

## Comparison of the Therapeutic Effect of Combination of Flutamide-Cyproterone Compound with Flutamide-Doxycycline in Severe Female Acne

Edalatkah H<sup>1</sup>, Bironbar fathi Z<sup>2</sup>, khoshnevis N<sup>2</sup>, Sadeghieh Ahari S\*<sup>3</sup>

1. Department of Dermatology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  2. General practitioner, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
  3. Department of Community medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
- \* *Corresponding author.* Tel: +984533522083, Fax: +984533522084, E-mail: s.sadeghiyeh@arums.ac.ir

Received: Mar 6, 2018

Accepted: June 20, 2018

### ABSTRACT

**Background & objectives:** In recent years, the hypothesis of using anti-androgens has been increasingly addressed in the treatment of acne in women. One of these drugs is flutamide, which there is no strong evidence of its efficacy in treatment of acne in women. The aim of this study was to compare the effect of combination therapy of flutamide-cyproterone compound with flutamide-doxycycline in severe type of acne in women.

**Methods:** In an interventional study, patients were divided in to two groups. One group (n=30) received flutamide - cyproterone compound and another group (n=30) received flutamide-doxycycline which were followed for six months. Both groups also received 1% topical clindamycin twice a day. Counting the number of lesions, changes in severity index and grading of acne were used to evaluate the patients. Patient satisfaction was also evaluated.

**Results:** The mean age in the flutamide-doxycycline group was  $19.4 \pm 4.67$  and in the flutamide-cyproterone compound group was  $19.06 \pm 11.3$ . This difference was not statistically significant. The mean of the acne severity index at the onset of intervention between the two groups was not significant ( $p= 0.7$ ). The mean of the acne severity index at the start of treatment in the flutamide-doxycycline group was  $306.07 \pm 155.46$  and at the end of treatment reached to  $19.18 \pm 19.5$ , and also in the flutamide-cyproterone compound group, decreased from  $293.21 \pm 15.21$  to  $10.5 \pm 21.8$  at the end of treatment. This difference was not statistically significant ( $p=0.1$ ).

**Conclusion:** Both therapeutic regimen were effective in the treatment of severe type of acne and can possibly be used as an alternative treatment for severe acne.

**Keywords:** Acne Vulgaris; Combination Therapy; Doxycycline; Flutamide; Cyproterone Compound

## مقایسه اثر توام درمانی «فلوتامید، سیپروترون کامپاند» با «فلوتامید، داکسی سایکلین» در آکنه شدید خانمها

حسن عدالتخواه<sup>۱</sup>، زهرا بیرون بر فتحی<sup>۲</sup>، نگار خوش نویس<sup>۲</sup>، سعید صادقیه اهری<sup>۳\*</sup>

۱. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۲۲۰۸۳ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۲۲۰۸۴ پست الکترونیک: s.sadeghiyeh@arums.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** در سالهای اخیر فرضیه بکارگیری انتی اندروژن ها به طور فزاینده ای در درمان آکنه خانمها مطرح شده است. یکی از این رده داروها فلوتامید است ولی شواهد قوی از اثر بخشی درمان با فلوتامید در درمان آکنه خانمها وجود ندارد. هدف این مطالعه مقایسه اثر درمان توام «فلوتامید، سیپروترون کامپاند» با «فلوتامید، داکسی سایکلین» در آکنه نوع شدید خانمها بود.

**روش کار:** در این مطالعه کار آزمایی بالینی، بیماران در دو گروه ۳۰ نفره درمانی، توام «فلوتامید، سیپروترون کامپاند» با «فلوتامید، داکسی سایکلین» شرکت داده شدند و برای مدت شش ماه پیگیری شدند. هر دو گروه کلیندامایسین موضعی ۱٪ نیز روزانه دو بار دریافت نمودند. از شمارش تعداد ضایعات، تغییرات اندیکس شدت و درجه بندی آکنه برای ارزیابی بیماران استفاده گردید. رضایتمندی بیماران نیز ارزیابی گردید.

**یافته ها:** میانگین سنی در گروه توام «فلوتامید، داکسی سایکلین»  $19/4 \pm 4/67$  و در گروه توام «فلوتامید، سیپروترون کامپاند»  $19/06 \pm 3/11$  بود. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع مداخله بین دو گروه با سطح معنی داری برابر ۰٫۷ تفاوت معنی داری نداشت. میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع درمان در گروه توام «فلوتامید، داکسی سایکلین»، از  $30/6/07 \pm 155/4$  و در انتهای درمان به  $19/50 \pm 19/5$  و در توام «گروه فلوتامید، سیپروترون کامپاند»، از  $293/2 \pm 151/2$  و در انتهای درمان به  $10/5 \pm 21/8$  کاهش یافت. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** هر دو گروه توام درمانی، در درمان آکنه نوع شدید موثر بودند و احتمالاً بتواند جایگزینی برای درمانهای رایج آکنه های نوع شدید باشد.

**واژه های کلیدی:** آکنه و لگاریس، درمان توام، داکسی سایکلین، فلوتامید، سیپروترون کامپاند

پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۳۰

دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۱۵

### مقدمه

اسکار منجر می شود و در ۱۲ تا ۱۳ درصد موارد عوارض روحی روانی قابل توجه ایجاد می نماید. اسکار ملایم در معاینه دقیق در ۹۰ درصد مراجعین به درمان آکنه ممکن است دیده شود [۱]. فاکتورهای متعددی شامل افزایش تولید سبوم، شاخی شدن مجاری پیلوسباسه، افزایش پرولیفراسیون

آکنه یا التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه در نتیجه فاکتورهای متعددی، شامل افزایش تولید سبوم، شاخی شدن مجاری پیلوسباسه، افزایش پرولیفراسیون پروپیونی باکتری و پروسه های التهابی ایجاد می شود. حتی در انواع متوسط، آکنه در ۳۰ درصد موارد به

پروپیونی باکتری و پروسه‌های التهابی در ایجاد آکنه دخالت دارند [۲] هورمون‌ها نقش موثری در پاتوفیزیولوژی و در درمان آکنه خانم‌ها دارند و این تئوری زمانی پررنگ‌تر می‌شود که ارتباط تولید سیوم، هیرسوتیسم و سندروم تخمدان‌های پلی کیستیک با آکنه و اندروژن‌ها مدنظر باشد [۷-۳].

درمان‌های هورمونی یک جایگزین عالی برای درمان آکنه‌های مقاوم بوده و حتی در خانم‌های با سطوح نرمال سرمی اندروژن‌ها پاسخ به درمان با آنتی‌اندروژن‌ها عالی است. این درمان‌ها در شرایطی که ایزوترتینوئین در دسترس نباشد درمان مناسبی خواهد بود، ضمناً قرص‌های ضد حاملگی خوراکی که به عنوان وسیله تنظیم خانواده توسط بعضی از خانم‌ها استفاده می‌شود می‌تواند خود بخشی از درمان آکنه در نظر گرفته شود. در آکنه‌های سرسخت تر درمان با ایزوترتینوئین انتخابی است [۸]. با وجود اینکه امروزه درمان‌های غیر آنتی بیوتیکی، جهت جلوگیری از مقاومت‌های باکتریال در جامعه، توصیه شده [۹]، آنتی بیوتیک‌های خوراکی به طور وسیع در درمان آکنه نوع شدید و متوسط تجویز می‌شوند ولی در افراد جوان با تولید چربی فراوان در پوست، کارایی این داروها کمتر می‌شود [۱۰]. در انتخاب درمان، علاوه بر شدت آکنه، عوامل دیگری از جمله مدت ابتلا، پاسخ به درمان، استعداد بیمار به تولید اسکار، ایجاد پیگمانتاسیون، رضایت بیماران و هزینه‌های درمان باید مدنظر باشد [۱۱]. در بیماران با آکنه شدید عموماً آنتی بیوتیک‌های خوراکی تجویز می‌شود، ولی درمان خوراکی با ایزوترتینوئین نیز مدنظر قرار می‌گیرد و ممکن است اولین انتخاب برای بیمار باشد [۱۲]. فلوتامید از بلوک کننده‌های رسپتورهای اندروژنیک در درمان آکنه در دوزهای ۲۵۰ میلی گرم و ۱۲۵ میلی گرم موثر گزارش شده [۱۳-۱۵] ولی به دلیل هپاتوتوکسیسیتی به طور وسیع استفاده نمی‌شود [۱۶].

در حال حاضر ایزوترتینوئین خوراکی در درمان آکنه‌های شدید که به سایر درمان‌ها جواب نداده‌اند تجویز می‌شود. اگرچه در طول سال‌ها در آکنه‌های متوسط، خفیف و آکنه روزاسه نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۲۳-۱۷]. تراژون بودن ایزوترتینوئین خطرناک‌ترین عارضه این دارو بوده و در ۵۰ درصد حاملگی‌ها، سقط خودبخودی رخ می‌دهد و در ۵۰ درصد مابقی دفورمیتی‌های قلبی عروقی و اسکلتال را باعث می‌شود.

در آمریکا قوانین سخت و سختی برای استفاده از این دارو در سال ۲۰۰۵ تصویب شد و به نظر می‌رسد بسیاری از بیماران که نیاز به این درمان دارند از آن محروم می‌شوند و بهبود کیفیت زندگی، که یکی از مؤلفه‌های درمان آکنه است به علت آسیب‌هایی که از وجود اسکارها ناشی می‌شود، اتفاق نمی‌افتد [۲۷-۲۴]. جمعیت قابل توجهی از جامعه در بخشی از دوره زندگی خود جهت درمان آکنه مراجعه می‌کنند. در مطالعات متعددی، شیوع آکنه تا سن ۲۵ سالگی ۱۰۰ درصد گزارش شده است که حدود ۲۰ درصد این افراد جهت درمان به پزشک مراجعه می‌کنند [۲۸،۲۹]. این مشکل بهداشتی هزینه بسیار گزافی را به نظام‌های سلامت وارد می‌کند. سازمان‌های بیمه عموماً هزینه‌های درمان با ایزوترتینوئین خوراکی را نمی‌پذیرند و از طرفی بسیاری از آکنه‌های شدید و حتی متوسط در درمان با آنتی بیوتیک‌ها با شکست مواجه می‌شوند که خود تبعات متعددی نظیر عدم رضایت از درمان و افت کیفیت زندگی آنها را سبب می‌شود. تحت این شرایط تلاش برای جایگزینی دارویی به جای ایزوترتینوئین، برای تکمیل تاثیرات درمان منفرد آنتی بیوتیکی یا آنتی اندروژنیک معقول به نظر می‌رسد. لذا هدف اصلی این مطالعه این بود که آیا درمان توام داکسی سایکلین به همراه دوز پائین فلوتامید به میزان ۱۲۵ میلی گرم در روز و همچنین درمان توام فلوتامید به همراه سیپروترون کامپاند اولاً ترجیحی به همدیگر در درمان آکنه‌های

شدید که به صورت رایج با ایزوترینوئین خوراکی درمان می‌شوند دارند؟ ثانیاً سرعت بهبودی و رضایتمندی بیمار چه تغییراتی را نشان می‌دهد؟

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع quasi experimental بود. خانم‌های مبتلا به آکنه نوع شدید بر اساس سیستم GAGS<sup>1</sup> در دو گروه ۳۰ نفری وارد مطالعه شدند. تخصیص بیماران به علت عدم امکان کورسازی بیماران از نظر نوع دارو، به صورت یک در میان انجام گرفت. نهایت تلاش برای حذف عوامل خودآگاه موثر در ورود بیماران به گروه‌ها صورت گرفت. بیماران حامله، شیرده، بیماران کبدی، دارای قصد حاملگی، مصرف کننده قرص‌های ضدحاملگی، آنتی اندروژن‌ها و داروهای ضدآکنه طی دو ماه گذشته از مطالعه خارج شدند.

بیماران به مدت شش ماه تحت درمان قرار گرفتند، پروتکل درمانی در گروه اول شامل، روزانه ۱۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین توام با فلوتامید روزانه ۱۲۵ میلی گرم و در گروه دوم، سیپروترون کامپاند روزانه یک قرص (۲۱ روز در طول هر ماه) توام با فلوتامید روزانه ۱۲۵ میلی گرم بود. هر دو گروه روزانه دو بار کلیندامایسین موضعی ۱ درصد نیز دریافت می‌کردند. در هر دو گروه بیماران در شروع و انتهای ماه‌های دوم و چهارم درمان از نظر تست‌های خون و آنزیم‌های کبدی مورد آزمایش قرار گرفتند.

ارزیابی بهبودی توسط پزشک عمومی که از گروه‌بندی درمانی بی اطلاع بود انجام گرفت. از شمارش تعداد ضایعات آکنه، محاسبه اندیکس شدت

آکنه (ASI)، محاسبه تغییرات درجه آکنه<sup>۲</sup> برای ارزیابی بهبودی استفاده گردید و این ارزیابی در انتهای هر دو ماه تکرار شد. فرمول محاسبه برای تعیین اندیکس شدت آکنه (کومدون ضربدر ۲۵٪+ پاپول ضربدر ۱+پوستول ضربدر ۲ و ندول ضربدر ۳) بود. رضایتمندی بیماران توسط پرسشنامه لیکرت ارزیابی گردید. در این رابطه متغیرهای کاهش ضایعات آکنه، کاهش چربی پوست، شفافیت پوست، میزان تحمل دارو، کاهش لک‌های آکنه با استفاده از آزمون‌های آماری تی، آنوا و مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت.

این مقاله مستخرج از پایان نامه دانشجویی و مصوب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به شماره IR.ARUMS.REC.1385.23 می‌باشد و در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی کشور به شماره IRCT201104084310N5 ثبت شده است.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر تعداد ۳۰ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند. در گروه توام داکسی سایکلین تعداد ۲۸ نفر و در گروه توام سیپروترون کامپاند تعداد ۲۶ نفر مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سنی در گروه توام داکسی سایکلین  $19/4 \pm 6/7$  و در گروه توام سیپروترون کامپاند  $19/06 \pm 3/11$  بود. این اختلاف با  $p=0/5$  از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان کاهش تعداد کومدون در ابتدا و انتهای درمان در دو گروه توام داکسی سایکلین و سیپروترون کامپاند به ترتیب  $242/79 \pm 169/7$  و  $152 \pm 258/6$  بود که با  $p=0/69$  بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (جدول ۱).

<sup>1</sup> Global Acne Grading System

<sup>2</sup> Acne Score

جدول ۱. جدول فراوانی تعداد انواع ضایعات در طی درمان در دو گروه درمانی

تفاوت میانگین کاهش تعداد ضایعات در ابتدا و انتهای درمان	انتهای ماه ششم	انتهای ماه چهارم	انتهای ماه دوم	شروع درمان	گروه های درمانی	میانگین تعداد ضایعات
۲۴۲/۷۹±۱۶۹/۷	۱۱/۹۱	۴۷/۷۱	۱۰۴/۲۸	۲۵۴/۷۱	گروه داکسی سایکلین	میانگین تعداد ضایعات
۲۵۸/۹±۱۵۲/۰۶۹	۱۰/۲	۳۸/۸	۹۷/۷	۲۶۸/۸	گروه سیپروهیتادین	میانگین تعداد کومدون
					P value	
۲۷/۰۷±۲۵/۵	۰/۰۳	۰/۱۷	۱/۶۴	۲۷/۱	گروه داکسی سایکلین	میانگین تعداد پاپول
۲۱/۸۳±۳۲/۹	۰/۰۷	۲/۴	۲/۷	۲۱/۹	گروه سیپروهیتادین	میانگین تعداد پاپول
					P value	
۲۹/۸۹±۳۵/۹	.	۰/۱۴	۰/۸۹	۲۹/۸۹	گروه داکسی سایکلین	میانگین تعداد پوستچول
۲۲/۶±۳۳/۰۵	.	۱/۰	۲/۵	۲۲/۶	گروه سیپروهیتادین	میانگین تعداد پوستچول
					P value	
۱۵/۴۶±۵/۵	.	.	۱/۳۹	۱۵/۴۶	گروه داکسی سایکلین	میانگین تعداد ندول
۲/۸±۴/۲	.	۰/۸	۰/۲	۲/۸	گروه سیپروهیتادین	میانگین تعداد ندول
					P value	

داکسی سایکلین و توام سیپروترون کامپاند به ترتیب ۲۵/۲۳ و ۲۲/۶ بود.

میانگین اندیکس شدت آکنه (ASI) در شروع درمان در گروه توام داکسی سایکلین  $۳۰۶/۰۷ \pm ۱۵۵/۴$  بود و در انتهای درمان به  $۱۹/۵۰ \pm ۱۹/۵$  کاهش یافت و میانگین کاهش در انتهای درمان عدد  $۲۸۶/۵۷$  (جدول ۲) بود (۹۳/۶۳٪).

میانگین درجه آکنه در گروه توام داکسی سایکلین در شروع مطالعه بر اساس طبقه بندی GAGS  $۳۳/۸۰ \pm ۲/۹$  بود و در انتهای درمان به  $۸/۵۷ \pm ۳/۲$  کاهش یافت. این میزان در گروه توام سیپروترون کامپاند در شروع مطالعه  $۲۹/۲ \pm ۳/۴$  بود و در انتهای مطالعه به  $۶/۶ \pm ۳/۳$  کاهش یافت. میانگین کاهش درجه آکنه در ابتدا و انتهای درمان در گروه توام

جدول ۲. جدول تغییرات مقادیر ASI در دو گروه درمانی و درصد کاهش آن در مراحل متوالی درمانی

روند تغییرات ASI	گروه داکسی سایکلین mean±Sd	درصد کاهش میانگین ASI بین دو مرحله متوالی	گروه سیپروترون کمپاند mean±Sd	درصد کاهش میانگین ASI بین دو مرحله متوالی	p-value
شروع درمان	۳۰۶/۰۷±۱۵۵/۴	----	۲۹۳/۲±۱۵۲/۲	----	۰/۷
انتهای ماه دوم	۱۲۴/۴±۸۶/۰۶	۵۹/۳	۹۳/۴±۱۱۷/۵	۶۸	۰/۲
انتهای ماه چهارم	۵۸/۶±۴۰/۱	۸۰	۵۶/۴±۱۲۳/۵	۸۰	۰/۹
انتهای ماه ششم	۱۹/۵±۱۹/۵	۹۴	۱۰/۵±۲۱/۸	۹۶	۰/۱

موردی از افزایش آنزیمهای کبدی و اختلال خونی را نشان نداد.

میانگین رضایتمندی بیماران از درمان در گروه توام سیپروترون کامپاند در  $۴۶/۹$  درصد به میزان خیلی زیاد و در  $۳۴/۶$  درصد به میزان زیاد و در  $۱۳/۹$  درصد به میزان متوسط و در  $۱/۵$  درصد به میزان کم و در  $۳/۱$  درصد به میزان خیلی کم بود.

در گروه توام داکسی سایکلین  $۱۴/۳$  درصد (۴ نفر) و در گروه توام سیپروترون کامپاند  $۳۴/۶$  درصد (۹ نفر) از بیماران، عوارض جانبی دارو را نشان دادند. در گروه توام داکسی سایکلین شکایت عمدتاً شامل درد شکم و تهوع و در گروه توام سیپروترون کامپاند تهوع، سرگیجه، استفراغ، اختلال در سیکل قاعدگی، درد پستان و درد شکم بود. بررسی تستهای آزمایشگاهی

میزان کم بود. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۳).

این میزان در گروه توام داکسی سایکلین در ۴۸/۹۳ درصد خیلی زیاد و در ۴۰/۳۵ درصد به میزان زیاد و در ۶/۴۲ درصد به میزان متوسط و در ۴/۳ درصد به

جدول ۳. جدول توزیع میزان رضایتمندی از درمان در دو گروه درمانی

میزان رضایتمندی کلی	گروه داکسی سایکلین	گروه سیپروترون کمپاند (%)	p-value
خیلی زیاد	۴۸/۹۳	۴۶/۹	۰/۱۰۱۷
زیاد	۴۰/۳۵	۳۴/۶	
متوسط	۶/۴۲	۱۳/۹	
کم	۴/۳	۱/۵	
خیلی کم	۰	۳/۱	

### بحث

در حال حاضر، در درمان آکنه‌های شدید که به سایر درمان‌ها جواب نداده اند، ایزوتره تینوئین خوراکی با دوز ۰/۵ تا ۱ میلی گرم در هر کیلو وزن بدن در روز تجویز می‌شود [۱۳،۲۶] و دوز کلی ۱۵۰ میلی‌گرم در هر کیلو وزن بدن، در یک دوره درمانی توصیه شده است [۸]. محدودیت‌های متعدد در بکارگیری داروی ایزوتریتینوئین موجب شده است در برخی مطالعات درمان توام آنتی بیوتیک‌ها ی خوراکی و موضعی رتینوئیدها و بنزوئیل پراکسید، و در خانم‌ها قرص‌های ضد حاملگی توام با درمان‌های موضعی به عنوان درمان جایگزین برای آکنه‌های شدید پیشنهاد شود [۸]. ضمناً مشاهده شده است که تاثیرات درمانی اریترومایسین خوراکی و بنزوئیل پراکسید موضعی در بیماران با آکنه نوع شدید و آکنه تنه در یک دوره درمانی شش ماهه به طور قابل توجهی پائین بوده است [۳۰]. دوزهای بالای تتراسایکلین نیز در دوره‌های ۳ تا ۳۳ ماهه در آکنه‌های شدید، تخریب‌کننده و شکل‌های مقاوم به درمان پاپولوپوستولار، کیستیک و کونگولوباتا بکار برده شد که حدود ۴۵ درصد بیماران بهبودی کامل را تجربه کردند [۳۱].

شواهد قوی از اثربخشی درمان با فلوتامید در درمان آکنه خانم‌ها وجود ندارد و مطالعات در مورد اثربخشی درمان با فلوتامید عمدتاً در کانسره‌های پروستات و هیروسوتیسم بوده است. به عنوان مثال در مطالعه ای نشان داده شد که فلوتامید در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۳۷۵ میلی گرم در روز در مدت ۱۲ ماه بر روی هیروسوتیسم و آکنه تاثیرات قابل توجهی داشت [۱۴]. در مطالعه دیگری، فلوتامید خوراکی با دوز ۲۵۰ میلی گرم در روز اثرات قابل توجهی پس از ۳ تا ۶ ماه بر روی ضایعات التهابی نشان داده است [۳۲]. با وجود این مطالعات محدود، دانش روز در مورد درمان توام آنتی بیوتیک‌ها و فلوتامید خوراکی و یا درمان توام با دو داروی آنتی اندروژنی مانند سیپروترون کمپاند و فلوتامید خوراکی در آکنه شدید بسیار اندک است.

در مطالعه حاضر، در انتهای درمان در هر دو گروه «فلوتامید، داکسی سایکلین» و «فلوتامید، سیپروترون کمپاند» تقریباً از بین رفتن کامل ضایعات مشاهده شد به طوری که در گروه داکسی سایکلین ۹۴ درصد ضایعات و در گروه سیپروترون کمپاند ۹۶ درصد ضایعات در انتهای درمان بهبودی داشت و نتایج این مطالعه نشان می‌دهد تاثیرات توام دو دارو، بهتر از نتایج مطالعات قبلی بود و میزان بهبودی شبیه به تاثیرات ایزوتره تینوئین خوراکی می‌باشد.

در سال‌های اخیر فرضیه بکارگیری آنتی اندروژن‌ها به طور فزاینده ای در درمان آکنه خانم‌ها مطرح شده است. یکی از این رده داروها فلوتامید است ولی

در مطالعه ای که در آن تأثیرات درمانی فلوتامید خوراکی و داکسی سایکلین بر روی آکنه متوسط خانم‌ها در بازه زمانی ۶ ماهه بررسی شده است کاهش اندیکس شدت آکنه و درجه آکنه در گروه فلوتامید به طور معنی‌داری بیشتر از داکسی سایکلین بود. در این مطالعه اندیکس شدت آکنه در انتهای ماه ششم درمان ۶۸ درصد در گروه داکسی سایکلین و ۸۷ درصد در گروه فلوتامید بود که ۱۹ درصد در گروه فلوتامید بیشتر است [۱۵]. در مطالعه دیگری که در آن در یک دوره درمانی ۶ ماهه ۲۵۰ میلی گرم فلوتامید روزانه با سیپروترون کامپاند (ترکیب سیپروترون استات ۲ میلی گرم و اتینیل استرادیول ۳۵ میکروگرم) روزانه یک قرص (۳ هفته در ماه) مقایسه گردید. تأثیر فلوتامید بر روی آکنه بهتر از سیپروترون کامپاند بوده است. عوارض دارویی در این مطالعه اندک بود و آنزیم‌های کبدی افزایش نداشتند [۱۶].

در دو مطالعه فوق تأثیرات فلوتامید در دوز ۲۵۰ میلی گرم در روز بهتر از تأثیرات تک درمانی با داکسی سایکلین و تک درمانی با سیپروترون کامپاند در درمان آکنه نوع متوسط بود. در واقع به نظر می‌رسد افزودن دوز پائین داروی فلو تامید خوراکی بر درمان‌های منفرد مذکور می‌تواند اثر درمانی بهتری از درمان تک تک آنها داشته باشد و با این استدلال منطقی به نظر می‌رسد از درمان توام داکسی سایکلین بعلاوه فلوتامید و توام سیپروترون کامپاند و فلوتامید در درمان انواع شدید آکنه بهره برد.

مطالعات مختلف نشان داده است که فلوتامید در دوزهای ۶۲/۵ و ۱۲۵ میلی گرم عوارض قابل توجهی در کبد نداشته است. در مطالعه ای با عنوان عدم وجود سمیت کبدی در درمان طولانی مدت در دختران و زنان جوان هیپر آندروژنیک با فلوتامید در دوزهای پایین نشان داده شد هیچ‌گونه توکسیسیتی با این دوز حتی در طولانی مدت دیده نشد و نتیجه‌گیری گردید دوزهای کم و بسیار کم فلوتامید

ممکن است به عنوان یک عامل کلیدی در درمان‌های بعدی برای بیماری‌های پرخطر در دختران و زنان جوان تبدیل شود [۳۳]. در یک مطالعه ۱۵ ساله درمان بیماران با هیرسوتیسم نیز نتیجه‌گیری کردند که فلوتامید در دوزهای پائین یک رژیم درمانی رضایت‌بخش برای هر نوعی از هیرسوتیسم در طولانی مدت است. بعلاوه در دوزهای پائین این درمان عوارض حداقلی داشته و ظرفیت درمانی بالائی ایجاد می‌کند [۳۴]. در مطالعه مروری با عنوان عوارض کبدی آنتی اندروژن‌ها هم مطرح شده است که عوارض سیپروترون استات در کبد کمتر از فلوتامید بوده و حتی عوارض هپاتو کارسینوزنی و سیروتیک بیشتری نسبت به فلوتامید دارد و در دوزهای پائین عوارض فلوتامید نا چیز است [۳۵].

در مطالعه حاضر فلوتامید با مقدار نصف مطالعات قبلی (۱۲۵ میلی گرم روزانه) توام با داکسی سایکلین و توام با سیپروترون کامپاند در آکنه نوع شدید بهبودی تقریباً کاملی را نشان داد که ممکن است فراتر از توان تک تک این داروها در درمان نوع شدید آکنه باشد. سرعت بهبودی نیز در این نوع درمان ترکیبی بسیار بالا است. به طوری که در انتهای ماه دوم درمان در گروه توام سیپروترون ۶۸ درصد و در گروه توام داکسی سایکلین ۵۹/۳ درصد کاهش در شدت آکنه ایجاد شد. در صورتی که این بهبودی در تک درمانی داکسی سایکلین ۴۷ درصد بود [۱۵] و بهبودی در سرعت درمان تأثیر زیادی در رضایتمندی و افزایش ظرفیت درمانی مریض خواهد داشت.

محدودیت در این مطالعه، عدم وجود یک گروه تک‌درمانی با آکنه نوع شدید بود تا بتوان با گروه‌های توام درمانی مقایسه نمود.

### نتیجه‌گیری

تأثیرات درمانی هر دو گروه توام «فلوتامید، سیپروترون کامپاند» و «فلوتامید، داکسی سایکلین» در آکنه نوع شدید تقریباً کامل بود. این روش درمان

**تشکر و قدردانی**

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات شورای پژوهشی دانشکده پزشکی در تصویب پایان‌نامه دانشجویی که این مقاله مستخرج از آن است تقدیر و تشکر نمایند.

یعنی افزودن دوز پائینی از فلوتامید خوراکی به تک‌درمانی‌های رایج برای درمان آکنه‌های نوع شدید می‌تواند افزایش سرعت بهبودی، کاهش هزینه‌های درمان، کاهش عوارض دارویی و افزایش رضایتمندی بیماران را سبب شود و احتمالاً جایگزین بهتری نسبت به درمان بادوزهای بالای ایزوترتینوئین خوراکی منفرد و فلوتامید خوراکی منفرد با دوز بالا باشد.

**References**

- 1- Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jul;19(4):303-8.
- 2- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009 Oct;18(10):821-32.
- 3- George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Sep;27(3):188-196.
- 4- Haroun M. Hormonal therapy of acne. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8[Suppl 4]:6-10.
- 5- Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: Why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):17-23.
- 6- Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):419-428.
- 7- Adalatkhah H, Sadeghi-Bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: a case-control study. *BMC Dermatol*. 2008;8:3.
- 8- Lai KW, Mercurio MG. Update on the treatment of acne vulgaris. *JCOM*. 2009 Mar;16(3):115.
- 9- Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jun;35(4): 351-354.
- 10- Thiboutot D. Acne: an overview of clinical research findings. *Dermatol Clin*. 1997 Jan;15(1):97-109.
- 11- Thiboutot D. New treatment and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med*. 2000 Feb; 9(2): 179-87
- 12- Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006 Nov;16(5):565-71.
- 13- Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011 Jul;4:117.
- 14- Calaf J, Lopez E, Millet A, Alcaniz J, Fortuny A, Vidal O, et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92(9):3446-52.
- 15- Adalatkhah H, Pourfarzi F, AkbariGhochani M. Comparison of the therapeutic effects of oral flutamide and doxycycline in moderate acne in females. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2010 Dec; 10(4):330-9.
- 16- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Int Med*. 1993 Jun 1;118(11):860-4.
- 17- Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004 Jan;2(1):31-45.
- 18- Dalziel K, Barton S, Marks R. The effect of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation. *Br J Dermatol*. 1987 Sep;117(3): 317-23.
- 19- Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ, McGinley KT, Eady EA, Leyden JJ, et al. Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance? *Dermatology*. 1997; 195[Suppl. 1]:4-9.



- 20- Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and Propionibacterium acnes in severe nodulocystic acne. *Arch Dermatol Res.* 1982 Sep;272(3-4):331-7.
- 21- Seguin-Devauz C, Hanriot D, Dailloux M, Latger-Cannard V, Zannad F, Mertes PM, et al. Retinoic acid amplifies the host response to LPS through increased T lymphocyte numbers and LPS binding protein expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Dec 21;245(1-2):67-76.
- 22- Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol.* 1986 May;86(5):550-2.
- 23- King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982 Nov;107(5):583-90.
- 24- Shalita Alan R. Acne revisited. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 363-4.
- 25- Cunliffe WJ, Van De Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology.* 1997;194(4):351-7.
- 26- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49[1 Suppl]:S1-37.
- 27- Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol.* 2004 Nov-Dec;14(6):391-9.
- 28- Lello J, Pearl A, Arroll B, Yallop J, Birchall NM. Prevalence of acne vulgaris in Auckland senior high school students. *N Z Med J.* 1995 Jul;108(1004):287-9.
- 29- Stern RS. The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jun;26(6):931-5.
- 30- Greenwood R, Burke B, Cunliffe WJ. Evaluation of a therapeutic strategy for the treatment of acne vulgaris with conventional therapy. *Br J Dermatol.* 1986 Mar;114(3):353-8.
- 31- Baer RL, Leshaw SM, Shalita AR. High-dose tetracycline therapy in severe acne. *Arch Dermatol.* 1976 Apr;112(4):479-81.
- 32- Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea and amenorrhea. *Changeng Yi Xue Za Zhi.* 1999 Sep;22(3):423-32.
- 33- Ibanez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod.* 2005 Jul; 20(7):1833-6.
- 34- Paradisi R, Venturoli S. Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. *Eur J Endocrinol.* 2010 Jul;163(1):139-47.
- 35- Thole Z, Manso G, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int.* 2004 Dec;73(4):289-95.