة في الأدمة. تتيح الرؤية التأكد من موقع المنطقة المراد علاجها وتجنب البنى التشريحية الحساسة كالأوعية الدموية الكبيرة.

ظهر في الدراستين تحسن في التعرق الإبطي من حيث الثقل النوعي المقاس قبل العلاج وفي اليوم 120، حيث تناقص بمقدار (≤ 50%) عند أكثر من نصف المرضى في الدراسة الأولى و83% من المرضى في الدراسة الثانية. إضافة لتحسن **HDSS** عند 67% من المرضى في الدراسة الثانية (التحسن الشخصي تم قياسه فقط في الدراسة الثانية) [98].

الأوكسيبوتينين Oxybutynin

منذ أن أظهرت الدراسات فرط التعبير عن مستقبلات الأستيل كولين والمستقبلات النيكوتينية 7α في العقد الودية عند مرضى فرط التعرق بدأ تسجيل العلاج بوساطة Oxybutynin [99، 100].

آلية العمل Mechanism of Action:

Oxybutynin هو دواء مضاد للكولين قادر على مقاومة/معاكسة الأنواع الفرعية M1, M2, M3 لمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية. يستخدم بشكل عام لتحسين اضطرابات المثانة والتبول، بما في ذلك تعدد البيلات وعدم القدرة على التحكم في التبول (السلس البولي الإلحاحي) من خلال تقليل التشنجات العضلية في المثانة [101].

له أيضاً تأثيرات حالة للتشنج مباشرة على العضلات الملساء للمثانة كمضاد للكالسيوم أو مخدر موضعي لكن بتراكيز أعلى بكثير من تلك المستخدمة سريرياً [101].

يمارس كلوريد الأوكسيبوتينين تأثير مضاد للتشنج مباشر على العضلات الملساء، ويثبط الفعل الموسكاريني للأستيل كولين على العضلات الملساء. وهو يظهر خمس الفعل المضاد للكولين الذي يظهره الأتروبين على عضلة المثانة للأرنب، بينما يظهر من 4–10 أضعاف الفعل المضاد للتشنج [101]، وليس له تأثيرات حاصرة على الوصل العصبي العضلي الهيكلي أو العقد الذاتية (تأثيرات مضادة للنيكوتين).

الامتصاص Absorption:

بعد تناول أقراص كلوريد الأوكسيبوتينين عن طريق الفم يتم امتصاص الأوكسيبوتينين بسرعة لتحقيق أقصى تركيز في غضون ساعة، ومن ثم ينخفض تركيز البلازما مع عمر نصفي يبلغ حوالي 2–3 ساعات.

يبلغ التوافر الحيوي المطلق للأوكسيبوتينين حوالي 6% بمجال (1.6_10.9%) للأقراص. يظهر تباين واسع بين الأفراد في الحركية الدوائية عند تناول الأوكسيبوتينين عن طريق الفم [101–103].

تشير البيانات إلى أن محلول الأوكسيبوتينين المترافق تناوله مع الطعام يؤدي إلى تأخير طفيف في الامتصاص وزيادة في التوافر الحيوي بنسبة 25% [104].

الانتشار Distribution:

ينتشر الأوكسيبوتينين على نطاق واسع في أنسجة الجسم بعد الامتصاص الجهازي. حجم الانتشار هو 193 ليتر بعد الحقن الوريدي لـ 5 ملغ من كلوريد الأوكسيبوتينين. البروتين الرابط الرئيسي هو α1 acid glycoprotein [101–103].

الاستقلاب Metabolism:

يتم استقلاب الأوكسيبوتينين بشكل أساسي عن طريق جملة سيتوكروم P450 وخاصة CYP3A4 التي توجد بمعظمها في الكبد وجدار الأمعاء. تشمل منتجاته الأيضية Phenylcyclohexyl glycolic acid الغير فعال دوائياً و desethyl oxybutynin الفعال دوائياً [101–103].

الإطراح Excretion:

يتم استقلاب الأوكسيبوتينين على نطاق واسع عن طريق الكبد وأقل من 0.1% من الجرعة المعطاة تفرز في البول دون تغيير، وكذلك أقل من 0.1% من الجرعة المعطاة تفرز على شكل مستقلب desethyl oxybutynin [101–103].

استطبابات استخدام الأوكسيبوتينين Indications for Oxybutynin Use:

يستخدم كلوريد الأوكسيبوتينين للتخفيف من أعراض عدم استقرار المثانة المرتبط بالإفراغ عند المرضى الذين يعانون من المثانة العصبية أو الإنعكاسية غير المثبطة (uninhibited) (مثل الإلحاح البولي، تعدد البيلات، تسرب البول، السلس البولي، عسر التبول) [105].

مضادات الاستطباب Contraindications:

يمنع استخدام الأوكسيبوتينين عند المرضى الذين يعانون من الاحتباس البولي، والاحتباس المعدي وغيرها من حالات الانخفاض الشديد في الحركات المعدية المعوية، والزرق مغلق الزاوية غير المضبوط، والمرضى المعرضين لخطر الإصابة بهذه الحالات [105].

احتياطات Precautions: [105]

يسبب الأوكسيبوتينين تأثيرات مضادة للكولين على الجملة العصبية المركزية CNS مثل: إهلاسات، هياج، تخليط ذهني، نعاس. يجب مراقبة هذه التأثيرات عند المرضى خاصة في الأشهر الأولى من بدء العلاج أو بعد رفع الجرعة. وفي حال ظهورها يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار خفض الجرعة أو إيقاف العلاج.

يجب أن يستخدم الأوكسيبوتينين بحذر عند المرضى المصابين بعته الذين يعالجون بمثبطات الكولين استراز بسبب خطورة تفاقم الأعراض. وكذلك يستخدم بحذر عند مرضى القصور الكبدي أو الكلوي والمرضى المصابين بالوهن العضلي الوخيم.

قد يفاقم الأوكسيبوتينين أعراض: فرط نشاط الدرق، الداء القلبي الإكليلي، قصور القلب الاحتقاني، اضطرابات النظم القلبية، الفتق الحجابي، تسرع القلب، ارتفاع الضغط، الوهن العضلي الوخيم، ضخامة البروستات.

إعطاء الأوكسيبوتينين لمرضى التهاب الكولون التقرحي قد يثبط الحركية المعوية لدرجة حدوث علوص شللي، كما يسرع أو يفاقم حدوث الكولون الضخامي السمي toxic megacolon.

يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى القلس المعدي المريئي GERD أو الذين يتناولون أدوية (مثل bisphosphonates) قد تسبب أو تفاقم التهاب مريئي.

يجب إعلام المرضى بإمكانية حدوث heat prostration (حمى وضربة شمس fever and heat stroke بسبب نقص التعرق) بحال وجود درجة حرارة محيطية مرتفعة.

بما أن الأوكسيبوتينين قد يسبب نعاس أو تشوش رؤية يجب نصح المرضى بتوخي الحذر. ويجب إعلام المرضى أن الكحول قد يزيد النعاس الذي يسببه الأوكسيبوتينين.

التسرطن والطفرات وضعف الخصوبة:

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

أجريت دراسة لمدة 24 شهر على الفئران تلقت فيها كلوريد الأوكسيبوتينين بجرعات 20 و80 و160 ملغ/ كغ/ اليوم ولم تظهر أي دليل على السرطنة carcinogenicity . هذه الجرعات

تعادل تقريباً (6، 25، 50) ضعف الحد الأقصى للتعرض البشري تبعاً لمساحة السطح [101-103].

لم يظهر كلوريد الأوكسيبوتينين أي زيادة في نشاط الطفرات عند اختباره على Schizosaccharomyces pompholiciformis, Saccharomyces cerevisiae, and Salmonella typhimurium وأيضاً دراسات التكاثر التي تم فيها استخدام كلوريد الأوكسيبوتينين على الهامستر والأرانب والجرذان والفئران لم تظهر أي دليل واضح على ضعف الخصوبة [101-103].

الحمل Pregnancy:

ينسب الأوكسيبوتينين إلى الفئة ب category B ، حيث أن دراسات التكاثر على الهامستر والأرانب والجرذان والفئران باستخدام كلوريد الأوكسيبوتينين لم تظهر أي دليل واضح على ضعف الخصوبة أو ضرر للجنين الحيواني، لكن لم يتم إثبات سلامة كلوريد الأوكسيبوتينين المعطى للنساء الحوامل. لذلك يجب عدم إعطاء كلوريد الأوكسيبوتينين للنساء الحوامل إلا إذا رأى الطبيب أن الفوائد السريرية المحتملة تفوق المخاطر الممكنة. [101-103].

المرضعات Nursing Mothers:

من غير المعروف إن كان الدواء يفرز في حليب الأم، ويجب توخي الحذر بإعطاء الأوكسيبوتينين للمرضعات [105].

التداخلات الدوائية Drug Interactions: [101-103]

-إن الاستخدام المتزامن للأوكسيبوتينين مع الأدوية المضادة للكولين الأخرى أو مع عوامل أخرى تسبب جفاف فم أو إمساك أو نعاس أو غيرها من التأثيرات الشبيهة بالتأثيرات المضادة للكولين قد يؤدي إلى زيادة تواتر و/أو شدة هذه التأثيرات.

-العوامل المضادة للكولين قد تبدل امتصاص بعض الأدوية المتزامنة مع إعطائها بسبب التأثير المضاد للكولين على الحركية المعدية المعوية. قد يكون هذا مصدر قلق بالنسبة للأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة.

كان متوسط التركيز البلازمي للأوكسيبوتينين أعلى بنحو 3-4 أضعاف عندما تم إعطاؤه مع كيتوكونازول الذي يعتبر مثبط قوي لجملة CYP3A4.

مثبطات أخرى لجملة سيتوكروم P450 3A4 مثل العوامل المضادة للفطور (كالإيتراكونازول والميكونازول) أو صادات الماكروليدات (كالإريثرومايسين وكلاريثرومايسين) قد تبدل المقاييس الحركية الدوائية للأوكسيبوتينين (مثل التركيز الأقصى والمساحة تحت المنحني).

العلاقة السريرية لمثل هذه التداخلات الممكنة غير معروفة.

الأوكسيبوتينين في علاج فرط التعرق: آلية العمل والفعالية

الأوكسيبوتينين هو دواء مضاد للموسكارين antimuscarinic drug ارتبط تأثيره بفرط التعرق لأول مرة في عام 1988 [51].

تم استخدام هذا الدواء بشكل متزايد كمعالجة بدئية أو بديلة، خاصة عند المرضى المسنين غير المرشحين للجراحة، أو عند المرضى الذين يعانون من فرط تعرق بدئي واسع الانتشار.

على مر السنين أظهرت العديد من الدراسات المصممة لفرط التعرق البؤري _الإبطي [106] والوجهي [107] والراحي [108] والأخمصي [109] _ جانب أمان جيد للجزيء.

أجريت أول دراسة عشوائية أحادية التعمية مضبوطة بالغفل في عام 2012 على مجموعة من 50 مريض مصابين بفرط التعرق الراحي الأخمصي والإبطي، وقد أظهرت تحسن في الأعراض عند أكثر من 70% من المرضى مع فروق إحصائية هامة مقارنة مع الدواء الغفل، وأيضاً تحسن هام في جودة الحياة بالنسبة لمجموعات فرط التعرق بالمناطق التشريحية الثلاث [110].

أجرى فولوسكر وزملاؤه دراسة لاحقة خلال 6 سنوات لتقييم التأثيرات طويلة الأمد للأوكسيبوتينين على 431 مريض لديه فرط تعرق إبطي. من بينهم 181 مريض فقط تم تقييمهم لأكثر من 6 أشهر. 82.9% منهم استمر لديهم التحسن بعد 24 أسبوع. وعند مقارنة درجة التحسن بعد 6 أسابيع مع التقييم النهائي (وسطياً 17 شهر) تبين أن 57.4% من المرضى حافظوا على نفس مستوى التحسن الأصلي في حين 23.3% أظهروا تحسن إضافي و19.4% أظهروا تراجع في السيطرة على الأعراض [111].

على الرغم من أن العديد من الدراسات أظهرت فعالية قصيرة وطويلة الأمد للأوكسبوتينين في علاج فرط التعرق البدئي، إلا أن التأثيرات الجانبية المضادة للكولين والحاجة للمعالجة الدوائية المزمنة تحد من استخدام الدواء عند بعض المرضى. جفاف الفم والصداع والإمساك والاحتباس

البولي هي تأثيرات جانبية خفيفة نسبياً للأوكسيبوتينين تشاهد بشكل خاص عندما تتجاوز الجرعة اليومية 15 ملغ [111].

اقترح فولوسكر وزملاؤه أنه عند المرضى الذين لديهم تأثيرات جانبية غير محتملة أو الذين لم يبدوا تحسن بعد 6 أسابيع من العلاج (والذي يعتبر فشل العلاج) يجب أن نفكر بإجراء قطع الودي أو غيره من العلاجات [111].

في عام 2014 قام تايفيليس وزملاؤه بتقييم فعالية الأوكسيبوتينين كعلاج للتعرق البدئي في مناطق غير شائعة (مثل الظهر والفخذ) حيث أجروا دراسة على 20 مريض [112].

كانت فترة المتابعة الوسطية 385 يوم (بمجال 133 – 526). أشيع المناطق كانت الظهر (n=7) والفخذ (n=5). بعد 6 أسابيع كان هناك تحسن في QOL عند 85% من المرضى.

كان جفاف الفم شائع وقد تم تسجيله عند 16 مريض وعند 12 منهم كان متوسط/ شديد.

5 مرضى (25%) أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية (2 جفاف فم غير محتمل- 2 نعاس شديد – 1 خفقان). في الزيارة الأخيرة أظهر 80% من المرضى تحسن متوسط/ شديد في مواقع التعرق الرئيسية.

استنتج الباحثون أن الأوكسيبوتينين فعال في علاج فرط التعرق حتى في مناطق غير شائعة من الجسم، ومعظم المرضى يتحملون التأثيرات الجانبية بشكل جيد [112].

الفعالية عند مجموعات سكانية محددة Efficacy in Special Population Groups:

فرط التعرق البدئي يصيب فئة البالغين بشكل رئيسي، لكن رغم ذلك فهو يصيب 1.6% من المراهقين و0.6% من الأطفال ما قبل البلوغ [113].

تم تحري فعالية الأوكسيبوتينين عند الأطفال المصابين بفرط تعرق راحي من خلال دراسة تم نشرها بوساطة فولوسكر، تم إعطاء 45 طفل تتراوح أعمارهم بين 7-14 عام أوكسيبوتينين لمدة 6 أسابيع.

حسن العلاج من فرط التعرق عند 85% من الأطفال. أكثر من نصفهم ظهرت لديهم تأثيرات جانبية (الأكثر شيوعاً هو جفاف الفم) لكن لم يكن من الضروري إيقاف العلاج [114].

(تبين أمان وفعالية إعطاء الأوكسيبوتينين للأطفال اعتباراً من عمر 5 سنوات وما فوق) [105]

يعاني المرضى الذين لديهم زيادة وزن أو سمنة من صعوبة أكثر في الحفاظ على مستويات طبيعية لدرجة حرارة الجسم، وبالتالي ينتجون العرق المفرط كآلية معاوضة [115].

أجري تحليل رجعي ل 121 مريض لديهم زيادة وزن و27 مريض لديهم سمنة يعالجون فرط التعرق البدئي بوساطة الأوكسيبوتينين وقارن فعالية العلاج مع 411 مريض فرط تعرق أوزانهم طبيعية يعالجون بالأوكسيبوتينين [116].

كان نظام الجرعات نفسه عند المرضى بغض النظر عن وزن الجسم وهو 2.5 ملغ مرة يومياً في الأسبوع الأول ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ثم 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية الأسبوع 12.

التحسن في فرط التعرق بعد العلاج كان متشابه في المجموعات الثلاث. حيث 34.3% من المرضى ذوي الوزن الطبيعي، 28.9% من المرضى ذوي الوزن الزائد، 29.6% من المرضى البدينين أظهروا تحسن جزئي. و37.7%، 38.9%، 33.4% بالترتيب السابق أظهروا تحسن كبير. وهذا يقترح أن المرضى البدينين أو ذوي الوزن الزائد يستفيدون بشكل مشابه للمرضى ذوي الوزن الطبيعي [116].

تشير الممارسة السريرية إلى أن الشباب غالباً يسعون لعلاج فرط التعرق البدئي. وتعزى هذه الحقيقة بالنسبة للعديد من الباحثين إلى التأثير الأكبر لفرط التعرق ضمن بيئة العمل وفي الأنشطة الاجتماعية. أما كبار السن غالباً ما يهتمون بالمضاعفات ويميلون أكثر لرفض العلاج الجراحي لفرط التعرق البؤري. وبما أن الأوكسيبوتينين هو عامل يمكن وصفه بغض النظر عن العمر فإن فعالية العلاج ضمن الفئات العمرية المختلفة تعتبر مسألة هامة يجب التحقق منها [113].

تمت دراسة فعالية الأوكسيبوتينين بعلاج فرط التعرق البدئي عند 87 مريض تم تقسيمهم ضمن مجموعتين عمريتين. الأولى تضمنت مرضى أعمارهم بين 40–49 عام والثانية تضمنت مرضى أعمارهم > 50 عام [117].

كلا المجموعتين أظهرتا استجابة ممتازة عند العلاج بالأوكسيبوتينين (2.5 ملغ/اليوم في الأسبوع الأول، 2.5 ملغ مرتين يوميا في الأسبوعين التاليين، 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية الأسبوع السادس).

75% من المرضى في المجموعة العمرية 40–49 عام أظهروا تحسن جزئي أو كبير، 87.2% من المرضى في المجموعة العمرية >50 عام أظهروا نفس درجة التحسن. وأكثر من 77% من المرضى في المجموعتين أظهروا تحسن في QOL [117].

تبين أيضاً أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة فعالية الأوكسيبوتينين بين الجنسين. حيث أظهر تحليل تراجعي أن 67% من الرجال و70% من النساء الذين لديهم فرط تعرق بؤري بدئي وعولجوا بالأوكسيبوتينين قد سجلوا تحسن جزئي أو كبير [118].

تم إعطاء الأوكسيبوتينين بنجاح لنساء ما بعد سن اليأس لديهم فرط تعرق معمم ثانوي. تم علاج معظم النساء المسجلات في الدراسة بوساطة 5 ملغ أوكسيبوتينين في اليوم لمدة ثلاثة أشهر. كل النساء سجلن على الأقل نقطة تحسن واحدة من أصل 4 في مقياس شدة فرط التعرق HDSS مع تحسن هام إحصائياً [119].

التحسن في جودة الحياة Improvement in QOL

تم تسجيل تحسن في جودة الحياة QOL عند مرضى فرط التعرق البدئي والثانوي بعد العلاج بالأوكسيبوتينين. ومع ذلك فقد تم تقييم جودة الحياة QOL من خلال استبيان مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية Dermatology life quality index (DLQI) في عدد محدود من الدراسات.

سجلت إحدى الدراسات نتائج العلاج بالأوكسيبوتينين لفرط التعرق المعمم الثانوي عند نساء ما بعد سن اليأس وأظهرت أن متوسط نتيجة DLQI انخفض من 8.4 ± 1.0 قبل العلاج إلى 4.4 ± 0.9 بعد العلاج [119].

كما سجلت دراسة أخرى تحسن أكبر عند مرضى فرط تعرق بدئي، حيث تناقصت نتيجة DLQI من 17.0 ± 5.1 قبل العلاج إلى 4.6 ± 4.4 بعد 4 أسابيع من إعطاء الأوكسيبوتينين بجرعة 7.5 ملغ يومياً [120].

العيب الرئيسي في استخدام DLQI هو أن المؤشر لا يؤخذ في الحسبان التأثيرات الجانبية غير الجلدية مثل جفاف الفم والتي قد تقلل من تأثير انخفاض التعرق على الروتين اليومي للمرضى [113].

استخدم فولوسكر وزملاؤه استبياناً تم التحقق من صحته طوره أمير وآخرون لتقييم QOL على مقياس من 20 إلى 100 نقطة في جميع دراساتهم [121].

وقد أظهرت العديد من الدراسات تأثير الأوكسيبوتينين في تحسين جودة الحياة QOL عند المرضى وذلك ضمن مجموعات عمرية مختلفة وضمن مجموعات مرضى لديهم BMI مختلفة، وبنسب تحسن تراوحت بين 65% حتى 87% [106، 110، 114، 116، 117].

أظهر المرضى الذين لديهم QOL سيء جداً قبل العلاج مستويات رضا أعلى بعد العلاج، وقد أكدت دراسات متلاحقة هذه النتائج [106].

الأمان والتحمل Safety and Tolerance:

الأوكسيبوتينين هو دواء مضاد للكولين استخدم على نطاق واسع في علاج المثانة مفرطة النشاط، وبالتالي تراكمت سنوات عديدة من الخبرة في مجال الأمان والتأثيرات السلبية.

يمتلك العامل مضادات استطباب مطلقة كالزرق مغلق الزاوية.

يجب أن تشمل موانع الاستعمال أيضاً المرضى الذين يعانون من احتباس بولي واحتباس معدي وفرط حساسية للمادة الدوائية أو المكونات الأخرى للمنتج [113].

بصرف النظر وبعيداً عن هذه المخاوف فهو يعتبر عامل آمن، وإن كان تحمله محدوداً بسبب التأثيرات الجانبية المضادة للمسكارين. تكون هذه التأثيرات أكثر تكراراً مع الجرعات التي تزيد عن 15 ملغ/اليوم [122].

إعطاء جرعة قصوى 10 ملغ/اليوم يتم الوصول إليها من خلال الزيادة البطيئة والتدريجية للجرعة على مدى 3 أسابيع يقلل من حدوث التأثيرات الجانبية مع الحفاظ على الفعالية وتحسين المطاوعة للعلاج [110].

جدولة الجرعات إما بجرعة بدئية 1.25 ملغ مع زيادة 1.25 ملغ كل أربع أيام حتى الوصول لجرعة 7.5 ملغ/اليوم، أو بجرعة 2.5 ملغ/اليوم في الأسبوع الأول، 2.5 ملغ مرتين يومياً في الأسبوعين التاليين ثم 5 ملغ مرتين يومياً لبقية فترة العلاج تم توظيفها بنجاح في الأدبيات [120].

جفاف الفم هو التأثير الجانبي الوحيد الذي لوحظ في العديد من الدراسات. يظهر جفاف الفم عند 70–100% من المرضى المعالجين بالأوكسيبوتينين من أجل فرط تعرق بدئي أو ثانوي. إلا أن إيقاف العلاج بالأوكسيبوتينين بسبب جفاف الفم غير شائع (1.56%) في دراسات ذات فترة علاج 6–12 أسبوع [123].

التأثيرات السلبية الأخرى الملاحظة تشمل الإمساك بنسبة تصل حتى 31% من المرضى والنعاس بنسبة تصل حتى 18% [124].

بينما يعتبر الشعور باحتباس بولي خفيف وجفاف العين والدوخة والإسهال وتوسع الحدقة والتوهج تأثيرات نادرة [113].

التحمل طويل الأمد والمطاوعة عند مرضى فرط التعرق البدئي المعالجين بالأوكسيبوتينين تترك ما يكفي ليكون علاجاً مرغوباً. في دراسة أجراها فولوسكر على مدى 6 سنوات، تابع خلالها العلاج لأكثر من 6 أشهر 181 مريض من أصل 431 مريض دخلوا في الدراسة، لكن تبين أن أكثر من 80% من المرضى الذين أظهروا استجابة بدئية جيدة على العلاج أظهروا أيضاً تحسن متوسط أو شديد في الإبط والمناطق الأخرى لفرط التعرق لديهم خلال الفترة اللاحقة من العلاج [111].

موقع الأوكسيبوتينين في علاج فرط التعرق:

وفقاً للجنة الاستشارية الكندية لفرط التعرق Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee يوصى باستخدام العلاج الموضعي بكلوريد الألمنيوم كخط أول للعلاج في فرط التعرق البؤري [9].

بالنسبة لفرط التعرق الإبطي يوصى بحقن الذيفان الوشيقي كخط ثاني للعلاج وبالأدوية الفموية كخط ثالث للعلاج [9].

بالنسبة لفرط التعرق الراحي الأخمصي يعتبر الرحلان الشاردي الخط الثاني للعلاج، ويمكن أيضاً اعتبار الأوكسيبوتينين خط ثاني للعلاج نظراً لانخفاض التكلفة وسهولة الاستخدام كما أن الأدب الطبي يدعم فعاليته وسلامته المعقولين إضافة للتكلفة العالية لحقن الذيفان الوشيقي [9].

في فرط التعرق الوجهي القحفي وفرط التعرق واسع الانتشار البدئي يجب اعتبار الأوكسيبوتينين كخط أول للعلاج [125].

الدراسة العملية

مقدمة البحث:

فرط التعرق اضطراب شائع قد يسبب للمرضى اضطرابات عاطفية ونفسية هامة، تؤثر بشكل أساسي على اليافعين والأفراد الذين بعمر العمل الذين يلتمسون المعالجة الطبية التخصصية بشكل أكثر شيوع. تنوعت التدابير المستخدمة في علاجه بدءاً من العلاجات الموضعية المختلفة إلى حقن الذيفان الوشيقي وحتى الإجراءات الجراحية كقطع الودي وغيره.

قمنا بدراسة فعالية وأمان الأوكسيبوتينين الفموي بجرعات منخفضة في علاج فرط التعرق البدئي في مناطق الجسم المختلفة.

مبررات الدراسة:

فرط التعرق اضطراب شائع قد يسبب للمرضى اضطرابات عاطفية ونفسية هامة تؤثر بشكل أساسي على اليافعين والأفراد الذين بعمر العمل. التدابير المستخدمة في علاجه غير مرضية حيث أن العلاج الموضعي فعاليته منخفضة. حقن الذيفان الوشيقي قد يعطي نتائج جيدة إلا أنها مؤقتة (< 6 أشهر) إضافة لتكلفتها المرتفعة. استئصال الغدد العرقية الناتحة يعطي في كثير من الأحيان فعالية منخفضة ومعدلات نكس مرتفعة. ورغم أن قطع الودي يوفر تراجع ممتاز لفرط التعرق الإبطي والراحي الأخمصي إلا أنه يترافق مع بعض الاختلاطات أكثرها تكراراً وأهمها هو فرط التعرق المعاوض، والذي يظهر بدرجة خفيفة عند معظم المرضى ولكن عندما يكون شديد يسبب عدم رضا المريض على الجراحة.

استخدمت أدوية مضادة للكولين مختلفة في علاج فرط التعرق ولكن بسبب تأثيراتها الجانبية لم يصبح استخدامها روتينياً. الأوكسيبوتينين هو دواء مضاد للكولين يمكن استخدامه بأمان

بجرعات عالية (أكثر من 15 ملغ/اليوم) لعلاج اضطرابات المسالك البولية المتعلقة بالتبول. أحد التأثيرات التي لوحظت عند هؤلاء المرضى هي تناقص التعرق. وانطلاقاً من هذا تم استخدامه في علاج فرط التعرق في عدة حالات سريرية وأجريت عليه بعض الدراسات. نريد في دراستنا تقييم فعاليته في علاج فرط التعرق ضمن جرعات منخفضة (تصل حتى 10 ملغ/اليوم) والتي تبدو أقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

هدف الدراسة:

تقييم فعالية الأوكسيبوتينين بجرعات منخفضة في علاج فرط التعرق البدئي وتقييم رضا المرضى على العلاج.

مواد وطرائق الدراسة:

مكان الدراسة :

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية _ كلية الطب البشري _ جامعة دمشق.

مدة الدراسة :

سنة كاملة بين عامي 2018 و2019 .

مجتمع الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية والذين يحققون معايير الدخول في الدراسة.

نوع الدراسة :

دراسة مستقبلية تجريبية غير مضبوطة بشاهد.

معايير الدخول:

- مرضى فرط التعرق البدئي من كلا الجنسين، بدءأ من عمر 14 سنة.
- يشمل ذلك المرضى الذين لديهم فرط تعرق بدئي في مناطق الجسم المختلفة (إبط، راحتين، أخمصين، الوجه والفروة، الصدر، البطن، الظهر، الأرداف والساقين).
- الموقعين على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

❖ المرضى الذين لديهم أي من الاضطرابات التالية:

- اضطرابات تبول، فرط تنسج بروستات حميد.
- زرق.
- التهاب الكولون التقرحي.
- وهن عضلي وخيم.
- قصور قلب، ارتفاع ضغط، اضطرابات نظم قلبية.
- التسرع القلبي الثانوي لقصور القلب أو السمية الدرقية.
- فرط نشاط الدرق.
- داء باركنسون، عته.

- انسداد معدي، انسداد أمعاء شللي، قلس معدي مريئي **GERD**، فتق حجابي، تناول أدوية قد تسبب التهاب مريئي مثل **bisphosphonates**.
- قصور كبد – قصور كلية.

❖ الحامل والمرضع.

حجم العينة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيار عينة من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية –جامعة دمشق، وتم تحديد حجم العينة بحسب القانون التالي:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\frac{|p_A-p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A}+\frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha}\right)$$

$$n = \left(\frac{p(1-p)}{k} + P(1-P)\right)\left(\frac{Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta}}{P_A-P_B}\right)^2$$

حيث:

Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالية تم تقدير مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

$$1-\alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96 \Rightarrow Z^2 = 3.8416$$

P: نسبة فرط التعرق البدئي لدى المرضى المراجعين، ومن خلال الدراسات المرجعية تبين أن نسبة انتشار فرط التعرق لدى المجتمع المدروس تتراوح بين (0.5%) إلى (3%).

نطبق المعادلة السابقة فنجد أن حجم العينة المطلوب (33) حالة.

أخلاقيات البحث:

تم أخذ موافقة المرضى على الدخول في الدراسة، وذلك بعد إعلامهم بكافة المعلومات الضرورية عن مرضهم والطرق العلاجية المتاحة والتأثيرات الجانبية الممكنة، والإجابة عن كافة تساؤلاتهم بوضوح، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة عند رغبتهم دون أن يترتب على ذلك أي تكاليف، وأن المعلومات الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة توقع من قبل المريض والطبيب الباحث.

الموافقة المستنيرة

أنا الطّبيبة **لجين يحيى حكيمه أبو فخر** أقوم بإجراء دراسة بعنوان :

استخدام Oxybutynin في علاج فرط التعرق

وصف البحث: الفحص السريري لمرضى فرط التعرق المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وبعد التأكد من عدم وجود مضاد استطباب يوصف للمرضى دواء أوكسيبوتينين فموي بجرعة 2.5 ملغ مرة يومياً يؤخذ مساء لمدة أسبوع ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع (مع الاتصال بالطبيب بحال وجود أي تأثيرات جانبية) وعندها تكون الزيارة الثانية حيث ترفع الجرعة إلى 5 ملغ مرتين يومياً لمدة 6 أسابيع وعندها تكون الزيارة الثالثة. وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: تقييم فعالية دواء أوكسيبوتينين بجرعات منخفضة في علاج فرط التعرق وتقييم رضا المرضى على العلاج.

التأثيرات الجانبية المحتملة للدواء هي: جفاف فم، إمساك، نعاس، غثيان، وهن، دوار، صداع، تشوش رؤية، جفاف عين، احتباس بولي، تبدل الحالة العقلية، أرق، خفقان، ارتفاع ضغط.

- المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج فقط.
- سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي:

الطّبيبة لجين أبو فخر: 0955956848

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي

وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة لجين حكيمه أبو فخر في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث:

أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في ..... توقيع الباحث: .....

خطة العمل ومتابعة المرضى:

يعطى دواء أوكسيبوتينين Oxybutynin فموي لمدة 12 أسبوع تزاد خلالها الجرعة تدريجياً.

بعد الزيارة الأولى يبدأ المرضى بجرعة 2.5 ملغ مرة يومياً تؤخذ مساء، ويعطى المرضى التعليمات بزيادة الجرعة إلى 2.5 ملغ مرتين يومياً اعتباراً من اليوم الثامن وحتى اليوم الثاني والأربعين، مع الاتصال بالطبيب في حال ظهور أي تأثيرات جانبية.

وبعد هذه الفترة تكون الزيارة الثانية، حيث تزاد الجرعة إلى 5 ملغ مرتين يومياً اعتباراً من اليوم الثالث والأربعين وحتى اليوم الرابع والثمانين. وبعدها تكون الزيارة الثالثة.

في الزيارة الأولى: يتم استجواب المرضى وأخذ قصة سريرية مفصلة والتأكد من أن فرط التعرق لديهم هو بدئي وعدم وجود أي أسباب ثانوية لفرط التعرق وتحقيقهم لمعايير الدخول في الدراسة وأخذ الموافقة المستنيرة.

يحدد كل مريض مناطق فرط التعرق لديه ويقوم بملء الاستبيان الخاص بجودة الحياة Quality of Life (QOL قبل العلاج). يوصف للمريض دواء أوكسيبوتينين الفموي بجرعة 2.5 ملغ يومياً تؤخذ مساء لمدة أسبوع ومن ثم تزاد إلى 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع مع الاتصال بالطبيب في حال ظهور أي تأثيرات جانبية.

في الزيارة الثانية: يتم السؤال عن التأثيرات الجانبية والتأكد من تحمل المريض الجيد للدواء قبل رفع الجرعة وتحدد شدة جفاف الفم (كونه التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للدواء)، ومن ثم ترفع الجرعة إلى 5 ملغ مرتين يومياً لمدة 6 أسابيع.

في الزيارة الثالثة: (بعد 12 أسبوع من العلاج) يقوم المريض بملء الاستبيان الخاص بجودة الحياة (QOL بعد العلاج). ويحدد شدة التحسن السريري في كل منطقة من مناطق فرط التعرق التي حددها في بداية الدراسة حسب ملاحظته الشخصية. ونقوم بسؤاله عن جميع التأثيرات الجانبية وتسجيلها إضافة لتسجيل شدة جفاف الفم بحال وجوده.

استبيان جودة الحياة قبل وبعد العلاج

كيف تقيم نوعية الحياة لديك قبل العلاج؟

1	ممتاز
2	جيد جداً
3	جيد
4	سيئ
5	سيئ جداً

كيف ستقيم نوعية الحياة لديك بعد العلاج؟

1	تحسن شديد
2	تحسن بسيط
3	لا تغير
4	تراجع بسيط
5	تراجع شديد

1) المجال العملي / الاجتماعي: كيف تقيم نوعية الحياة لديك بالنسبة للنقاط التالية:

	قبل العلاج	بعد العلاج
الكتابة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
العمل اليدوي:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
وقت الفراغ:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
الرياضة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
المصافحة باليد:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
إقامة العلاقات الاجتماعية (في الأماكن العامة):	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
إمساك الأشياء:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
الرقص:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

2) المجال الشخصي: كيف تقيم نوعية الحياة لديك مع الشريك:

	قبل العلاج	بعد العلاج
مسك اليد:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
اللمس الحميمي:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
الشؤون العاطفية:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

3) الانفعال الذاتي وغيره: كيف تقيم الحادثة بعد أن تتعرق بشدة:

	قبل العلاج	بعد العلاج
أنا دائماً راضي عن نفسي:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
الناس ينبذونني قليلاً:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

4) في ظروف خاصة: كيف تقيم نوعية الحياة لديك:

	قبل العلاج	بعد العلاج
في الأماكن الحارة أو المغلقة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
عند التوتر أو القلق:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
التفكير في المشكلة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
قبل امتحان أو اجتماع أو التحدث لجمهرة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
انتعال الأحذية المفتوحة (sandals) أو المشي حافي القدمين:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
ارتداء ملابس ملونة:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
لديك مشاكل في المدرسة أو العمل:	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

مجموع النقاط:		

استمارة المريض

رقم بطاقة المشفى :

تاريخ المراجعة:

الاسم : **العمر:** **الجنس:**

السكن:

المهنة والوضع الاجتماعي:

هاتف:

السوابق الشخصية (مرضية ودوائية):

السوابق العائلية:

مدة الشكاية:

مناطق فرط التعرق:

	وجود فرط التعرق (+/ −)	التحسن بعد العلاج (من 0 _ 10)
الإبط		
الراحتين		
الأخمصين		
الوجه والفروة		
الصدر		
البطن		
الظهر		
الأرداف والساقين		

التأثير السلبي لفرط التعرق على نوعية الحياة QOL قبل العلاج:

التحسن في نوعية الحياة QOL بعد العلاج:

التأثيرات الجانبية:

_ جفاف الفم:

	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة
لا جفاف		
خفيف		
متوسط		
شديد		

_ تأثيرات جانبية أخرى:

تقييم الاستجابة على العلاج:

- في بداية الدراسة يتم تقييم التأثير السلبي للحالة على نوعية الحياة quality of life (QOL) باستخدام البروتوكول الخاص ب QOL الموضح بالجدول، حيث تتراوح النتيجة الإجمالية من 20 – 100.
- ويتم تصنيفها إلى 5 مستويات:

84>: سيء جداً very poor.

68 – 83: سيء poor.

52 – 67: جيد good.

36 – 51: جيد جداً very good.

20 – 35: ممتاز excellent.

- التحسن في QOL بعد انتهاء العلاج أيضاً يصنف إلى 5 مستويات:

84>: تراجع كبير much worse.

68 – 83: تراجع بسيط slightly worse.

52 – 67: لا تغير the same.

36 – 51: تحسن بسيط slightly better.

20 – 35: تحسن شديد much better.

- في نهاية فترة العلاج يتم تقييم التحسن السريري في كل مناطق فرط التعرق التي حددها المرضى في بداية الدراسة حسب الملاحظة الشخصية، حيث يقيمون التحسن على مقياس مدرج من (0– 10)، حيث القيمة صفر تمثل عدم وجود أي تحسن والقيمة 10 تمثل غياب فرط التعرق (وذلك حسب تقديرهم الشخصي دون أي تدخل من قبل الفاحص).

- لتحليل البيانات يسجل التحسن كالتالي:

لا شيء null : إذا كانت النتيجة **0**

خفيف slight : إذا كانت النتيجة **1– 4**

متوسط moderate : إذا كانت النتيجة **5 – 7**

شديد great : إذا كانت النتيجة **8 – 10**

- نقوم بالتحليل الإحصائي للمتغيرات التالية :

❖ التأثير السلبي لفرط التعرق على QOL قبل العلاج.

❖ التحسن في QOL بعد العلاج.

❖ تحسن فرط التعرق في كل منطقة بالجسم.

❖ الاختلاطات والتأثيرات الجانبية.

الأساليب الإحصائية المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) وجرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس (كالجنس – العمر).
- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts).
- المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر وقياس درجة التحسن.
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.
- اختبار t test لمقارنة درجة التحسن على مقياس جودة الحياة.
- دلالة قيمة P–value:

❖ إذا كانت قيمة P–value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

❖ أما إذا كانت قيمة P–value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

النتائج

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

دخل في دراستنا 33 مريض من كلا الجنسين لديهم فرط تعرق بدئي في مناطق مختلفة من الجسم تراوحت أعمارهن بين 14–44 سنة، وكان توزع المرضى في عينة البحث كما يلي:

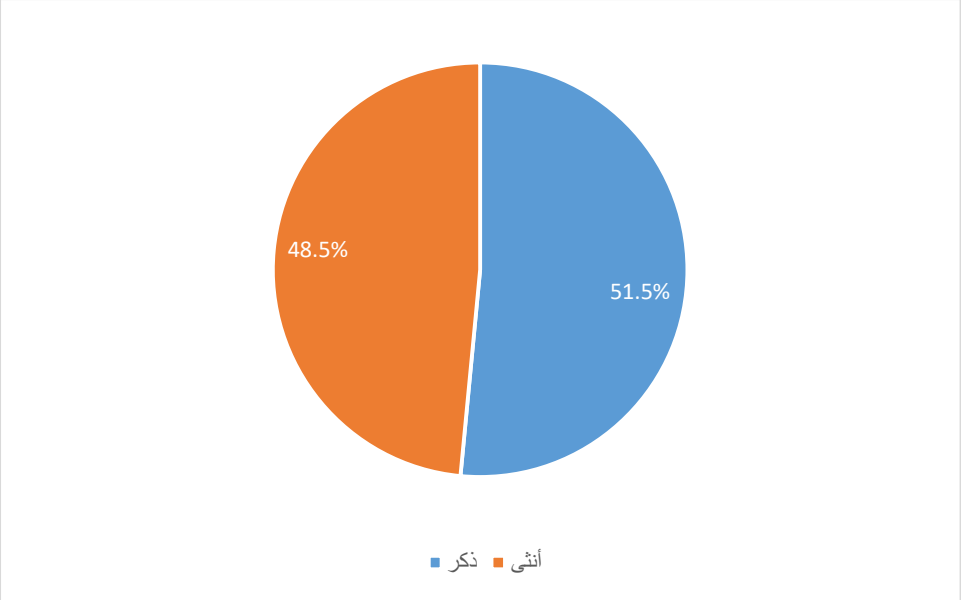
وصف العينة المدروسة حسب الجنس:

الجدول رقم (1) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	17	51.5%
أنثى	16	48.5%
المجموع	33	100%

تكونت عينة الدراسة من ذكور وإناث، فبلغت نسبة المرضى الذكور (51.5%) مقابل (48.5%) إناث.

الشكل رقم (1) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس



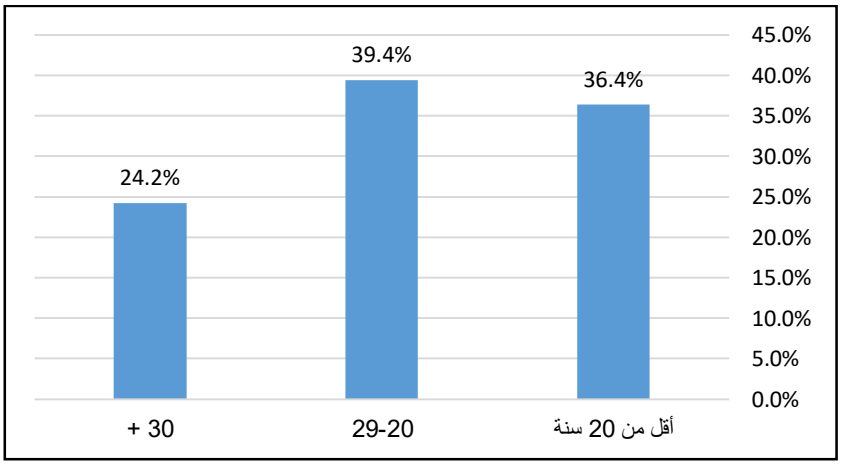
وصف العينة المدروسة حسب العمر:

الجدول رقم (2) التكرار والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب العمر

فئات العمر	التكرار	النسبة المئوية
أقل من 20 سنة	12	36.4%
من 20 سنة إلى 29 سنة	13	39.4%
من 30 سنة وأكبر	8	24.2%
المجموع	33	100.0%

من الجدول السابق نجد أن أعمار المرضى تراوحت بين 14 سنة و44 سنة، بمتوسط (24.45) سنة، حيث أن المرضى من الفئة العمرية (20 – 29) بلغت نسبتهم (39.4%)، والمرضى من الفئة العمرية (أقل من 20 سنة) بلغت نسبتهم (36.4%) وأخيراً المرضى من الفئة العمرية (من 30 سنة وأكبر) بلغت نسبتهم (24.2%).

الشكل رقم (2) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية



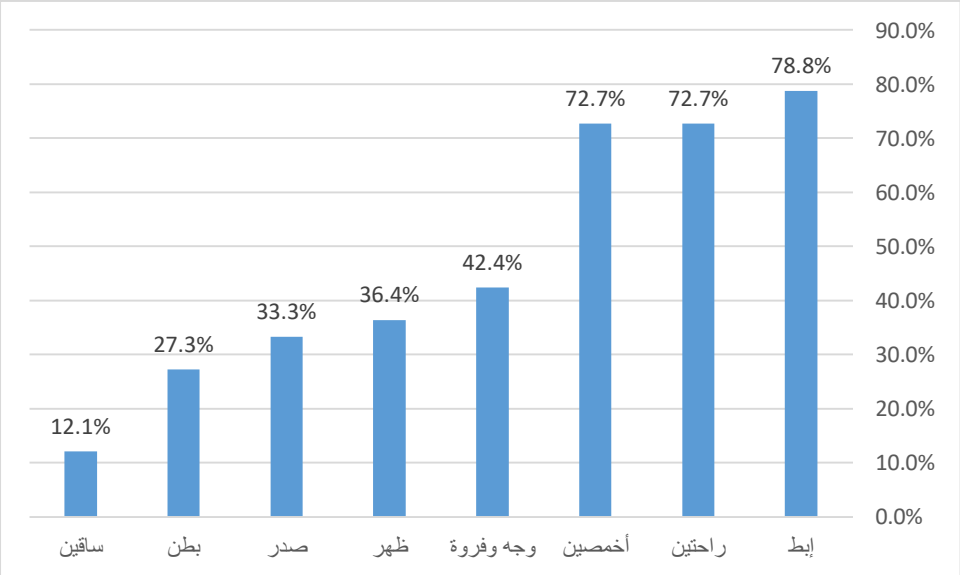
توزع العينة حسب مناطق التعرق:

الجدول رقم (3) التكرار والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب منطقة التعرق

	التكرار	النسبة المئوية من جميع المرضى
إبط	26	78.8%
راحتين	24	72.7%
أخمصين	24	72.7%
الوجه والفروة	14	42.4%
ظهر	12	36.4%
صدر	11	33.3%
بطن	9	27.3%
ساقين	4	12.1%
المجموع	124	

يبين الجدول الســـابق أن أكثر مناطق التعرق تكراراً هي الإبط يليها في المرتبة الثانية منطقتي الراحتين والأخمصين ثم الوجه والفروة، وأخيراً الساقين وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الشكل رقم (3) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب منطقة التعرق



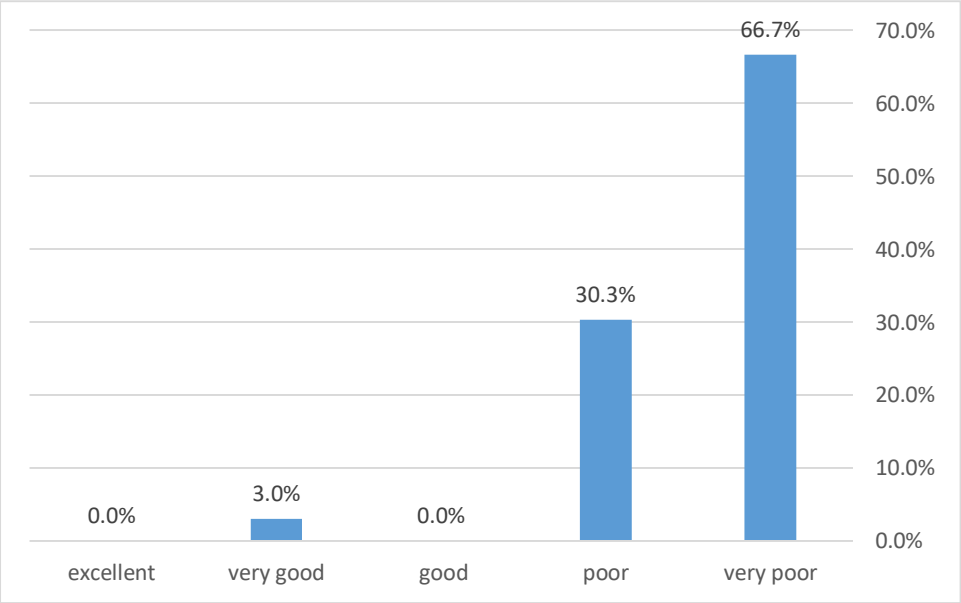
مقياس جودة الحياة قبل المعالجة:

الجدول رقم (4) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب فئات جودة الحياة قبل العلاج

فئات قبل العلاج	التكرار	النسبة المئوية
سيء جداً very poor	22	66.7%
سيئ poor	10	30.3%
جيد good	0	0%
جيد جداً very good	1	3.0%
ممتاز excellent	0	0%
المجموع	33	100.0%

تم تطبيق مقياس جودة الحياة (QOL) على عينة المرضـــى قبل البدء في المعالجة، فتبين أن (66.7%) سيئة جداً، و(30.3%) سيئة، بينما (3%) جيدة جداً.

الشكل رقم (4) التوزع النسبي لمقياس جودة الحياة قبل المعالجة



ثانياً: دراسة الفعالية:

خلال الدراسة تابع لنهاية فترة العلاج 26 مريض، أما السبع مرضى الباقون فقد التواصل مع اثنين منهم وأوقفت مريضة العلاج بسبب حدوث حمل (رغم التأكيد على المريضة منذ الزيارة الأولى على أهمية منع الحمل خلال فترة العلاج). 4 مرضى (بنسبة 12%) أوقفوا الدواء بسبب حدوث تأثيرات جانبية لديهم، على النحو التالي:

المريض 1: بسبب حدوث تسرع نبض (120 نبضة/ د) اكتشف صدفة خلال فحوص روتينية أجراها المريض بعد 10 أيام من بدء العلاج، علماً أن هذا التسرع لم يكن موجوداً لدى المريض قبل البدء بالعلاج.

المريض 2: صداع وإمساك.

المريض 3: نقص تركيز.

المريض 4: صداع ونقص تركيز.

(كانت هذه التأثيرات عكوسة خلال عدة أيام من إيقاف الدواء).

درجة التحسن بعد المعالجة على مقياس جودة الحياة:

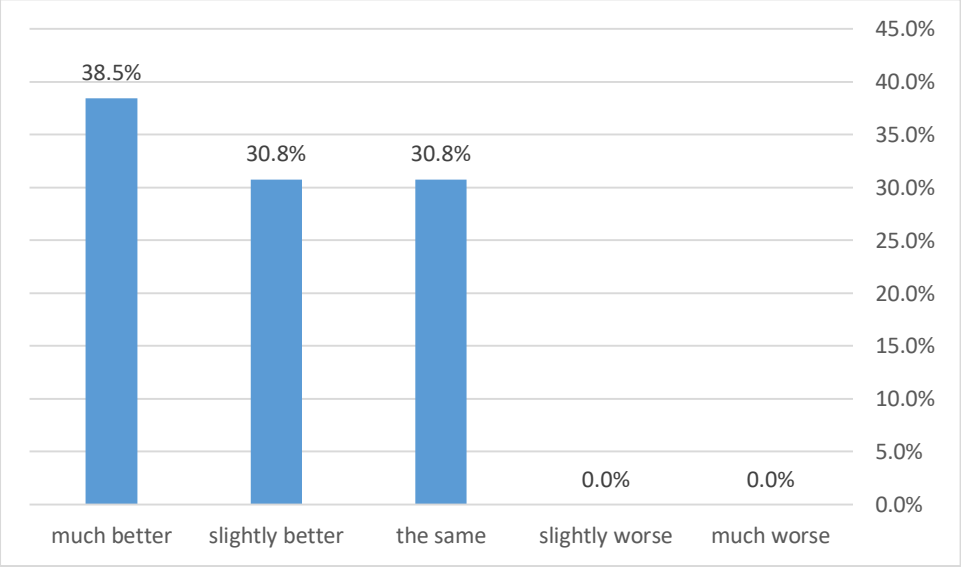
الجدول رقم (5) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب فئات التحسن بعد العلاج

فئات التحسن بعد العلاج	التكرار	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
تراجع كبير much worse	0	0%	3.85	0.048
تراجع بسيط slightly worse	0	0%		
لا تغير the same	8	30.8%		
تحسن بسيط slightly better	8	30.8%		
تحسن كبير much better	10	38.5%		
المجموع Total	26	100.0%		

تم تطبيق مقياس جودة الحياة على المرضى في نهاية فترة العلاج فتبين أن (30.8%) لم يتأثروا كثيرا بالعلاج (لا تغير)، مقابل (30.8%) حصل لديهم تحسن بسيط، في حين أن (38.5%) حصل لديهم تحسن كبير.

وبمقارنة تكرارات التحسن مع تكرارات المرضى الذين لم يؤثر العلاج عليهم تبين أن (P-Value = 0.048) وهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المرضى الذين تحسنوا والمرضى الذين لم يتحسنوا.

الشكل رقم (5) التوزع النسبي لمقياس جودة الحياة بعد المعالجة



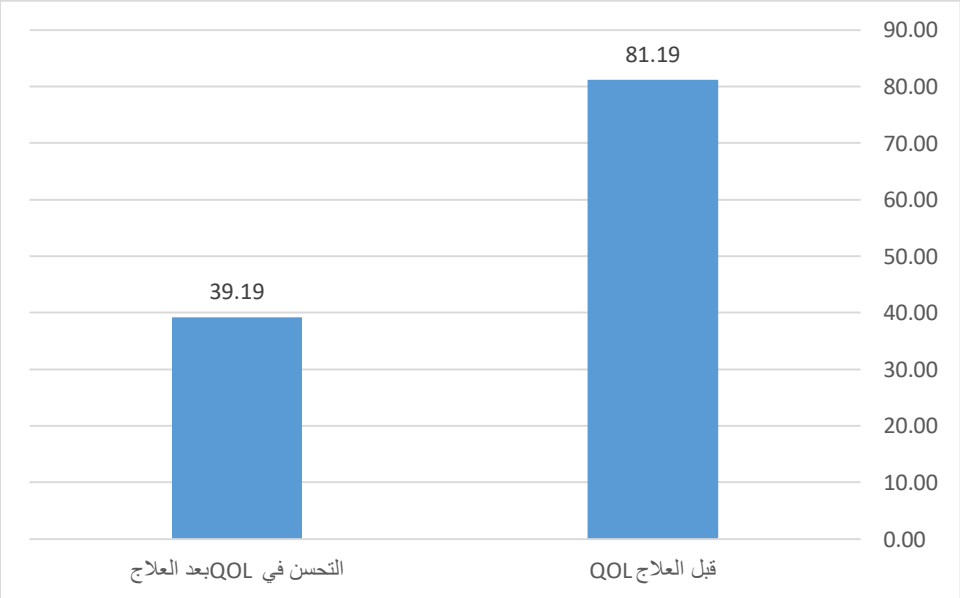
كما تمت المقارنة بين متوسط درجة جودة الحياة قبل المعالجة وبعد المعالجة باستخدام اختبار T-Test كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (6) نتائج مقارنة متوسط جودة الحياة قبل العلاج وبعد العلاج

	المتوسط الحسابي	العدد	الانحراف المعياري	t	P-Value
QOL قبل العلاج	81.19	26	14.921	7.786	0.001
التحسن في QOL بعد العلاج	39.19	26	17.420		

من الجدول السابق نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية لاختبار T-Test (P-value = 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين جودة الحياة قبل المعالجة وجودة الحياة بعد المعالجة.

الشكل رقم (6) نتائج مقارنة متوسط جودة الحياة قبل العلاج وبعد العلاج



تقييم الاستجابة على العلاج في مناطق فرط التعرق:

في نهاية فترة العلاج تم تقييم التحسن السريري في كل مناطق فرط التعرق التي حددها المرضى في بداية الدراسة حسب الملاحظة الشخصية، حيث يقيمون التحسن على مقياس مدرج من 0 إلى 10 حيث تدل القيمة صفر على عدم وجود أي تحسن، والقيمة 10 تمثل غياب فرط التعرق (وذلك حسب تقديرهم الشخصي دون أي تدخل من قبل الفاحص).

وتم استخدام الفئات التالية:

لا شيء null : إذا كانت النتيجة 0

خفيف slight : إذا كانت النتيجة 1– 4

متوسط moderate : إذا كانت النتيجة 5 – 7

شديد great : إذا كانت النتيجة 8 – 10

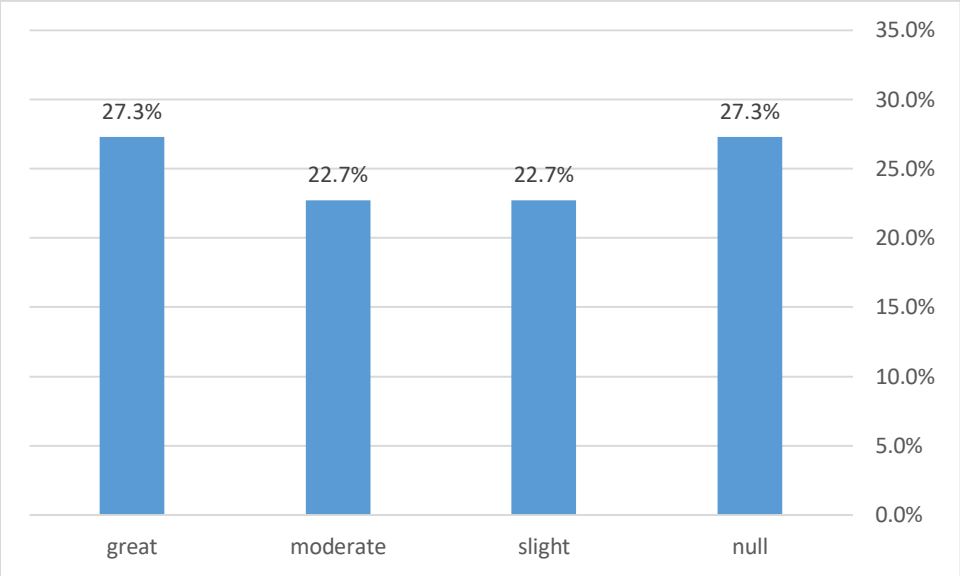
الجدول رقم (7) التكرار والنسبة المئوية لفئات التحسن في مناطق التعرق ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرار الحالات التي تحسنت والحالات التي لم تتحسن

		null	slight	moderate	great	Total	درجة التحسن	Chi-Square	P-Value
التحسن في منطقة الابط	التكرار	6	5	5	6	22	6	5.00	0.033
	النسبة المئوية	27.3%	22.7%	22.7%	27.3%	100.0%			
التحسن في منطقة الراحتين	التكرار	4	4	4	8	20	7	7.20	0.007
	النسبة المئوية	20.0%	20.0%	20.0%	40.0%	100.0%			
التحسن في منطقة الأخمصين	التكرار	4	5	4	7	20	6	7.20	0.007
	النسبة المئوية	20.0%	25.0%	20.0%	35.0%	100.0%			
التحسن في منطقة الوجه والفروة	التكرار	3	2	2	1	8	5.5	4.5	0.034
	النسبة المئوية	37.5%	25.0%	25.0%	12.5%	100.0%			
التحسن في منطقة الصدر	التكرار	2	0	1	4	7	8	1.29	0.257
	النسبة المئوية	28.6%	0.0%	14.3%	57.1%	100.0%			
التحسن في منطقة البطن	التكرار	2	1	1	3	7	8	2.78	0.096
	النسبة المئوية	28.6%	14.3%	14.3%	42.9%	100.0%			
التحسن في منطقة الظهر	التكرار	2	1	1	4	8	7.5	2.00	0.157
	النسبة المئوية	25.0%	12.5%	12.5%	50.0%	100.0%			
التحسن في منطقة الساقين	التكرار	0	1	0	1	2	4.5	0.001	0.9990
	النسبة المئوية	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%			

من الجدول السابق نجد:

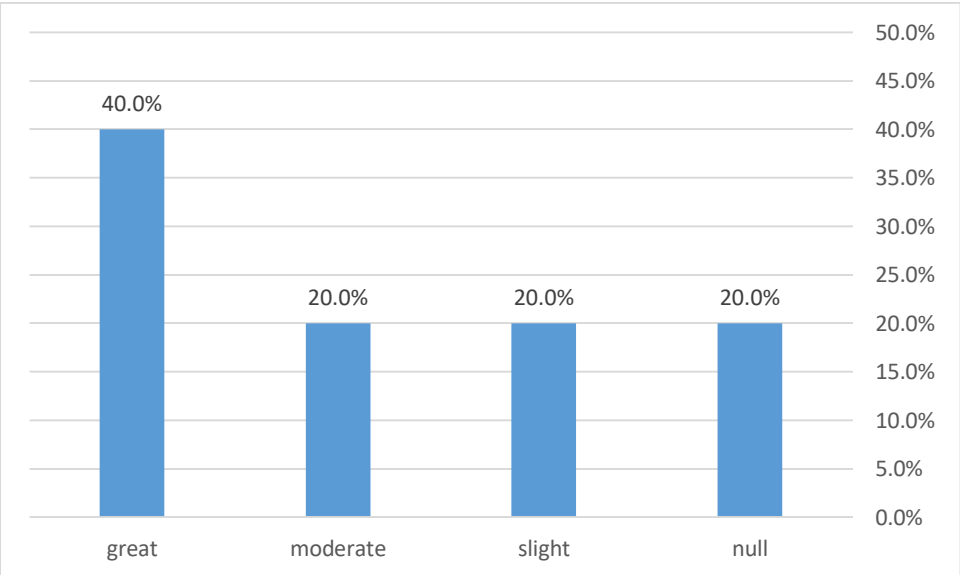
- **بالنسبة للإبط:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الابط عند المرضى (6) وهو ما يعبر عن درجة تحسن متوسطة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.033) وهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن.

الشكل رقم (8) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الابط



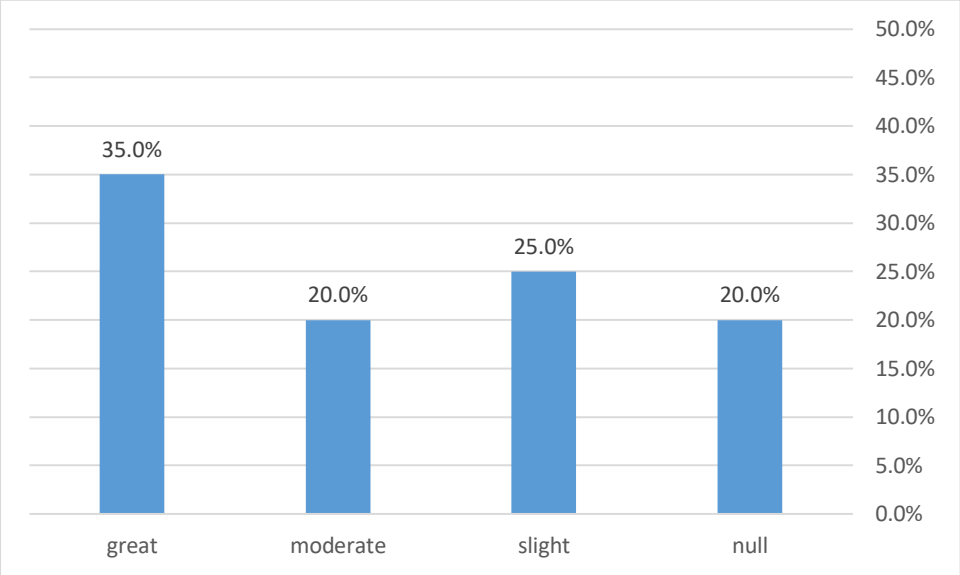
- **بالنسبة للراحتين:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الراحتين عند المرضى (7) وهو ما يعبر عن درجة تحسن متوسطة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.007) وهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن.

الشكل رقم (9) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الراحتين



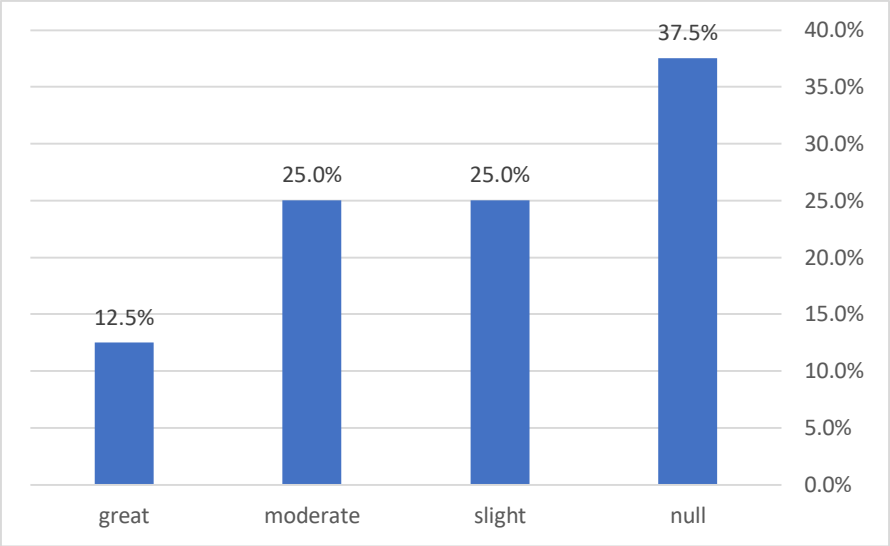
- **بالنسبة للأخمصين:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الأخمصين عند المرضى (6) وهو ما يعبر عن درجة تحسن متوسطة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.007) وهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن.

الشكل رقم (9) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الأخمصين



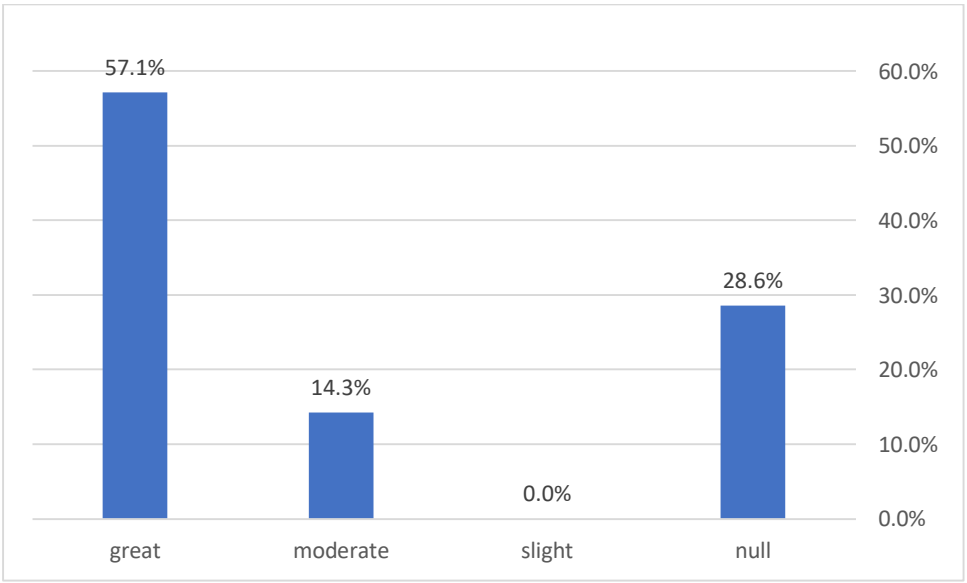
- **بالنسبة لمنطقة الوجه والفروة:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الوجه والفروة عند المرضى (5.5) وهو ما يعبر عن درجة تحسن متوسطة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.034) وهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن.

الشكل رقم (12) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الوجه والفروة



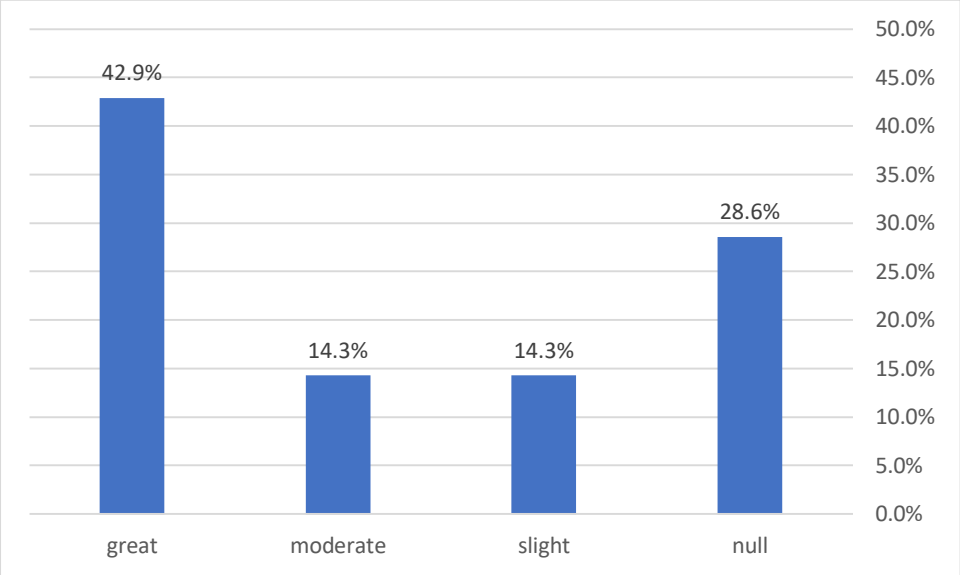
بالنسبة للصدر: بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الصدر عند المرضى (8) وهو ما يعبر عن درجة تحسن شديدة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.257) وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن في منطقة الصدر.

الشكل رقم (10) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الصدر



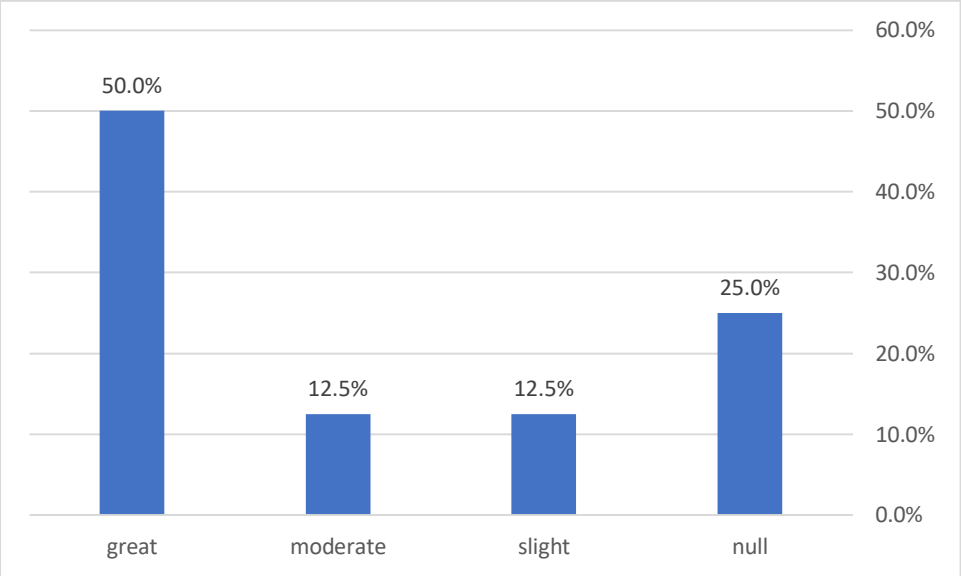
- **بالنسبة للبطن:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة البطن عند المرضى (8) وهو ما يعبر عن درجة تحسن شديدة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.096) وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن في منطقة البطن.

الشكل رقم (11) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة البطن



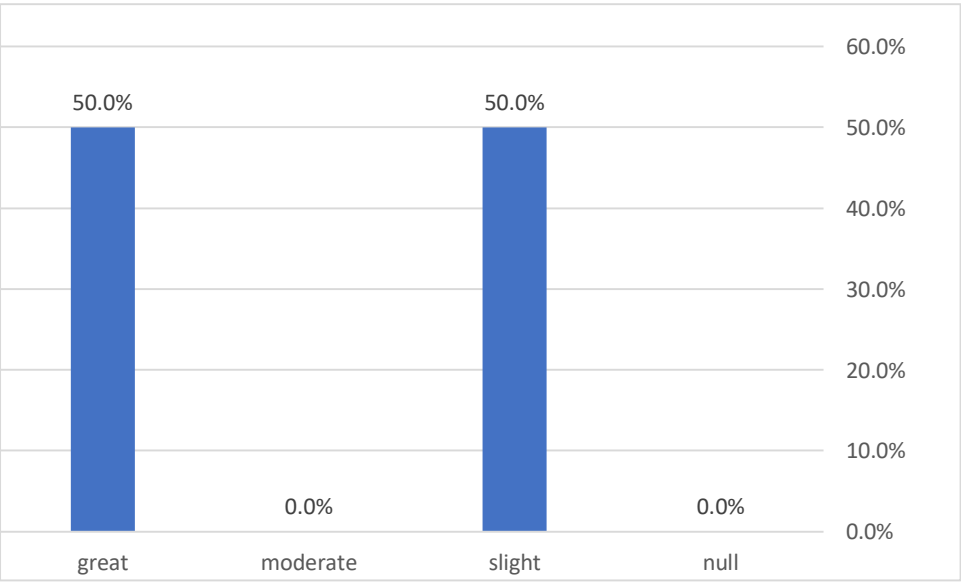
- **بالنسبة للظهر:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الظهر عند المرضى (7.5) وهو ما يعبر عن درجة تحسن متوسطة إلى شديدة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.157) وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن في منطقة الظهر.

الشكل رقم (13) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الظهر



- **بالنسبة للساقين:** بلغت درجة تحسن التعرق في منطقة الساقين عند المرضى (4.5) وهو ما يعبر عن درجة تحسن خفيفة إلى متوسطة، وبمقارنة تكرارات التحسن وعدم التحسن نجد أن (P-Value = 0.9990) وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التحسن وتكرارات عدم التحسن في منطقة الساقين.

الشكل رقم (14) النسبة المئوية لفئات التحسن في منطقة الساقين



ثالثاً: دراسة التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الجانبية على الفم:

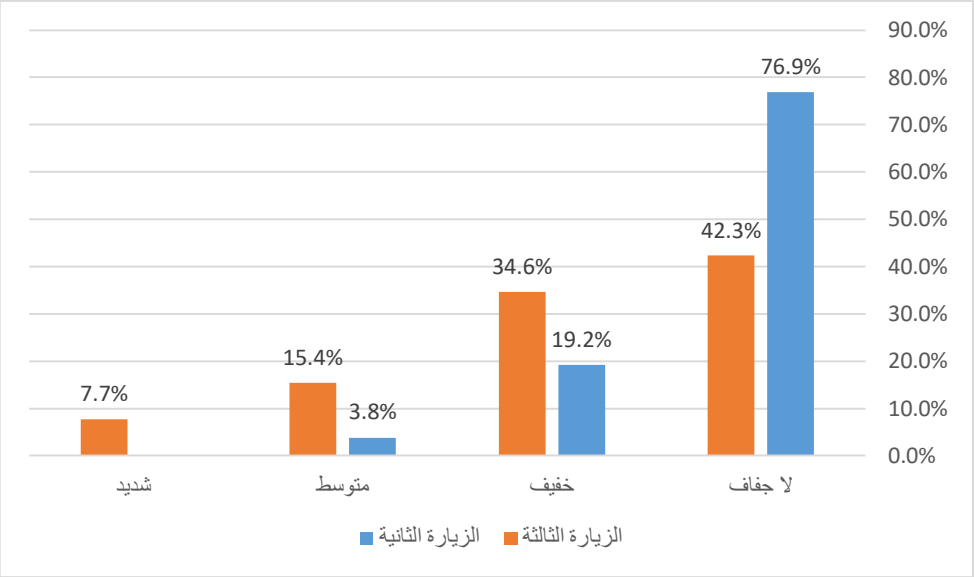
الجدول رقم (9) درجة جفاف الفم عند المرضى

التأثيرات الجانبية	الزيارة الثانية		الزيارة الثالثة		P-Value
جفاف الفم	التكرار	النسبة المئوية	التكرار	النسبة المئوية	
لا جفاف	20	76.9%	11	42.3%	0.007
خفيف	5	19.2%	9	34.6%	
متوسط	1	3.8%	4	15.4%	
شديد	0	0.0%	2	7.7%	
Total	26	100.0%	26	100.0%	

يبين الجدول السابق التأثيرات الجانبية للمعالجة على جفاف الفم، حيث تبين أنه في الزيارة الثانية لم يحدث جفاف عند (76.9%) من المرضى مقابل (42.3%) في الزيارة الثالثة، أما الذين حدث لديهم جفاف فم خفيف فبلغت نسبتهم (19.2%) في الزيارة الثانية و(34.6%) في الزيارة الثالثة والذين حدث لديهم جفاف فم متوسط (3.8%) في الزيارة الثانية و(15.4%) في الزيارة الثالثة، أما جفاف الفم الشديد فقد بلغ (7.7%) فقط في الزيارة الثالثة.

كما تمت مقارنة التأثيرات الجانبية على الفم حيث بلغت القيمة المعنوية (P-Value = 0.007) وهذا يعني أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة للتأثيرات الجانبية على الفم بين الزيارة الثانية والزيارة الثالثة.

الشكل رقم (9) درجة جفاف الفم عند المرضى



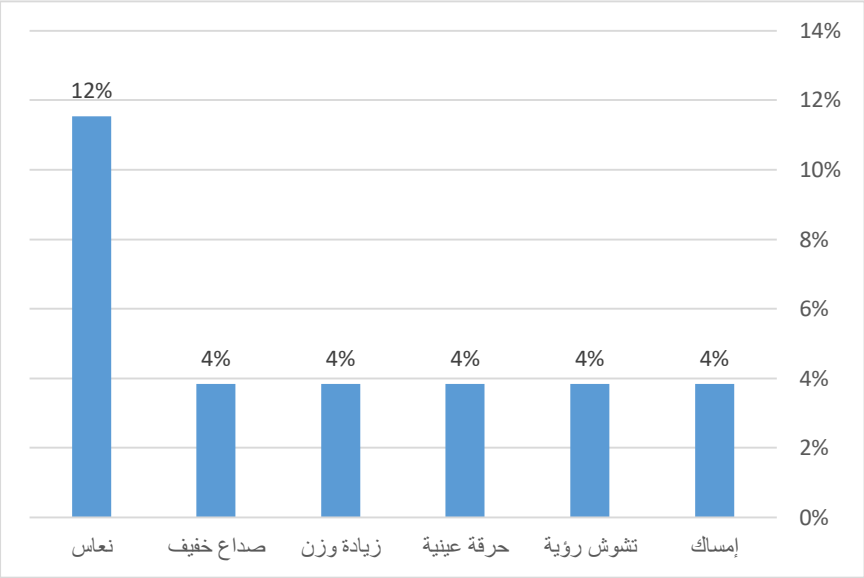
التأثيرات الجانبية الأخرى:

الجدول رقم (10) التأثيرات الجانبية للمعالجة

تأثيرات جانبية أخرى	التكرار	النسبة المئوية
إمساك	1	4%
تشوش رؤية	1	4%
حرقة عينية	1	4%
زيادة وزن	1	4%
صداع خفيف	1	4%
نعاس	3	12%

ظهرت تأثيرات جانبية أخرى عند المرضى المتابعين للعلاج أهمها النعاس بنسبة (12%) وبقية التأثيرات التي ظهرت _ وهي الإمساك وتشوش الرؤية وحرقة عينية وزيادة وزن وصداع خفيف _ كانت بنفس النسبة (4%).

الشكل رقم (10) التأثيرات الجانبية للمعالجة



مناقشة النتائج

دخل في دراستنا 33 مريض لديهم فرط تعرق بدئي في مناطق مختلفة من الجسم (إبط، راحتين، أخمصين، وجه وفروة، ظهر، صدر، بطن، أرداف وساقين).

شملت عينة الدراسة مرضى من كلا الجنسين وكانت نسبة الإناث (48.5%) والذكور (51.5%)، أي كانت النسب متقاربة وهو ما يتناسب مع وبائيات فرط التعرق حيث لا أرجحية لإصابة جنس معين. تراوحت أعمار المرضى بين (14_44) سنة بمتوسط (24.45) سنة، وهو ما يتناسب مع الأعمار الأكثر شكاية من فرط التعرق والتي تشمل اليافعين والأفراد الذين بعمر العمل حسب الدراسات العالمية.

قمنا بتقييم جودة الحياة عند المرضى قبل العلاج وكانت سيئة إلى سيئة جداً عند الغالبية العظمى من المرضى (بنسبة 97%) وكانت سيئة جداً عند (66.7%) من المرضى، وهذا يدل على التأثير السلبي الكبير لفرط التعرق على جودة الحياة عند المرضى.

حدد المرضى مناطق فرط التعرق لديهم في بداية الدراسة وكانت أكثر المناطق تكراراً هي الإبط في المرتبة الأولى (78.8% من المرضى) ويليها الراحتين والأخمصين في المرتبة الثانية (بنسبة 72.7% لكل منها) ومن ثم منطقة الوجه والفروة (بنسبة 42.4%)، وهذه هي المناطق الأكثر شيوعاً لفرط التعرق.

ملاحظة: كانت حالات فرط التعرق الإبطي في دراستنا أكثر من حالات فرط التعرق الراحي الأخمصي لأن المجموعات العمرية التي دخلت في دراستنا هي بدءاً من 14 عام، وبما أن فرط التعرق الراحي الأخمصي يبدأ عادة في الطفولة كان هناك عدد من مرضى فرط التعرق الراحي

الأخمصي المراجعين للمشفى لم يتم إدخالهم في الدراسة لأن أعمارهم كانت أصغر من 14 عام ولم يحققوا معايير الدخول في الدراسة.

استخدمنا في دراستنا نظام رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ يومياً تؤخذ مساء لمدة أسبوع ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ومن ثم 5 ملغ مرتين يومياً لمدة 6 أسابيع. تابع في الدراسة 26 مريض، حيث حصل فقد تواصل لمريضين وأوقفت مريضة العلاج بسبب حدوث حمل (رغم التأكيد على المريضة قبل البدء بالعلاج على أهمية منع الحمل خلال فترة العلاج) وأوقف 4 مرضى (12%) العلاج بسبب حدوث تأثيرات جانبية هي:

1. تسرع نبض (120 ضربة/د) مكتشف صدفة خلال فحص روتيني أجراه المريض.
2. نقص تركيز عند مريضين.
3. صداع عند مريضين.
4. إمساك

قمنا بتقييم الاستجابة على العلاج من خلال معرفة تأثير العلاج على جودة الحياة عند المرضى (عن طريق بروتوكول Quality of Life) إضافة لتحديد درجة التحسن في كل منطقة من مناطق فرط التعرق التي ذكرها المريض في بداية الدراسة.

كان هناك تحسن بسيط في QOL عند (30.8%) من المرضى وتحسن شديد عند (38.5%) من المرضى، بينما باقي المرضى (30.8%) لم يتأثروا كثيراً بالعلاج (لا تغير). أي أن نسبة التحسن في جودة الحياة كانت (69.3%) وبحساب قيمة P-Value وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المرضى الذين تحسنوا والمرضى الذين لم يتحسنوا. ولم يظهر أي مريض تراجع في جودة الحياة بعد العلاج.

عند تقييم التحسن السريري في كل منطقة من مناطق فرط التعرق وبتطبيق اختبار كاي مربع لمقارنة تكرار الحالات التي تحسنت والحالات التي لم تتحسن وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية في مناطق الإبط والراحتين والأخمصين، وكانت درجة التحسن متوسطة إلى شديدة بنسبة (50%) في منطقة الإبط و(60%) في الراحتين و(65%) في الأخمصين.

كما وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية في منطقة الوجه والفروة وكانت درجة التحسن متوسطة إلى شديدة عند (37.5%) من المرضى.

بينما لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية في مناطق التعرق غير الشائعة (الصدر، البطن، الظهر، الساقين) وقد يعود ذلك إلى قلة عدد الحالات في هذه المناطق حيث لا يمكن الحكم على النتائج ضمن هذا العدد. كانت درجة التحسن متوسطة إلى شديدة بنسبة ($\leq$ 50%) في هذه المناطق وبلغت أشدها في منطقة الصدر (71.4%).

بدراسة التأثيرات الجانبية وجدنا أن 4 مرضى (بنسبة 12%) أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية للدواء وهي: نقص تركيز _ صداع _ إمساك _ تسرع نبض (120 ضربة/د). وكانت هذه التأثيرات عكوسة خلال بضعة أيام من إيقاف الدواء.

كان أشيع التأثيرات الجانبية التي ظهرت عند المرضى الذين تابعوا العلاج هو جفاف الفم حيث ظهر عند (23%) من المرضى في الزيارة الثانية وعند (57.7%) من المرضى في الزيارة الثالثة (نهاية فترة العلاج) وبتطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية بين الزيارتين الثانية والثالثة وهذا يدل على زيادة تواتر حدوث جفاف الفم بزيادة الجرعة. كان جفاف الفم محمولاً عند المرضى ولم يستدعي إيقاف العلاج وكان شديداً فقد عند (7.7%) من المرضى في نهاية العلاج ولم يكن شديداً عند أي مريض في الزيارة الثانية.

التأثيرات الجانبية الأخرى التي ظهرت عند المرضى المتابعين للعلاج هي:

- نعاس عند 3 مرضى (12%).
- إمساك، تشوش رؤية، حرقة عينية، زيادة وزن، صداع خفيف بنسبة (4%) لكل منها (مريض واحد فقط).

ولم تستدعي إيقاف العلاج.

مقارنة مع الدراسات العالمية

	دراستنا	الدراسة العالمية
عنوان الدراسة	**استخدام Oxybutynin في علاج فرط التعرق**	**استخدام Oxybutynin في علاج فرط التعرق الإبطي** [106]
سنة الدراسة	2018 _ 2019	2007 _ 2009
مكان الدراسة	مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق	البرازيل
تصميم الدراسة	مستقبلية تجريبية غير مضبوطة بشاهد	غير مضبوطة بشاهد
عدد المرضى	26 مريض فرط تعرق إبطي، تابع منهم 22 مريض العلاج 4 مرضى (15.4%) فقد متابعة	102 مريض، تابع منهم 82 مريض 20 مريض (19.6%) فقد متابعة
أعمار المرضى	(14_44) سنة بمتوسط (24.15) سنة	(14_51) سنة بمتوسط (23.1) سنة
طريقة العلاج	إعطاء الأوكسيبوتينين الفموي لمدة 12 أسبوع مع رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ مرة يومياً مساء في الأسبوع الأول ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ثم 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية فترة العلاج	إعطاء الأوكسيبوتينين الفموي لمدة 12 أسبوع مع رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ مرة يومياً مساء في الأسبوع الأول ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ثم 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية فترة العلاج
الاستجابة على العلاج	(68.2%) من المرضى أظهروا تحسن في QOL بعد العلاج. (50%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد في الإبط. في بقية مناطق فرط التعرق أكثر من نصف المرضى أظهروا تحسن متوسط	(67.5%) من المرضى أظهروا تحسن في QOL بعد العلاج. (>70%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد في الإبط. في بقية مناطق فرط التعرق أكثر من نصف المرضى أظهروا تحسن متوسط إلى شديد.

	إلى شديد، باستثناء منطقة الوجه والفروة (42.85%)	
التأثيرات الجانبية	3 مرضى (11.5%) أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية كما يلي: 1) صداع ونقص تركيز. 2) صداع وإمساك. 3) تسرع نبض (120 ضربة/د). جفاف الفم كان التأثير الجانبي الأشيع وظهر عند (50%) من المرضى، وكان شديداً بنسبة (9%) في نهاية فترة العلاج، ولم يكن شديداً عند أي مريض بجرعة 5 ملغ/اليوم. التأثيرات الجانبية الأخرى: نعاس عند 3 مرضى (13.6%) إمساك، تشوش رؤية، حرقة عينية، زيادة وزن، صداع خفيف عند مريض واحد لكل منها (4.5%).	لم يوقف أي مريض العلاج بسبب التأثيرات الجانبية. جفاف الفم كان التأثير الجانبي الأشيع وظهر عند معظم المرضى (73.5%)، وكان شديداً بنسبة (4.9%) بجرعة 5 ملغ/اليوم وبنسبة (30.5%) بجرعة 10 ملغ/اليوم. التأثيرات الجانبية الأخرى: إمساك عند 11 مريض (13.4%) صداع عند 4 مرضى (4.9%) احتباس بولي عند مريض (1.2%)
ملاحظة: تم تعديل الأرقام والنسب في الجدول حسب عينة مرضى فرط التعرق الإبطي في دراستنا.		

نلاحظ أن نسب التحسن في QOL بعد العلاج متشابهة، نسبة التحسن في منطقة الإبط كانت أعلى في الدراسة البرازيلية (لكن كان هناك فارق إحصائي هام بالنسبة للتحسن في منطقة الإبط في دراستنا)، نسبة التحسن في بقية المناطق متشابهة باستثناء منطقة الوجه والفروة لكن كان عدد المرضى بالنسبة لهذه المنطقة قليل في الدراستين لذلك لا يمكن الحكم على النتائج بدقة.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية: 3 مرضى في دراستنا أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية بينما لم يوقف أي مريض العلاج في الدراسة البرازيلية.

كان جفاف الفم هو التأثير الجانبي الأشيع في الدراستين لكن كانت النسبة أعلى في الدراسة البرازيلية.

التأثيرات الجانبية الأخرى كانت مختلفة حيث ظهر في دراستنا تأثيرات لم تظهر في الدراسة البرازيلية وهي: نعاس، تشوش رؤية، حرقة عينية، زيادة وزن (والذي قد ينتج عن احتباس السوائل [105])، بينما لم يشكو أي مريض من الاحتباس البولي الملاحظ في الدراسة البرازيلية، أي أننا نحتاج لدراسات على أعداد أكبر من المرضى لمعرفة نسبة حدوث هذه التأثيرات بدقة.

	دراستنا	الدراسة العالمية
عنوان الدراسة	**استخدام Oxybutynin في علاج فرط التعرق**	**استخدام Oxybutynin في علاج فرط التعرق الأخمصي** [109]
سنة الدراسة	2018 _ 2019	من 2007 حتى 2010
مكان الدراسة	مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق	البرازيل
تصميم الدراسة	مستقبلية تجريبية غير مضبوطة بشاهد	غير مضبوطة بشاهد
عدد المرضى	24 مريض فرط تعرق أخمصي، تابع منهم 20 مريض العلاج. 4 مرضى (16.6%) فقد متابعة	35 مريض، تابع منهم 30 مريض 5 مرضى (14.3%) فقد متابعة
أعمار المرضى	(14_44) سنة بمتوسط 20.7 سنة	(18_71) سنة بمتوسط 26 سنة
طريقة العلاج	إعطاء الأوكسيبوتينين الفموي لمدة 12 أسبوع مع رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ مرة يومياً مساء في الأسبوع الأول ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ثم 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية فترة العلاج	إعطاء الأوكسيبوتينين الفموي لمدة 12 أسبوع مع رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ مرة يومياً مساء في الأسبوع الأول ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ثم 5 ملغ مرتين يومياً حتى نهاية فترة العلاج
الاستجابة على العلاج	(70%) من المرضى أظهروا تحسن في QOL بعد العلاج. (65%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد في الأخمصين. في بقية مناطق فرط التعرق (≤60%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد (وصلت النسبة إلى 100% في مناطق الصدر والظهر والبطن)، باستثناء: منطقة	ثلثي المرضى (66.6%) أظهروا تحسن في QOL بعد العلاج. (70%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد في الأخمصين. في بقية مناطق فرط التعرق (≤60%) أظهروا تحسن متوسط إلى شديد.

	الإبط (53%)، منطقة الساقين (50%)، منطقة الوجه والفروة (40%).	
التأثيرات الجانبية	مريضين (8.3%) أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية كما يلي: 1) صداع ونقص تركيز. 2) نقص تركيز. جفاف الفم كان التأثير الجانبي الأشيع وظهر عند (55%) من المرضى، وكان شديداً بنسبة (10%) في نهاية فترة العلاج، ولم يكن شديداً عند أي مريض بجرعة 5 ملغ/اليوم. التأثيرات الجانبية الأخرى: نعاس، إمساك، تشوش رؤية، حرقة عينية، زيادة وزن عند مريض واحد لكل منها (5%).	لم يوقف أي مريض العلاج بسبب التأثيرات الجانبية. جفاف الفم كان التأثير الجانبي الأشيع وظهر عند معظم المرضى (76.6%)، وكان شديداً بنسبة (13.4%) بجرعة 5 ملغ/اليوم وبنسبة (26.7%) بجرعة 10 ملغ/اليوم. التأثيرات الجانبية الأخرى: صداع عند 3 مرضى (10%) احتباس بولي عند مريضين (6.6%).
ملاحظة: تم تعديل الأرقام والنسب في الجدول حسب عينة مرضى فرط التعرق الأخمصي في دراستنا.		

نلاحظ أن نسب التحسن في QOL بعد العلاج متقاربة، ونسبة التحسن في منطقة الأخمصين أيضاً متقاربة. نسبة التحسن في بقية المناطق مختلفة حيث تراوحت في الدراسة البرازيلية بين (60_68%) أما في دراستنا وصلت النسبة إلى (100%) في مناطق الصدر والظهر والبطن وتراوحت بين (40_60%) في المناطق الأخرى، هذا التفاوت في النسب يعود لقلة عدد المرضى ولاسيما في المناطق غير الشائعة.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية: مريضين في دراستنا أوقفوا العلاج بسبب التأثيرات الجانبية بينما لم يوقف أي مريض العلاج في الدراسة البرازيلية.

كان جفاف الفم هو التأثير الجانبي الأشيع في الدراستين لكن كانت النسبة أعلى في الدراسة البرازيلية.

التأثيرات الجانبية الأخرى كانت مختلفة حيث ظهر في دراستنا تأثيرات لم تظهر في الدراسة البرازيلية وهي: نعاس، إمساك، تشوش رؤية، حرقة عينية، زيادة وزن (والذي قد ينتج عن احتباس السوائل [105])، بينما لم يشكو أي مريض من الاحتباس البولي الملاحظ في الدراسة البرازيلية، أي أننا حيث نحتاج لدراسات على أعداد أكبر من المرضى لمعرفة نسبة حدوث هذه التأثيرات بدقة.

كما نلاحظ أن الصداع في دراستنا سبب إيقاف العلاج عند المريض (وكان مترافقاً مع نقص تركيز)، أما في الدراسة البرازيلية لم يسبب الصداع إيقاف العلاج عند أي من المرضى الثلاث.

الاستنتاجات:

الأوكسيبوتينين دواء فعال في علاج فرط التعرق البدئي وآمن ضمن الجرعات المدروسة مع رفع الجرعة التدريجي، وهو يحسن من جودة الحياة عند المرضى بشكل هام، وتأثيراته الجانبية محمولة عند معظم المرضى، ويمكن استخدامه ضمن الخطوط العلاجية الأولى لفرط التعرق.

التوصيات:

- استخدام الأوكسيبوتينين كخط علاجي في فرط التعرق البدئي (بحال عدم وجود مضاد استطباب) قبل البدء بالعلاجات التداخلية بسبب نسبة التحسن الجيدة والتأثيرات الجانبية المقبولة لدى معظم المرضى وقلة التكلفة وسهولة الاستخدام، ولاسيما في ظل ارتفاع تكلفة حقن الذيفان الوشيقي ولتجنب اختلاطات التداخلات الجراحية كقطع الودي وغيره.
- ننصح باستخدام الأوكسيبوتينين الفموي كخط أول في علاج فرط التعرق واسع الانتشار لسهولة استخدامه النسبية حيث لا يمكن للعلاجات البديلة أن تؤمن سيطرة على فرط التعرق في مثل هذه الحالات.
- يجب أن يكون الإعطاء ضمن جرعات مدروسة مع رفع الجرعة التدريجي لتجنب ظهور تأثيرات جانبية خطيرة.
- ننصح بقياس العلامات الحيوية لاسيما الضغط والنبض بشكل دوري وبشكل خاص قبل رفع الجرعة.

- يمكن استخدامه كعلاج مشارك مع الأدوية الموضعية لزيادة الفائدة العلاجية ونوصي بإجراء دراسات تبين مدى فعالية إضافة الأوكسيبوتينين الفموي إلى العلاج الدوائي الموضعي.
- نوصي أيضاً بإجراء دراسات في بلادنا على عدد أكبر من المرضى للتأكد من النتائج ودراسات على مناطق التعرق الأقل شيوع من الجسم (كالوجه والفروة، والظهر وغيرها..)

المراجع

1. Sato K, Kang WH, Saga K, et al. Biology of sweat glands and their disorders. J Am Acad Dermatol 1989;20:537–63, 713–26.
2. Stefaniak TJ, Proczko M. Gravimetry in sweating assessment in primary hyperhidrosis and healthy individuals. Clin Auton Res 2013;23:197–200.
3. Jami L. Miller. Diseases of the Eccrine and Apocrine Sweat Glands.In: Bolognia J,Schaffer J, Cerroni L (eds). Bolognia Dermatology, 4th edition.USA:Elsevier;2018;(1):633-640.
4. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up. J Am Acad Dermatol. 2019 Sep;81(3):657-666.
5. Hurley HJ, Shelley WB, Axillary hyperhidrosis clinical features and local surgical management Br J Dermatol 1966;78:127–41.
6. Higashimoto I, Yoshiura K, Hirakawa N, et al Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11 2–q13 Am J Med Genet 2006;140:567–72.
7. Rothman S, Sweat secretion In: Physiology and Biochemistry of the Skin Chicago: Chicago University Press; 1954 p 162–78.
8. Sutton DR, Kowalski JW, Glaswer DA, Stang PE, US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey J Am Acad Dermatol 2004;51:241–8.

9. Solish N, Bertucci V, Dansereau A et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg. 2007;33:908-923.
10. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2004 Aug;51(2):241-8.
11. Brackenrich J, Fagg C, Hyperhidrosis. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
12. Sammons JE, Khachemoune A. Axillary hyperhidrosis: a focused review. J Dermatolog Treat. 2017 Nov;28(7):582-590.
13. Menzinger S, Quenan S. [Evaluation and management of hyperhidrosis]. Rev Med Suisse. 2017 Mar 29;13(556):710-714.
14. Romero FR, Haddad GR, Miot HA, Cataneo DC. Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2016 Nov-Dec;91(6):716-725.
15. Fujimoto T. Pathophysiology and Treatment of Hyperhidrosis. Curr Probl Dermatol. 2016;51:86-93.
16. Randall WC, Quantitation of the output of individual sweat glands and their response to stimulation J Appl Physiol 1949;2:72-80.
17. Solish N, Benohanian A, Kowalski JW, Hyperhidrosis CDSGoH-RQoLiPA Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis: effects on functional impairment and quality of life. Dermatol Surg. 2005;31(4):405-413.
18. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal

hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg. 2007;33(8):908–923.

19. Kuijpers M, Klinkenberg TJ, Bouma W, et al. Single-port one-stage bilateral thoracoscopic sympathicotomy for severe hyperhidrosis: prospective analysis of a standardized approach. J Cardiothorac Surg. 2013;8:216.

20. Rosell K, Hymnelius K, Swartling C. Botulinum toxin type A and B improve quality of life in patients with axillary and palmar hyperhidrosis. Acta Derm Venereol. 2013;93(3):335–339.

21. Tronstad C, Helsing P, Tønseth KA et al. Tumescent suction curettage vs curettage only for treatment of axillary hyperhidrosis evaluated by subjective and new objective methods. Acta Derm Venereol. 2014;94(2):215–220.

22. Ian H. Coulson and Niall J. E. Wilson. Disorders of the Sweat Glands. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Willy&Sons; 2016 p. 94.4-94.10.

23. Jami L. Miller. Diseases of the Eccrine and Apocrine Sweat Glands.In: Bolognia J,Schaffer J, Cerroni L (eds). Bolognia Dermatology, 4th edition.USA:Elsevier;2018;(1):643.

24. Hölzle E. Topical pharmacological treatment. Curr Probl Dermatol. 2002;30:30–43.

25. Hölzle E, Braun-Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. Br J Dermatol. 1984;110:399–403.

26. Swaile DF, Elstun LT, Benzing KW. Clinical studies of sweat rate reduction by an over-the-counter soft-solid antiperspirant and

comparison with a prescription anti-perspirant product in male panelists. Br J Dermatol. 2012;166(suppl 1):22-26.

27. White JW., Jr Treatment of primary hyperhidrosis. Mayo Clin Proc. 1986;61:951-956.

28. Nicholas R, Quddus A, Baker DM. Treatment of primary craniofacial hyperhidrosis: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2015;16(5):361-370.

29. Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. Dermatol Clin. 1998;16(4):863-869.

30. Pariser DM, Ballard A. Iontophoresis for palmar and plantar hyperhidrosis. Dermatol Clin. 2014;32(4):491-494.

31. Benson RA, Palin R, Holt PJ, Loftus IM. Diagnosis and management of hyperhidrosis. BMJ. 2013;347:f6800.

32. Letada PR, Landers JT, Uebelhoer NS, Shumaker PR Treatment of focal axillary hyperhidrosis using a long pulsed Nd:YAG 1064 nm laser at hair reduction settings J Drugs Dermatol 2012;11:59-63.

33. Birklein F, Eisenbarth G, Erbguth F, Winterholler M. Botulinum toxin type B blocks sudomotor function effectively: a 6 month follow-up. J Invest Dermatol. 2003;121(6):1312-1316.

34. Jankovic J, Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. Neurology. 1993;43(4):834-836.

35. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, Group HS. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating) N Engl J Med. 2001;344(7):488-493.

36. Heckmann M, Schaller M, Ceballos-Baumann A, Plewig G. Botulinum beyond wrinkles. Dermatol Surg. 1997;23(12):1221-1222.
37. Lew MF, Brashear A, Factor S. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. Neurology. 2000;55(12 Suppl 5):S29-S35.
38. Frevert J. Xeomin: an innovative new botulinum toxin type A. Eur J Neurol. 2009;16(Suppl 2):11-13.
39. Wollina U. Botulinum toxin: non-cosmetic indications and possible mechanisms of action. J Cutan Aesthet Surg. 2008;1(1):3-6.
40. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. Clin Dermatol. 2004;22(1):40-44.
41. Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(11):1437-1438.
42. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin – a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. Clin Exp Dermatol. 1996;21(4):276-278.
43. Basciani M, Di Rienzo F, Bizzarrini M, et al. Efficacy of botulinum toxin type B for the treatment of primary palmar hyperhidrosis: a prospective, open, single-blind, multi-centre study. Arch Dermatol Res. 2014;306(5):497-503.
44. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. Arch Dermatol. 2003;139(6):731-736.
45. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary

hyperhidrosis: a study in 83 patients. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):960–964.

46. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary palmar hyperhidrosis: a study of 28 patients. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1083–1087.

47. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. BMJ. 2001;323(7313):596–599.

48. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, et al. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary palmar hyperhidrosis: a study of 28 patients. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1083–1087.

49. Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. Med Sci Monit. 2003;9(2):RA40–RA48.

50. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. Neurology. 2003;60(7):1186–1188.

51. LeWitt P. Hyperhidrosis and hypothermia responsive to oxybutynin. Neurology. 1988;38:506–507.

52. Edick CM, Oral glycopyrrolate for the treatment of diabetic gustatory sweating Ann Pharmacother 2005;39:1760.

53. Torch EM, Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochloride and topical aluminum chloride South Med J 2000;93:68–9 23.

54. Manusov EG, Nadeau MT, Hyperhidrosis: a management dilemma J Fam Pract 1989;28:412–15.

55. Munro DD, Verbov JL, O'Gorman DJ, du Vivier A. Axillary hyperhidrosis. Its quantification and surgical treatment. Br J Dermatol. 1974;90(3):325–329.
56. Bergkvist L, Engevik L. The surgical treatment of axillary hyperhidrosis. Br J Surg. 1979;66(7):482–484.
57. Bretteville-Jensen G, Mossing N, Albrechtsen R. Surgical treatment of axillary hyperhidrosis in 123 patients. Acta Derm Venereol. 1975;55(1):73–77.
58. Hafner J, Beer GM. Axillary sweat gland excision. Curr Probl Dermatol. 2002;30:57–63.
59. Bechara FG, Sand M, Hoffmann K, et al. Histological and clinical findings in different surgical strategies for focal axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg. 2008;34(8):1001–1009. discussion 1009.
60. Wollina U, Köstler E, Schönlebe J, Haroske G. Tumescent suction curettage versus minimal skin resection with subcutaneous curettage of sweat glands in axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg. 2008;34(5):709–716.
61. Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. Am J Clin Dermatol. 2003;4(10):681–697.
62. Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis – causes and treatment of enhanced sweating. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(3):32–37.
63. Bechara FG, Sand M, Tomi NS, et al. Repeat liposuction-curettage treatment of axillary hyperhidrosis is safe and effective. Br J Dermatol. 2007;157(4):739–743.

64. Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. J Am Acad Dermatol. 2013;69(1):88-95.
65. Kux E. The endoscopic approach to the vegetative nervous system and its therapeutic possibilities; especially in duodenal ulcer, angina pectoris, hypertension and diabetes. Dis Chest. 1951;20(2):139-147.
66. Atkinson JL, Fode-Thomas NC, Fealey RD, et al. Endoscopic transthoracic limited sympathotomy for palmar-plantar hyperhidrosis: outcomes and complications during a 10-year period. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):721-729.
67. Ibrahim M, Menna C, Andreetti C, et al. Two-stage unilateral versus one-stage bilateral single-port sympathectomy for palmar and axillary hyperhidrosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(6):834-838.
68. Askari A, Kordzadeh A, Lee GH, Harvey M. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis: a 16-year follow-up in a single UK centre. Surgeon. 2013;11(3):130-133.
69. Ojimba TA, Cameron AE. Drawbacks of endoscopic thoracic sympathectomy. Br J Surg. 2004;91(3):264-269.
70. Licht PB, Jørgensen OD, Ladegaard L, Pilegaard HK. Thoracoscopic sympathectomy for axillary hyperhidrosis: the influence of T4. Ann Thorac Surg. 2005;80(2):455-459. discussion 459-460.
71. Adefusika JA, Brewer JD. OnabotulinumtoxinA therapy for compensatory hyperhidrosis. J Cosmet Dermatol. 2013;12(3):232-234.
72. Bell D, Jedynak J, Bell R. Predictors of outcome following endoscopic thoracic sympathectomy. ANZ J Surg. 2014;84(1-2):68-72.

73. Heidemann E, Licht PB. A comparative study of thoracoscopic sympathicotomy versus local surgical treatment for axillary hyperhidrosis. Ann Thorac Surg. 2013;95(1):264–268.
74. Hederman WP. Present and future trends in thoracoscopic sympathectomy. Eur J Surg Suppl. 1994;(572):17–19.
75. Yuncu G, Turk F, Ozturk G, Atinkaya C. Comparison of only T3 and T3–T4 sympathectomy for axillary hyperhidrosis regarding treatment effect and compensatory sweating. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(2):263–267.
76. Aoki H, Sakai T, Murata H, Sumikawa K. Extent of sympathectomy affects postoperative compensatory sweating and satisfaction in patients with palmar hyperhidrosis. J Anesth. 2014;28(2):210–213.
77. Lai YT, Yang LH, Chio CC, Chen HH. Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. Neurosurgery. 1997;41(1):110–113. discussion 113–115.
78. Lesèche G, Castier Y, Thabut G, et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis: limited sympathectomy does not reduce postoperative compensatory sweating. J Vasc Surg. 2003;37(1):124–128.
79. Yang J, Tan JJ, Ye GL, et al. T3/T4 thoracic sympathictomy and compensatory sweating in treatment of palmar hyperhidrosis. Chin Med J (Engl) 2007;120(18):1574–1577.
80. Abd Ellatif ME, Hadidi AE, Musa AM, et al. Optimal level of sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis: T3 versus T4 in a retrospective cohort study. Int J Surg. 2014;12(8):778–782.

81. Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, et al. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. Ann Thorac Surg. 2011;91(5):1642–1648.
82. Miller DL, Force SD. Temporary thoracoscopic sympathetic block for hyperhidrosis. Ann Thorac Surg. 2008;85(4):1211–1214. discussion 1215–1216.
83. Zhu LH, Chen L, Yang S, et al. Embryonic NOTES thoracic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: results of a novel technique and comparison with the conventional VATS procedure. Surg Endosc. 2013;27(11):4124–4129.
84. Zhu LH, Du Q, Chen L, et al. One-year follow-up period after transumbilical thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: outcomes and consequences. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):25–28.
85. Andrade PC, Flores GP, Uscello JeF, et al. Use of iontophoresis or phonophoresis for delivering onabotulinumtoxinA in the treatment of palmar hyperidrosis: a report on four cases. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1243–1246.
86. Vadoud-Seyedi J, Simonart T. Treatment of axillary hyperhidrosis with botulinum toxin type A reconstituted in lidocaine or in normal saline: a randomized, side-by-side, double-blind study. Br J Dermatol. 2007;156(5):986–989.
87. Güleç AT. Dilution of botulinum toxin A in lidocaine vs in normal saline for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a double-blind, randomized, comparative preliminary study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(3):314–318.
88. Goldman A, Wollina U. Subdermal Nd-YAG laser for axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg. 2008;34(6):756–762.

89. Bechara FG, Georgas D, Sand M, et al. Effects of a long-pulsed 800-nm diode laser on axillary hyperhidrosis: a randomized controlled half-side comparison study. Dermatol Surg. 2012;38(5):736–740.
90. Letada PR, Landers JT, Uebelhoer NS, Shumaker PR. Treatment of focal axillary hyperhidrosis using a long-pulsed Nd:YAG 1064 nm laser at hair reduction settings. J Drugs Dermatol. 2012;11(1):59–63.
91. Caplin D, Austin J. Clinical evaluation and quantitative analysis of axillary hyperhidrosis treated with a unique targeted laser energy delivery method with 1-year follow-up. J Drugs Dermatol. 2014;13(4):449–456.
92. Kotlus BS. Treatment of refractory axillary hyperhidrosis with a 1320-nm Nd:YAG laser. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(4):193–195.
93. Aydin F, Pancar GS, Senturk N, et al. Axillary hair removal with 1064-nm Nd:YAG laser increases sweat production. Clin Exp Dermatol. 2010;35(6):588–592.
94. Obeid G, Helou J, Maatouk I, et al. Depilatory laser: a potential causative factor for inguinal hyperhidrosis: report of three cases. J Cosmet Laser Ther. 2013;15(5):286–289.
95. Hong HC, Lupin M, O'Shaughnessy KF. Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg. 2012;38(5):728–735.
96. Johnson JE, O'Shaughnessy KF, Kim S. Microwave thermolysis of sweat glands. Lasers Surg Med. 2012;44(1):20–25.
97. Suh DH, Lee SJ, Kim K, Ryu HJ. Transient median and ulnar neuropathy associated with a microwave device for treating axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg. 2014;40(4):482–485.

98. Nestor MS, Park H. Safety and efficacy of micro-focused ultrasound plus visualization for the treatment of axillary hyperhidrosis. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(4):14-21.
99. Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VHM. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. Arch Dermatol. 2006;142:1065-1066.
100. de Moura Júnior NB, das-Neves-Pereira JC, de Oliveira FRG, et al. Expression of acetylcholine and its receptor in human sympathetic ganglia in primary hyperhidrosis. Ann Thorac Surg. 2013;95:465-470.
101. Ouslander J, Blaustein J, Connor A, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. J Urol. 1988;140:47-50.
102. Hughes KM, Lang JC, Lazare R, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. Xenobiotica. 1992;22:859-869.
103. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. Drugs Aging. 1995;6:243-262.
104. Yong C, Yu D, Eden L, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of oxybutynin in normal subjects. Pharm Res. 1991;8(suppl):S-320.
105. ^ "DITROPAN®(oxybutynin chloride) Tablets and Syrup" (PDF). FDA. February 2008. Retrieved June 18, 2020.
106. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, et al. The use of oxybutynin for treating axillary hyperhidrosis. Ann Vasc Surg. 2011;25:1057-1062.
107. Wolosker N, Campos JRM de, Kauffman P, et al. The use of oxybutynin for treating facial hyperhidrosis. An Bras Dermatol. 2011;86:451-456.

108. Wolosker N, Campos JR, Kauffman P, et al. An alternative to treat palmar hyperhidrosis: use of oxybutynin. Clin Auton Res. 2011;21:389–393.
109. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, et al. Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis. Int J Dermatol. 2013;52:620–623.
110. Wolosker N, de Campos JRM, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. J Vasc Surg. 2012;55:1696–1700.
111. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, et al. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of axillary hyperhidrosis. Ann Vasc Surg. 2014;28:1106–1112.
112. Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, et al. Treatment of uncommon sites of focal primary hyperhidrosis: experience with pharmacological therapy using oxybutynin. Clinics (Sao Paulo) 2014;69:608–614.
113. Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, and Offidania A. Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art. Skin Appendage Disord. 2015 Mar; 1(1): 6–13.
114. Wolosker N, Schvartsman C, Krutman M, et al. Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrosis in children younger than 14 years old. Pediatr Dermatol. 2014;31:48–53.
115. Lacerf JM, Reitz C, de Chasteigner A. Evaluation of discomfort and complications in a population of 18,102 overweight or obese patients (in French) Presse Med. 2002;15:689–695.
116. Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, et al. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients. Rev Assoc Med Bras. 2013;59:143–147.

117. Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP, et al. Analysis of oxybutynin treatment for hyperhidrosis in patients aged over 40 years. Einstein (Sao Paulo) 2014;12:42–47.
118. Wolosker N, Krutman M, Campdell TP, et al. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis: a comparative analysis between genders. Einstein (Sao Paulo) 2012;10:405–408.
119. Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoo JH. Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in postmenopausal patients. Acta Derm Venereol. 2010;90:291–293.
120. Try C, Messikh R, Elkhyat A, et al. Use of oral oxybutynin at 7.5 mg per day in primary hyperhidrosis. Rev Med Liege. 2012;67:520–526.
121. Amir M, Arish A, Weinstein Y, et al. Impairment in quality of life among patients seeking surgery for hyperhidrosis (excessive sweating): preliminary results. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2000;37:25–31.
122. Maman K, Aballea S, Nazir J, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur Urol. 2014;65:755–765.
123. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, et al. Long-term results of oxybutynin treatment for palmar hyperhidrosis. Clin Auton Res. 2014;24:297–303.
124. Costa Ada S, Jr, Leão LE, Succi JE, et al. Randomized trial – oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. Clinics (Sao Paulo) 2014;69:101–105.
125. Maillard H, Fenot M, Bara C, Célérier P. Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:652–656.

ملخص البحث

مقدمة:

فرط التعرق اضطراب شائع قد يسبب للمرضى اضطرابات عاطفية ونفسية هامة تؤثر بشكل أساسي على اليافعين والأفراد الذين بعمر العمل. تنوعت التدابير المستخدمة في علاجه مع نسب نجاح متفاوتة.

هدف البحث:

تقييم فعالية الأوكسيبوتينين بجرعات منخفضة في علاج فرط التعرق البدئي وتقييم رضا المرضى على العلاج.

المواد والطرائق:

دخل في الدراسة 33 مريض من كلا الجنسين لديهم فرط تعرق بدئي في مناطق مختلفة من الجسم، تراوحت أعمارهم بين 14–44 سنة. تم استخدام نظام رفع الجرعة التدريجي بدءاً من 2.5 ملغ يومياً تؤخذ مساء لمدة أسبوع ثم 2.5 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أسابيع ومن ثم 5 ملغ مرتين يومياً لمدة 6 أسابيع. تابع 26 مريض العلاج وقد أوقف 4 مرضى العلاج بسبب التأثيرات الجانبية. تم تقييم الاستجابة على العلاج من خلال دراسة تأثير العلاج على جودة الحياة عند المرضى (عن طريق بروتوكول Quality of Life) إضافة لتحديد درجة التحسن في كل منطقة من مناطق فرط التعرق.

النتائج:

(69.3%) من المرضى أظهروا تحسن في جودة الحياة. وكانت درجة التحسن متوسطة إلى شديدة بنسبة ($\leq$ 50%) في معظم مناطق فرط التعرق. كانت التأثيرات الجانبية محمولة عند معظم المرضى وأشيعها جفاف الفم (57.7%).

الخلاصة:

الأوكسيبوتينين دواء فعال وآمن في علاج فرط التعرق البدئي، وهو يحسن من جودة الحياة عند المرضى بشكل هام، وتأثيراته الجانبية محمولة عند معظم المرضى، ويمكن استخدامه ضمن الخطوط العلاجية الأولى لفرط التعرق.