

## مقایسه اثر بخشی آزیترومایسین با داکسی سیکلین در درمان آکنه ولگاریس

حمیده مروج فرشی<sup>۱</sup>، اکبر موسی زاده حلیم<sup>۲\*</sup>

۱. متخصص پوست، استادیار مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
۲. دستیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

\* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان شهرداری، بیمارستان شهدای تجریش، مرکز تحقیقات پوست، تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۴۴۳۹۳، ۰۹۱۱۳۵۳۲۶۶۵، نمابر: mousazadehakbar@yahoo.com، ۰۲۱-۲۲۷۴۴۳۹۳

دریافت مقاله: اردیبهشت هشتاد و هفت پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و هفت

### چکیده

**سابقه و هدف:** آنتی بیوتیکهای سیستمیک، در همه جای جهان، جهت درمان آکنه ولگاریس التهابی استفاده میشوند. آزیترومایسین توسط برخی از محققین استفاده شده است. هدف این مطالعه مقایسه اثربخشی و بی خطری آزیترومایسین با داکسی سیکلین بود. **روش کار:** این کارآزمایی بالینی تصادفی شده در کلینیکهای سرپایی دو بیمارستان دانشگاهی اجرا شد. بیماران بطور تصادفی با همسان سازی متغیرهای مداخله گر به دو گروه وارد و تحت درمان با آزیترومایسین ۵۰۰ میلی گرم تک دوز روزانه سه بار در هفته یا داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم در روز برای مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. لوسیون تره تینوئین ۰.۵٪ موضعی برای همه بیماران تجویز شد. ارزیابی کلینیکی، در فواصل ۴ هفته ای انجام و در هر ویزیت تعداد ضایعات التهابی و کومدونهای صورت شمارش و عوارض جانبی نیز ثبت شدند. متغیر اثربخشی اولیه تغییر در ضایعات آکنه در هفته ۱۲ بود. متغیرهای ثانویه شامل *global response* ضایعات التهابی، ارزیابی خود بیماران از درمانهایشان، و مقایسه بیخطری و کمپلیانس بودند. **یافته ها:** از ۶۹ بیمار ۳۰ نفر در هر گروه، درمان را کامل کردند. در هر دو گروه، بهبود معنی داری در ضایعات صورت، در همه ویزیت های متوالی بدست آمد. درصد کاهش میانگین ضایعات التهابی در گروه آزیترومایسین ۸۴/۳٪ و در گروه داکسی سیکلین ۸۳/۷٪؛ و در مورد کومدونها بترتیب ۶۹/۴٪ و ۷۵/۱٪ بود. اختلاف معنی داری در متغیرهای اولیه و ثانویه بین دو گروه مشاهده نشد. **نتیجه گیری:** در درمان آکنه، ترکیب آزیترومایسین و تره تینوئین موضعی اثربخشی برابر و پروفایل تحمل و بیخطری قابل مقایسه با ترکیب داکسی سیکلین و تره تینوئین موضعی داشت.

**واژگان کلیدی:** آکنه ولگاریس؛ آزیترومایسین؛ داکسی سیکلین؛ تره تینوئین؛ مدت آکنه

### مقدمه

کلینیکی نشان داده شده و حد اقل به اندازه مینوسیکلین، داکسی سیکلین، و تتراسیکلین مؤثر بوده است (۹-۴). با توجه به فعالیت *in vitro* در مقابل *p. acnes* (۱۰)، خصوصیات ویژه فارماکوکینتیک [نفوذ سریع و فراوان در بافتها (۱۰) و نیمه عمر نهایی طولانی (۱۱ و ۱۲)]، بی خطری و عوارض جانبی کمتر از سایر آنتی بیوتیک های استاندارد (۱۳)، امکان تجویز به صورت پالسی و پروفایل تolerانس بالاتر نسبت به درمانهای آنتی آکنه مرسوم (۱۳)، و عدم تداخل با کمپلکس p-450 کبد (۱۲)، آزیترومایسین می تواند آلترناتیو مناسبی برای آنتی بیوتیکهای مرسوم باشد. این تحقیق جهت مقایسه اثربخشی، بی خطری، و کمپلیانس آزیترومایسین با داکسی سیکلین اجرا شد.

آکنه ولگاریس تقریباً در تمام افراد در دوره ای از طول زندگی شان مشاهده می شود. ضایعات کوچک غیر التهابی آکنه ممکن است مشکل مختصری محسوب شوند اما، در افراد مبتلا به اشکال شدیدتر التهابی آکنه ندولار، درد، مزاحمت اجتماعی، و اسکارهای فیزیکی و روانی ممکن است زندگی فرد را تحت تأثیر قرار دهند (۱).

آنتی بیوتیکهای سیستمیک، در همه جای جهان، جهت درمان آکنه ولگاریس التهابی با شدت متوسط تا شدید استفاده میشوند (۲). اولین گزارش در مورد استفاده موفقیت آمیز از آزیترومایسین در درمان آکنه یک case report است (۳). اثربخشی این دارو در تعداد دیگری از مطالعات

## روش کار

باقیمانده احتمالی، از آنان سؤال و نتایج ثبت شدند. بیمارانی که در طی دوره ۱۲ هفته ای درمان، داروها را بطور صحیح و کامل مصرف کرده بودند، به عنوان دارنده کمپلیانس نسبت به آن دارو معرفی شدند. در هر ویزیت، عوارض جانبی کلینیکی منسوب به هر یک از درمانها با استفاده از یک چک لیست (عدم تحمل گوارشی، فتوسنسیتیویته، واژنیت کاندیدیایی، نکروز اپیدرمی سمی، افزایش خوشخیم فشار داخل جمجمه ای، بشورات ثابت دارویی، فولیکولیت گرم منفی، تشدید پسوریازیس، کهیر، اتریم مولتی فرم، تشدید لوپوس اریتماتو، راش جلدی، بیماری سرم، آنژیوادم، سرگیجه، سندرم استیونس جانسون، کاهش شنوایی، پیگمانتاسیون پوست، مخاط و ناخن) مورد ارزیابی قرار گرفت.

داده ها، با استفاده از نرم افزار spss (ver-11.5) و آزمونهای مربع کای (یا تست دقیق فیشر) و t برای مقایسه دو گروه، و نیز آزمون paired t برای مقایسه هر گروه، تجزیه و تحلیل شد. جهت ارزیابی ارتباط بین مدت آکنه با میزان پاسخ به درمان از آزمونهای ANOVA یکطرفه و مربع کای (یا تست دقیق فیشر) استفاده شد. در همه موارد  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

از ۶۹ بیمار، ۳۴ نفر در گروه آزیترومایسین و ۳۵ نفر در گروه داکسی سیکلین وارد مطالعه شدند. اختلاف معنی داری در مشخصات دموگرافیک و تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی قبل از درمان بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

از گروه آزیترومایسین ۴ بیمار (یک بیمار بدنبال حاملگی، یک بیمار بخاطر عدم کمپلیانس، و ۲ بیمار بعلت عوارض جانبی) و از گروه داکسی سیکلین نیز ۵ بیمار (یک بیمار بخاطر عدم کمپلیانس، و ۴ بیمار بعلت عوارض جانبی) از مطالعه خارج شدند. در هر گروه ۳۰ بیمار دوره درمان را کامل کردند که از نظر نتایج درمانها ارزیابی شدند.

در هر دو گروه درمانی میانگین تعداد کومدونها و ضایعات التهابی هفته های چهارم، هشتم، و دوازدهم درمان، بطور معنی داری نسبت به مقادیر پایه و جلسات قبلی کاهش پیدا کرده بود (جدول ۲ و ۳).

در مقایسه اثر بخشی دو درمان، اختلاف بین دو گروه از نظر میانگین های تعداد ضایعات، در جلسات همزمان، به لحاظ آماری معنی دار نبود (جدول ۲ و ۳). همچنین؛ تفاوت معنی داری در درصد کاهش ضایعات (نمودار ۱)، میزان های global response (نمودار ۲)، و ارزیابی خود بیماران یافت نشد. به طوری که بهبود عالی، متوسط و خوب به ترتیب در ۲۶/۷، ۱۶ و ۶ درصد گروه آزیترومایسین و ۲۰، ۵۳/۳ و ۲۶/۷ درصد گروه داکسی سیکلین مشاهده شد.

عوارض جانبی بترتیب در ۱۷/۶٪ و ۱۷/۱٪ از مصرف کنندگان آزیترومایسین (درد اپی گاستر در ۳ بیمار، اسهال و تهوع هر کدام در ۲ بیمار، درد شکم، بیوست، و ضعف و بی حالی هر کدام در یک بیمار) و داکسی سیکلین (عدم تحمل گوارشی در ۶ بیمار، و سردرد خفیف و سرگیجه هر کدام در یک بیمار) مشاهده شد که در اکثر موارد بصورت خفیف و گذرا بوده، بطوریکه با ادامه مصرف داروها، بطور خود بخود برطرف شدند. اختلاف معنی داری بین دو گروه از این نظر وجود نداشت. عوارض جانبی ناشی از مصرف تره تینوئین در تعدادی از بیماران هر دو گروه مشاهده شد؛ اما منجر به قطع آن نشدند.

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده به اجرا درآمد. بیماران بزرگ سال بین ۱۸ تا ۳۰ سال سن که به درمانگاههای تخصصی پوست بیمارستانهای دانشگاهی شهدای تجریش یا لقمان حکیم شهر تهران مراجعه و مبتلا به آکنه ولگاریس صورت با حداقل ۱۰ ضایعه التهابی (حداکثر ۳ ندول و/یا پسودوسیست) بودند، بطور تصادفی و با همسان سازی متغیرهای مداخله گر [سن، جنس، مدت آکنه، سابقه قبلی درمان آنتی بیوتیکی سیستمیک ضد آکنه (حداقل به مدت ۳ ماه)، و شرح حال فعلی استرس های سایکولوژیک] بصورت یک به یک به دو گروه وارد شدند. معیارهای خروج از تحقیق شامل استفاده از ماده توپیکال یا سیستمیک قبلی یا فعلی که ممکن بود مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد مثل کنتراسپتیوهای خوراکی، استفاده از ایزو تره تینوئین خوراکی در ۶ ماه اخیر، استفاده از درمان سیستمیک ضد آکنه در یکماه اخیر، استفاده از درمان توپیکال ضد آکنه در ۲ هفته اخیر، وجود علائم هیپر آندروژنیسم، نا منظمی شدید عادت ماهیانه، آکنه فولمینانت، آکنه کنگولوباتا، آکنه تنه به تنهایی، حاملگی، شیردهی، و سابقه قبلی یا فعلی اختلالات سیستمیک مانند اختلالات کبدی بودند. مطالعه توسط مرکز تحقیقات پوست و نیز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شد؛ و تمام داروهای استفاده شده در این تحقیق با هزینه این مرکز، خریداری و در اختیار بیماران قرار گرفت. از همه بیماران رضایتنامه نیز اخذ شد. بیماران گروه اول آزیترومایسین را بصورت ۵۰۰ میلی گرم تک دوز روزانه سه بار در هفته، و بیماران گروه دوم روزی ۱۰۰ میلی گرم داکسی سیکلین استفاده کردند. کل دوره درمان ۱۲ هفته بود. لوسیون تره تینوئین موضعی ۰.۵٪ نیز بصورت یک شب در میان برای همه بیماران تجویز شد. ویزیت بیماران و شمارش تعداد ضایعات التهابی و کومدونهای صورت، توسط یک پزشک ثابت، در ابتدا و در فواصل منظم ۴ هفته ای انجام پذیرفت. در هر ویزیت عکس هایی در سه زاویه راست، چپ، و روبرو از ضایعات صورت بیماران، تهیه و ذخیره شدند؛ تا نتایج مطالعه قابل استناد باشند.

اثر بخشی هر یک از درمانها بصورت مقایسه تعداد ضایعات آکنه ای هفته های چهارم، هشتم، و دوازدهم درمان با مقادیر پایه آنها و جلسات قبلی مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای مقایسه اثر بخشی دو درمان (۱) گروهها از نظر میانگین های تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی، در جلسات همزمان، مقایسه شدند. (۲) درصد کاهش میانگین های ضایعات التهابی و غیر التهابی (از پایه تا هفته دوازدهم) دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. این مقایسه بعنوان اساس primary efficacy variable در نظر گرفته شد. (۳) دو گروه بر اساس میزان های global response ضایعات التهابی (درصد کاهش تعداد ضایعات التهابی بیماران از پایه تا هفته دوازدهم) مقایسه شدند (secondary efficacy variable): کاهش ۸۰٪ یا بیشتر، خوب؛ ۷۹-۵۰٪، متوسط؛ ۴۹-۲۰٪، ضعیف؛ و یک کاهش کمتر از ۲۰٪، بدون پاسخ محسوب شد. (۴) دو گروه بر اساس ارزیابی خود بیماران از درمانهایشان، در پایان هفته دوازدهم و بر اساس بهبود عالی، ۵؛ خوب، ۴؛ متوسط، ۳؛ ضعیف، ۲؛ بدون پاسخ، ۱؛ بدتر شدن مورد مقایسه قرار گرفتند.

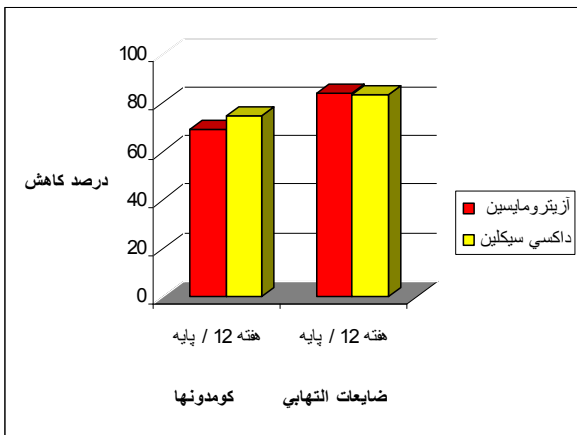
جهت پی گیری کمپلیانس، بیماران در فواصل منظم ۴ هفته ای ویزیت شدند، و در هر ویزیت، داروها به اندازه مورد نیاز به بیماران تحویل و در ویزیت بعدی، در مورد مصرف صحیح و کامل داروها و نیز مقدار داروهای

# در مقایسه با مقادیر پایه و جلسات قبلی معنی دار بود ( $P < 0.001$ ).  
\* در مقایسه با پایه ( $P < 0.001$ ) و جلسه قبلی ( $P < 0.001$ ) معنی دار بود.

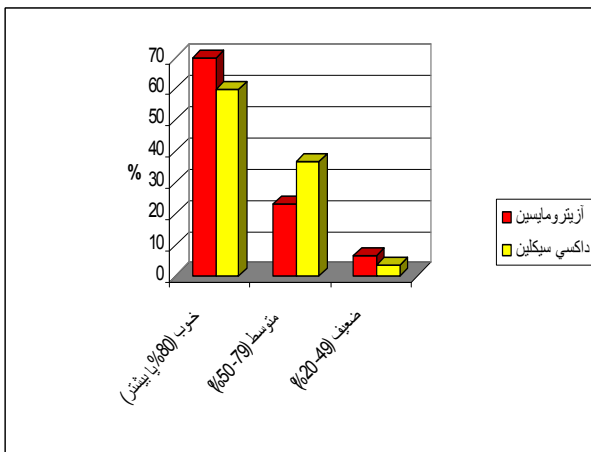
**جدول ۳: میانگین و انحراف معیار تعداد ضایعات التهابی صورت در مبتلایان به آکنه و لگاریس بر اساس گروه های درمانی**

داکسی سیکلین € (تعداد = ۲۰)	آزیترومایسین € (تعداد = ۲۰)	
۱۴/۱ ± ۵/۹	۱۵/۳ ± ۸/۱	قبل از درمان
۷/۴ ± ۴/۳#	۸ ± ۴/۸#	هفته چهارم
۴/۵ ± ۲/۸#	۴/۵ ± ۲/۸ #	هفته هشتم
۲/۳ ± ۱/۶#	۲/۴ ± ۲/۸#	هفته دوازدهم

€ اختلاف دو گروه در مقادیر قبل از درمان و جلسات همزمان به لحاظ آماری معنی دار نبود.  
# در مقایسه با مقادیر پایه و جلسات قبلی معنی دار بود ( $P < 0.001$ ).



نمودار ۱: درصد کاهش در تعداد کومدونها و ضایعات التهابی نسبت به پایه در مبتلایان به آکنه و لگاریس بر اساس گروه های درمانی



نمودار ۲: global response ضایعات التهابی نسبت به درمان. بدون پاسخ کمتر از ۲۰٪ نشان داده نشده، چون هیچ بیماری در این قسمت وجود نداشته است.

سابقه استفاده از آنتی بیوتیک سیستمیک بترتیب در ۶ و ۳ بیمار گروه آزیترومایسین (۵ بیمار، داکسی سیکلین، و یک بیمار، تتراسیکلین) و داکسی سیکلین (آزیترومایسین، اریترومایسین، و کوتریموکسازول) مثبت بود. در گروه آزیترومایسین ۲ نفر global response خوب، ۲ نفر متوسط، و ۲ نفر ضعیف؛ و در گروه داکسی سیکلین نیز ۲ بیمار global response خوب داشتند و یک نفر که سابقه مصرف آزیترومایسین داشت، بعلاوه عدم کمپلاینس از ادامه درمان انصراف داد. اختلاف بین بیمارانی که سابقه استفاده از آنتی بیوتیک سیستمیک داشتند با آنهایی که این درمانها را دریافت نکرده بودند از نظر global response به لحاظ آماری معنی دار بود (هم در کل ۶۰ بیمار بدون توجه به تقسیم بندی دو گروه ( $P < 0.02$ ) و هم در بین بیماران گروه آزیترومایسین به تنهایی ( $P < 0.008$ ) اما نه در مورد گروه داکسی سیکلین). بدون توجه به تقسیم بندی دو گروه، در کل ۶۰ بیمار، میانگین و انحراف معیار مدت آکنه بیماران گروه دارای global response خوب  $21/7 \pm 3/2$ ، متوسط  $3/8 \pm 3/2$ ، و ضعیف  $5 \pm 1$  سال بود. اختلاف بین ۳ گروه فوق از نظر مدت آکنه به لحاظ آماری معنی دار نبود. از سوی دیگر، هر ۳ بیمار دارای میزان های global response ضعیف، مدت آکنه حد اقل ۴ سال یا بیشتر را ذکر کرده بودند؛ بنابراین بیماران بر اساس مدت آکنه به دو گروه (بیماران با مدت آکنه کمتر از ۴ سال و بیماران با مدت آکنه ۴ سال یا بیشتر) و از نظر global response نیز به دو گروه کلی (گروه خوب و متوسط و گروه ضعیف) تقسیم شدند (جدول ۵). پاسخ کلی خوب یا متوسط در تمام بیماران با بیماری کمتر از ۴ سال دیده شد. در حالی که ۱۴/۳ درصد افراد با بیماری ۴ سال یا بیشتر دارای پاسخ ضعیف بودند. اختلاف بین دو گروه فوق از نظر global response به لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.039$ ).

**جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس بر اساس گروه های درمانی**

داکسی سیکلین (تعداد = ۳۵)	آزیترومایسین (تعداد = ۳۴)		
		جنس	
۲ (۵/۷)	۲ (۵/۹)	مرد	
۳۳ (۹۴/۳)	۳۲ (۹۴/۱)	زن	
		سن (سال)	
۲۱/۷ ± ۳/۸	۲۱/۳ ± ۲/۳		
		مدت بیماری (سال)	
۳/۹ ± ۳	۳/۳ ± ۲/۴		
		سابقه درمان آنتی بیوتیکی سیستمیک	
۳ (۸/۶)	۶ (۱۷/۶)	مثبت	
۳۲ (۹۱/۴)	۲۸ (۸۲/۴)	منفی	
		شرح حال استرسهای سایکولوژیک	
۱۵ (۴۲/۹)	۱۳ (۳۸/۲)	مثبت	
۲۰ (۵۷/۱)	۲۱ (۶۱/۸)	منفی	
		تعداد کومدونها	
۲۳/۹ ± ۱۲/۱	۲۳ ± ۱۲/۴		
		تعداد ضایعات التهابی	
۱۴/۳ ± ۵/۹	۱۵/۲ ± ۷/۸		

**جدول ۲: میانگین و انحراف معیار تعداد کومدونهای صورت در مبتلایان به آکنه و لگاریس بر اساس گروه های درمانی**

داکسی سیکلین € (تعداد = ۳۰)	آزیترومایسین € (تعداد = ۳۰)	
۲۳/۷ ± ۱۲	۲۲/۲ ± ۱۲/۹	قبل از درمان
۱۴/۲ ± ۸/۲ #	۱۵/۸ ± ۱۰/۳ #	هفته چهارم
۹ ± ۵/۹ #	۱۱/۲ ± ۸/۳ #	هفته هشتم
۵/۹ ± ۵/۹*	۷/۱ ± ۶/۸ #	هفته دوازدهم

€ اختلاف دو گروه در مقادیر قبل از درمان و جلسات همزمان به لحاظ آماری معنی دار نبود.

## بحث

این مطالعه جهت مقایسه اثربخشی و بی خطری آزیترومایسین با داکسی سیکلین، در درمان آکنه ولگاریس التهابی طی یک دوره ۱۲ هفته ای، طراحی شده بود. هر دو درمان (در ترکیب با تره تینوئین موضعی) در کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی و بهبود آکنه مؤثر بودند. همانند مطالعات قبلی (۹-۳) مطالعه ما نیز اثبات کرد که آزیترومایسین در درمان آکنه مؤثر است، و در مقایسه با داکسی سیکلین، به اندازه آن اثربخشی کلینیکی دارد.

در مقایسه با مطالعه Kus و همکارانش، در مطالعه ما، پاسخ سریعتر و اثربخشی بیشتری در هر دو گروه درمانی مشاهده شد. آنها، شروع کاهش معنی دار در میانگین تعداد ضایعات التهابی را در بیماران هر دو گروه، از پایان ماه دوم درمان؛ و در مورد کومدونها، از پایان ماه دوم در گروه داکسی سیکلین، و در پایان ماه سوم در گروه آزیترومایسین گزارش کردند (۸). در حالیکه در مطالعه ما، در هر دو گروه درمانی، از هفته چهارم درمان، کاهش معنی داری در میانگین تعداد ضایعات التهابی و کومدونها مشاهده شد. همچنین، در مطالعه Kus و همکارانش، در هر دو گروه درمانی، کاهشی نزدیک به ۸۰ درصد و کمتر از ۵۰ درصد بترتیب در تعداد ضایعات التهابی و کومدونها مشاهده شد. در حالیکه در مطالعه ما، کاهشی معادل ۸۴ درصد در تعداد ضایعات التهابی بیماران هر دو گروه؛ و نیز کاهشی معادل ۶۹/۴ و ۷۵/۱ درصد بترتیب در تعداد کومدونهای گروه آزیترومایسین و داکسی سیکلین اتفاق افتاد. برخی از مطالعات پیشنهاد کرده اند که درمان ترکیبی آنتی بیوتیکها با رتینوئیدهای موضعی موجب کاهش سریعتر باکتری، اثربخشی بیشتر، و پاسخ فوری تری در مقایسه با مونوتراپی خواهد شد (۲). بنابراین؛ پاسخ سریعتر و اثربخشی بیشتر مشاهده شده در بیماران مورد مطالعه ما، در مقایسه با مطالعه Kus و همکارانش، ممکن است بدلیل استفاده همزمان از تره تینوئین موضعی (در مطالعه ما) در ترکیب با آنتی بیوتیکهای خوراکی باشد.

در تعدادی از مطالعاتی که در زمینه درمان آکنه با آزیترومایسین انجام شده، میزان عوارض جانبی با این دارو بین ۸ تا ۱۹٪ متغییر بوده است (۴ و ۷ و ۸). این عوارض عمدتاً شامل عوارض گوارشی مانند اسهال، تهوع، و سوزش سر دل، و در یک بیمار بصورت واژنیت (۵) بوده اند که در تعداد کمی از بیماران سبب قطع درمان (۸) نیز شده اند. در مطالعه ما، میزان عوارض جانبی با آزیترومایسین نزدیک به سایر مطالعات (۵) بوده است. کمپلیناس در گروه آزیترومایسین خوب بود اما بهتر از داکسی سیکلین نبود.

بیمارانی که سابقه استفاده از آنتی بیوتیک سیستمیک دارند ممکن است با احتمال کمتری به درمان فعلی پاسخ دهند (۸). این امر ممکن است توضیحی باشد برای اینکه چرا میزان های global response بیماران که سابقه دریافت آنتی بیوتیک سیستمیک داشتند متفاوت با آنهايي بود

که این داروها را دریافت نکرده بودند. با این حال، در مطالعه Kus و همکارانش چنین اختلافی مشاهده نشد (۸).

استفاده طولانی مدت آنتی بیوتیکها در بیماران آکنه ای، نگرانی ها در مورد ایجاد مقاومت باکتریایی و کلونیزاسیون با پاتوژنهای بالقوه را افزایش داده است (۱). مقاومت P. acnes بطور قابل توجهی افزایش یافته است (۱۴) و حضور P. acnes مقاوم به آنتی بیوتیک با پاسخ کلینیکی ضعیف ارتباط دارد (۱۵ و ۲). از سوی دیگر، مقاومت Streptococcus pyogenes (و نه Staph. Aureus) می تواند با سابقه درمان آنتی بیوتیکی آکنه همراه باشد (۱۶). گزارشی از مقاومت P. acnes نسبت به آزیترومایسین وجود ندارد (۱۵) اما مقاومت به آزیترومایسین در مورد Streptococcus pyogenes بین ۲۰ تا ۲۷/۴ درصد متغیر بوده است (۲۶ و ۲۷). بنابر این؛ کلینیسین ها استراتژی هایی باید اتخاذ کنند که از ایجاد مقاومت باکتریایی جلوگیری شود، و در جائیکه ارگانسیم های مقاوم حضور دارند از درمانهایی استفاده کنند که ممکن است موجب کاهش آنها شود (۱۴). چون رتینوئیدهای موضعی سبب مقاومت P. acnes نمی شوند (۱۴)، استفاده ترکیبی آنها با آنتی بیوتیک های سیستمیک به منظور کوتاه تر کردن مدت تماس با آنتی بیوتیک ها، میتواند مفید باشد. حداکثر طول مدت درمان آنتی بیوتیکی ۳ ماه باید باشد. درمان طولانی تر ممکن است در موارد خاصی ضرورت یابد اما جهت کاهش ریسک مقاومت، ادامه درمان آنتی بیوتیکی باید در ترکیب با بنزئیل پراکسید صورت گیرد (۲). کمپلیناس ضعیف به عنوان عامل خطر مقاومت P. acnes مطرح شده است (۱۹)؛ بنابراین، قبل از شروع درمان آنتی بیوتیکی سیستمیک توجه به کمپلیناس بیماران اهمیت دارد.

در هیچ یک از مطالعاتی که در زمینه درمان آکنه انجام شده، تجزیه و تحلیل آماری که پاسخ به درمان را با مدت آکنه پیوند دهد، وجود نداشته است (۲۰). بر طبق یافته های ما، در بیماران آکنه ای که مدت آکنه ۴ سال یا بیشتر دارند (در مقایسه با افرادی که مدت آکنه کمتر از ۴ سال دارند)، احتمال پاسخ ضعیف نسبت به درمان بالاتر است.

## نتیجه گیری

در درمان آکنه التهابی صورت با شدت متوسط، درمانهای ترکیبی آزیترومایسین با تره تینوئین موضعی و داکسی سیکلین با تره تینوئین موضعی بخوبی در کاهش ضایعات بیماری مؤثرند؛ و آزیترومایسین به اندازه داکسی سیکلین اثربخشی دارد و به همان اندازه تحمل می شود. در نتیجه آزیترومایسین میتواند یک آلترناتیو مناسب برای درمانهای ضد آکنه مرسوم از جمله داکسی سیکلین باشد. پروتکل های متعددی از آزیترومایسین خوراکی در درمان آکنه در دسترس هستند؛ کلینیکال تریالهای کنترل شده مقایسه ای جهت تعیین مناسب ترین دوز، روش تجویز، و طول درمان که بالاترین هزینه- اثربخشی را بدنبال داشته باشد مورد نیازند.

## REFERENCES

1. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2004; 51: S36-8.
2. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. JDDG 2006; 4 (10): 828-41.

3. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1997; 36: 239-40.
4. Gruber F, Grubisic -Greblo H, Kastelan M, et al. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonia and papulo-pustulosa. *J Chemother* 1998; 10: 469-73.
5. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50.
6. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs. daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001; 28: 1-4.
7. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43: 766-67.
8. Kus S, Yucelten D, Ayrug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. Doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin and Exp Dermatol* 2005; 30: 215-20.
9. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment* 2006; 17 (4): 217-21.
10. Neu HC. clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91 (suppl. 3A): 12S-18S.
11. Physicians' Desk Reference, 50<sup>th</sup> end. Montvale NJ: Medical Economics Data Production Co, 1996: 1944-46.
12. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Torres O, et al. Macrolides in dermatology. *Clinics in dermatology* 2003; 21 (1): 10-49.
13. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91: 40S-5S.
14. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Sciences 2004; Chap: 43.
15. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 813-31.
16. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 467-71.
17. Oncu S, Punar M, Eraksoy H. Comparative activities of beta-lactam antibiotics and quinolones for invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Chemotherapy* 2004; 50: 98-100.
18. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Windau A, et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 17 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1998-2001 US Surveillance Study. *Clin Laboratory Med* 2004; 24: 503-30.
19. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-78.
20. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, et al. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 231-240.