

دراسة مقارنة لفعالية التريبنافين الفموي بالجرعة المستمرة و الجرعة النبضية في علاج فطار أظافر القدمين

كندة فاروق الشوا*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يشكل تدبير فطار الأظافر تحدياً علاجياً؛ وذلك يعود لطبيعة الصفيحة الظفرية التشريحية ونموها البطيء من جهة، والصفات الحركية الدوائية للعلاجات المتوافرة من جهة أخرى. أظهرت المعالجة النبضية بالتريبنافين نتائج مشجعة من حيث نسب الشفاء، وقلّة كلٍ من التأثيرات الجانبية، والتداخلات الدوائية. هدف البحث إلى دراسة فعالية التريبنافين الفموي بالجرعة النبضية وتحملته وسلامته في علاج فطار الأظافر ومقارنته بالجرعة اليومية المستمرة.

الطرائق: شملت العينة خمسين مريضاً ومريضةً مشخصين سريرياً بفطار الأظافر المثبت مخبرياً بإيجابية الفحص المباشر والزرع. حيث قسمت عشوائياً إلى مجموعتين، الأولى عولجت بالتريبنافين الفموي بجرعة 250ملغ في اليوم مدة 3 أشهر، أما المجموعة الثانية فعولجت بالتريبنافين الفموي بجرعة 500ملغ في اليوم مدة أسبوع واحد من كل شهر (نبضة) مدة 3 أشهر. في كلتا المجموعتين، جرت متابعة المرضى في الأسابيع 4 و 8 و 12 لتقييم التحسن، والسؤال عن التأثيرات الجانبية للعلاج، وأيضاً في الأسبوع 24 لتقييم النكس. حيث حُصبت قيم معيار شدة فطار الأظافر لدى كل مريض في كل زيارة، ومن ثم قُوِّرت الموجودات السريرية و المخبرية لتقييم فعالية العلاج. النتائج: كان الانخفاض في مجموع الدرجات من التقييم القاعدي عند القبول بالدراسة كبيراً في كل زيارة متابعة في كلتا المجموعتين. ومع ذلك، كان الفرق بين المجموعتين المدروستين ضئيلاً من الناحية الإحصائية. الاستنتاج: إن المعالجة النبضية بالتريبنافين فعالة كالمعالجة بالطريقة المستمرة في تدبير فطار أظافر القدمين. الكلمات المفتاحية: فطار الأظافر، التريبنافين، المعالجة النبضية.

*مدرس في قسم الأمراض الجلدية و الزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Comparative efficacy of continuous and pulse dose terbinafine regimens in treatment of toenail onychomycosis

Kinda Farouk AL-Shawa*

Abstract

Background: The management of onychomycosis is a therapeutic challenge due to the nature and slow growth of the nail plate on the one hand and the pharmacological properties of the treatments available on the other. Pulse therapy with terbinafine has shown concussive results in terms of cure rates and the reduction of both side effects and drug interactions. The aim of this study is to evaluate the efficacy, tolerability and safety of oral terbinafine in continuous and pulse dosing schedules in the treatment of toenail dermatophytosis.

Methods: Fifty patients of potassium hydroxide (KOH) and culture positive dermatophyte toenail onychomycosis were randomly allocated to two treatment groups receiving either continuous terbinafine 250 mg daily for 12 weeks or 3 pulses of terbinafine (each of 500mg daily for a week) repeated every 4 weeks. Patients were followed up at 4, 8 and 12 weeks during treatment and post-treatment at 24 weeks. In each patient, improvement in a target nail was assessed using a clinical score which is Onychomycosis Severity Index. Mycological, clinical cure rates, clinical effectivity and treatment failure rates were then compared.

Results: The declines in total scores from baseline were significant at each follow-up visit in both the treatment groups. However, the inter-group difference was statistically insignificant.

Conclusion: Terbinafine in pulse dosing is as effective as continuous dosing in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis.

-Key words: Onychomycosis, terbinafine, pulse therapy.

* Teacher in the Department of Dermatology and Venerology - Faculty of Medicine – Damascus University.

المقدمة:

يعدّ فطار الأظافر من الأمراض الجلدية الشائعة نسبياً، إذ يشكل نحو 50% من أمراض الأظافر بشكل عام، و 30% من مجمل الأمراض الفطرية.¹

يعرّف فطار الأظافر بأنه خمج فطري يصيب أي جزء من مكونات الظفر (منطقة ما تحت الظفر، الصفيحة الظفرية، السرير الظفري أو الطيات الظفرية). إذ تسبب الفطور الجلدية Dermatophytes نحو 80-90% من حالات فطار أظافر القدمين، و 50% من حالات فطار أظافر اليدين. و يعدّ فطر الشعروية الحمراء *Trichophyton rubrum* العامل الفطري الأكثر شيوعاً، وقد عُزل في أكثر من 90% من الحالات.^{2,4}

ومع أنّ فطار الأظافر غير مهدد للحياة إلا أنّ التأثيرات النفسية والفيزيولوجية والاجتماعية تشكل عبئاً على نوعية الحياة عند المريض إذ تسبب الأظافر الحثلية انزعاجاً وألماً عند لبس الأحذية، وعند المشي فضلاً عن الإحراج من الناحية الجمالية، فتؤثر في الحياة اليومية للشخص، فهي ذات عقابيل مهمة على نوعية الحياة. كما أنّ إصابة الأظافر بالفطور تشكل مصدراً لتطور الإصابات الفطرية في مناطق أخرى من الجسم كالسعفة الإريية، أو سعفة اليد. ونظراً إلى أنّ الإصابة معدية فهناك خطر انتقال الإصابة لأفراد العائلة (في حال عدم المعالجة). كذلك فإنّ العلاج ضروري للإنقاذ من نسبة انتشار المرض.⁵

كذلك يعدّ فطار الأظافر عامل خطورة مهم لتطوير التهاب نسيج خلوي جرثومي حاد، خاصة عند مرضى الداء السكري والمسنين والمثبطين مناعياً، إذ يعدّ التهاب النسيج الخلوي مرضاً ذا مراضة عالية يتطلب الاستشفاء والمعالجة الجهازية بالصادات الحيوية. كذلك يؤمن فطار الأظافر بؤرة لتطور قرحات القدم والموات عند مرضى السكري، كما قد تتطور إلى إصابات شديدة كذات العظم و النقي.^{6,7} كما يؤدي وجود المستضدات الفطرية في الصفيحة الظفرية إلى

حالات أخرى ارتكاسية عامة في الجسم، كحساسية في الجهاز التنفسي، أو ربو، أو جلدية كالتهاب الجلد التأتبي، والشري، والحمامى العقدية.^{5,7}

ليس علاج فطار الأظافر ذا نتائج مرضية؛ وذلك بسبب النمو البطيء للظفر، وطبيعة الصفيحة الظفرية ذات الكيراتين القاسي التي تمنع الدواء من الوصول إلى سرير الظفر حيث تتوضع الإصابة الفطرية؛ وذلك عند اللجوء للمعالجات الموضعية المضادة للفطور. كما أنّ البنية الوعائية للظفر تسمح بتركيز الدواء في الأقسام الدانية من سرير الظفر بنسبة قليلة في الأقسام المحيطية القاصية والجانبية من الظفر؛ وذلك عند اللجوء للعلاجات الجهازية. يضاف إلى ذلك صعوبة وجود علاجات ذات صفات دوائية حركية وديناميكية بحيث تصل إلى تراكيز مناسبة في سرير الظفر.^{8,9}

فضلاً عن الإنتشار الواسع للفطور الجلدية في البيئة المحيطة (الحمامات المشتركة، والمساح، والصالات الرياضية)، ونسبة النكس العالية بعد إيقاف العلاج.¹⁰

إنّ المعالجات التقليدية القديمة مثل الغريزوفولفين والكيوتوكونازول ذات تأثيرات جانبية مهمة فضلاً عن التداخلات الدوائية الواسعة، كما أنّ مدة العلاج طويلة ومعدلات الشفاء منخفضة. أمّا إزالة الظفر المصاب جراحياً فيترافق مع مراضة عالية جداً من حيث الألم المرافق والتالي للإجراء الجراحي، والتأثير في فعاليات الشخص اليومية والتي قد تمتد مدة طويلة تصل إلى عدة أشهر، وهي المدة اللازمة لنمو الظفر.¹¹

لقد حققت المعالجات الحديثة كالترينافين والايتركونازول تقدماً هاماً في علاج فطار الأظافر من حيث معدلات الشفاء العالية السريرية و المخبرية نظراً إلى قدرتها على اختراق الظفر و البقاء فيه شهوراً بعد إيقاف العلاج. كما أنّ مدة المعالجة قصيرة مقارنة بالعلاجات القديمة وبتأثيرات جانبية أقل.¹² وقد أظهرت الدراسات أنّ الترينافين هو

الأكثر فعالية في علاج فطار أظافر القدمين الناجمة عن الفطور الجلدية فراوحت معدلات الشفاء بين 87-88%، ونقص في نسبة النكس بسبب أن الدواء يتركز في الشعر والجلد والأظافر أسابيع عدّة بعد إيقاف الدواء. كما أنه آمن عند استخدامه لدى الأطفال، والمسنين، وعند مرضى الداء السكري، والمثبطين مناعياً، ولكن يحد من استخدامه غلاء ثمنه. يعطى بجرعة 250ملغ /اليوم مدة 6 أسابيع عند إصابة أظافر اليدين، و12 أسبوعاً عند إصابة أظافر القدمين.^{14,11}

المواد والطرائق:

أجريت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق بدءاً من تاريخ 2016\11\1 حتى تاريخ 2017\11\1، وقد جرت الموافقة عليه من قبل لجنة أخلاقيات البحوث العلمية في جامعة دمشق. وهي دراسة مقارنة عشوائية غير معماة. وقد اختيرت العينة من المرضى المراجعين للعيادات الخارجية الذين تراوح أعمارهم بين 18 و65 سنة، والذين لديهم مظاهر سريرية لفطار أظافر القدمين (تغير لوني، تتخن في الصفيحة الظفرية، فرط تقرن في سرير الظفر، تكسر أو تخرب أو انفكك في الصفيحة الظفرية)، وموجودات مخبرية مؤكدة للإصابة الفطرية الظفرية (إيجابية الفحص المجهرى المباشر للعينة وزروع إيجابية على وسط SDA). وقد استُبعد كل من الحوامل، والمرضعات، والمرضى المعالجين بمضادات الفطور الموضعية خلال الشهر السابق مدة الدخول بالدراسة، أو مضادات الفطور الجهازية خلال مدة الثلاثة أشهر السابقة مدة الدخول بالدراسة، وسوابق مرضية لإصابة كبدية أو كلوية، والمرضى المثبطين مناعياً. وقع المشاركون على الموافقة المستتيرة الخاصة بالبحث، كما أخذت قصة مرضية مفصلة عن مدة الإصابة والعلاجات السابقة المستخدمة، والسوابق المرضية (الداء السكري، وأدواء وعائية محيطية) ووجود إصابات عائلية، وقصة رضوض سابقة و المهنة.

قيمت شدة الإصابة السريرية بالاعتماد على:

مقياس شدة فطار الأظافر Onychomycosis Severity

Index (OSI)³¹.

ينتمي التريبنافين إلى زمرة الأليلامينات أما آلية عمله فهي عن طريق تثبيط أنزيم squalene epoxidase، وهو أنزيم أساسي لاصطناع الأروغوستيرول المكون الأساسي في الغشاء السيتوبلازمي للخلية الفطرية ومن ثمّ سوف يؤدي إلى عدم تشكل الأروغوستيرول في الخلية الفطرية، وبالتالي تأثير موقف للنمو الفطري وتراكم السكوالين داخل الخلية الفطرية الذي له تأثير قاتل للنمو الفطري.¹⁵

يكشف التريبنافين في الظفر خلال أسبوع من بداية العلاج ويبقى مدة 6 أشهر بعد انتهاء المعالجة.¹⁶ كما أنه جيد التحمل إذ أكثر التأثيرات الجانبية شيوماً هي هضمية (معدية ومعوية) بنسبة 4.9%، وجلدية (طفح وحكة) بنسبة 2.3%. وقد يسبب انحلال بشرة نخرياً سميماً ب 0.04%. أما التأثيرات الكبدية فهي نادرة وتُلاحظ عند الأشخاص الذين لديهم إصابة كبدية سابقة للمعالجة؛ لذلك يستطب إجراء وظائف كبد عند وجود قصة التهاب كبد سابق. كذلك قد يحدث لدى بعض المرضى اضطراب في حاسة التذوق، وهو نادر، ولكن قد يكون دائماً؛ لذلك يجب تنبيه المريض الى هذا التأثير الجانبي.^{15,16}

أظهرت المعالجة النبضية بالتريبنافين بجرعة 500ملغ/اليوم مدة أسبوع من كل شهر بمعدل 3نبضات (3 أشهر) نتائج مشجعة مع معدلات شفاء عالية راوحت بين 72-80% وتأثيرات جانبية أقل؛ فضلاً عن كلفة مادية أقل، ولكن

مقياس شدة فطر الأظافر *Onychomycosis severity index* (* OSi):**OSi index (*):**

يتميز هذا المقياس بأنه سهل التطبيق، كما اعتمد لتقييم شدة الإصابة الفطرية، و هو الاختبار الأكثر حداثة إذ يعتمد على أربعة متغيرات أساسية:

- مساحة المنطقة المصابة .

- وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2 ملم .

- وجود فطروم من الفطور الجلدية .
dermatophytoma

- قرب الإصابة من مطرق الظفر .

فيما يتعلق بمساحة المنطقة المصابة، و قرب الإصابة من مطرق الظفر تعطى علامة من 1 إلى 5 ؛ و ذلك حسب الشدة. أما بالنسبة إلى تشكّل الفطروم ، أو وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2ملم فتُضاف 10 نقاط وتُطبّق المعادلة الآتية:

العلامة النهائية= العلامة المحددة لمساحة المنطقة المصابة X العلامة المحددة لقرب الإصابة من مطرق الظفر ويضاف إليها 10علامات في حال تشكّل الفطروم، أو وجود فرط تقرن في سرير الظفر أكثر من 2ملم.

و بذلك تراوح النتائج النهائية بين 0 ؛ و هي تشير إلى الشفاء السريري، و 35 الإصابة الأكثر شدة، و هذه بدورها يمكن تقسيمها إلى:

- إصابة خفيفة عندما تراوح القيم بين 1 و 5 .
- إصابة متوسطة عندما تراوح القيم بين 6 و 15.
- إصابة شديدة عندما تراوح بين 16 و 35.

قسّم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين المجموعة الأولى: عولجت بالتربينافين الفموي بجرعة 250ملغ في اليوم مدة 3 أشهر، أما المجموعة الثانية فعولجت بالتربينافين الفموي بجرعة 500ملغ في اليوم مدة أسبوع واحد من كل شهر(نبضة) مدة 3 أشهر. في كلتا المجموعتين، كانت

الزيارات شهرية لتقييم التحسن والسؤال عن التأثيرات الجانبية للعلاج، كذلك حُسبت قيم OSI قبل البدء بالعلاج، وفي الأسبوع 12 من العلاج (انتهاء مدة العلاج)، وفي الأسبوع 24 (متابعة نكس الإصابة). فضلاً عن إعادة الفحص المباشر والزرع الفطري للعينات في الأسبوع 12 ، والأسبوع 24. كما ستعاد وظائف الكبد في نهاية مدة المعالجة (الأسبوع 12).

واعتمدت المعايير التالية لتقييم فعالية العلاج إذ تُعدّ المعالجة ناجحة عند تحقق كلّ من الشفاء المخبري (أي سلبية الفحص المباشر والزرع للعينات الظفرية في نهاية مدة المعالجة)، والشفاء السريري (قيم OSI بين 0-5). في حين تُعدّ المعالجة مخففة في حال إيجابية الفحص المباشر، أو الزرع للعينات الظفرية في نهاية الأسبوع 12، أو عدم وجود تحسن سريري (حسب قيم OSI) أو ترقّي الإصابة (حسب قيم OSI). و تكون المعالجة ناكسة في حال عودة ظهور المظاهر السريرية الموجهة للإصابة الفطرية، وتأكيدها مخبرياً في نهاية الأسبوع 24 (أي بعد 3 أشهر).

النتائج: بلغت العينة 50 مريضاً و مريضة (25 في كل مجموعة) وبيّن الجدول (1) الصفات الوصفية للعينة المدروسة من حيث العمر، والجنس، ومدة الشكاية، والمعالجات السابقة المستخدمة، ونوع الفطر المسبب.

شكلت الإناث 46% من العينة المدروسة مقابل 54% من الذكور. كما كان فطر الشعروية الحمراء هو العامل المسبب في 80% من الحالات، مقابل 18% من الحالات سببها فطر الشعروية الفوتية، و2% من الحالات العامل المسبب هو فطر البشرية الندفية.

دراسة مقارنة لفعالية التريبنافين الفموي بالجرعة المستمرة و الجرعة النبضية في علاج فطار أظافر القدمين

إذ راوحت القيم الوسطية لمعيار شدة فطار الأظافر قبل البدء بالعلاج بين 9 و15 التي انخفضت بوضوح في نهاية مدة الدراسة في كلتا المجموعتين المدروستين إذ راوحت قيم المشعر بين 0 و5 (الشكل 1) . وكانت المعالجة ناجحة في 88% من الحالات في مجموعة الجرعة المستمرة، وفي 80% من الحالات في مجموعة الجرعة النبضية للتريبنافين، وبتطبيق اختبار ANOVA لدراسة الفرق بين الطريقتين نجد أنّ قيمة $P=0,186$ ، وهي أكبر من 0,05، أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين المدروستين. كانت المعالجة مخففة لدى 3مرضى (12%) في المجموعة الأولى، و5 مرضى (20%) في المجموعتين، وجميعهم وكانت قيم OSI مرتفعة إذ راوحت بين 14-16 ($P=0,280$). لم تسجل أي حالة نكس لدى متابعة المرضى. كان التريبنافين جيد التحمل لدى عينة الدراسة إذ سجلت 8 حالات (16%) من الانزعاج الهضمي الخفيف (5 مرضى) (20%) في مجموعة الجرعة المستمرة، و3 مرضى (12%) في مجموعة الجرعة النبضية) كما لم يسجل أي ارتفاع في قيم وظائف الكبد، أو اضطراب في حاسة الذوق.

الجدول (1): يظهر الصفات الوصفية للعينة المدروسة

المجموعة	المجموعة 1	المجموعة 2	العدد الكلي
المشاركين كآهم	25	25	50
المرضى الذكور	14 (56%)	13 (52%)	27 (54%)
المرضى الإناث	11 (44%)	12 (48%)	23 (46%)
وسطى العمر بالسنوات	47 (60-18)	49 (61-25)	
مدة المرض بالأشهر	40 (120-30)	32 (120-6)	
معالجة سابقة بالفطور	6	3	9 (18%)
العامل المسبب فطر الشعروية الحمراء	20	20	40 (80%)
العامل المسبب فطر الشعروية الفتوية	5	4	9 (18%)
العامل المسبب فطر البشروية الندفية	0	1	1 (2%)

أما بالنسبة إلى قيم OSI قبل البدء بالعلاج، وفي الأسبوع 12 من العلاج، و في الأسبوع 24 فهي مبينة بالجدول (2)

الجدول (2): مقارنة قيم OSI قبل البدء بالعلاج، و في الأسبوع 12 من العلاج و في الأسبوع 24

المجموعة 1	المجموعة 2	القيمة الوسطية	الانحراف المعياري	قيم OSI قبل البدء بالعلاج
13,33	13,33	0,00	0,00	قيم OSI قبل البدء بالعلاج
6,18	8,21	1,75	1,90	
1,00	1,55	2,007	2,57	قيم OSI في الأسبوع 12
%80 (25/20)	%88 (25/22)			قيم OSI في الأسبوع 24
				التقييم المخبري

والنبضية في علاج فطار الأظافر مع قلة كلاً من التداخلات الدوائية، والتأثيرات الجانبية، والكلفة العلاجية ومطابرة أفضل للمريض بالطريقة النبضية.^{17,21} وهذا يتوافق مع دراستنا إذ كانت المعالجة ناجحة في كلتا المجموعتين المدروستين ودون فوارق ذات دلالة إحصائية. أما بالنسبة إلى الحالات التي أخفق فيها العلاج، فقد كانت الإصابة الفطرية شديدة تجلت بفرط تقرن شديد في منطقة سرير الظفر أكثر من 2 ملم الذي يمنع التريبنافين من الوصول إلى تراكيز فعّالة؛ لذلك يفضل في مثل هذه الحالات الإزالة الميكانيكية للظفر المصاب، أو تطبيق علاجات موضعية حالة للظفر كمركبات اليوريا بتركيز 40%.¹⁰

لم يترافق استخدام التريبنافين طول مدة الدراسة ومدة المتابعة بتأثيرات جانبية مهمة إذ لم يسجل أي حالة لطفح جلدي، أو ارتفاع في خمائر الكبد، أو انعدام لحاسة الذوق في حين شكى بعض المرضى من انزعاج هضمي خفيف، وتم تدبيره بتناول الدواء مع الطعام. وهذا يتوافق مع دراسة أجريت على 145 مريضاً إذ سجلت التأثيرات الجانبية لدى 7 مرضى فقط (5%)، وهي غياب عكوس في حاسة الذوق، وارتفاع عكوس في خمائر الكبد، وبرودة القدمين، وارتكاس أرجي شديد، ودوار، وزلة تنفسية، واندفاع عدي الشكل خفيف.¹⁹

الاستنتاج:

إن المعالجة النبضية بالتريبنافين فعّالة كالمعالجة بالطريقة المستمرة في تدبير فطار أظافر القدمين.



الشكل رقم B 1

الشكل رقم A1

الشكل (1): A: صورة فوتوغرافية للإصابة الفطرية الظفرية المستمرة العلاج، و في الأسبوع 12 من العلاج في مجموعة الجرعة المستمرة من التريبنافين. B صورة فوتوغرافية للإصابة الفطرية الظفرية قبل العلاج، و في الأسبوع 12 من العلاج في مجموعة الجرعة النبضية من التريبنافين.

المناقشة:

أظهرت الدراسات أنّ التريبنافين الفموي بالجرعة المستمرة 250 ملغ يومياً مدة 3 أشهر هو الأكثر فعالية في علاج فطار أظافر القدمين الناجمة عن الفطور الجلدية إذ تراوحت معدلات الشفاء بين 87-88%.^{16,11} لذلك يعدّ هو الخيار الأول في العلاج حسب منظمة الغذاء والدواء العالمية FDA، ثم يأتي في المرحلة الثانية الايتراكونازول بالطريقة النبضية.² في حين أنّ دراسات أخرى قد اقترحت إعطاء التريبنافين بالجرعة النبضية كونه يتماشى مع حركياته الدوائية من حيث تراكمه في الظفر خلال العلاج، واستمرار وجوده بتركيز فعّالة حتى 6 أشهر من إيقاف العلاج به. إذ خلصت إلى فعالية التريبنافين بالجرعة الفموية المستمرة

References

1. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW *et al.* Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15 000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 244–248.
2. Ameen, M, Lear, J, Madan, V *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *British Journal of Dermatology*, 171: 937–958.
3. Verma S, Hefferman MP. Superficial fungal infection. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Pallar AS, Leffell DJ, Editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New Delhi: McGraw Hill; 2008. p. 1817.
4. Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:415-29.
5. Elewski BE, Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2015;8(11):38-42.
6. Piérard G (2001) Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey. *Dermatology* 202:220-224.
7. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, *et al.* Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology*. 2004;209:301–7.
8. Pariser D. The Rationale for Renewed Attention to Onychomycosis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2013 Jun; 32(2, Suppl 1): S9-S12.
9. Gupta AK, Simpson FC. Investigational drugs for onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(1):97-106.
10. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. *J Cutan Med Surg* 2013;17:201-6.
11. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol* 2013;31(5):544-54.
12. Crawford F, Young P, Godfrey C *et al.* Oral treatments for toenail onychomycosis. A systematic review. *Arch Dermatol* 2002;138:811-816.
13. Drake LA, Shear NH, Arlette JP *et al.* Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:740-5
14. Watson A, Marley J, Ellis *et al.* Terbinafine in onychomycosis of the toenail: A novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:775-9.
15. Novartis. LAMISIL (terbinafine hydrochloride) Tablets, 250 mg [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020539s021lbl.pdf
16. Faegermann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (with- out stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:121-126.
17. Alpsy E, Yilmaz E, Basaran E. Intermittent therapy with terbinafine for dermatophyte toenails onychomycosis. *J Dermatol* 1996;23:259-62.
18. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C *et al.* Treatment of dermatophyte nail infections: An open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:595-600.
19. Pavlotsky F, Armoni G, Shemer A, *et al.* Pulsed versus continuous terbinafine dosing in the treatment of dermatophyte onychomycosis. *J Dermatol Treat* 2004;15:315-20.
20. Yadav P, Singal A, Pandhi D *et al.* Comparative efficacy of continuous and pulse dose terbinafine regimes in toenail dermatophytosis: A randomized double-blind trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:363-9.
21. Shemer A, Weiss G, Trau H. Oral terbinafine in the treatment of onychomycosis comparison of continuous and extended-pause regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 299–301.
22. Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 485–491.

23. Zaias N, Rebell G. The successful treatment of *Trichophyton rubrum* nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch Dermatol*. 2004;140: 691-5.
24. Warsaw EM, Carver SM, Zielke GR *et al*. Intermittent terbinafine for toenail onychomycosis: is it effective? Results of a randomized pilot trial. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1253.
25. Albanese G, Di Cintio R, Martini C, Nicoletti A. Short therapy for tinea unguium with terbinafine: four different courses of treatment. *Mycoses* 1995; 38: 211-4.
26. Senol M, I. Özerol H, Sezai S *et al*. Treatment of Dermatophytic Onychomycosis with Intermittent and Continuous Terbinafine Regimens. *J Turgut Ozal Med Cent*. 1997; 4(2): 135-138.
27. Gupta AK, Schouten JR, Tavakkol A. Critical review of efficacy of pulse therapy regimens using terbinafine to treat dermatophyte toenail onychomycosis. Poster presented at AAD 2005, New Orleans, USA; 2005.
28. Arenas R, Dominguez-Cherit J, Fernandez LM. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 138-43.
29. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* 1999; 318: 1031-1035.
30. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EG. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 353-357.
31. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, *et al*. (2011) A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 147: 1277-1282.