

## بررسی مقایسه اثربخشی بالینی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و پایه بدون الکل در درمان آکنه ولگاریس

عفت خدائیانی، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: drekhodaieiani@yahoo.com

شهلا بابائی نژاد، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
مهدی امیرنیا، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
جواد شکری، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
الهام رزاق کریمی، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۰/۲/۵ پذیرش: ۹۰/۴/۱

### چکیده

**زمینه و اهداف:** از مشکلات عمده درمان بیماری آکنه ولگاریس، ایجاد گونه های مقاوم پروپیونی باکتریوم آکنه می باشد. اسید آزلائیک با اثرات آنتی باکتریال و به دلیل عدم گزارش مقاومت باکتریال تاکنون، در درمان موضعی آکنه، مورد استفاده قرار گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و پایه بدون الکل در درمان بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط بوده است.

**مواد و روش ها:** این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی مداخله ای و دوسوکور بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط انجام شده است. بیماران به دو گروه تقسیم شده اند. گروه اول تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و گروه دوم تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل، روزی یک بار بصورت موضعی و به مدت ۸ هفته قرار گرفتند.

**یافته ها:** در ۸۰ بیمار تحت بررسی (۱۶ مرد و ۶۴ زن) پس از دریافت دارو و خاتمه دوره درمان، از نظر تعداد کل ضایعات پوستی و ضایعات التهابی و غیر التهابی در هر دو گروه کاهش قابل توجهی وجود داشت ( $P < 0/001$ ) و بیماران هر دو گروه بطور یکسان روند بهبودی را در ۸ هفته طی کرده اند. از نظر نوع پوست، در بیمارانی که پوست خشک داشتند، در هر دو گروه، روند بهبودی یکسان بود ولی ضایعات التهابی در بیمارانی که پوست چرب داشتند، به ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی بهتر جواب دادند ( $P = 0/02$ ). درصد بهبودی ضایعات التهابی و غیرالتهابی در پایان ۸ هفته درمان، در هر دو گروه، بیش از ۹۴ درصد بود.

**نتیجه گیری:** ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و پایه بدون الکل در درمان ضایعات صورت بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط موثر است و ترکیب اسید آزلائیک با پایه هیدروالکلی در بیماران با پوست چرب، سریعتر اثر می کند.

**کلید واژه ها:** اسید آزلائیک، آکنه، نوع پوست

### مقدمه

استفاده از داروهای آنتی باکتریال سیستمیک در موارد شدید بیماری، اندیکاسیون دارد (۱). در درمان آکنه استفاده از مقیاس درجه بندی ثابت مانند تعداد انواع ضایعات پوستی جهت تصمیمات درمانی و ارزیابی پاسخ به درمان مفید است. بیماران

آکنه ولگاریس جزو بیماریهای شایع پوستی است که اکثر بیماران به فرم خفیف تا متوسط آن مبتلا می باشند. ضایعات پوستی بیماران اکثراً به شکل کومدون، پاپول و پوستول می باشند. اولین خط درمان در این موارد استفاده از ترکیبات موضعی است و

توسط نوتروفیل‌ها می‌باشد (۱۳ و ۱۵). شیوع پایین مقاومت در پروپیونی باکتریوم آکنه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در بیمارانی که در محدوده سنی ۱۴-۱۰ سال می‌باشند، نمایانگر نقش مهم درمان‌های قبلی با آنتی‌بیوتیک‌ها در ایجاد مقاومت دارویی در بیماران در سنین بالاتر می‌باشد (۱۶).

متاسفانه افزایش قابل توجه و نگران‌کننده پروپیونی باکتریوم آکنه مقاوم به درمان، در دهه اخیر گزارش شده است (۲۰-۱۷)، به عبارت دیگر رشد پروپیونی باکتریوم آکنه مقاوم به درمان با افزایش طول مدت درمان با آنتی‌بیوتیک در بیماران مبتلا به آکنه، دیده می‌شود (۲۱ و ۲۲). با در نظر گرفتن موارد ذکر شده و با توجه به لزوم مطالعه درمان آکنه با استفاده از ترکیباتی که علاوه بر اثر بخشی خوب، از بروز مقاومت‌های باکتریال نیز ممانعت به عمل آورند، بر آن شدیم تا اثرات درمانی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدرو الکلی و پایه بدون الکل را در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط، بررسی کنیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی مداخله‌ای و دوسوکور طراحی شد که در آن ۸۰ بیمار مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط که از نظر سنی در محدوده ۳۰-۱۸ سال قرار داشتند و از آبان ۱۳۸۸ تا اسفند ماه ۱۳۸۹ به درمانگاه پوست بیمارستان سینا مراجعه نموده بودند بصورت کاملاً تصادفی با استفاده از نرم افزار ۱/۲-Randlist انتخاب شدند.

بیماران قبل از شروع درمان، تحت معاینه بالینی قرار گرفته و علاوه بر شمارش ضایعات پوستی آنان و ثبت نتایج، از هر نیمه صورت ایشان نیز عکس استاندارد (با فاصله و نور کافی) گرفته شد و سپس بیماران به طور تصادفی ترکیبات دارویی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدرو الکلی یا ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل، دریافت نمودند و در هفته‌های اول، دوم، چهارم، ششم و هشتم پس از درمان، مجدداً مورد معاینه بالینی قرار گرفته و ضایعات التهابی و غیر التهابی صورت ایشان شمارش و وجود یا عدم وجود عوارض پوستی و رضایت بیماران از نحوه درمان، ثبت شده و عکسبرداری از هر دو نیمه صورتشان انجام شد. بیماران ابتدا می‌بایستی که از دارو در ساعد و سپس در صورت جهت بررسی احتمال وجود حساسیت استفاده کنند و در صورت عدم وجود حساسیت، از ترکیب ژل هر شب یک بار در محل ضایعات پوست صورت بمالند و صبح آن را بشویند.

این مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد بطوریکه ظروف حاوی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدرو الکلی و ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل، مشابه بودند و بیماران و پزشک معاینه‌کننده بیماران نیز که ضایعات پوستی را شمارش می‌کرد، از نوع داروی دریافت شده توسط بیماران، اطلاعی نداشتند. در این مطالعه از بین افراد مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان سینا، پس از کسب رضایت و تکمیل فرم رضایت نامه، از ۱۰۳ نفر،

مبتلا به آکنه خفیف، با درمان موضعی، آکنه متوسط، با درمان‌های خوراکی و موضعی و آکنه شدید، با داروهای قوی تر خوراکی مانند ایزوترتینوئین، در صورت عدم کتراندیکاسیون، درمان می‌شوند.

اسید آزلائیک، یک دی‌کربوکسیلیک اسید طبیعی است که در طبیعت وجود دارد و خواص مختلفی مانند اثرات آنتی‌باکتریال و ضد پرولیفراسیون و ضد التهابی در پوست دارد (۵-۲). این دارو تراژون نیست و عوارض جانبی سیستمیک ندارد. رآکسیون فتودینامیک ایجاد نمی‌کند و در مصرف موضعی، بخوبی تحمل می‌شود و در پروپیونی باکتریوم آکنه مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک ایجاد نمی‌کند (۴). در درمان آکنه، اسید آزلائیک از رشد ارگانیسم مسئول بیماری، پروپیونی باکتریوم آکنه، ممانعت می‌کند که این عمل از طریق مهار سنتز پروتئین انجام می‌شود. از کراتینیزاسیون فولیکولر نیز جلوگیری می‌کند که در نتیجه مانع تشکیل کومدون می‌گردد (۶).

با اثر آنتی‌پرولیفراتیو بر روی ملانوسیت‌های هیپراکتیو یا غیرطبیعی، باعث کاهش هیپرپیگمانتاسیون در پوست می‌شود ولی بر روی ملانوسیت‌های طبیعی در پوست نرمال اثری ندارد (۵).

به عبارت دیگر اسید آزلائیک با کاهش تجمع پروپیونی باکتریوم آکنه، کاهش ریزش غیرطبیعی سلول‌ها در مجرای پیلوسباسه و کاهش التهاب، در درمان آکنه ولگاریس موثر است و از سوی دیگر با اثرات ضد پیگمانتاسیون پوستی که دارد، منجر به بهبود ضایعات هیپرپیگمانته که به دنبال ضایعات آکنه ایجاد شده‌اند نیز می‌گردد (۷ و ۸).

انتخاب روش درمان در بیماران مبتلا به آکنه بر اساس تیپ ضایعات و شدت بیماری می‌باشد. ترکیبات موضعی مانند بنزوئیل پروکساید و اسید آزلائیک و آنتی‌باکتریال‌های موضعی دیگر معمولاً در مراحل اول درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹). اسید آزلائیک اثر آنتی‌باکتریال بارزی دارد، عوارض جانبی شدیدی ندارد (بجز مختصری خارش در بعضی موارد) و برای درمان در دوران بارداری و شیردهی بصورت موضعی، بی‌خطر ذکر می‌شود (۶ و ۱۰).

اسید آزلائیک می‌تواند هیپرکراتینیزاسیون مجرای پیلوسباسه را با کاهش گرانول‌های کراتوهیلین، طبیعی نموده (۱۳-۱۱) و پرولیفراسیون پروپیونی باکتریوم آکنه را کاهش دهد و ثابت شده که هم بر ضایعات التهابی و هم غیر التهابی در جریان آکنه موثر است (۱۱ و ۱۲). پس از یک بار مصرف موضعی از اسید آزلائیک، میزان تمرکز دارو در ناحیه مجرای فولیکولر، برای ممانعت از رشد پروپیونی باکتریوم آکنه و استافیلوکوک اپیدرمیدیس، کافی است (۱۴).

اثر آنتی‌میکروبیال اسید آزلائیک بر اساس کاهش کلونیزاسیون پروپیونی باکتریوم آکنه در سطح پوست و مجرای پیلوسباسه است و اثرات ضد التهابی این دارو به علت کاهش تولید اکسیژن راکتیو

مرد ( ۲۷/۵ درصد) و ۲۹ نفر زن (۷۲/۵ درصد) بودند و بر اساس آزمون کا و طبق معیار  $X^2/8 = 0.94$  و  $P=0.94$  نسبت جنسیت در دو گروه یکسان بوده است. محدوده سنی بیماران در این پژوهش ۱۸ تا ۳۰ سال بوده است. برای مقایسه سن بین دو گروه از بیماران، از آزمون T استفاده شد و ملاحظه گردید که متوسط سن در گروهی که از ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکی استفاده کرده بودند  $22/82 \pm 4/5$  و در گروه دوم که از ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل استفاده نموده بودند  $22/02 \pm 3/7$  بود که طبق معیار  $T=0/86$  و  $P=0/39$  اختلاف متوسط سن در دو گروه، معنی دار نبوده است.

از نظر نوع پوست، بیماران به دو گروه با پوست چرب و خشک (براساس اظهار خود بیمار و معاینه بالینی) تقسیم شدند و از نظر نوع پوست اختلاف بین دو گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی و بدون الکل، معنی دار نبود ( $P=0/552$ ). در این مطالعه ۳۱ نفر (۳۸/۷ درصد) از بیماران سابقه خانوادگی ابتلا به آکنه داشتند. در مقایسه روند بهبودی بیماران از نظر کاهش تعداد کل ضایعات پوستی (التهابی و غیرالتهابی) در دو گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی و بدون الکل بر اساس اطلاعات جدول تحلیل واریانس گروه های تکراری ملاحظه می شود که روند بهبودی در هر دو گروه وجود دارد.

بطوریکه مقدار آزمون برابر  $F=376$  و ( $P<0/001$ ) به دست آمده است و نشان می دهد که بیماران در هر دو گروه نسبت به قبل از درمان بهبود یافته اند که طبق معیار  $F=306$  و  $P=0/238$  تغییرات بهبودی در دو گروه متفاوت نیست و هر دو گروه به طور یکسان روند بهبودی را در ۸ هفته طی کرده اند (نمودار ۱). از نظر کاهش تعداد ضایعات غیرالتهابی (کومدون) در هر دو گروه کاهش تعداد ضایعات مذکور وجود داشت به طوری که  $F=618$  و ( $P<0/001$ ) و نتایج به دست آمده نشان می دهند که تعداد کومدون در بیماران هر دو گروه نسبت به قبل از درمان کاهش یافته و طبق معیار  $F=422$  و  $P=0/457$  اختلاف تغییرات کاهش تعداد ضایعات غیرالتهابی در دو گروه، معنی دار نیست.

از نظر کاهش تعداد ضایعات التهابی (پاپول و پوستول) در هر دو گروه، کاهش تعداد ضایعات التهابی وجود داشت به طوری که  $F=166$  و ( $P<0/001$ ) و نتایج به دست آمده نمایانگر آن است که تعداد ضایعات التهابی در بیماران هر دو گروه نسبت به قبل از درمان کاهش یافته و طبق معیار  $F=141$  و  $P=0/147$  اختلاف تغییرات کاهش تعداد ضایعات التهابی در دو گروه مورد مطالعه، معنی دار نیست. از نظر کاهش هیپرپیگمانتاسیون در محل ضایعات پوستی آکنه، روند بهبودی از هفته دوم پس از درمان شروع شده و در هفته ششم به حداکثر کاهش خود رسیده است ( $F=194$ ) و ( $P<0/005$ ). در ضمن از نظر کاهش هیپرپیگمانتاسیون، اختلاف معنی داری بین دو گروه از بیماران وجود نداشت ( $F=9/302$ ) و ( $P=0/642$ ). در تعداد کمی از بیماران اسکار خفیف در محل

۸۰ نفر که دارای معیار های ورود به مطالعه بوده و فاقد معیار های خروج از مطالعه بودند، در پژوهش شرکت داده شدند.

### معیارهای ورود به مطالعه

- بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط صورت با ۱۸ تا ۳۰ سال سن
- وجود حداقل ۱۰ ضایعه غیرالتهابی و التهابی و تعداد کمتر از ۳ ضایعه ندولر یا کیستیک
- تمایل بیماران به شرکت در مطالعه

### معیارهای خروج از مطالعه

- استفاده از ترکیبات ضد بارداری دارای آنتی آندروژن
- استفاده از استروئید موضعی یا خوراکی
- استفاده از آنتی بیوتیک های موضعی یا خوراکی
- شرکت بیماران در مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر در عرض ۳۰ روز قبل از ورود به مطالعه
- وجود عوامل تداخل کننده در ارزیابی پاسخ به درمان مانند بیماریهای پوست صورت
- عدم تکمیل دوره درمان و مصرف مرتب دارو
- تاخیر یا عدم مراجعه بیماران جهت پیگیری نتیجه درمان
- وجود عوامل مخدوش کننده مانند تاثیر سیگار و نور آفتاب و صابون بر آکنه

در ادامه پژوهش تعدادی از بیماران به دلایل ذکر شده در دیاگرام پژوهش، از مطالعه خارج شدند (دیاگرام پژوهش). این مطالعه در کمیته اخلاق مطرح و مورد تصویب قرار گرفته است. از تمام بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شده و در مورد روش درمان به بیماران اطلاعات لازم داده شد. نحوه مصرف ژل روزانه یک بار (شب ها) به اندازه یک واحد نوک انگشت دوم بر روی ضایعات صورت، توضیح داده شد.

پس از جمع آوری چک لیست ها، سوالات کدگذاری شدند و داده ها جمع آوری گردیدند. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای کمی، از آزمون T مستقل و برای متغیرهای کیفی، از آزمون مجذور کا (Chi-Square) و فیشر (Fisher Exact test) و برای نشان دادن اختلاف مراحل درمان، از روش ANOVA (Repeated measurement ANOVA) استفاده شده است. P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار (Significant) تلقی شد.

### یافته ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار مطالعه را تکمیل نمودند و نتایج به دست آمده بر اساس آنالیز این بیماران می باشند. در این مطالعه ۱۶ نفر مرد (۲۰ درصد) و ۶۴ نفر زن (۸۰ درصد) شرکت داشتند که در گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکی ۵ نفر مرد (۱۲/۵ درصد) و ۳۵ نفر زن (۸۷/۵ درصد) و در گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل ۱۱ نفر

هفته ششم ۹۱ درصد و هفته هشتم ۹۷ درصد، بهبود یافتند و از نظر درصد بهبودی در دو گروه مورد مطالعه، با وجود  $P=0/95$  اختلاف بین دو گروه، معنی دار نبود.

### بحث

آکنه و لگاریس جزو بیماریهای شایع پوستی است که اکثر بیماران به فرم خفیف تا متوسط آن مبتلا می باشند و اولین خط درمان در این موارد، استفاده از ترکیبات موضعی است. افزایش قابل توجه و نگران کننده پروپیونی باکتریوم آکنه مقاوم به درمان، در دهه اخیر گزارش شده است (۱۷-۱۴). با توجه به شیوع بیماری آکنه در جامعه و با توجه به ایجاد ارگانسیم های مقاوم نسبت به انواع ترکیبات آنتی بیوتیکی، این مطالعه انجام شده است تا اثرات درمانی ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و پایه بدون الکل را در درمان بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط، مورد مطالعه قرار دهد.

در این مطالعه ۸۰ بیمار دوره درمان را تکمیل نمودند و بر اساس نتایج مطالعه در هر دو گروه (گروه بیماران تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی و گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل) تعداد کل ضایعات (التهابی و غیر التهابی) پس از ۸ هفته درمان کاهش قابل ملاحظه داشتند ( $P<0/001$ ) و با توجه به مقدار  $P=0/238$ ، هر دو گروه به طور یکسان روند بهبودی را طی کردند (نمودار ۱).

از نظر بهبود ضایعات غیر التهابی نیز روند بهبودی در هر دو گروه قابل توجه بود ( $P<0/001$ ) ولی اختلاف کاهش ضایعات غیر التهابی با توجه به  $P=0/457$ ، بین دو گروه معنی دار نبود. از نظر بهبود ضایعات التهابی نیز هر دو گروه روند بهبودی قابل توجهی داشتند ( $P<0/001$ ) ولی اختلاف کاهش ضایعات التهابی با توجه به  $P=0/147$ ، بین دو گروه معنی دار نبود. Irjaji و همکاران، اثرات درمانی ژل اسید آزلائیک ۲۰٪ را، در درمان آکنه و لگاریس، با دارونما مقایسه کرده و نشان داده اند که تعداد کل ضایعات پوستی پس از استفاده از اسید آزلائیک، ۶۰ درصد در مقایسه با ۱۹ درصد با دارونما، کاهش داشته است (۲۳).

در مطالعات دیگری نیز استفاده از اسید آزلائیک ۲۰٪ در درمان آکنه و لگاریس، موثر بوده است (۴، ۲۴، ۲۵). در یک مطالعه Gupta و همکارش ژل اسید آزلائیک ۱۵٪ را در بهبود ضایعات پاپولوپوستولر در بیماری آکنه روزاسه، موثر دانسته اند و این ترکیب را بعنوان یک گزینه خوب در درمان ضایعات التهابی صورت، معرفی نموده اند (۲). در مطالعه ما ۱۶ نفر مرد (۲۰ درصد) و ۶۴ نفر زن (۸۰ درصد) شرکت داشتند و نسبت جنسیت در هر دو گروه تحت مطالعه یکسان بوده است ( $P=0/094$ ). سن بیماران تحت مطالعه ۱۸ تا ۳۰ بوده است و اختلاف متوسط سن در دو گروه معنی دار نبوده است ( $P=0/39$ ).

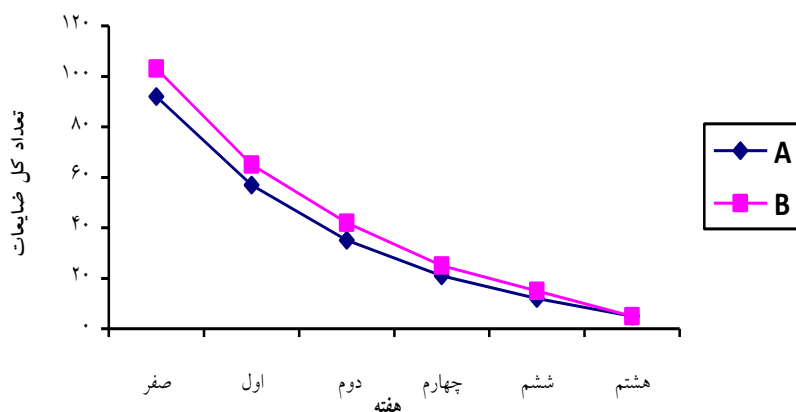
ضایعات قدیمی آکنه وجود داشت که تا پایان دوره درمان، ثابت ماند، به عبارت دیگر اسید آزلائیک بر اسکار محل ضایعات اثری نداشت. از نظر بروز عوارض پوستی به جز مختصری خارش در تعداد کمی از بیماران (۲/۵ درصد در بیماران تحت درمان با ژل اسید آزلائیک با پایه هیدروالکلی و ۵ درصد در بیماران تحت درمان با ژل اسید آزلائیک با پایه بدون الکل)، عارضه دیگری مشاهده نگردید.

نتایج تست پوستی ژل های اسید آزلائیک در ساعد و صورت بیماران از نظر بروز حساسیت پوستی منفی بود. میزان رضایت کلی بیماران از روند بهبودی بسیار عالی بود و ۱۰۰ درصد بیماران که دوره درمان را تکمیل نموده بودند، در هر دو گروه، از نحوه عملکرد دارو، رضایت کامل داشتند. از نظر نوع پوست، در گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدرو الکلی، ۲۴ نفر (۶۰ درصد) پوست چرب و ۱۶ نفر (۴۰ درصد) پوست خشک داشتند و در گروه تحت درمان با ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه بدون الکل، ۲۳ نفر (۵۷/۵ درصد) پوست چرب و ۱۷ نفر (۴۲/۵ درصد) پوست خشک داشتند و از نظر نوع پوست، اختلاف بین دو گروه، معنی دار نبود ( $P=0/552$ ).

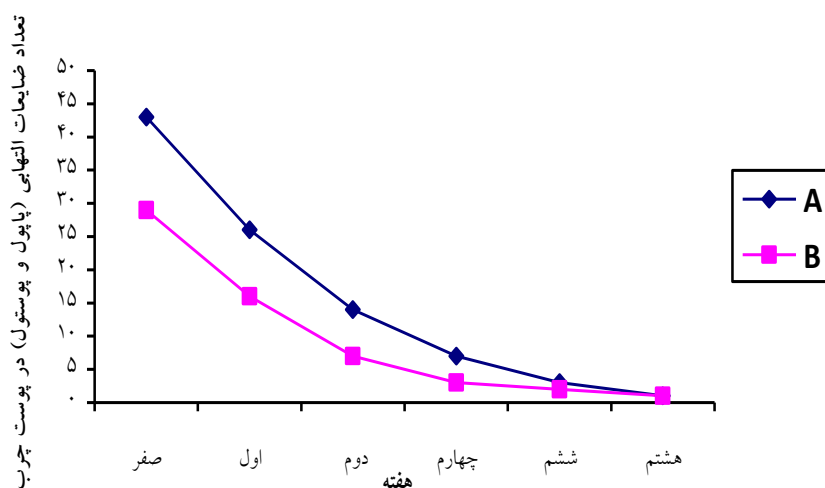
از نظر پاسخ به درمان بر حسب نوع پوست بیماران، در مورد کل ضایعات پوستی، بین دو گروه از بیماران، اختلاف معنی داری وجود نداشت (در پوست خشک  $P=0/90$  و در پوست چرب  $P=0/81$ ). از نظر پاسخ به درمان در مورد ضایعات غیر التهابی (کومدون) بر حسب نوع پوست بیماران، بین دو گروه از افراد مورد مطالعه، اختلاف معنی داری وجود نداشت (در پوست خشک  $P=0/90$  و در پوست چرب  $P=0/27$ ).

از نظر پاسخ به درمان در مورد ضایعات التهابی (پاپول و پوستول) بر حسب نوع پوست بیماران، بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت (در پوست خشک  $P=0/82$  و در پوست چرب  $P=0/02$ ) و با توجه به  $P=0/02$ ، نتایج بدست آمده نشان می دهد که ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکلی در بیماران با پوست چرب موثرتر از ژل اسید آزلائیک با پایه بدون الکل در این بیماران می باشد (نمودار ۲). در مورد درصد بهبودی کل ضایعات پوستی، ضایعات مذکور در هفته اول ۳۸ درصد، هفته دوم ۶۱ درصد، هفته چهارم ۷۶ درصد، هفته ششم ۸۶ درصد و هفته هشتم ۹۵ درصد، بهبود یافتند و از نظر درصد بهبودی در دو گروه مورد مطالعه، با وجود  $P=0/17$ ، اختلاف بین دو گروه، معنی دار نبود (نمودار ۳).

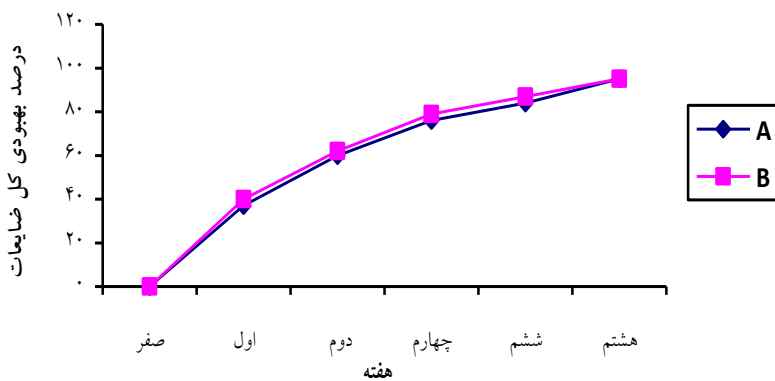
در مورد درصد بهبودی ضایعات غیر التهابی (کومدون)، ضایعات مذکور در هفته اول ۳۴ درصد، هفته دوم ۵۶ درصد، هفته چهارم ۷۳ درصد، هفته ششم ۸۴ درصد و هفته هشتم ۹۴ درصد، بهبود یافتند و از نظر درصد بهبودی در دو گروه مورد مطالعه، با وجود  $P=0/45$ ، اختلاف بین دو گروه، معنی دار نبود. در مورد درصد بهبودی ضایعات التهابی (پاپول و پوستول)، ضایعات مذکور در هفته اول ۴۹ درصد، هفته دوم ۷۲ درصد، هفته چهارم ۸۵ درصد،



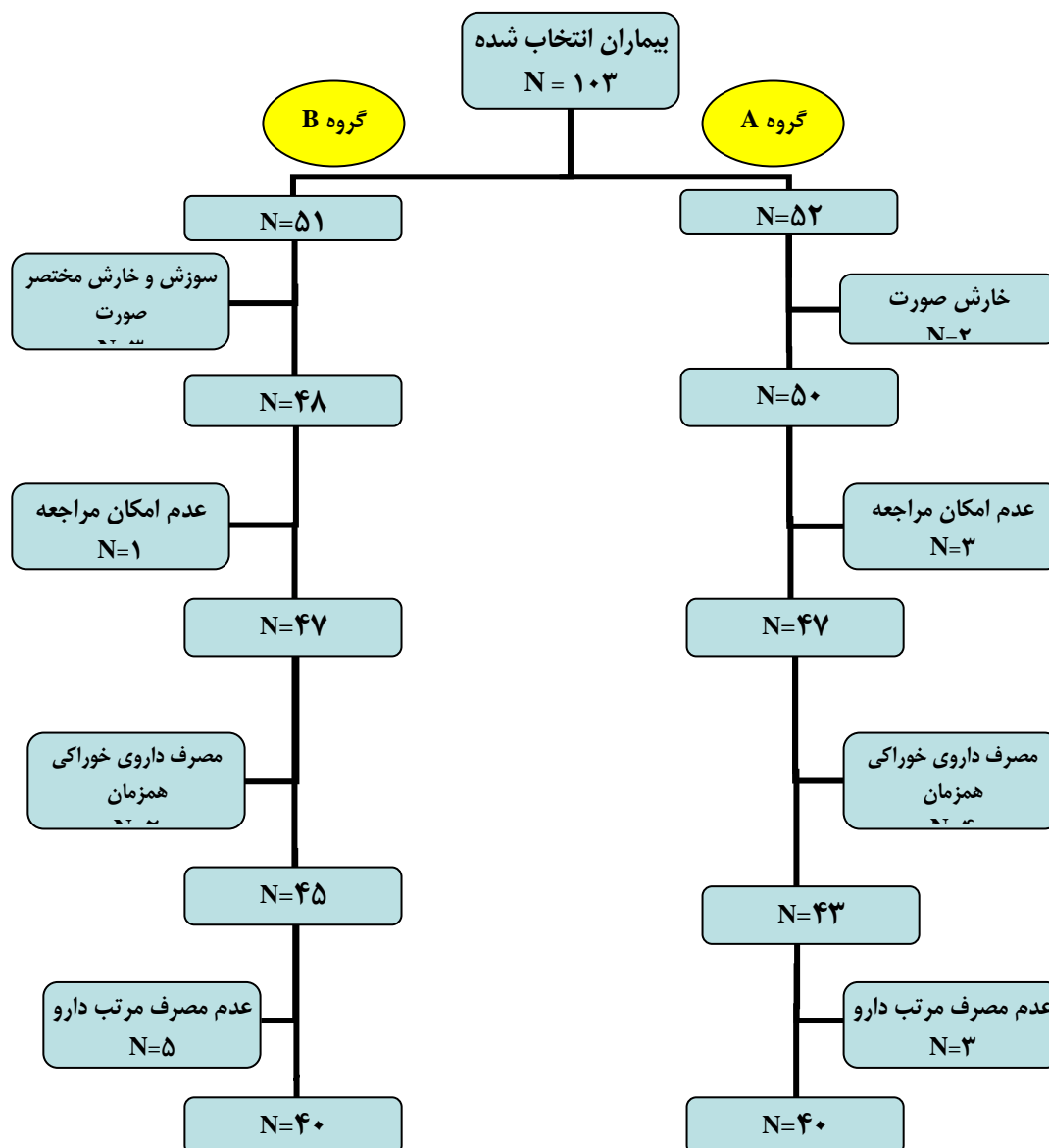
نمودار ۱: کاهش میانگین تعداد ضایعات صورت اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی (A) - با پایه بدون الکل (B)



نمودار ۲: کاهش تعداد ضایعات النهائية در صورت بیماران با پوست چرب اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی (A) - با پایه بدون الکل (B)



نمودار ۳: درصد بهبودی کل ضایعات پوست صورت اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی (A) - با پایه بدون الکل (B)



دیاگرام مطالعه کارآزمایی بالینی درمان بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس با ژل اسیدآزلائیک ۱۰٪:

با پایه هیدروالکلی (A) و پایه بدون الکل (B)

در مطالعه دیگری Thibouto، اثرات درمانی ژل اسیدآزلائیک ۱۰٪ را با بنزویل پراکساید ۵٪ موضعی و کلیندامایسین ۱٪ موضعی در درمان آکنه و لگاریس، مقایسه کرده است و نتیجه این مطالعه نشان داده است که اسیدآزلائیک باعث ۷۱ درصد کاهش ضایعات پوستی در بیماران مذکور شده است در حالی که بنزویل پراکساید ۷۷ درصد و کلیندامایسین ۶۳ درصد باعث بهبودی ضایعات شده اند و با توجه به اثرات خوب اسیدآزلائیک و رضایت بیماران، بنظر می رسد که این دارو می تواند بعنوان یک داروی جدید در درمان آکنه، موثر باشد (۲۷).

در مطالعه ای Pazoki و همکاران، اثرات درمانی ژل اسیدآزلائیک ۵٪ و اریترومایسین ۲٪ را با اسیدآزلائیک ۲۰٪ و اریترومایسین ۲٪، در درمان آکنه و لگاریس، مقایسه کرده اند. نتایج این مطالعه نشان داده است که بیمارانی که تحت درمان با اسیدآزلائیک ۵٪ و اریترومایسین ۲٪ بوده اند به طرز قابل توجهی در مقایسه با دارونما ( $P < 0/001$ ) بهبود یافته اند و گروه تحت درمان با اریترومایسین ۲٪ ( $P < 0/01$ ) و گروه تحت درمان با اسیدآزلائیک ۲۰٪ نیز بهبود داشته اند و نتیجه گرفته اند که ژل توام اسیدآزلائیک ۵٪ و اریترومایسین ۲٪ اثرات درمانی بسیار خوبی در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط دارد (۲۶).

اسید آزلائیک موضعی اثرات قابل مقایسه ای با ترتینوئین موضعی و بنزویل پراکساید و اریترومایسین موضعی و تتراسایکلین خوراکی داشته است و بعنوان یک ترکیب دارویی موضعی موثر بصورت منوترایی در درمان آکنه و لگاریس و حتی هیپریگمانتاسیون در محل ضایعات آکنه، معرفی شده است (۲۵).

در مطالعه ای Krauthem و همکاران گزارش کرده اند که در حالیکه به دنبال مصرف آنتی بیوتیک موضعی، مقاومت دارویی به طرز قابل توجهی در حال افزایش است، اسید آزلائیک و بنزویل پراکساید موضعی اثرات آنتی باکتریال متوسط تا قوی داشته‌اند و در ضمن مقاومت دارویی نیز ایجاد نکرده اند (۱). در مطالعه دیگری Coates و همکاران نشان داده اند که شیوع پروپیونی باکتریوم آکنه مقاوم به آنتی بیوتیک در حال افزایش است و مقاومت نسبت به اریترومایسین موضعی را در درجه اول ذکر کرده اند و گزارش نموده اند که این گونه های باکتری مقاوم به اریترومایسین، به کلیندامایسین موضعی نیز مقاومت نشان می دهند (۱۸). در این مطالعه ارزیابی روند بهبودی ضایعات با شمارش ضایعات التهابی و غیر التهابی و با عکسبرداری استاندارد از هر دو نیمه صورت بوده است و در مطالعات انجام شده دیگر نیز علاوه بر شمارش ضایعات پوستی، برای بررسی پاسخ به درمان، استفاده از فتوگرافی استاندارد نیز جهت قضاوت و نتیجه گیری با اعتبار بالا در مورد نتایج درمان، مورد استفاده قرار گرفته است (۳۰، ۳۱). میزان رضایت بیماران از روند درمان و نحوه بهبود ضایعات در این مطالعه، بسیار عالی بود. در ضمن در مورد بروز عوارض دارویی نیز به جز مختصری خارش در ۵ درصد از بیماران، عارضه قابل توجه دیگری که منجر به قطع درمان گردد، مشاهده نگردید.

### نتیجه گیری

ژل اسید آزلائیک ۱۰ درصد با پایه هیدروالکی و پایه بدون الکل در درمان آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط موثر بوده و باعث بهبودی ضایعات تا بیش از ۹۴ درصد در عرض ۸ هفته درمان، شده است. در این مطالعه با بررسی بهبود ضایعات بر حسب نوع پوست به این نتیجه رسیدیم که اسید آزلائیک با پایه هیدروالکی در بیمارانی که پوست چرب دارند سریعتر باعث بهبود ضایعات التهابی در صورت آنان می شود و می بایستی در تجویز دارو به بیماران، به این نکته توجه بیشتری نمود.

### تقدیر و تشکر

از تمام همکاران و کادر بیمارستان که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند و از بیماران شرکت کننده که با صبر و حوصله مراحل پیگیری و درمان را انجام دادند، سپاسگزاریم. ضمناً مقاله حاضر استنتاج شده از پایان نامه دوره پزشکی عمومی، مصوب دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد.

استفاده از اسید آزلائیک موضعی در درمان آکنه در دوران حاملگی و شیردهی بی ضرر ذکر شده است (۱۰). Gollnick و همکاران اسید آزلائیک را بعنوان یک داروی جایگزین خوب برای سایر درمان های موضعی آکنه ذکر کرده اند که اثرات آنتی باکتریال و ضد تشکیل کومدون داشته و منجر به بروز مقاومت دارویی نیز نمی شود (۲۸).

در مطالعه ما از نظر پاسخ به درمان بر حسب نوع پوست بیماران، در مورد کل ضایعات پوستی، بین دو گروه از بیماران، اختلاف معنی داری وجود نداشت (در پوست خشک  $P=0/90$  و در پوست چرب  $P=0/81$ ). در مورد پاسخ به درمان در مورد ضایعات غیر التهابی بر حسب نوع پوست نیز بین دو گروه، اختلاف معنی داری وجود نداشت (در پوست خشک  $P=0/90$  و در پوست چرب  $P=0/27$ ). از نظر پاسخ به درمان در مورد ضایعات التهابی بر حسب نوع پوست بیماران، بین دو گروه اختلاف معنی داری در بیماران با پوست چرب وجود داشت (در پوست خشک  $P=0/82$  و در پوست چرب  $P=0/02$ ) و با توجه به  $P=0/02$ ، نتایج بدست آمده نشان می دهد که ژل اسید آزلائیک ۱۰٪ با پایه هیدروالکی در بیماران با پوست چرب موثرتر از ژل اسید آزلائیک با پایه بدون الکل در این بیماران می باشد (نمودار ۲).

در مورد درصد بهبودی ضایعات پوستی نیز روند بهبودی در هر دو گروه وجود داشت. در مورد کل ضایعات تا ۹۵ درصد، در مورد ضایعات غیر التهابی تا ۹۴ درصد و در مورد ضایعات التهابی تا ۹۷ درصد بهبودی حاصل شده است (نمودار ۳).

Gollnick و همکاران اثرات درمانی کرم اسید آزلائیک ۲۰٪ همراه با مینوسایکلین خوراکی را با ایزوترتینوئین خوراکی در درمان بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس مقایسه کرده اند و نتیجه گرفته اند که اسید آزلائیک ۲۰٪ توام با مینوسایکلین، باعث ۷۰ درصد کاهش تعداد کومدون ها و ۸۸ درصد کاهش تعداد ضایعات پاپولر و پوستولر شده است و نتیجه گرفته اند که استفاده از این روش درمانی، باعث جلوگیری از مراحل عود بیماری شده است (۲۴). اسید آزلائیک با توجه به اثرات ضد باکتریال و ضد التهابی که دارد، می تواند در درمان آکنه و لگاریس گزینه خوبی بوده و از ایجاد مقاومت دارویی جلوگیری کند، چنانچه در مطالعه دیگری در درمان آکنه و لگاریس از ترکیبات غیر آنتی بیوتیکی مانند ژل نیکوتینامید استفاده شده و این ترکیب با اثر ضد التهابی، باعث بهبود ضایعات آکنه گردیده و از ایجاد مقاومت باکتریال نیز جلوگیری نموده است (۲۹). در مطالعه دیگری Graupe و همکاران گزارش کرده اند که کرم اسید آزلائیک ۲۰٪ بصورت منوترایی در درمان آکنه خفیف تا متوسط، موثرتر از ترتینوئین ۰/۰۵ درصد موضعی و بنزویل پراکساید ۵ درصد موضعی و اریترومایسین ۲ درصد موضعی بوده است (۴). در بررسی مطالعات انجام شده در مورد درمان آکنه،

## References

- Krauthaim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinetic* 2003; **42**(14): 1287-1304.
- Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol* 2007; **46**(5): 533-538.
- Fleischer AB. The evolution of Azelaic acid. *Cutis* 2006; **77**(2): 4-6.
- Graupe K, Gunliffe WJ, Gollnick HP. Efficacy and safety of topical Azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; **57**suppl 1: 20-35.
- Healy E, Simpson N. Acne Vulgaris. *BMJ* 1994; **308**: 831.
- fluhr JW, Degitz K. Antibiotics, Azelaic acid and Benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; **8** suppl 1: 24-30.
- Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Archives of family Medicine* 2000; **9**(2): 179-187.
- Berth J. Topical therapy. *Text book of dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. Rook, Black well company, 2004; PP: 75-89.
- Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Pediatric Drugs* 2003; **5**(5): 301-313.
- Worret WJ, Fluhr JW. Acne therapy with topical Benzoyl peroxide, antibiotics and Azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; **4**(4): 293-300.
- Webster G. Combination AZA therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 547-550.
- Gibson JR. AZA 20% cream (AZELEX) and the medical management of acne vulgaris. *Dermatol Nurs* 1997; **9**(5): 339-344.
- Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1998; **11** suppl 1: 8-12.
- Bojar RA, Cutcliffe AG, Graupe K, Cunliffe WJ, Holland KT. Follicular concentrations of Azelaic acid after a single topical application. *Br J Dermatol* 1993; **129**(4): 399-402.
- Akamatsu H, Kormura J, Asada Y, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of AZA on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1991; **283**(3): 162-166.
- Bettoli V, Borghi A, Rossi R, Ferroni M, Rigolin F, Virgili A. Antibiotic resistance of propionibacteria. *Dermatology* 2006; **212**: 206-207.
- Simpson N. Antibiotics in acne: time for rethink. *Br J Dermatology* 2001; **144**: 225-227.
- Coates P, Vyarnam S, Eady EA. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; **146**(5): 840-848.
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acne resistance a world wide problem. *Dermatology* 2003; **203**: 54-56.
- Mills O, Thornsberry G, Cardin CW. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% Erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; **82**: 260-265.
- Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; **5**(2): 79-84.
- Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on propionibacterium acnes and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; **83**: 241-248.
- Iraji F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical Azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *India J Dermatol Venereol Leprol* 2007; **73**(2): 94-96.
- Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined Azelaic acid cream plus oral Minocycline with oral Isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; **11**(6): 538-544.
- Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; **41**(5): 780-798.
- Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Tabatabaie H, Firoozi A. Combination of Azelaic acid 5% and Erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatology Treatment* 2010; **21**(3): 212-216.
- Thiboutot D. Versatility of Azelaic acid, 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; **7**(1): 13-16.
- Gollnick HP, Krauthaim A. Topical treatment in acne current status and future aspects. *Dermatology* 2003; **206**(1): 29-36.
- Khodaeiani E, Amirmia M, Saïidi M. [Topical Nicotinamide gel compared with Clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne]. *Medical Journal of Tabriz University of medical sciences* 2002; **55**: 25-30 (Persian).
- Nobukazu H, Dae Hun Suh, Hirohiko A, Makoto K. Evaluation of the newly established acne severity classification among Japanese and Korean dermatologists. *J Dermatol* 2008; **35**(5): 261-263.
- Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 2008; **35**(5): 255-260.