

## Comparison of Low-Dose Treatment of Isotretinoin and Flutamide Combined with Oral Erythromycin for Female Patients with Severe Acne

Adalatkah H<sup>1</sup>, Sadeghieh Ahari S<sup>\*2</sup>, Mosavi S<sup>3</sup>

1. Department of Dermatology, Ardabil University of medical sciences, School of Medicine, Ardabil, Iran

2. Department of Community Medicine, Ardabil University of medical sciences, Ardabil, Iran

3. General practitioner, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

\* *Corresponding author.* Tel: +984533534741, Fax: +984533534741, E-mail: s.sadeghieh.a@gmail.com

Received: May 6, 2020

Accepted: Jun 13, 2022

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Acne is a chronic inflammation of pilosebaceous units and in severe form reflects a different response to treatment in an oral regime of antibiotics. The purpose of this study is to compare the effect of the combination of erythromycin and low dose oral isotretinoin with erythromycin and low dose flutamide in women suffering from severe acne.

**Methods:** In a randomized controlled clinical trial, 80 women suffering from severe acne participated in the study and they were studied for 2 months. The first group received 800 mg oral erythromycin, together with 20 mg oral isotretinoin every two days and the second group received 800 mg erythromycin, together with 62.5 mg flutamide daily. The treatment efficiency was evaluated by the count of acne lesions and computing the acne severity index. The data of the study were analyzed using the version 16 of spss software.

**Results:** In the present study, 40 patients participated in the research in each group. Finally, 61 people completed the study. The mean acne severity index in the flutamide group was  $195.9 \pm 15$  at the beginning of treatment and this index reduced to  $52.8 \pm 5.8$  at the end of treatment. The mean acne severity index in the isotretinoin group was  $247.8 \pm 19.7$  at the beginning of treatment and this index reduced to  $76.3 \pm 12.5$  at the end of treatment. The difference in reduction between the two groups was not statistically significant ( $p=0.15$ ).

**Conclusion:** The treatment effectiveness of the above-mentioned methods in female severe acne was acceptable and this combination therapy can be presented as a better alternative compared to treatments with high dose individual treatment including oral isotretinoin and oral flutamide.

**Keywords:** Acne; Isotretinoin; Flutamide; Erythromycin; Combination Therapy

## مقایسه تاثیر دوز پائین ایزوترینوئین و دوز پائین فلوتامید در تجویز توام با اریتروما یسین خوراکی در درمان آکنه شدید

حسن عدالتخواه<sup>۱</sup>، سعید صادقیه اهری<sup>۲\*</sup>، صفاموسوی<sup>۳</sup>

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

۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۳۰۸۶۴۹۰ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۳۴۷۴۱ پست الکترونیک: s.sadeghieh.a@gmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** آکنه التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه است و در نوع شدید پاسخ‌های درمانی متفاوتی را در مقابل رژیم‌های خوراکی آنتی‌بیوتیکی نشان می‌دهد. هدف این مطالعه مقایسه تاثیرات توام اریتروما یسین و دوز پائین ایزوترینوئین خوراکی با اریتروما یسین و دوز پائین فلوتامید در خانم‌های مبتلا به آکنه نوع شدید است.

**روش کار:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل‌دار تصادفی شده تعداد ۸۰ خانم مبتلا به آکنه نوع شدید وارد مطالعه شدند و به مدت دو ماه تحت درمان قرار گرفتند. گروه اول روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم اریتروما یسین خوراکی و ۲۰ میلی‌گرم ایزوترینوئین خوراکی دو روز در میان و گروه دوم روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم اریتروما یسین و فلوتامید خوراکی روزانه ۶۲/۵ میلی‌گرم دریافت کردند. ارزیابی پاسخ به درمان به صورت شمارش تعداد ضایعات و محاسبه اندیکس شدت آکنه انجام شد. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم افزار آماری تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر تعداد ۴۰ بیمار در هر گروه وارد مطالعه شدند. در نهایت ۶۱ نفر مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع درمان در گروه فلوتامید  $15 \pm 9/195$  بود و در انتهای درمان به  $5/8 \pm 5/8$  کاهش یافت. میانگین اندیکس شدت آکنه در شروع درمان در گروه ایزوترینوئین  $19/7 \pm 8/247$  بوده و در انتهای درمان به  $5/12 \pm 3/76$  کاهش یافت. اختلاف کاهش در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/15$ ).

**نتیجه‌گیری:** درمان توام آنتی‌بیوتیک هم با دوز پائین ایزوتره تینوئین و هم با دوز پائین فلوتامید در درمان آکنه نوع شدید بسیار موثر بود و می‌تواند درمان مناسبی در آکنه‌های نوع شدید باشد.

**واژه‌های کلیدی:** آکنه، ایزوترینوئین، فلوتامید، اریتروما یسین، توام درمانی

پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۲۳

دریافت: ۱۳۹۹/۲/۱۷

### مقدمه

آکنه نوعی بیماری مزمن مستمر است که نیاز به درمان طولانی‌مدت دارد و همین امر باعث پیدایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود. گزینه‌های جدیدی از جمله پپتیدهای ضد میکروبی، آنتی‌بادی‌های مهندسی

طبیعی و باکتریوفاژها برای درمان سنتی در حال ظهور است [۱]. آکنه ولگاریس شایع‌ترین اختلال پوستی در سراسر جهان است. در ایجاد این بیماری عواملی شامل افزایش تولید سبوم، هایپر کراتینیزه شدن واحدهای پیلوسباسه، پروپیونی آکنه‌ای و التهاب دخالت دارند

داروهای هورمونی برای درمان آکنه در خانم‌هایی که به درمان رایج آنتی‌بیوتیکی جواب ندهاند و یا برای جلوگیری از حاملگی و همین‌طور زمانی که ایزوترتینوئین در دسترس نباشد درمان مناسبی خواهد بود. یک داروی ضد بارداری خوراکی حاوی استروژن با دوز کم ۲۰ میکروگرم به همراه سپیروترون استات به عنوان آنتی‌آندروژن برای آکنه‌های مزمن شدید استفاده می‌شود. اسپرونولاکتون (۲۵ میلی گرم در روز) قابل استفاده است [۸].

فلوتامید از بلوک‌کننده‌های رسپتورهای اندروژنیک می‌باشد که در آکنه موثر است ولی به دلیل هپاتوتوکسیسیته به طور وسیع استفاده نمی‌شود [۱۱]. در مطالعات متعددی اثرات فلوتامید در آکنه بررسی و با دوزهای ۲۵۰ و ۱۲۵ میلی گرم در روز در درمان ضایعات آکنه بسیار موثر گزارش شده است [۱۲-۱۴]. تا به امروز اثر ایزوترتینوئین در درمان آکنه بیش از روش‌های درمانی دیگر بوده است و بیش از دو دهه هنوز ایزوترتینوئین موثرترین درمان ضد آکنه از نظر کلینیکی است و باعث بهبودی طولانی‌مدت و یا بهبود قابل توجه در بسیاری از بیماران می‌شود. دستورالعمل اروپایی از دوز شروع ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز با افزایش به ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم در روز مطابق با تحمل و پاسخ حمایت می‌کند. عود بیماری، با یک دوز درمانی ۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در کل دوره درمانی به حداقل می‌رسد [۱۵] در آمریکا قوانین سفت 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 آسیب‌هایی ناشی از اسکارها و افت کیفیت زندگی، که یکی از مولفه‌های ارزیابی درمان آکنه می‌باشد مورد غفلت قرار می‌گیرد [۱۶-۱۸]. بعضی از متخصصین درمان با ایزوترتینوئین خوراکی را بسیار گران و

[۱]. آکنه‌های متوسط تا شدید حدود ۲۰ درصد از جوانان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، این بیماری تا سن ۲۰ سالگی در ۶۴ درصد و تا سن ۳۰ سالگی در ۴۳ درصد از افراد ادامه می‌یابد و انتقال ارثی آن در بستگان درجه یک تقریباً ۸۰ درصد است [۲]. در یک مطالعه شیوع کلی آکنه ولگاریس ۵۳/۵ درصد و میانگین سن شروع آن  $15/0 \pm 1/2$  سال بود و در ۶۱/۷ درصد موارد پوست چرب بود [۳] و در بعضی از مطالعات شیوع آن را تا سن ۲۵ سالگی ۱۰۰ درصد گزارش کرده‌اند که حدود ۲۰ درصد این افراد جهت درمان به پزشک مراجعه می‌کنند [۴، ۵]. آکنه در ۳۰ درصد موارد منجر به اسکار شده و در ۱۳-۱۲ درصد موارد عوارض روحی- روانی قابل توجهی ایجاد می‌نماید [۶]. آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی به طور وسیع در درمان آکنه نوع شدید و متوسط تجویز می‌شوند [۷]. داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به عنوان یک داروی آنتی‌بیوتیک و ضد التهاب، کپسول‌های مینوسیکلین ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم به عنوان یک بار در روز و بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مانند آموکسی‌سیلین، اریترومایسین و تریمتوپریم/ سولفامتو کسازول کاربرد دارند و ممکن است از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مانند سیپروفلوکساسین در آکنه‌های مرتبط با سودوموناس استفاده شود [۸].

در انتخاب درمان، علاوه بر شدت آکنه، فاکتورهای دیگری از جمله مدت زمان ابتلا به آکنه، جواب به درمان، استعداد بیمار به تولید اسکار، ایجاد پیگمانتاسیون، رضایت بیماران و هزینه درمان باید مدنظر باشد [۹]. در بیماران با آکنه شدید باید آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی شروع شود ولی نیاز به ایزوترتینوئین خوراکی باید مدنظر باشد و این دارو ممکن است اولین انتخاب برای بیمار باشد [۱۰]. در رژیم پالس روزانه یا هفتگی از ایزوترتینوئین به میزان ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم تا ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده می‌شود. این محصول تولید سبوم را کنترل می‌کند [۸].

هزینه‌بر می‌دانند و برای جلوگیری از عود مجدد آکنه دوزهای بالای جمعی را پیشنهاد می‌کنند [۱۹]. در مطالعه‌ای تاثیر ایزوترتینوئین خوراکی در دوز درمانی ۰/۵ تا ۰/۷ میلی‌گرم بر کیلو با دوز درمانی ۰/۲ تا ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلو در آکنه متوسط در یک دوره ۶ ماهه تفاوتی نداشت ولی دوزهای فوق، در مقایسه با دوز ۰/۵ تا ۰/۷ میلی‌گرم بر کیلو به صورت یک هفته در ماه در طول یک دوره ۶ ماهه تاثیرات بهتری داشتند و از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نشان می‌دادند [۲۰].

جمعیت قابل توجهی از جامعه در بخشی از دوره زندگی خود جهت درمان آکنه مراجعه و درمان با ایزوترتینوئین هزینه بسیار زیادی را به سیستم‌های بیمه تحمیل می‌کنند. از طرفی بسیاری از آکنه‌های شدید در درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها با شکست مواجه شده و سرعت بهبودی پائین را نشان می‌دهند که خود می‌تواند از طریق ایجاد نقصان در ظرفیت درمانی بیماران موجب شکست درمانی گردند. لذا در این مطالعه اثربخشی درمان توام آنتی‌بیوتیک بعلاوه دوز پایین ایزوترتینوئین خوراکی و همچنین درمان توام آنتی‌بیوتیک بعلاوه دوز پایین فلوتامید در آکنه‌های شدید مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود. جامعه مطالعه خانم‌های با آکنه شدید بر اساس سیستم GAGS<sup>۱</sup> بودند که با توجه به حجم نمونه مطالعات کارآزمایی بالینی مشابه برای هر گروه ۴۰ نفر در گرفته شد. در اتمام مطالعه ۱۹ نفر بعلت عدم تکمیل دوره درمان از مطالعه حذف و ۶۱ نفر از بیماران مطالعه را تکمیل کردند. زنان باردار، شیرده، بیماران کبدی، دریافت‌کنندگان قرص‌های ضدحاملگی، دریافت‌کنندگان آنتی‌اندروژن‌ها و

داروهای ضد آکنه و بیماری‌هایی که قصد بارداری داشتند از مطالعه خارج شدند. بیماران به مدت دو ماه تحت درمان قرار گرفتند، پروتکل درمانی در گروه اول ۸۰۰ میلی‌گرم قرص اریترومیسین روزانه در دو دوز منقسم، توام با فلوتامید روزانه ۶۲/۵ میلی‌گرم و گروه دوم ۸۰۰ میلی‌گرم قرص اریترومیسین روزانه در دو دوز منقسم، توام با ایزوترتینوئین خوراکی به فاصله هر دو روز ۲۰ میلی‌گرم به مدت دو ماه دریافت کردند. بیماران در شروع درمان و انتهای ماه دوم درمان از نظر آنزیم‌های کبدی در هر دو گروه و چربی‌های خون در گروه ایزوترتینوئین تحت آزمایش قرار گرفتند.

برای ارزیابی بهبودی بیماران از شمارش تعداد ضایعات آکنه و محاسبه اندیکس شدت آکنه<sup>۲</sup> (۲۱) استفاده گردید و این ارزیابی در ابتدا و انتهای درمان به عمل آمد. فرمول محاسبه برای تعیین شدت آکنه (کومدون ضربدر ۲۵٪ + پاپول ضربدر ۱ + پوستول ضربدر ۲ و ندول ضربدر ۳) بود. رابطه متغیرهای کاهش ضایعات آکنه، کاهش چربی پوست، شفافیت پوست، میزان تحمل دارو، کاهش لک‌های آکنه بررسی گردید.

این مطالعه در سیستم IRCT ایران با شماره IRCT201104094310N6 ثبت گردید و کد اخلاق با شماره arums.rec.92.18.9109 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل دریافت کرد. در طی مطالعه رضایت آگاهانه از بیماران دریافت شد. داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم افزار آماری SPSS شده و با استفاده از روش‌های آماری شامل آزمون تی و مجذور کای تحلیل گردید.

<sup>۱</sup> Global Acne Grading System

<sup>۲</sup> Acne Severity Index

**یافته‌ها**

در مطالعه حاضر تعداد ۴۰ نفر در هر گروه وارد مطالعه شدند. در گروه فلوتامید تعداد ۲۹ نفر (۷۲/۵٪) و در گروه ایزوترتینوئین تعداد ۳۲ نفر (۸۰٪) مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سنی کل بیماران ۲۰/۸±۴/۲ و میانگین سنی در گروه فلوتامید و گروه ایزوترتینوئین به ترتیب ۲۱/۷±۴ و ۲۰/۱±۴/۴ سال بود که از نظر آماری با  $p=۰/۱۷$  معنی‌دار نبود (جدول ۱). میانگین طول مدت ابتلا به بیماری در گروه فلوتامید و گروه ایزوترتینوئین به ترتیب ۶/۷±۰/۶ و ۵±۰/۶ سال بوده و با  $p=۰/۷۷$  تفاوت آماری معنی‌داری را

نشان نداد. میزان کاهش در تعداد ضایعات به تفکیک در دو گروه در جدول ۲ آمده است. میانگین درجه آکنه در گروه فلوتامید در شروع مطالعه بر اساس سیستم GAGS، ۳۵/۱±۰/۸ و در انتهای درمان به ۱۷/۵±۱/۵ کاهش یافت. این میزان در گروه ایزوترتینوئین در شروع مطالعه ۳۴/۶±۰/۸ و در انتهای مطالعه ۱۹/۳±۱/۷ بود. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=۰/۴۳$ ). کاهش متوسط اندیکس شدت آکنه در اول و آخر درمان در گروه ایزوترتینوئین و گروه فلوتامید به ترتیب ۱۷۱/۵ و ۱۴۳/۵ بود و این مقدار کاهش در دو گروه با  $p=۰/۱۵$  از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۳).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان

متغیر	گروه ایزوترتینوئین	گروه فلوتامید
زیر ۲۰ سال	۱۵ (۴۶/۹٪)	۹ (۳۰٪)
گروه سنی ۲۰-۲۵ سال	۱۱ (۳۴/۴٪)	۱۲ (۴۱/۴٪)
بالای ۲۵ سال	۶ (۱۸/۸٪)	۸ (۲۷/۶٪)
متاهل	۲۳ (۷۱/۹٪)	۲۲ (۷۵/۹٪)
ناهل	۹ (۲۸/۱٪)	۷ (۲۴/۱٪)
شغل	۳ (۹/۴٪)	۲ (۶/۹٪)
کارمند	۵ (۱۵/۶٪)	۹ (۳۱٪)
خانه دار	۲۴ (۷۵٪)	۱۸ (۶۲٪)
سایر		

جدول ۲. روند تغییرات میانگین کاهش انواع ضایعات آکنه در دو گروه

میانگین تعداد ضایعات	گروه ایزوترتینوئین	گروه فلوتامید	اختلاف میانگین	P value
کومدون در شروع درمان	۲۹۰/۹±۳۰/۳	۱۸۶/۱±۲۰/۱	۱۰۴/۸	۰/۰۰۶
کومدون در انتهای درمان	۱۸۸/۶±۲۰/۷	۸۵/۲±۱۰/۴	۱۰۳/۴	۰/۳۳
پاپول در شروع درمان	۲۰±۳/۱	۲۵/۱±۴	-۵/۱	۰/۲۷
پاپول در انتهای درمان	۴/۳±۰/۶	۴±۰/۶	-۰/۳	۰/۸
پوستول در شروع درمان	۲۹±۴	۲۸/۴±۳/۷	-۰/۶	۰/۹۳
پوستول در انتهای درمان	۳/۸±۲/۱	۱/۹±۰/۴	۱/۹	۰/۱۶
ندول در شروع درمان	۸/۳±۱/۳	۶/۹±۰/۷	۱/۴	۰/۴
ندول در انتهای درمان	۳/۸±۱/۵	۰/۸±۰/۳	۳	۰/۰۶

جدول ۳. تغییرات میانگین ASI در ابتدا و انتهای ارزیابی

میانگین تغییرات میانگین ASI	گروه ایزوترتینوئین	گروه فلوتامید	اختلاف میانگین	P value
ASI در شروع درمان	۲۴۷/۸±۱۹/۷	۱۹۵/۹±۱۵	۵۱/۹	۰/۰۰۶
ASI در انتهای درمان	۷۶/۳±۱۲/۵	۵۲/۸±۵/۸	۲۳/۵	۰/۲۷
میانگین کاهش ASI	۱۷۱/۵ (۶۹٪)	۱۴۳/۱ (۷۳٪)	۲۸/۴	۰/۹۳

در گروه ایزوترینوئین ۴۳/۸ درصد (۱۴ نفر) بیماران و در گروه فلوتامید ۶/۹ درصد (۲ نفر) از عوارض جانبی دارو شاکی بودند، در گروه ایزوترینوئین شکایت عمدتاً از درماتیت صورت، دست و لب، و در گروه فلوتامید از درد شکم بود.

### بحث

مطالعه حاضر در درمان آکنه نوع شدید انجام شد. در گام نخست تاثیرات دوز پائین خوراکی داروهای ایزوترینوئین و فلوتامید و بعد ترکیب درمانی این داروها را با اریترومیسین خوراکی مورد مطالعه و مقایسه قرار داده است. اطلاعات فعلی در «ترکیب درمانی»<sup>۱</sup> آکنه ناچیز است و در حال حاضر ایزوترینوئین خوراکی بصورت تک درمانی، در درمان آکنه‌های شدید که به سایر درمان‌ها جواب نداده‌اند در دوز ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن در روز تجویز می‌شود و برای کاهش احتمال عود آکنه دوز کلی ۱۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن، در یک دوره درمانی توصیه شده است [۱۵].

مطالعات در مورد تاثیرات فلوتامید در بیماری آکنه اندک است و در مورد «ترکیب درمانی» فلوتامید با آنتی‌بیوتیک‌ها اطلاعاتی یافت نشد و لذا محدودیتی در مقایسه با مطالعات دیگر وجود داشت.

در این مطالعه در انتهای درمان دو ماهه، اندیکس شدت آکنه (ASI) در گروه ایزوترینوئین به میزان ۱۷۱/۵ (نمره ۶۹٪) و در گروه فلوتامید به میزان ۱۴۳/۱ (نفر ۷۳٪) کاهش نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. این تاثیر درمانی ایزوترینوئین با دوز پایین هماهنگ با مطالعه دیگری است که در روی ۶۳۸ نفر انجام گردیده و کارایی مناسب درمانی و عوارض کم را گزارش کرده است [۲]. میزان کاهش اندیکس شدت آکنه در گروه فلوتامید هم قابل توجه و ۷۳

درصد بود که خود دلیلی بر امکان احتمالی جایگزینی این دارو در شرایط درمانی بیماران این مطالعه است. در یک مطالعه رژیم‌های مختلف با دوزهای متفاوت ایزوترینوئین در درجات مختلفی از آکنه انجام شده است و محقق مروری بر مطالعات تاثیر دوزهای پائین ایزوترینوئین در بیماری آکنه انجام داده و نشان داده است تاثیرات دوزهای مختلف ایزوترینوئین در آکنه‌های متوسط و شدید خوب بوده و عوارض قابل توجهی به همراه نداشته است. این مطالعه ۱۲۰ بیمار را در چهار گروه ۳۰ نفره شامل آکنه نوع شدید و متوسط بررسی نموده است. دوزهای متفاوت ایزوترینوئین به مدت ۱۶ هفته همراه با اریترومیسین ۵۰۰ mg روزانه سه روز در هفته به مدت ۳ هفته و کلیندامایسن موضعی ۱٪ تجویز گردید. از گروه‌های چهارگانه این مطالعه، در گروه چهارم که یک روز در میان ۲۰ mg ایزوترینوئین دریافت می‌کردند میزان بهبودی در آخر هفته هشتم حدود ۵۰ درصد گزارش شد [۲۲]. در حالی که در مطالعه حاضر بهبودی در هفته هشتم در گروه ایزوترینوئین ۶۹ درصد و در گروه فلوتامید ۷۳ درصد بود. این درصد بالای بهبودی در مطالعه حاضر احتمالاً به این دلیل بود که درمان توأم با آنتی‌بیوتیک نیز به مدت هشت هفته ادامه یافت، در حالی که در مطالعه فوق مدت درمان توأم آنتی‌بیوتیکی تنها سه هفته بوده است. این مقایسه نشان می‌دهد که فلوتامید دوز پائین به اندازه ایزوترینوئین دوز پائین در «ترکیب درمانی» با آنتی‌بیوتیک موثر بلکه موثرتر هم بود.

نتایج بهبودی بعد از ۲۴ ماه درمان در دوزهای پائین و مختلف ایزوترینوئین در مقادیر ۷۰ تا ۹۰ درصد وجود دارد. در مطالعه حاضر بهبودی ۶۹ و ۷۳ درصد در گروه‌های مطالعه در طول ۸ هفته به ترتیب در گروه‌های ایزوترینوئین و فلوتامید به دست آمد و این مقایسه نشان می‌دهد ترکیب آنتی‌بیوتیک با

<sup>۱</sup> Combination Therapy

دوزهای پائین ایزوترینوئین و فلوتامید اولاً سرعت بهبودی و ثانیاً میزان بهبودی را افزایش می‌دهد.

در مطالعه حاضر ترکیب فلوتامید دوز پائین با آنتی‌بیوتیک نیز در آکنه نوع شدید خانم‌ها بسیار موثر بود. در بعضی مطالعات، فلوتامید در دوزهای بالاتر تاثيرات خوبی در آکنه داشته [۲۳، ۲۴] و به‌تنهایی از درمان با سیپروترون کامپاند و حتی داکسی‌سایکلین موثرتر بوده است [۱۱، ۱۲]. با در نظر گرفتن این موضوع که هیپاتوتوکسیسیته فلوتامید با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز در درمان آکنه تنها در یک مورد گزارش شده داشت [۲۵]، در مطالعات مختلف دیده شده است که در دوزهای ۶۲/۵ و ۱۲۵ میلی‌گرم در روز فلوتامید عوارض قابل توجهی در کبد ندارد. در یک مطالعه درمان طولانی‌مدت در دختران و زنان جوان مبتلا به مشکلات هیپیرآندروژنیک، در درمان با فلوتامید هیچ‌گونه توکسیسیته داروئی دیده نشد و اظهار کردند دوزهای اندک و کم فلوتامید ممکن است به عنوان داروی کلیدی مطرح شود [۲۶]. در یک مطالعه ۱۵ ساله دیگر در درمان هیپرسوتیسم با دوزهای پائین فلوتامید، اذعان کردند که این دارو در این دوزها یک رژیم درمانی رضایت‌بخش برای درمان هر نوعی از هیپرسوتیسم در طولانی‌مدت است [۲۷]. در یک مطالعه مروری محقق مطرح کرده که عوارض سیپروترون استات در هیپاتوکارسینوژنسیته و ایجاد سیروز کبدی نسبت به فلوتامید بیشتر بوده است و در دوزهای کوچک عوارض فلوتامید ناچیز بوده است [۲۸]. با توجه به دوز پائین استفاده‌شده فلوتامید در این مطالعه به نظر می‌رسد عوارض درمانی دارو نیز کاهش یابد، به طوری که در این مطالعه موردی از افزایش در تست‌های کبدی دیده نشد و عوارض بالینی فقط در ۶/۹ درصد از افراد به صورت شکم درد خفیف مشاهده شد.

نتایج نشان داد هر دو درمان در کنترل آکنه شدید به خوبی موثرند. درمان با فلوتامید خوراکی در کاهش

ندول‌ها اثرات بهتری نسبت به درمان با ایزوترینوئین داشت ( $p=0/06$ ). در حالی که درمان با ایزوترینوئین نسبت به گروه فلوتامید با کاهش بیشتری در اندکس شدت آکنه همراه بود ولی اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $p=0/143$ ).

در تحلیل معنی‌داری تفاوت ASI در ابتدای مطالعه می‌توان به تعداد بالای تصادفی کومدون‌ها و ندول‌ها در بیماران گروه ایزوترینوئین اشاره کرد به این دلیل که انتخاب بیماران با روش GAGS انجام شده درجه آکنه در بین دو گروه در شروع و انتهای درمان تفاوت یکسان بوده است. عوارض دارو در هر دو گروه خفیف و برای بیماران مشکل‌آفرین نبوده و در گروه ایزوترینوئین بیشتر از گروه فلوتامید بود.

از محدودیت‌های این مطالعه عدم دسترسی به گروه درمانی استاندارد در درمان آکنه بود. همچنین مدت دوره درمان کوتاه و ارزیابی عود در طولانی‌مدت بود.

### نتیجه‌گیری

تاثیرات درمانی در هر دو گروه در آکنه نوع شدید قابل قبول بوده و می‌توان این روش توام درمانی را جایگزین بهتری نسبت به درمان‌های دوزهای بالای ایزوترینوئین خوراکی و فلوتامید خوراکی مستقل مطرح کرد.

### پیشنهادات

پیشنهاد می‌شود بر روی محدودیت‌های مطرح‌شده در این مطالعه، مطالعات دیگری انجام شود تا میزان احتمالی عود پس از درمان نیز مشخص شود.

### تشکر و قدردانی

محققان بر خود لازم می‌دانند از تمام بیماران و همکاران این طرح تحقیقاتی و معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تشکر و قدردانی نمایند.

**References**

- 1- Castillo DE, Nanda S, Keri JE. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage therapy in acne: current evidence and future perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Mar;9(1):19-31.
- 2- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):474-85.
- 3- Abo El-Fetoh NM, Alenezi NG, Alshamari NG, Alenezi OG. Epidemiology of acne vulgaris in adolescent male students in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2016 Sep;91(3):144-149.
- 4- Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *C/inExp Dermatol* 1994 Jul; 19:303-8.
- 5- Thiboutot D. Acne: an overview of clinical research findings. *Dermatol Clin*. 1997 Jan; 15(1):97-109.
- 6- Thiboutot D. New treatment and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med*. 2000 Feb; 9(2):179-87.
- 7- Dreno 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 Sep-Oct; 16(5):565-71.
- 8- Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. Last Update: M 8, 2022.
- 9- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Marshal L, Horton ML. Fatal and non-fatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med*. 1993 Jun; 118(11):860-4
- 10- Calaf J, Lopez E, Millet A, Alcaftiz J, Fortuny A, Vidal O. 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.
- 11- Adalatkhah H, Pourfarzi F, Akbari Ghouchani M. Comparison of the Therapeutic Effects of Oral Flutamide and Doxycycline in Moderate Acne in Females. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2010 Winter;10(4):330-39. [Full text in Persian]
- 12- Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinylestradiol combinati on in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011 Jul; 4:117-21.
- 13- Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman A.M. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Ger Soc Dermatol*. 2004 Jan; 2(1):31-45.
- 14- 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.
- 15- Alison Layton. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May-Jun; 1(3):162-169.
- 16- Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dreno D, Brigitte D, Finlay A, et al. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul; 49(1):1-37.
- 17- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Lyton A, Mobacken H and Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004; 14(6):391-9.
- 18- Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2013 Dec; 149(12):1392-98.
- 19- Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011 Mar; 164:1369-75.
- 20- Lelo J, Peari A, Arrol B, Yallop J, Birchall NM. Prevalence of acne vulgaris in Auckland senior high school students. *N Z Med J*. 1995 Jul; 108(1004):287-89.
- 21- Adityan B, Kumari R, Mohan Thappa D. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 May-Jun; 75(3): 323-6.
- 22- Shankar Agarwal U, Kumar Besarwal R, Bhola B. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol*. 2011; 77(6):688-94.
- 23- Calaf J, Lopez E, Millet A, Alcaniz J, Fortiuny 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.

- 24- Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. 1999 Sep; 22(3):423-32.
- 25- Amorim MFD, Amorim WPD, Duques P, Amorim PD, Vasconcelos JR. Flutamide-induced hepatotoxicity during treatment of acne: a case report. *An Bras Dermatol*. 2005 Oct; 80(4):381-4.
- 26- 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.
- 27- 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.
- 28- 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.