

## دراسة مقارنة بين فعالية الديلتيازم والأملوديبين في علاج الشَّرث.

آسيا صفوح صَوَّان\*

أ.م.د. منال صلاح الدين محمد\*\*

## الملخص:

خلفية البحث وهدفه: إنَّ الشَّرث هو آفة التهابية موضعية مسببة بالتعرُّض المستمر للبرد بدرجة حرارة لاتصل إلى درجة التجمد، بشكل آفات انتهائية حمامية إلى بنفسجية حاكَّة أو او مؤلمة، وقد يكون الشَّرث بدئي أو ثانوي، كما يختلف توزع الشَّرث باختلاف المناخ السائد، فقد يصل إلى 10% في المناطق المعتدلة التي يكون الشتاء فيها بارداً و رطباً. غالباً ماتتطور الآفات بشكل حاد مفرد أو عديد، واختلاف تموضعها بين شخص و آخر قد يتبع عامل الوراثة، وبالنسبة لآفات الشَّرث التي تحدث في مناطق النهايات، فإنها تكون مرتبطة بحس حرقة أو حكة أو خدر ونمل. إنَّ الشَّرث حالة مرضية مزعجة للمريض ومؤثرة على نوعية حياته، وعادةً ما يكون التحسن على العلاج الموضعي بطيء الفعالية وسريع النكس، لذا تمَّ البحث عن بدائل علاجية أخرى متوفرة، فعالة ذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج الشَّرث. إنَّ حاصرات الكلس عادةً ما توصف لمرضى ارتفاع الضَّغط الشَّرياني، وهناك حاجة لتحديد الجرعة الفعالة والأمنة من هذه المجموعة الدوائية، إضافةً إلى الحاجة لقياس التفاضل فيما بينها، ومعرفة خواص كل منها أثره وفعاليتها.

مواد البحث وطرائقه: تمَّ إجراء دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة مضبوطة بمقارنة، للمقارنة بين دوائين من مجموعة حاصرات الكلس على 40 مريض تم تقسيمهم بين مجموعتين، انسحب منهم مريضين، فكانت المجموعتين كالتالي: مجموعة أولى 19 مريض تناولوا الديلتيازم 60 مغ. 3 مرات يومياً، والمجموعة الثانية 19 مريض تناولوا املوديبين 5 مغ. مرتين يومياً، وتمَّ متابعة المرضى ومراقبتهم طيلة فترة العلاج البالغ شهر بمعدل زيارة كل أسبوعين ومراقبة أخيرة بعد شهر من إيقاف العلاج.

تمَّ تقييم التظاهرات السريرية من توزع وحمامي وتورم وآفات قبل قرحية ومفتوحة وبقاعات وزرقة نهايات، وتقييم الاعراض من الم وحكة وحس حرق وحس خدر ونمل ومتابعة هذه المتغيرات خلال فترة العلاج وما بعد وفق المذكور. النتائج: لاحظنا أنَّ كلا الدوائين الديلتيازم والأملوديبين قام بتخفيف توزع الشَّرث لاسيما من الوجه البطني وتحسين التورم والحمامي والآفات قبل القرحية وزرقة النهايات وذلك منذ فترة منتصف العلاج، لكنَّ الملاحظ حسب النتائج أنَّ الأملوديبين أسرع من الديلتيازم من ناحية تخفيف الحمامي والألم، أما بالنسبة للقرحات المفتوحة، فإنَّ فترة شهر فقط من العلاج غير قابلة لشفاؤها وذلك بالنسبة للدوائين. كما لوحظ تراجع كل من الحمامي والألم والحكة والخدر والنمل وتوزعهم على الوجه الظهري والبطني بالنسبة للدوائين رغم إيقاف العلاج لمدة شهر، مما يدل على أنَّ فائدة حاصرات الكلس تدوم حتى بعد إيقافها، كما أنَّه لا فارق بين الدوائين من ناحية الحماية من النكس ومن ناحية التأثيرات الجانبية.

\*طالبة ماجستير - قسم الأمراض الجلدية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق. [asia.sawwan@damascusuniversity.edu.sy](mailto:asia.sawwan@damascusuniversity.edu.sy)\*\*أستاذ - قسم الأمراض الجلدية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق. [manal.mouhamad@damascusuniversity.edu.sy](mailto:manal.mouhamad@damascusuniversity.edu.sy)

المناقشة: حاصرات الكلس تلعب دوراً هاماً في تثبيط نمو وتكاثر العضلات الملس في جدران الاوعية وفي تثبيط الخلايا صانعات الليف، كما انها تثبط صناعة وتركيب اللحمة خارج الخلية البروتينية (الكولاجين - الفيبرونكتين - البروتيوغليكان)، وهي تلعب دور معدل مناعي بحيث تؤثر على اللفاويات وتثبط تشكل الجذور الأوكسجينية الحرة وعملية البلعمة الذاتي تقوم بها العدلات، كما أن تجمع الصفائح ونزح تحبب الخلايا البدينة يتراجع أيضاً، لذلك نلاحظ تراجع الاعراض والتظاهرات الالتهابية. الأملوديين له تأثير أشد في توسيع الأوعية الدموية، وهذا يفسر تأثيره الواضح في تخفيف التورم بشكل أسرع من نظيره.

الاستنتاج: كلا الدوائين له نتائج هامة وملحوظة في علاج الشَّرث، ويمكن الاعتماد عليه كدواء ناجع وآمن، دون وجود تأثيرات جانبية تذكر، وذلك ضمن الجرعات المذكورة وضمن فترة الدراسة، مع وجود نتائج أسرع و أوضح بالنسبة للأملوديين.

كلمات مفتاحية: الشَّرث - الديلتيازم - الأملوديين.

---

## Comparative Study between The Efficacy of Diltiazem and Amlodipine in the Treatment of Chilblains.

Asia Safouh Sawwan\*

Manal Salah Aldin Mouhamad\*\*

### Abstract:

**Background& Objective:** Chilblains (pernio) is a local inflammatory lesion that is caused by constant exposure to cold at non freezing temperatures, in the form of violet or erythematous, itchy and \ or painful lesions, and may be primary or secondary, and the distribution of the disease varies according to the prevailing climate. Up to 10% in temperate areas where winter is cold and humid. Often, the lesions develop in a single or multiple acute manner, and a difference in location between one person and another may follow the genetics factor. For lesions , which occurs in the extrimities, they are associated with a sense of burn, itching, numbness or tingling. pernio is an unpleasant disease for the patient and affects the quality of his life, and the improvement on topical treatment is usually slow and fast-reversing, so other available therapeutic alternatives with limited cost and few side effects have been sought for the treatment of pernio.

Calcium channel blockers are usually prescribed for patients with high arterial pressure. There is a need to determine the effective and safe dose of this drug group, in addition to the need to measure the differentiation between them, and to know the properties of each of its effect and effectiveness.

**Materials & Methods:** A randomized, prospective, open labeled, controlled comparison, clinical trial of 40 patients divided into two groups was conducted. Two patients were withdrawn. The first group consisted of 19 patients taking diltiazem\_60 mg. 3 times daily, and the second group of 19 patients took 5 mg. twice a day. The patients were followed up and monitored for a period of one month at the rate of visits every two weeks and a final observation after one month of discontinuation.

The clinical events were assessed from distribution, erythema, swelling and lesions prior to ulcers, open ulcers, blisters and acrocyanosis, and evaluation of the symptoms of itching, sense of burning, numbness or tingling and follow-up of these variables during the treatment period and beyond.

**Results:** We observed that both the diltiazem\_ and amlodipine alleles reduced the distribution of the lesions, especially in the ventral side, and improved swelling, lesions prior to the ulcer and acrocyanosis, since the mid-treatment period, but the results showed that amlodipine was faster than diltiazem\_in terms of erythema relief and pain. For open ulcer, only one month of treatment can not be cured for both.

\* Graduate Student: Asia Safouh Sawwan – Damascus University – Faculty of Medicine – Dermatology Department. [asia.sawwan@damascusuniversity.edu.sy](mailto:asia.sawwan@damascusuniversity.edu.sy)

\*\* Supervisor: PhD. Manal Salah Aldin Mouhamad – Damascus University – Faculty of Medicine – Dermatology Department. [manal.mouhamad@damascusuniversity.edu.sy](mailto:manal.mouhamad@damascusuniversity.edu.sy)

It was also noticed that the decline of all erythema, pain, itching, numbness or tingling and their distribution on the dorsal and ventral side of fingers and toes and for the two dues despite the cessation of treatment for a month, which indicates that the benefit of Calcium channel blockers lasts even after stopping, and there is no difference between the two drugs in terms of protection from relapse and side effects.

**Discussion:** Calcium channel blockers play an important role in inhibiting the growth and proliferation of smooth muscle in vessel walls and in inhibiting fibroblasts. It also inhibits the formation and synthesis of extracellular protein (collagen-fibronectin-proteoglycan). It plays the role of an immune modifier that affects lymphocytes and inhibits the formation of oxygen radicals and the process of phagocytosis carried out by neutrophils, and the accumulation of platelets and degranulation of mast cells also decline, so we note the decline of symptoms and inflammatory events. Amlodipine has a more severe effect on the expansion of blood vessels,

which explains its apparent effect in relieving swelling faster than its counterpart

**Conclusion:** Both drugs have significant and important results in the treatment of pernio, and can be relied upon as effective and safe medicine, with little side effects, within the prescribed doses and within the study period, with faster and clearer results for Amlodipine.

**Key words:** Chilblains – Diltiazem – Amlodipine.

---

**المقدمة:**

**الشَّرْت:** هو آفة التهابية موضعية مسببة بالتعرض المستمر للبرد بدرجة حرارة لاتصل إلى درجة التجمد، بشكل آفات انتهائية حمامية إلى بنفسجية حاكّة وا أو مؤلمة، وقد يكون الشَّرْت بدئي أو ثانوي، وهو يشيع في الأعمار الفتية والنساء متوسطات العمر والأطفال.<sup>1-2</sup>

الآفات الشَّرْتية الجلدية تتظاهر بعد 12-24 ساعة من التعرض للبرد كبقع، حطاطات، عقيدات أو لويحات حمراء إلى بنفسجية، والتي قد تشكل حويصلات أو تنقرح.<sup>2</sup> غالباً ما تتطور الآفات بشكل حاد مفرد أو عديد، وبالتسبة لآفات الشَّرْت التي تحدث في مناطق النهايات، تكون مرتبطة بحس حرقة أو حكة.<sup>2</sup>

السبب المباشر للشَّرْت هو التعرض للبرد المعتدل الذي لا يصل للتجمد إضافة للرطوبة.<sup>3</sup>

إنَّ الشَّرْت ناجم عن استجابة وعائية غير طبيعية للتعرض للبرد حيث يحدث تقبض وعائي، وغالباً ما يشخص بالاعتماد على الموجودات السريرية، وقد يُستعان بالخرزة لاستبعاد بعض العمليات الالتهابية في الحالات المزمنة الصعبة، عادةً ما تكون الخرزة بالمخرم (punch biopsy) كافية. هناك نخر necrosis وسُفاج spongiosis متنوع الشدة في البشرة، كما يوجد وذمة كثيفة Intense edema ضمن الأدمة الحليمية، كما يشاهد رشاحة لمفاوية حول وعائية سطحية وعميقة، وهو ما يُوصف بـ (fluffy (( edema لجر الأوعية، كما قد يتواجد التهاب أوعية لمفاوي Lymphocytic Vasculitis.<sup>4-5</sup>

العلاج: عرضي في البدء مع تدفئة، ثم يمكن البدء ب: الستيروئيدات الموضعية أو الجهازية، الموسعات الوعائية، البنوكسيفيلين (oral pentoxifylline)، كالسيوم وريدي متبوع بحقن عضلي للفيتامين K، التشعيع بأشعة B فوق بنفسجية، النيكوتيناميد الفموي (Oral nicotinamide).<sup>6-12</sup>

**حاصرات الكلس:** تعمل حاصرات قنوات الكلس عن طريق

توسيع الأوعية الدموية في الجسم لخفض ضغط الدم، وتحسين إمداد القلب بالدم والأكسجين، وتقليل الجهد الواقع على القلب ليقوم بضخ الدم بجهد أقل.<sup>13</sup> تُؤثّر حاصرات الكلس في القلب والأوعية الدموية؛ وهي تبطئ حركة الكالسيوم من خلال الخلايا العضلية التي تُوجد في جدران الأوعية الدموية، وبذلك تؤدي إلى اثنتين من النتائج: أولاً، تقلل من سرعة القلب؛ ونتيجة لذلك، يستخدم القلب طاقة أقل، وتُخفّ الأُمّ الدبحة الصدرية. ثانياً، يكون للدواء تأثير في توسيع الأوعية الدموية، ممّا يقلل من ضغط الدم.<sup>13</sup>

كما تبين أنّ حاصرات الكلس تلعب دوراً في تثبيط الخلايا صانعات النيف،<sup>14-15</sup> ودوراً هاماً في تثبيط نمو وتكاثر العضلات الملس في جدران الأوعية،<sup>16</sup> كما أنّها تثبّط صناعة وتركيب اللحمة خارج الخلية البروتينية ( الكولاجين - الفيبرونكتين - البروتيوغليكان)،<sup>17-21</sup>

وهي تلعب دور معدل مناعي بحيث تؤثر على اللمفاويات وتنبط تشكل الجذور الأكسجينية الحرة وعمليات البلعمة التي تقوم بها العدلات،<sup>22-23</sup> كما أنّ تجمع الصفيحات<sup>24</sup> ونزع تحبب الخلايا البدينة يتراجع أيضاً.

و تقسم حاصرات الكلس إلى ثلاث مجموعات<sup>13</sup>:

1. البيريدين ثنائي الهيدروجين، وتشمل النيفيديين Nifedipine، الأملوديبين Amlodipine والفيلوديبين Felodipine.
2. البيريدين غير ثنائي الهيدروجين، وتشمل ديلتيازيم Diltiazem، فيراباميل Verapamil.
3. هناك نوع ثالث لا يمكن إعتباره من حاصرات الكالسيوم وإنما يعتبر مضاد للهستامين مع نشاط لغلق قنوات الكالسيوم وهناك دواء واحد من هذا الصنف وإسمه فلونارزين.

- يتمّ كل من (verapamil, diltiazem, and nicardipine) بخواص تخديرية للألم تجعلهم قادرين على تسكين الألم العصبي التالي للحلأ النطاقي في حال تطبيقهم لوحدهم أو بالتشارك مع الليدوكائين الموضعي، ربّما تفسّر هذه الآلية بأن هذه الأصناف الدوائية مسؤولة عن تحرير الكاتيولامينات والنواقل العصبية.<sup>25</sup>
- يشترك الأملوديبين مع الديلتيازيم في آلية تثبيط تكاثر العضلات الملس في جدران الأوعية وتثبيط البلعمة وتجمّع الصفائح، لكنّه يتميّز عنه بإمكانية تثبيط المناعة من النمط الرابع (نمط فرط التحسّس أو المناعة المتأخّرة)، ربّما لدوره في تقليل تدفّق البوتاسيوم.<sup>26</sup>
- **الطّرق والمواد المستخدمة في البحث:**
- هدف البحث: مقارنة بين فعالية الديلتيازيم وفعالية الأملوديبين في علاج الشَّرث.
- مكان الدّراسة: قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطبّ - جامعة دمشق.
- مدّة الدّراسة: تمتد هذه الدّراسة على مدى عام (من بداية عام 2016 وحتى بداية عام 2017).
- تصميم الدّراسة: الدّراسة ستكون دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمّاة مضبوطة بمقارنة.
- Randomized prospective open labeled controlled comparison clinical trial.
- حجم العيّنة : المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحقّقون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدّراسة (على ألا يقلّ عددهم عن 36 مريض ) وذلك حسب معادلة رينشارد جيجر .
- طريقة الدّراسة :دراسة سريرية عشوائية على المرضى الذين يحقّقون المعايير التالية:
- مريض شَرث متوسط إلى شديد (حسب Visual Analogue Scale (VAS)\*)
- مرضى أعمارهم بين 6 سنوات و 65 سنة.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة.
- تمّ استبعاد:مرضى الاحتشاء القلبي أو التسرع القلبي البطيني، Wolff-Parkinson-white syndrome / lown-ganong-levine syndrome، فرط الحساسية على الديلتيازيم، قصور قلب احتقاني، حصار أذيني بطيني، استخدام متزامن مع beta-blockers أو digitalis، قصور كبدي/كلوي، قصة هبوط ضغط عرضي، الحمل والإرضاع، رفض المريض.
- تم في الزيارة الأولى إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، حيث تمّ إجراء التّحاليل التّالية:
- GPT(Alanine Transaminase)(ALT)
- GOT(Aspartate Transaminase) (AST)
- كرياتينين (Creatinine)
- (Plasma Urea) يوريا الدم.
- قياس الضّغط الشّراني .
- تمّ إعلام المريض بطريقة استخدام العلاج وأخذ الموافقة المستنيرة منه.
- بلغ عدد عيّنة المرضى 40 مريض، تمّ توزيعهم عشوائياً في مجموعتين، انسحب مريض من كل مجموعة فبلغ عدد المرضى:
- المجموعة الأولى 19 مريض وضعت على ديلتيازيم 60ملغ 3مرات يومياً لمدة 4 أسابيع .
- المجموعة الثانية 19 مريض وضعت على 5 ملغ أملوديبين مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع .

\* هو عبارة عن مشعر قياس يستخدم للمتغيّرات التي تكون صعبة القياس بالشكل المباشر، وهو يعتمد على تقييم المريض مثلاً بالنسبة للألم الخفيف - متوسط - شديد ١ و إعطائها قيم رقمية ترتيبية.

تم وضع هذه الجرعات كميةً وتواتراً بالأخذ بعين الاعتبار استخدام طرائق الإحصاء الوصفي من جداول عشوائيه نصف عمر كل دواء، والفترة الزمنية اللازمة للوصول لذروة وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات التركيز البلاسمي، وباستخدام أقل جرعة ممكنة، فعالة والانحرافات المعيارية واختبارات كاي مربع-Mann ومتوافرة من الدواء والتي تؤدي الفعل الموسع الوعائي دون Parried Sample، Whitney، للوصول إلى الاستنتاجات التآثيرات الجانبية. تم بعد الانتهاء من جمع المعطيات المطلوبة.

## النتائج:

### وصف عينة الدراسة:

الجدول (1): توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

النسبة %	العدد		
23.7	9	ذكر	
76.3	29	أنثى	
100.0	38	Total	
42.1	16	طالب مدرسة	
44.7	17	أعزب	مرحلة بعد الدراسة
13.2	5	متزوج	
100.0	38	Total	

توزعت عينة الدراسة من المرضى حسب الجنس إلى الاجتماعي نجد أن 44.7 % من أفراد عينة الدراسة 76.3 % إناث و 23.7 % ذكور، وهذا يتوافق مع ما ذكر المرضى هم من فئة العازبين و 42.1 % طلاب و 13.2 % متزوجين. سابقاً من شيوخ الشرث بين الإناث، أمّا من حيث الوضع

الجدول(2): توزع عينة الدراسة حسب متوسط العمر والوزن والطول ومشعر كتلة الجسم:

Standard Deviation	Mean	
7	21	age
12.36	55.84	الوزن بالكغ.
9.43	160.14	الطول بالس.م.
3.88	21.67	BMI

دراسة مقارنة بين فعالية الديلتيازم والأملوديبين في علاج الشَرْت.

التوصيف السريري:

- عند أول زيارة تبعاً للدواء الموصوف:

الجدول (3): توزيع الوصف السريري للمرضى أفراد عينة الدراسة عند أول زيارة للمشفى تبعاً للدواء:

أملوديبين		ديلتيازم			
Column N %	Count	Column N %	Count		
42.1%	8	52.6%	10	لا يوجد	أصابع اليدين
57.9%	11	47.4%	9	يوجد	
36.8%	7	26.3%	5	لا يوجد	أصابع القدمين
63.2%	12	73.7%	14	يوجد	
0.0%	0	0.0%	0	لا يوجد	الوجه الظهري
100.0%	19	100.0%	19	يوجد	
26.3%	5	15.8%	3	لا يوجد	الوجه البطني
73.7%	14	84.2%	16	يوجد	
100.0%	19	100.0%	19	لا يوجد	الأنف
0.0%	0	0.0%	0	يوجد	
100.0%	19	100.0%	19	لا يوجد	الأذن
0.0%	0	0.0%	0	يوجد	
0.0%	0	0.0%	0	لا يوجد	التظاهرات: حمامي
100.0%	19	100.0%	19	يوجد	
0.0%	0	0.0%	0	لا يوجد	تورم
100.0%	19	100.0%	19	يوجد	
78.9%	15	84.2%	16	لا يوجد	فقاعات
21.1%	4	15.8%	3	يوجد	
42.1%	8	15.8%	3	لا يوجد	آفات قبل قرحية (نقص تروية موضع)
57.9%	11	84.2%	16	يوجد	
94.7%	18	89.5%	17	لا يوجد	قرحات مفتوحة
5.3%	1	10.5%	2	يوجد	
31.6%	6	21.1%	4	لا يوجد	زرقة نهايات
68.4%	13	78.9%	15	يوجد	

الجدول (4): توزع الأعراض لدى أفراد عينة الدراسة عند أول زيارة للمشفى حسب نوع الدواء:

أملودينين		ديلتيازم			
Column N %	Count	Column N %	Count		
0.0%	0	0.0%	0	لا يوجد	وجود ألم :
15.8%	3	10.5%	2	خفيف	
26.3%	5	21.1%	4	متوسط	
57.9%	11	68.4%	13	شديد	
0.0%	0	0.0%	0	لا يوجد	وجود حكة
10.5%	2	5.3%	1	خفيف	
21.1%	4	10.5%	2	متوسط	
68.4%	13	84.2%	16	شديد	
5.3%	1	0.0%	0	لا يوجد	وجود حس حرق
68.4%	13	57.9%	11	خفيف	
15.8%	3	21.1%	4	متوسط	
10.5%	2	21.1%	4	شديد	
5.3%	1	0.0%	0	لا يوجد	حس خدر ونمل
52.6%	10	26.3%	5	خفيف	
31.6%	6	52.6%	10	متوسط	
10.5%	2	21.1%	4	شديد	

المقارنات بين الوضع اول زيارة وبعد أسبوعين من إعطاء الدواء (لبيان فاعلية الدواء):

تم اجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى في بداية دخولهم للمشفى الزيارة الأولى و بعد أسبوعين من اعطائهم الدواء وكانت النتائج التالية:

الجدول (5): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التظاهرات بين أول زيارة و بعد أسبوعين من إعطاء الدواء

زرقة	قرحات	آفات قبل	فقاعات	تورم	الحمامى	توزع الآفة: الوجه	توزع الآفة	
نهايات	مفتوحة	قرحجية				البطني	:الوجه الظهري	
-3.051 <sup>b</sup>	-1.000 <sup>b</sup>	-3.317 <sup>b</sup>	-2.236 <sup>b</sup>	-3.162 <sup>b</sup>	-2.000 <sup>b</sup>	-2.646 <sup>b</sup>	-1.000 <sup>b</sup>	Z

الجدول (6): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين اول زيارة و بعد أسبوعين من إعطاء الدواء :

وجود ألم :	وجود حكة	وجود حس حرق	حس خدر ونمل :	
-4.005 <sup>b</sup>	-4.110 <sup>b</sup>	-4.117 <sup>b</sup>	-4.355 <sup>b</sup>	Z
0.000	0.000	0.000	0.000	Asymp. Sig. (2-tailed)

دراسة مقارنة بين فعالية ديلتيازم والأملوديين في علاج الشرث.

الجدول (7): توزع الوصف السريري للمرضى و الأعراض لأفراد عينة الدراسة بعد أسبوعين من العلاج حسب نوع الدواء:

أملوديين		ديلتيازم			
بعد أسبوعين	أول زيارة	بعد أسبوعين	أول زيارة		
8.3%	0.0%	0.0%	0.0%	لا يوجد	توزع الآفة: الوجه الظهري
91.7%	100.0%	100.0%	100.0%	يوجد	
41.7%	26.3%	42.9%	15.8%	لا يوجد	توزع الآفة: الوجه البطني
58.3%	73.7%	57.1%	84.2%	يوجد	
30.8%	0.0%	0.0%	0.0%	لا يوجد	التظاهرات: حمامى
69.2%	100.0%	100.0%	100.0%	يوجد	
23.1%	0.0%	50.0%	0.0%	لا يوجد	تورم
76.9%	100.0%	50.0%	100.0%	يوجد	
92.3%	78.9%	100.0%	84.2%	لا يوجد	فقاعات
7.7%	21.1%	0.0%	15.8%	يوجد	
84.6%	42.1%	57.1%	15.8%	لا يوجد	أفات قبل قرحية
15.4%	57.9%	42.9%	84.2%	يوجد	
100.0%	94.7%	92.9%	89.5%	لا يوجد	قرحات مفتوحة
0.0%	5.3%	7.1%	10.5%	يوجد	
76.9%	31.6%	57.1%	21.1%	لا يوجد	زرقة نهايات
23.1%	68.4%	42.9%	78.9%	يوجد	
بعد أسبوعين	أول زيارة	بعد أسبوعين	أول زيارة		
30.8%	0.0%	21.4%	0.0%	لا يوجد	وجود ألم
53.8%	15.8%	21.4%	10.5%	خفيف	
15.4%	26.3%	28.6%	21.1%	متوسط	
0.0%	57.9%	28.6%	68.4%	شديد	
15.4%	0.0%	21.4%	0.0%	لا يوجد	وجود حكة
76.9%	10.5%	21.4%	5.3%	خفيف	
0.0%	21.1%	28.6%	10.5%	متوسط	
7.7%	68.4%	28.6%	84.2%	شديد	
53.8%	5.3%	57.1%	0.0%	لا يوجد	وجود حس حرق
46.2%	68.4%	42.9%	57.9%	خفيف	
0.0%	15.8%	0.0%	21.1%	متوسط	
0.0%	10.5%	0.0%	21.1%	شديد	
46.2%	5.3%	50.0%	0.0%	لا يوجد	حس خدر ونمل
53.8%	52.6%	50.0%	26.3%	خفيف	
0.0%	31.6%	0.0%	52.6%	متوسط	
0.0%	10.5%	0.0%	21.1%	شديد	

لدراسة الفوارق بين العينتين المدروستين بين أول زيارة وبعد أسبوعين من العلاج :

مقارنة بعد أسبوعين من العلاج :

تم اجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء ديلتيازم والمرضى الذين تناولوا دواء أملوديين وكانت النتائج التالية:

الجدول (8): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق لنتيجة التظاهرات تبعا للدواء للعينتين:

زرقة نهايات	قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحية	فقاعات	تورم	التظاهرات: حمامى	الوجه البطني	الوجه الظهري	
73.000	84.500	66.000	84.000	66.500	63.000	83.000	77.000	Mann-Whitney U
-1.069	-0.964	-1.533	-1.038	-1.420	-2.207	-0.060	-1.080	Z
0.285	0.335	0.125	0.299	0.155	0.027	0.952	0.280	Asymp. Sig.

الجدول (9): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض تبعا للدواء للعينتين:

حس خدر ونمل :	وجود حس حرق	وجود حكة	وجود ألم :	
87.500	88.000	60.000	53.500	Mann-Whitney U
-0.196	-0.169	-1.609	-1.898	Z
0.845	0.866	0.108	0.04	Asymp. Sig.

نلاحظ أنّ كلا الدّوائين الدّيلتيازم و الأملوديبين قام بتخفيف توزّع الشّرث وتحسين التّورم والحمامى والآفات قبل القرحة وزرقة النّهايات، لكنّ الملاحظ حسب النتائج أنّ الأملوديبين أسرع من الدّيلتيازم من ناحية تخفيف الحمامى. كما كلا الدّوائين فعّال في تحسين الاعراض و التّظاهرات لدى المرضى، وهما متشابهان من حيث تخفيف الحكّة وحسّ الحرق وحسّ الخدر والنّمل، لكنّ الأملوديبين له نتائج أسرع في تخفيف الألم.

المقارنات بين الحالة بعد أسبوعين من إعطاء الدواء وبعد شهر (لبيان استمرار الفعاليّة والحاجة لاستمرار العلاج): تم اجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى بعد أسبوعين من اعطائهم الدواء وبعد شهر وكانت النتائج التالية:

الجدول (10): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التّظاهرات بين أسبوعين من إعطاء الدواء وشهر:

زرقة نهايات	قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحية	فقاعات	تورم	التظاهرات: حمامى	الوجه الظهري	الوجه الظهري	
-2.121 <sup>b</sup>	-1.000 <sup>b</sup>	-2.449 <sup>b</sup>	.000 <sup>d</sup>	-2.714 <sup>b</sup>	-1.342 <sup>b</sup>	-2.111 <sup>c</sup>	-1.732 <sup>b</sup>	Z
0.034	0.317	0.014	0.01	0.007	0.180	0.035	0.083	.Asymp. Sig

الجدول (11): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين أسبوعين من إعطاء الدواء وشهر:

وجود ألم	وجود حكّة	وجود حسّ حرق:	حسّ خدر ونمل :	
-3.704 <sup>b</sup>	-3.871 <sup>b</sup>	-2.646 <sup>b</sup>	-2.333 <sup>b</sup>	Z
0.000	0.000	0.008	0.020	Asymp. Sig. (2-tailed)

دراسة مقارنة بين فعالية الديلتيازيم والأملوديبين في علاج الشرث.

الجدول(12): توزع التظاهرات السريرية والأعراض لدى أفراد عينة الدراسة بعد شهر من العلاج حسب نوع الدواء:

أملوديبين		ديلتيازيم			
بعد شهر	بعد أسبوعين	بعد شهر	بعد أسبوعين		
27.3%	8.3%	7.1%	0.0%	لا يوجد	توزع الآفة: الوجه الظهري
72.7%	91.7%	92.9%	100.0%	يوجد	
81.8%	41.7%	64.3%	42.9%	لا يوجد	توزع الآفة: الوجه البطني
18.2%	58.3%	35.7%	57.1%	يوجد	
36.4%	30.8%	14.3%	0.0%	لا يوجد	التظاهرات: حمامى
63.6%	69.2%	85.7%	100.0%	يوجد	
91.7%	23.1%	57.1%	50.0%	لا يوجد	تورم
8.3%	76.9%	42.9%	50.0%	يوجد	
91.7%	92.3%	100.0%	100.0%	لا يوجد	قشاعات
8.3%	7.7%	0.0%	0.0%	يوجد	
91.7%	84.6%	92.9%	57.1%	لا يوجد	آفات قبل فرجية
8.3%	15.4%	7.1%	42.9%	يوجد	
100.0%	100.0%	100.0%	92.9%	لا يوجد	فروحات مفتوحة
0.0%	0.0%	0.0%	7.1%	يوجد	
91.7%	76.9%	92.9%	57.1%	لا يوجد	زرقة نهايات
8.3%	23.1%	7.1%	42.9%	يوجد	
بعد شهر	بعد أسبوعين	بعد شهر	بعد أسبوعين		
83.3%	30.8%	57.1%	21.4%	لا يوجد	وجود ألم
8.3%	53.8%	14.3%	21.4%	خفيف	
8.3%	15.4%	28.6%	28.6%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	28.6%	شديد	
83.3%	15.4%	57.1%	21.4%	لا يوجد	وجود حكة
16.7%	76.9%	7.1%	21.4%	خفيف	
0.0%	0.0%	28.6%	28.6%	متوسط	
0.0%	7.7%	7.1%	28.6%	شديد	
100.0%	53.8%	71.4%	57.1%	لا يوجد	وجود حس حرق:
0.0%	46.2%	28.6%	42.9%	خفيف	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	شديد	
91.7%	46.2%	71.4%	50.0%	لا يوجد	حس خدر ونمل:
0.0%	53.8%	28.6%	50.0%	خفيف	
8.3%	0.0%	0.0%	0.0%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	شديد	

## مقارنة بعد شهر من إيقاف العلاج:

تم إجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء ديلتيازم والمرضى الذين تناولوا دواء أملوديبين بعد شهر من إعطاء الدواء وكانت النتائج التالية:

الجدول (13): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التظاهرات تبعا للدواء للعينتين بعد شهر من العلاج:

زرقة نهايات	قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحية	فقاعات	تورم	حمامى	الوجه البطني	الوجه الظهري	
83.000	84.000	83.000	71.500	55.000	60.000	63.500	61.500	Mann-Whitney U
-0.111	0.000	-0.111	-1.041	-1.940	-1.257	-0.950	-1.335	Z
0.911	1.000	0.911	0.298	0.041	0.209	0.342	0.182	Asymp. Sig.

الجدول (14): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض تبعا للدواء للعينتين بعد شهر من العلاج:

حس خدر ونمل :	وجود حس حرق:	وجود حكة	وجود ألم	
69.000	60.000	57.000	61.000	Mann-Whitney U
-1.125	-1.974	-1.704	-1.456	Z
0.260	0.058	0.088	0.146	Asymp. Sig. (2-tailed)

## المقارنات بين الحالة بعد شهر من العلاج وبعد شهر من إيقاف الدواء:

تم إجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى بين الشهر الأول وبعد شهر من توقف المعالجة وكانت النتائج التالية:

الجدول (15): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التظاهرات بين أول شهر من إعطاء الدواء وشهر التوقف:

زرقة نهايات	قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحية	فقاعات	تورم	حمامى	الوجه البطني	الوجه الظهري	
.000 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>	.000 <sup>c</sup>	-1.633 <sup>b</sup>	-2.236 <sup>b</sup>	-2.000 <sup>b</sup>	-2.449 <sup>b</sup>	Z
1.000	1.000	1.000	1.000	0.102	0.025	0.046	0.014	Asymp. Sig.

الجدول (16): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين أول شهر من إعطاء الدواء وشهر التوقف:

حس خدر ونمل	وجود حس حرق:	وجود حكة:	وجود ألم :	
-2.121 <sup>b</sup>	-1.342 <sup>b</sup>	-2.271 <sup>b</sup>	-2.646 <sup>b</sup>	Z
0.034	0.180	0.023	0.008	Asymp. Sig.

دراسة مقارنة بين فعالية الديلتيازم والأملوديبين في علاج الشرث.

مقارنة بعد شهر من إيقاف الدواء بالنسبة لكل من العيّنتين المدروستين :

الجدول (17): توزيع الوصف السريري للمرضى أفراد عينة الدراسة بعد شهر من إيقاف الدواء حسب نوع الدواء:

أملوديبين		ديلتيازم			
بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج		
50.0%	27.3%	30.8%	7.1%	لا يوجد	توزيع الآفة: الوجه الظهري
50.0%	72.7%	69.2%	92.9%	يوجد	
91.7%	81.8%	84.6%	64.3%	لا يوجد	الوجه البطني
8.3%	18.2%	15.4%	35.7%	يوجد	
66.7%	36.4%	30.8%	14.3%	لا يوجد	التظاهرات: حماسي
33.3%	63.6%	69.2%	85.7%	يوجد	
83.3%	91.7%	100.0%	87.1%	لا يوجد	تورم
16.7%	8.3%	0.0%	42.9%	يوجد	
91.7%	91.7%	100.0%	100.0%	لا يوجد	فقاعات
8.3%	8.3%	0.0%	0.0%	يوجد	
91.7%	91.7%	100.0%	92.9%	لا يوجد	آفات قبل قرحية
8.3%	8.3%	0.0%	7.1%	يوجد	
100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	لا يوجد	قرحات مفتوحة
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	يوجد	
83.3%	91.7%	100.0%	92.9%	لا يوجد	زرقة نهايات
16.7%	8.3%	0.0%	7.1%	يوجد	
بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج		
91.7%	83.3%	69.2%	57.1%	لا يوجد	وجود ألم
8.3%	8.3%	30.8%	14.3%	خفيف	
0.0%	8.3%	0.0%	28.6%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	شديد	
91.7%	83.3%	100.0%	57.1%	لا يوجد	وجود حكة
8.3%	16.7%	0.0%	7.1%	خفيف	
0.0%	0.0%	0.0%	28.6%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	7.1%	شديد	
91.7%	100.0%	100.0%	71.4%	لا يوجد	وجود حس خرق
8.3%	0.0%	0.0%	28.6%	خفيف	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	شديد	
100.0%	91.7%	100.0%	71.4%	لا يوجد	حس خدش ونمل
0.0%	0.0%	0.0%	28.6%	خفيف	
0.0%	8.3%	0.0%	0.0%	متوسط	
0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	شديد	

تم اجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء ديلتيازم والمرضى الذين تناولوا دواء أملوديبين بعد شهر من إيقاف الدواء وكانت النتائج التالية:

الجدول (18): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التظاهرات تبعا للدواء للعينتين بعد شهر من إيقاف الدواء:

زرقة نهايات	قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحية	فقاعات	تورم	حماسي	الوجه البطني	الوجه الظهري	
65.000	78.000	71.500	71.500	65.000	50.000	72.500	63.000	Mann-Whitney U
-1.504	0.000	-1.041	-1.041	-1.504	-1.759	-0.531	-0.961	Z
0.133	1.000	0.298	0.298	0.133	0.079	0.595	0.337	Asymp. Sig.

الجدول (19): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض تبعا للدواء للعينتين بعد شهر من إيقاف المعالجة:

حس خدر ونمل	وجود حس حرق	وجود حكة	وجود ألم	
78.000	71.500	71.500	60.500	Mann-Whitney U
0.000	-1.041	-1.041	-1.373	Z
1.000	0.298	0.298	0.170	Asymp. Sig. (2-tailed)

## مقارنة التأثيرات الجانبية للدوائين:

بعد اسبوعين:

الجدول(20): لتوضيح التأثيرات الجانبية للدوائين بعد اسبوعين من العلاج :

الدواء الموصوف		التأثيرات الجانبية
ديلتيازم	أملوديبين	
15	14	لا يوجد
0	3	صداع
1	0	وذمة
0	1	نوب هبوط ضغط شرياني
1	0	خفقان
1	0	نقص القدرة على التركيز
1	0	امسك
0	1	تطاول زمن النزف

بعد شهر:

الجدول(21): لتوضيح التأثيرات الجانبية للدوائين بعد شهر من العلاج :

الدواء الموصوف		التأثيرات الجانبية
ديلتيازم	أملوديبين	
16	16	لا يوجد
0	1	نوب هبوط ضغط شرياني
0	1	خفقان
1	0	نقص القدرة على التركيز
1	0	امسك
1	0	قلة غزارة دم الطمث
0	1	زيادة الشهية

دراسة مقارنة بين فعالية الديلتيازم والأملوديبين في علاج الشرث.

لدى إيجاد قيمة المعامل الاحصائي Chi-Square تبين أنها 6.08 والدلالة المعنوية الإحصائية P= value=Sig=.414 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه لا يوجد فروق (اختلافات) ذات دلالة معنوية بين التأثيرات الجانبية بعد شهر من العلاج لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

#### مقارنة الرضى عن الدواء:

الجدول (22) لتوضيح رضى المرضى عن العلاج بالنسبة للدوائين:

ديلتيازم	أملوديبين	رضى المريض عن المعالجة
Column N %	Column N %	
0.0%	0.0%	سيء
7.1%	23.1%	متوسط
42.9%	7.7%	جيد
50.0%	69.2%	ممتاز
100.0%	100.0%	Total

الجدول (23): الدالات الإحصائية لاختبار الفروق بين الرضا ونوع الدواء:

Asymp. Sig. (2-tailed)	Z	Mann-Whitney U	Sum of Ranks	Mean Rank	الدواء الموصوف	
0.619	-0.497	82.000	187.00	13.36	ديلتيازم	رضى المريض
			191.00	14.69	أملوديبين	

يبين الجدول أن قيمة دالة الاختبار Mann-Whitney=28 والدلالة المعنوية Sig=0.619 أكبر من القياسية إذا لا يوجد فروق في تقييم رضا المريض عن الدواءين .

**مناقشة النتائج :**

تراجع كل من الحمى والألم والحكة والخدر والتَّمَل وتوزعهم على الوجه الظهري والبطني بالنسبة للدوائين رغم إيقاف العلاج لمدة شهر، مما يدل على أن فائدة حاصرات الكلس تدوم حتى بعد إيقافها بمدة، ولا يوجد مثل هذا الأثر بالنسبة للفقاعات والقرحات والزرقة والتورم بمعنى أن وجود مثل هذه الأعراض يستدعي الاستمرار بالعلاج.

نلاحظ من الجداول السابقة أن كلا الدوائين كان له نفس الأثر في الحماية من التمسك من ناحية التظاهرات والأعراض السريرية ولا تفاضل بينهما.

المريض بحاجة لعلاج شهر على الأقل للحصول على راحة تامة من ناحية التظاهرات والأعراض السريرية بالنسبة لأي من الدوائين.

تسكين الألم في الشرت يعتمد على تراجع الحادثة الانتهابية وليس على تخدير الألم، وهذا ما لاحظناه من تفوق الاملوديين على الديلتيازم رغم الخصائص التخديرية للأخير، مما يقلل من دور المسكنات في علاج الألم المصاحب للشرت.

لا فرق بين الدوائين من ناحية التأثيرات الجانبية، لكن الاملوديين أكثر إحداثاً لهبوط الضغط الشرياني والصداع لكن يبقى هذا الفرق ليس ذو دلالة إحصائية، ولوحظ أن هذا الصداع يتراجع مع استمرار العلاج.

يفضل الاملوديين حين سيطرة الحمى والتورم و الألم، ويفضل الديلتيازم حين سيطرة زرقة النهايات والآفات قبل القرحية، والحاجة لفترة علاج أقصر.

تم إجراء دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معمة للمقارنة بين دوائين من مجموعة حاصرات الكلس على 40 مريض تم تقسيمهم بين مجموعتين، انسحب منهم مريضين، فكانت المجموعتين كالتالي: مجموعة أولى 19 مريض تناولوا الديلتيازم 60 مغ. 3 مرات يومياً، والمجموعة الثانية 19 مريض تناولوا املوديين 5مغ. مرتين يومياً، وتم متابعة المرضى ومراقبتهم طيلة فترة العلاج البالغ شهر بمعدل زيارة كل أسبوعين ومراقبة أخيرة بعد شهر من إيقاف العلاج.

تم تقييم التظاهرات السريرية من تورع وحمى وتورم وآفات قبل قرحية ومفتوحة وفقاعات وزرقة نهايات، وتقييم الأعراض من الم وحكة وحس حر ق وحس خدر ونمل ومتابعة هذه المتغيرات خلال فترة العلاج وما بعد وفق المذكور.

تم توصيف العينة وإثبات ان المجموعتين العلاجيتين قابلتين للمقارنة .

لاحظنا أن كلا الدوائين الديلتيازم و الاملوديين قام بتخفيف تورع الشرت لاسيما من الوجه البطني وتحسين التورم والحمى والآفات قبل القرحية وزرقة النهايات وذلك منذ فترة منتصف العلاج، لكن الملاحظ حسب النتائج أن الاملوديين أسرع من الديلتيازم من ناحية تخفيف الحمى والألم.

لاحظنا أنهما يتفقان في تخفيف الأعراض والتظاهرات كلها في نهاية العلاج، عدا أن الاملوديين تغلب على الديلتيازم في تخفيف شدة التورم في نهاية العلاج، واستمر الديلتيازم بخواصه ضد التورم حتى بعد إيقافه، مم يقترح أن الاملوديين أسرع لكن الديلتيازم ذو نتائج أكثر ديمومة.

بالنسبة للقرحات المفتوحة، فإن فترة شهر فقط من العلاج غير قابلة لشفائها وذلك بالنسبة للدوائين.

دراسة مقارنة بين فعالية ديلتيازيم والأملوديين في علاج الشُرث.

المقارنة مع الدراسات العالمية :

دراسة بعنوان :<sup>10</sup>

**Nifedipine in the treatment of chilblains**

والتي أجراها *Dowd, P. M.* وزملاؤه في لندن عام 1986

دراسة بعنوان :<sup>6</sup>

**Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: a clinical trial**

والتي أجراها *Patra AK*, 1, وزملاؤه عام 2003 في *Indian J Derma tol* و نشرها في *Agra, India* .  
Venereol Leprol

الدراسة الهندية	دراستنا	عدد أفراد العينة
36	38	عدد أفراد العينة
12 ديلتيازيم 24 نيفيديين	19 ديلتيازيم 19 أملوديين	الدواء الموصوف
ديلتيازيم 60 mg thrice daily : ديلتيازيم 10mg thrice daily : نيفيديين حتى بدء التحسن ثم 20 mg twice daily sustained release	60 mg thrice daily : ديلتيازيم 5mg twice daily : الأملوديين	الجرعة
ديلتيازيم: تحسن 2 مرضى خلال أسبوع، 7 مرضى خلال 3 أسابيع، 3 عدم تحسن .	ديلتيازيم: تحسن جميع النظاهرات و الأعراض خلال أسبوعين مع استمرار التحسن عدا القرحات المفتوحة	النتائج:
نيفيديين : تحسن 21 مريض بنسبة 80-90% خلال 14 يوم.	الأملوديين: تحسن جميع النظاهرات و الأعراض خلال أسبوعين مع استمرار التحسن عدا القرحات المفتوحة	النتائج:
حتى الشفاء	شهر	مدة العلاج
لا يوجد تأثيرات للديلتيازيم وشكى مريض واحد من دوار فور تناول النيفيديين وهبوط ضغط فاستبعد من الدراسة.	ديلتيازيم :امساك- خفقان-وذمة -قلة دم طمث-نقص قدرة على التركيز الملوديين: صداع-دوخة.	التأثيرات الجانبية:

الدراسة البريطانية	دراستنا	عدد أفراد العينة
15	38	عدد أفراد العينة
5 غفل 10 نيفيديين	19 ديلتيازيم 19 أملوديين	الدواء الموصوف
placebo thrice daily Nifedipine : 20 mg thrice daily	60 mg thrice daily : ديلتيازيم 5mg twice daily : الأملوديين	الجرعة
حكة وألم وتورم وتقرح تم قياسها (نفسها - أقل - أكثر) والمتابعة كل أسبوعين	حكة وألم وحس حرقه وخدر ونمل إضافة للتورع ودرجة الحمى والتورم والتقرح والفقاعات والزرقة ورضى المريض عن العلاج والمتابعة كل أسبوعين	معايير الدراسة :
النيفيديين أدى لزوال الآفات لدى 80% من المرضى خلال 10 أيام، بينما احتاجت 28 يوم لدى 20% مع استمرار ظهور آفات جديدة. ولم يحدث تحسن عند مرضى الغفل.	ديلتيازيم وأملوديين تحسن جميع المرضى في نهاية العلاج (من شديد إلى خفيف او معدوم) وذلك بالنسبة لكل المعايير .	النتائج:
6 weeks	شهر	مدة العلاج
توهج- دوار-صداع عند مرضى النيفيديين.	ديلتيازيم :امساك- خفقان-وذمة -قلة دم طمث-نقص قدرة على التركيز الملوديين: صداع-دوخة.	التأثيرات الجانبية:

• دراسة بعنوان: 26

**Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial**  
والتي أجراها H. Souwer وزملاؤه في 2016 في The Netherlands

الدراسة الهولندية	دراستنا	
37	38	عدد أفراد العينة
18 years	years21	متوسط عمر العينة
18 غفل 19 نيفديبين	19 ديلتيازم 19 أملوديبين	الدواء الموصوف
placebo thrice daily nifedipine (30 mg controlled release twice a day)	:60 mg thrice daily ديلتيازم :5mg twice daily الأملوديبين	الجرعة
6 weeks	شهر	مدة العلاج
حكة وألم وتورم وتقرح -درجة تأثير الحالة على الحياة الاجتماعية	حكة وألم وحس حرقة وخدر ونمل إضافة للتورع ودرجة الحماسى والتورم والتقرح والفقاعات والزرقة ورضى المريض عن العلاج	معايير الدراسة:
النيفديبين يماثل الدواء الغفل في تأثيره العلاجي، حيث كلاهما أدى لتحسن دون فارق احصائي.	ديلتيازم وأملوديبين تحسن جميع المرضى في نهاية العلاج (من شديد إلى خفيف او معدوم)	النتائج:
هبوط ضغط شرياني - وذمة محيطية- دوار-صداع عند مرضى النيفديبين.	ديلتيازم :امساك- خفقان-وذمة -قلة دم طمث-نقص قدرة على التركيز الملوديبين: صداع- دوخة.	التأثيرات الجانبية:

**التوصيات والاقتراحات :**

3. إجراء دراسات للمقارنة بين فعالية العلاج الموضعي سواء ستيروئيدات قشرية أو موسعات وعائية موضعية كالمينوكسيديل أو الكحول اليودي بالمقارنة مع العلاج الجهازى.
4. إجراء دراسات لتبيان سرعة التحسن في حال مشاركة العلاج الجهازى بالموضعي.
5. إجراء دراسات بفترات متابعة طويلة لتبيان فائدة العلاج بحاصرات الكلس في تقليل النكس في السنوات اللاحقة.

1. إجراء دراسات أوسع مع مدة علاج أطول لتبيان الحاجة القصوى من هذه المجموعة الدوائية، وأمان العلاج عند استمراره أكثر من شهر.
2. تدعيم نتائج الدراسة التحليلية بدراسات وعائية شعرية.

### References:

1. Shahi V, Wetter DA, Cappel JA, Davis MD, Spittell PC. Vasospasm Is a Consistent Finding in Pernio (Chilblains) and a possible Clue to Pathogenesis. *Dermatology*. 2015 Sep. 231 9(3):274-9.
2. Cole MB, L Smith M. Environmental and Sports-Related Skin Diseases. In: Jean L Bologna, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer (eds.). *Dermatology: Elsevier Saunders*. 2012;2.p.1493-94.
3. Cappel JA, Wetter DA: Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc* 2014;89:207-215.
4. Boada A, Bielsa I, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C: Perniosis: clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol* 2010;32:19-23.
5. Stanhewicz AE, Ferguson SB, Bruning RS, Alexander LM: Laser-speckle contrast imaging: a novel method for assessment of cutaneous blood flow in perniosis. *JAMA Dermatol* 2014;150:658-660.
6. Patra A K, Das A L, Ramadasan P. Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: A clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:209-11
7. Almahameed A, Pinto DS. Pernio(chilblains). *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008 Apr. 10(2):128-35.
8. Langtry JA, Diffey BL. A double-blind study of ultraviolet phototherapy in the prophylaxis of chilblains. *Acta Derm Venereol*. 1989. 69(4):320-2.
9. Verma P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. *Skinmed*. 2015 May-Jun. 13 (3):176-7.
10. Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Oct 11. 293(6552):923-4.
11. Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol*. 1989 Feb. 120(2):267-75.
12. Gourlay RJ. The problem of chilblains with a note on their treatment with nicotinic acid. *Br Med J*. 1948 Feb 21;1(4546):336-339.
13. Abernethy D, Schwartz J, Calcium-Antagonists Drugs, *N Engl J Med* 341(19):1447-1457, 1999.
14. Huang S, Maher VM, McCormick J. Involvement of intermediary metabolites in the pathway of extracellular Ca<sup>2+</sup>-induced mitogen-activated protein kinase activation in human fibroblasts, *Cell Signal*. 1999 Apr;11(4):263-74
15. Kang Y, Lee DA, Higginbotham EJ, In vitro evaluation of antiproliferative potential of calcium channel blockers in human Tenon's fibroblasts. *Exp Eye Res*. 1997 Jun;64(6):913-25.
16. Stepien O, Zhang Y, Zhu D, Marche PDual mechanism of action of amlodipine in human vascular smooth muscle cells, *J Hypertens*. 2002 Jan;20(1):95-102
17. Feng YH, Hart G, Suppression of oxidant production by diltiazem, nifedipine and verapamil in human neutrophils, *Clin Sci (Lond)*. 1996 Oct;91(4):459-66.
18. Levy R, Dana R, Gold B, Influence of calcium channel blockers on polymorphonuclear and monocyte bactericidal and fungicidal activity, *Isr J Med Sci*. 1991 Jun;27(6):301-6
19. Eickelberg O, Roth M, Block LH. Effects of amlodipine on gene expression and extracellular matrix formation in human vascular smooth muscle cells and fibroblasts: implications for vascular protection. *Int J Cardiol*. 1997 Dec 31;62 Suppl 2:S31-7

20. Wada Y, Kato S, Okamoto K et al. Diltiazem, a calcium antagonist, inhibits matrix metalloproteinase-1 (tissue collagenase) production and collagenolytic activity in human vascular smooth muscle cells, *Int J Mol Med*. 2001 Nov;8(5):561-6
21. Zeitler H, Ko Y, Glodny B et al. Cell-cycle arrest in G0/G1 phase of growth factor-induced endothelial cell proliferation by various calcium channel blockers. *Cancer Detect Prev*. 1997;21(4):332-9.
22. Levy R, Nagauker-Shriker O, Schlaeffer F, Inhibited neutrophil functions in patients treated with nifedipine but not with verapamil or diltiazem, *Eur J Clin Invest*. 1996 May;26(5):376-81.
23. Filep JG, Foldes-Filep E, Inhibition by calcium channel blockers of the binding of platelet-activating factor to human neutrophil granulocytes, *Eur J Pharmacol*. 1990 Nov 6;190(1-2):67-73.
24. Takahara K, Kuroiwa A, Matsushima T et al. Effects of nifedipine on platelet function, *Am Heart J* 1985 Jan;109(1):4-8.
25. Taniguchi K, Miyagawa A, Mizutani A et al, The effect of calcium channel antagonist administered by iontophoresis on pain threshold, *Acta Anaesthesiol Belg* 46(2):69-73, 1995
26. Souwer, Ibo H., et al. "Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial." *The Annals of Family Medicine* 14.5 (2016): 453-459