

## مقایسه تأثیرات درمانی با فلوتامید خوراکی و داکسی سایکلین در آکنه متوسط خانم‌ها

دکتر حسن عدالتخواه<sup>۱</sup>، دکتر فرهاد پور فرضی<sup>۲</sup>، مونا اکبری قوچانی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: دانشیار بیماری‌های پوست و مو، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

Email: h.edalatkhah@arums.ac.ir

<sup>۲</sup> استادیار پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** آکنه ولگاریس (Acne Vulgaris) التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه می‌باشد. انواع شدید می‌تواند منجر به بروز اسکارهای قابل توجه در پوست صورت و تنه و همچنین عوارض روانی شود. آنتی آندروژن‌ها در درمان آکنه خانم‌ها به عنوان یکی از درمان‌های بسیار مناسب و موثر شناخته شده و علاوه بر آکنه، سایر مشکلات توام آندروژنیک را نیز درمان می‌نماید. مقاومت دارویی و عود حین درمان نیز در این داروها مطرح نمی‌باشد. هدف در این مطالعه مقایسه تأثیرات فلوتامید خوراکی و داکسی سایکلین در آکنه متوسط خانم‌ها است.

**روش کار:** مطالعه حاضر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده و ارزیابی کور می‌باشد. این مطالعه بر روی ۶۲ نفر خانم مبتلا به آکنه متوسط صورت گرفت و بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد، روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم فلوتامید خوراکی و گروه شاهد، روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین دریافت نمودند. علاوه بر آن هر دو گروه روزانه دو بار با کلیندامایسین موضعی ۱٪ تحت درمان قرار گرفتند. طول دوره درمان ۶ ماه بود. برای گروه مورد، قبل از شروع درمان و ۲ ماه پس از درمان تست‌های کبدی انجام گردید. ارزیابی بهبودی بیماران در انتهای هر ۲ ماه در طول دوره درمان انجام شد و عوارض احتمالی داروها نیز ثبت گردید. برای تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی و همچنین آزمون تی و کای دو و نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد.  $p < 0/05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی و انحراف معیار بیماران دو گروه  $37/55 \pm 19/27$  سال بود. تفاوت میانگین سنی در دو گروه معنی‌دار نبود ( $p > 0/64$ ). کاهش ضایعات کومدونی در ناحیه صورت در گروه مورد بهتر بود ( $p < 0/01$ ). کاهش در میانگین شاخص شدت آکنه (Acne Severity Index) در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/002$ ). میانگین رضایتمندی بیمار از نتایج درمانی در گروه فلوتامید بیشتر از گروه داکسی‌سایکلین بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ). تحمل داروها در هر دو گروه خوب بود و تست‌های کبدی در هر دو گروه مورد افزایش خفیف در آلکالین فسفاتاز را در ۲ مورد نشان داد ولی نیاز به قطع دارو بوجود نیامد.

**نتیجه‌گیری:** فلوتامید خوراکی در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز در درمان آکنه مؤثرتر و بهتر از ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین در روز بود. بیماران در گروه مورد رضایتمندی بیشتری از درمان داشتند. عوارض دارویی در این مطالعه در هر دو گروه ناچیز بود با این وجود برای استفاده از فلوتامید در درمان آکنه به ملاحظات آزمایشگاهی مناسبی در طول درمان نیاز می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** آکنه ولگاریس؛ فلوتامید؛ داکسی‌سایکلین

دریافت: ۸۹/۸/۱۴ پذیرش: ۸۹/۱۱/۳۰

لطفاً به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

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; 10(4): 330-339. (Full text in Persian)

\* این مقاله در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT138905044310N3 به ثبت رسیده است.

## مقدمه

آکنه و لگاریس التهاب مزمن واحدهای پیلوسباسه بوده و مناطقی مثل صورت، پشت و سینه را که دارای غدد سباسه فراوانی هستند، درگیر می‌کند. شیوع بیماری به حدی بالاست که حتی عده‌ای آن را به عنوان یک حالت فیزیولوژیک در دوران نوجوانی و بلوغ می‌دانند و به نام جوش جوانی یاد می‌کنند. گاهی زودرس‌ترین تظاهر بلوغ بوده و به علت پایین‌تر بودن سن بلوغ در دخترها، سن شروع آکنه نیز در خانم‌ها زودتر از آقایان است [۱].

در یک مطالعه جامعه محور، آکنه در ۵۶٪ پسرها و در ۴۵٪ دخترهای ۱۴ تا ۱۶ ساله مشاهده گردید و آکنه متوسط تا شدید در ۲۴٪ پسرها و ۱۱٪ دخترها بوجود آمد [۲]. در سنین ۲۰ تا ۲۵ سالگی آکنه بتدریج بهبود پیدا می‌کند ولی در ۷٪ تا ۱۷٪ موارد تا بالای سن ۲۵ سالگی ادامه می‌یابد. در خانم‌ها این میزان به ۲۴٪ می‌رسد آکنه در ۸٪ موارد در بالای ۲۵ سالگی شروع می‌شود [۳-۷].

آکنه با عواملی مثل رژیم غذایی، سیکل قاعدگی، تعریق، نور آفتاب، شغل، استرس‌های روحی، ژنتیک، داروها، مواد شوینده و لوازم آرایشی در ارتباط است و شایع‌ترین علت مراجعه به متخصصان پوست و حتی پزشکان عمومی می‌باشد [۱].

مطالعات بیانگر این است که آکنه در ۷۰٪ موارد به پرخاشگری، ۶۳٪ موارد به اضطراب، ۶۷٪ به از دست دادن اعتماد به نفس و ۵۷٪ موارد به دوری از اجتماع و انزوا منجر می‌شود و شیوع ایده خودکشی نسبت به جامعه نرمال بیشتر می‌شود [۸-۱۱]. در ۹۰٪ بیمارانی که به پزشک مراجعه می‌کنند، اسکارها، اگر چه خفیف، دیده می‌شود [۱۲].

در بخش‌های درمانی، طبقه‌بندی آکنه از نظر شدت، برای تصمیمات درمانی بسیار مفید است و فاکتورهائی شامل، طول مدت بیماری، پاسخ به درمان، استعداد به ایجاد اسکار، اریتم‌های بعد از

التهاب، پیگمانتاسیون، هزینه درمان و ترجیح درمانی بیمار در نظر گرفته می‌شود [۱۴، ۱۳].

در بیمارانی با آکنه خفیف فقط فراورده‌های موضعی، آکنه متوسط داروهای خوراکی همراه با فراورده‌های موضعی استفاده می‌شود. در بیمارانی با آکنه شدید آنتی‌بیوتیک و در صورت نیاز ایزوترتینوئین<sup>۱</sup> خوراکی باید مدنظر باشد. آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی بیشترین عوامل مورد استفاده در درمان آکنه بوده و خانواده سایکلین‌ها (تترا، اکسی‌تترا، داکسی، لایمو و ماینوسایکلین) بهترین اثرات را داشته و درمان انتخابی هستند و از این میان داکسی‌سایکلین و لایموسایکلین ارجح‌تر هستند [۲].

در مواقعی که بیمار به درمان‌های استاندارد آنتی‌بیوتیکی جواب ندهد و یا کنترل و اصلاح قاعدگی و جلوگیری از حاملگی مد نظر باشد، همچنین زمانی که ایزوترتینوئین خوراکی در دسترس نباشد و یا مناسب نباشد، از آنتی‌آندروژن‌ها استفاده می‌کنیم. این داروها شامل سپیرونولاکتون<sup>۲</sup>، اسپیرونولاکتون<sup>۳</sup> و فلوتامید هستند. فلوتامید یک آنتی‌آندروژن قوی بوده و بطور شایع در بیماری‌های پروستات استفاده می‌شود. همچنین در اختلالات آندروژنیک از جمله آکنه با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود، اما به دلیل گزارشات هپاتوتوکسیسیته به عنوان درمان عمومی توصیه نشده است [۲].

وانگ<sup>۴</sup> و همکاران، فلوتامید را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز روی ۴۲ بیمار مطالعه کردند، این دارو اثرات قابل توجهی بر روی ضایعات التهابی پس از سه تا شش ماه از درمان و حتی شش ماه پس از قطع درمان ایجاد کرد [۱۵].

<sup>1</sup> Isotretinoin

<sup>2</sup> Cyproterone Acetate

<sup>3</sup> Spironolactone

<sup>4</sup> Wang

داشتن، شیردهی، وجود یا سابقه بیماری کبدی، دریافت داروهای اسپرونولاکتون و قرص‌های ضد حاملگی، آکنه نوع شدید و خفیف بود. حجم نمونه ۶۲ نفر تعیین شد. روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی شده و ارزیابی کور بود.

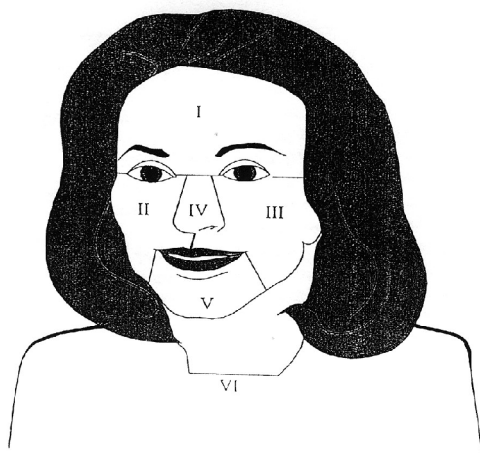
جدول ۱. سیستم جهانی نمره بندی آکنه

Location	Factor × Grade (0-4)* = Local score
I Forehead	2
II Right cheek	2
III Left cheek	2
IV Nose	1
V Chin	1
VI Chest and upper back	3

Global score =	
0	None
1-18	Mild
19-30	Moderate
31-38	Severe
>39	Very severe

\* 0, No lesions; 1, ≥ one comedone; 2, ≥ one papule; 3, ≥ one pustule; 4, ≥ one nodule.



شکل ۱. شش جایگاه (I-VI) مورد استفاده در سیستم جهانی نمره بندی آکنه

یعنی اینکه انتخاب بیماران توسط درماتولوژیست ولی چون شکل دارویی در دو گروه متفاوت بود و امکان دوسوکور کردن مطالعه وجود نداشت، برای ارزیابی بهبودی فرد دیگری انتخاب گردید. دارو توسط یک نفر کارشناس آموزش دیده، با دستور دارویی سر بسته در پاکت به بیماران ارائه گردید.

کالاف<sup>۱</sup> و همکاران در یک مطالعه دوسوکور، تاثیرات درمانی ترکیب فلوتامید و قرص‌های ضدحاملگی را روی هیرسوتیسم متوسط تا شدید بررسی کردند. این دارو در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰، ۳۷۵ میلی‌گرم در روز تاثیرات قابل توجهی بر روی آکنه داشت [۱۶]. درمان هورمونی یک جایگزین بسیار عالی برای خانم‌هایی است که به درمان‌های معمول جواب نمی‌دهند. در مواردی که منع مصرف به سیپروترون‌استات و اسپرونولاکتون وجود دارد، فلوتامید می‌تواند جایگزین خوبی باشد. اما با توجه به این که عوارض کبدی برای فلوتامید مهم به نظر می‌رسد و مطالعات زیادی در مورد این دارو انجام نشده است نیاز به مطالعات دقیق‌تر در این‌باره احساس می‌شود. لذا این مطالعه با هدف مقایسه تاثیرات فلوتامید خوراکی و داکسی‌سایکلین در آکنه متوسط خانم‌ها انجام‌گرفت تا شاید بتواند اندکی به نحوه استفاده از این دارو کمک نماید.

## روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده و ارزیابی کور بود و جامعه مورد مطالعه، خانم‌هایی بودند که آکنه داشته و به بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل مراجعه می‌کردند. منظور از ارزیابی کور این است که فرد ارزیابی کننده فردی غیر مطلع به اهداف مطالعه می‌باشد.

مراجعه‌ین توسط درماتولوژیست معاینه می‌شدند و نمره آکنه آنها تعیین می‌شد و با لحاظ نمودن معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه می‌شدند. برای تعیین نمره آکنه از سیستم طبقه‌بندی GAGS<sup>۲</sup> استفاده شد [۱۷].

منظور از معیار ورود به مطالعه، در واقع تمام خانم‌هایی بودند که آکنه نوع متوسط و منظور از معیار خروج از مطالعه، حاملگی یا قصد حاملگی

<sup>۱</sup> Calaf

<sup>۲</sup> Global Acne Grading System

ضمناً جهت رعایت اصول اخلاق در پژوهش پروپوزال طرح در شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه مورد تصویب قرار گرفت.

### یافته ها

از تعداد ۶۲ نفر شرکت کننده در مطالعه، دو نفر از آنها (یک نفر از هر گروه) مطالعه را به اتمام نرساندند. میانگین سنی و انحراف معیار مجموع بیماران  $19/27 \pm 3/55$  سال بود. این عدد در گروه فلوتامید  $19/48 \pm 3/98$  سال و در گروه داکسی-سایکلین  $19/06 \pm 3/11$  سال بود. از این جهت دو گروه با هم اختلاف معنی دار نداشتند ( $p=0/46$ ).

در شروع مطالعه میانگین طول مدت ابتلا به بیماری در دو گروه محاسبه گردید. در گروه فلوتامید این میانگین  $4/26 \pm 2/95$  سال و در گروه داکسی-سایکلین  $4/26 \pm 2/79$  سال بود. از این جهت اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=1$ ).

در شرح حال اخذ شده از بیماران مشخص گردید که  $22/6\%$  بیماران در هر گروه سابقه ابتلا به کیست‌های تخمدانی را داشتند و از این نظر اختلاف آماری معنی داری دیده نشد ( $p=0/58$ ).

شکایت از پوست چرب در شروع مطالعه در گروه داکسی-سایکلین در  $51/6\%$  افراد و در گروه فلوتامید  $41/9\%$  افراد وجود داشت ولی از نظر آماری اختلاف معنی دار وجود نداشت ( $p=0/58$ ).

شکایت از تیره شدن در  $32/3\%$  بیماران گروه داکسی-سایکلین و  $16/1\%$  گروه فلوتامید وجود داشت ولی این جهت بین دو گروه اختلاف معنی داری دیده نشد ( $p=0/15$ ). همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، میانگین نمره آکنه در گروه فلوتامید  $24/90 \pm 3/80$  و در گروه داکسی-سایکلین  $24/90 \pm 3/80$  بود ولی اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $p=0/87$ ). در انتهای ماه ششم از شروع درمان این میانگین در گروه فلوتامید  $13/93$  نمره و در گروه

برای جمع‌آوری اطلاعات از پرسشنامه‌ای که حاوی اطلاعات دموگرافیک و شرح حال بیماران و معاینات بود، استفاده گردید. پرسشنامه توسط درماتولوژیست تکمیل شد، سپس فرد ارزیابی کننده ضایعات مختلف آکنه‌ای را در مناطق پنج‌گانه موجود در سیستم ارزیابی GAGS شمارش و در پرسشنامه ثبت می‌کرد. برای ورود به مطالعه رضایت کتبی بیمار اخذ می‌شد، برای این منظور فرصت کافی به بیمار داده می‌شد تا رضایت‌نامه را مطالعه نماید و به سوالات بیمار پاسخ لازم و کافی ارائه می‌شد.

از بیماران خواسته می‌شد تا انتهای هر ۲ ماه از شروع درمان جهت ارزیابی تأثیرات درمان، ثبت عوارض احتمالی و دریافت مجدد دارو مراجعه نمایند. کل دوره مطالعه ۶ ماه بود و در این مدت بیماران ۱ بار در شروع مطالعه و مجموعاً سه بار بعد از شروع درمان (انتهای هر ۲ ماه) مورد ارزیابی قرار گرفتند و هر بار داروی لازم برای ۲ ماه داده می‌شد. گروه مورد، روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم فلوتامید و ۲ بار محلول کلیندامایسین موضعی ۱٪ دریافت می‌کرد و گروه شاهد، روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی-سایکلین و دو بار محلول کلیندامایسین ۱٪ موضعی دریافت می‌کرد. در هر مراجعه فرم رضایتمندی از درمان نیز توسط بیمار تکمیل می‌شد.

برای گروه فلوتامید در شروع مطالعه و دو ماه بعد از درمان تست‌های کبدی (آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین) انجام شد. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی جهت مشخصات دموگرافیک و در متغیرهای کمی از آزمون تی برای مقایسه گروه‌ها و از آزمون کای دو برای متغیرهای کیفی استفاده شد.  $p < 0/05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای محاسبه شاخص شدت آکنه از فرمول زیر استفاده شد [۱۷].

$$\text{Com} \times 0/5 + \text{pap} \times 1 + \text{pus} \times 2 + \text{nod} \times 3$$

در شروع مطالعه، بین میانگین تعداد کومدونها<sup>۱</sup> در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ( $p = ۰/۶۳$ ). اما بعد از دوره درمان، میانگین کاهش تعداد کومدونها در گروه فلوتامید ۱۵۵/۹۳ و در گروه داکسی‌سایکلین ۱۱۹/۳۸ عدد بود و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۴).

میانگین رضایتمندی بیماران از درمان (میزان کاهش تعداد ضایعات، میزان کاهش چربی پوست، میزان بهبودی در شفافیت و لطافت پوست و میزان کاهش در پیگمانتاسیون و لک‌های آکنه) در انتهای ماه ششم

داکسی‌سایکلین ۱۱/۴۲ نمره کاهش یافت ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود.

میانگین شاخص شدت آکنه در گروه فلوتامید در شروع مطالعه  $۸۳/۳۲ \pm ۱۴۷/۳۷$  و در گروه داکسی‌سایکلین  $۶۳/۸۱ \pm ۱۴۶/۹۵$  بود، ولی از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ( $p = ۰/۹۸$ ). میانگین کاهش شاخص شدت در انتهای ماه ششم درمان در گروه فلوتامید ۱۲۹/۳۵ نمره و در گروه داکسی‌سایکلین ۹۹/۸۷ نمره کاهش نشان داد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۳).

جدول ۲. روند تغییرات میانگین Score بیماران در فواصل دو ماهه درمان در دو گروه دارویی

P-Value	اختلاف میانگین	روند تغییرات Score	
		فلوتامید	داکسی‌سایکلین
		میانگین $\pm$ SD	میانگین $\pm$ SD
۰/۸۷	-۰/۱۶	۲۵/۶۰ $\pm$ ۴	۲۴/۹۰ $\pm$ ۳/۸۰
۰/۴۵	-۱/۱۶	۱۶/۶ $\pm$ ۶/۰۵	۱۷/۸۳ $\pm$ ۶/۰۱
۰/۰۵	-۳/۴۳	۱۲/۷۳ $\pm$ ۶/۰۱	۱۶/۱۷ $\pm$ ۷/۲۷
/۴۴	-۲/۹۳	۱۱/۹۳ $\pm$ ۲۰/۰۷	۱۴/۸۷ $\pm$ ۶/۳۳

جدول ۳. روند تغییرات میانگین ASI در فواصل دو ماهه درمان در دو گروه دارویی

P-Value	اختلاف میانگین	روند تغییرات ASI	
		گروه فلوتامید	گروه داکسی‌سایکلین
		میانگین $\pm$ SD	میانگین $\pm$ SD
۰/۹۸	-۰/۴۱	۱۴۷/۳۷ $\pm$ ۸۳/۳۲	۱۴۶/۹۵ $\pm$ ۶۳/۸۱
۰/۰۰۷	-۲۹/۷۶	۴۷/۹۰ $\pm$ ۳۰/۷۳	۷۷/۶۶ $\pm$ ۴۹/۳۶
۰/۰۳	-۲۲/۵۳	۳۱/۲۶ $\pm$ ۲۲/۶۵	۵۳/۸۰ $\pm$ ۵۰/۹۵
۰/۰۰۲	-۲۹/۰۶	۱۸/۰۰ $\pm$ ۲۸/۶۱	۴۷/۰۶ $\pm$ ۴۰/۰۴

جدول ۴. روند تغییرات میانگین کومدونها در فواصل دو ماهه درمان در دو گروه دارویی

P-Value	اختلاف میانگین	روند تغییرات میانگین کومدونها	
		فلوتامید	داکسی‌سایکلین
		میانگین $\pm$ SD	میانگین $\pm$ SD
۰/۶۳	-۱۴/۴۸	۱۸۱/۸۴ $\pm$ ۱۳۷/۸۳	۱۹۶/۳۲ $\pm$ ۹۶/۳۴
۰/۰۰۴	-۴۹/۴۳	۷۱/۲۰ $\pm$ ۴۱/۶۶	۱۲۰/۶۳ $\pm$ ۷۹/۸۳
۰/۰۲	-۳۷/۳۶	۴۷/۴۰ $\pm$ ۳۲/۳۰	۸۴/۷۷ $\pm$ ۸۴/۴۵
۰/۰۰۲	-۴۶/۰۳	۲۸/۲۷ $\pm$ ۴۸/۰۵	۷۴/۳۰ $\pm$ ۵۲/۵۰

جدول ۵. میانگین رضایتمندی بیماران در فواصل دو ماهه درمان در دو گروه دارویی

p-value	اختلاف میانگین	میانگین رضایتمندی بیماران در طول درمان	
		فلوتامید	گروه دارویی
		میانگین	میانگین
۰/۰۰۴	۲/۸۰	۱۷/۸۰ $\pm$ ۴/۰۵	فلوتامید
۰/۰۰۲	۳/۳۰	۱۵/۰۰ $\pm$ ۳/۲۱	داکسی‌سایکلین
۰/۰۰۲	۳/۳۰	۱۸/۷۷ $\pm$ ۳/۶۱	فلوتامید
۰/۰۰۰۱	۵/۰۰	۱۵/۴۷ $\pm$ ۴/۱۴	داکسی‌سایکلین
		۲۰/۱۳ $\pm$ ۳/۴	فلوتامید
		۱۵/۱۳ $\pm$ ۴/۱۰	داکسی‌سایکلین

<sup>۱</sup> Comedone

درمان در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت (جدول ۵).

در گروه درمانی فلوتامید سه نفر از درد شکم، یک نفر از تهوع و در گروه درمانی داکسی‌سایکلین یک نفر از درد شکم و یک نفر از تهوع شکایت داشتند ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/73$ ).

### بحث

در مطالعه حاضر تأثیرات فلوتامید خوراکی و داکسی‌سایکلین در آکنه متوسط خانم‌ها مقایسه گردید. محدوده سنی بیماران ۱۴ تا ۲۸ سال بود. میانگین سنی بیماران  $3/55 \pm 19/27$  بود که با سایر مطالعات از این لحاظ اختلاف آماری معنی‌داری نداشت [۱۹،۱۸].

مطالعات متعدد نشان داده‌اند، در درمان آکنه متوسط و شدید آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی بیشترین داروهای مورد استفاده می‌باشند. سایکلین‌ها (تترا، اکسی‌تترا، داکسی، لایمو و ماینو سایکلین) بهترین اثرات را داشته و درمان انتخابی هستند و از این میان داکسی‌سایکلین و لایموسایکلین ارجح‌تر هستند [۲۶-۲۰].

پلویگ<sup>۱</sup> و همکاران مطالعه‌ای دوسوکور روی ۶۲ مورد بیمار آکنه‌ای با ضایعات التهابی، داکسی‌سایکلین را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت یک ماه بررسی کردند. هیچگونه درمان همزمان داده نشد، در درمان با داکسی‌سایکلین در ۳۳٪ موارد منجر به نتایج عالی در کاهش ضایعات التهابی گردید ولی در درمان توسط پلاسبو در ۲۲٪ موارد نتایج عالی بدست آمد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. در این مطالعه ضایعات غیر التهابی به وسیله هیچ کدام از درمان‌ها تحت تأثیر قرار نگرفت [۲۷].

جوشی<sup>۲</sup> و همکاران در مطالعه خود داکسی‌سایکلین را به عنوان داروی انتخابی اول مطرح کردند [۲۸]. اولافسون<sup>۳</sup> و همکاران اثرات داکسی‌سایکلین را بر روی آکنه متوسط و متوسط شدید را، در یک مطالعه دوسوکور و تصادفی شده در مقایسه با ماینوسایکلین بررسی کردند. ۶۴ مریض به مدت سه ماه داکسی‌سایکلین را در ماه اول با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روزانه و در دو ماه بعدی با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز دریافت نمودند. کاهش قابل توجهی در تمام ضایعات التهابی و غیرالتهابی بعد از سه ماه از درمان ایجاد گردید. پاسخ درمانی در هر دو دارو بطور یکسان بود [۲۳].

لاکس<sup>۴</sup> در یک مطالعه تصادفی شده، داکسی‌سایکلین را با دوز ۵۰ میلی‌گرم روزانه و ماینوسایکلین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه بر روی ۵۰ بیمار مطالعه کرد. ۷۸٪ بیماران در گروه داکسی‌سایکلین و ۸۲٪ در گروه ماینوسایکلین بعد از سه ماه از درمان بهبودی یافتند. ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود [۲۹].

در مطالعه حاضر نیز داکسی‌سایکلین بعد از شش ماه نمره آکنه بیماران را از  $3/80 \pm 24/90$  به  $6/33$   $\pm 14/87$  کاهش داد و همچنین شاخص شدت آکنه را از  $63/81 \pm 146/95$  به  $40/04 \pm 47/06$  کاهش داد. در مطالعه حاضر داکسی‌سایکلین بر روی کومدون‌ها نیز موثر بود اگر چه این تأثیر توسط فلوتامید بیشتر بود. در مطالعه اولافسون نیز داکسی‌سایکلین بر روی کومدون‌ها موثر بود [۲۳].

کالف<sup>۵</sup> و همکاران در یک مطالعه دوسوکور تأثیرات ترکیب فلوتامید خوراکی و قرص ضدحاملگی را بر روی هیرسوتیسم مطالعه کردند. این مطالعه نشان داد فلوتامید در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۳۷۵

<sup>2</sup> Joshi

<sup>3</sup> Ólafsson

<sup>4</sup> Laux

<sup>5</sup> Calaf

<sup>1</sup> Plewig

بهتر دارو بر کاهش ضایعات، کاهش در میزان چربی پوست، بهبودی قابل توجه در شفافیت پوست و تیرگی ناشی از عوامل اندروژنیک، افزایش لطافت پوست و حتی کاهش قرمزی و پیگمانتاسیون‌های ناشی از آکنه در گروه فلوتامید بر اساس ارزیابی از خود بیماران بیشتر از گروه داکسی‌سایکلین بود.

مطالعات قابل توجهی از عوارض دارویی هر دو دارو در دست است. یکی از عوارض بسیار جدی فلوتامید عوارض کبدی این دارو می‌باشد.

آموریم<sup>۴</sup> و همکاران در گزارش یک مورد هپاتوتوکسیسیته فلوتامید را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز در درمان آکنه گزارش کردند [۳۰].

تاله<sup>۵</sup> و همکاران در یک مطالعه مروری شایع‌ترین فرم عارضه کبدی فلوتامید را فرم هپاتیت ذکر کردند و دریافتند که عوارض کبدی فلوتامید بیشتر از عوارض کبدی سیپروترون استات نمی‌باشد و حتی احتمال بدخیمی کبدی با سیپروترون را مطرح نمودند [۳۱].

هانگ<sup>۶</sup> و همکاران در یک گزارش موردی فوت یک مرد ۷۸ ساله در درمان کانسر پروستات را به وسیله فلوتامید به صورت هپاتیت فولمینانت گزارش کردند [۳۲].

در گزارشات متعددی عوارض کبدی دارو را به فرم‌های هپاتیت کلستاتیک در دوز ۷۵۰ میلی‌گرم در روز در ۱٪ تا ۵٪ موارد، نکروز هپاتیک، هپاتوتوکسیک در دوز ۷۵۰ میلی‌گرم در روز در ۹٪ بیماران، افزایش سطح تست‌های کبدی در ۲۲٪ بیماران بطور متوسط در هفته هشتم درمان و نارسایی کبدی اغلب در سه ماه اول درمان گزارش کرده‌اند ولی در اغلب این گزارشات آسیب‌ها قابل برگشت بودند. در ۵۰٪ موارد عارضه در سه ماه اول درمان بوده است. گزارشات نادری نیز از مرگ وجود دارد.

میلی‌گرم در روز در مدت ۱۲ ماه بر روی هیرسوتیسم و آکنه تأثیرات قابل توجهی داشت [۱۶]. وانگ<sup>۱</sup> و همکاران فلوتامید خوراکی را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز بر روی ۴۲ بیمار الیگومنوره و آمنوره آکنه‌ای مطالعه کردند و اثرات قابل توجهی را بر روی ضایعات التهابی بعد از ۳ تا ۶ ماه از درمان و حتی ۶ ماه پس از قطع درمان مشاهده کردند و نتیجه گرفتند فلوتامید با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه با، یا بدون همراهی استروژن و پروژسترون در بهبودی ضایعات آکنه موثر است [۱۵].

در مطالعه حاضر نیز فلوتامید تأثیرات بسیار خوبی بر روی ضایعات آکنه داشت، به طوری که نمره آکنه را از  $25/6 \pm 4$  به  $20/07 \pm 11/93$  کاهش داد و همچنین ASI را از  $28/37 \pm 82/37$  به  $28/61 \pm 118$  کاهش داد. در حال حاضر مطالعات زیادی از تأثیرات فلوتامید بر روی آکنه در دست نیست و در مطالعات موجود نیز تأثیرات آن با سایر داروها مقایسه نشده است، لذا ناچاریم بحث را بر روی مطالعه حاضر متمرکز نماییم.

در مطالعه حاضر فلوتامید بیشتر از داکسی‌سایکلین ASI را کاهش داد و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود و نشان دهنده تأثیرات بهتر فلوتامید نسبت به داکسی‌سایکلین در بهبود ضایعات آکنه می‌باشد.

در این مطالعه فلوتامید بر روی کاهش کومدون‌ها موثرتر بود و این تفاوت منطقی به نظر می‌رسد چون اصولاً آنتی‌آندروژن‌ها هم در کاهش سبوم<sup>۲</sup> [۲] و هم در بهبود و کاهش شاخی شدن<sup>۳</sup> مجاری فولیکول مو موثر هستند. حتی این تفاوت در رضایتمندی بیماران از نتایج درمان به طور فاحش دیده می‌شود. علت رضایت بالای بیماران در بهبود سایر اختلالات بالینی می‌باشد، یعنی علاوه بر تأثیرات

<sup>4</sup> Amorim

<sup>5</sup> Thole

<sup>6</sup> Hung

<sup>1</sup> Wong

<sup>2</sup> Sebum

<sup>3</sup> Cornification

بیماران و چه در تست‌های آزمایشگاهی مشاهده نگردید.

### نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد فلوتامید داروی بسیار موثری در درمان آکنه می‌باشد و نسبت به داکسی سایکلین بهتر عمل می‌کند و رضایت بیماران از نتایج آن بیشتر است، و نهایتاً ظرفیت درمانی بیمار با این دارو افزایش خواهد یافت. بررسی تست‌های کبدی در طول درمان ضروری است.

### پیشنهادات

از اطلاعات موجود شاید بتوان برای مطالعات بعدی این ایده را مطرح کرد که از دارو در دوزهای پائین نیز برای افزایش کیفیت درمان همراه با آنتی‌بیوتیک ها و یا همراه با سایر آنتی‌اندروژن‌ها استفاده کرد و حتی شاید این روش ترکیبی را در آکنه های نوع شدید به جای ایزوتره تینوئین خوراکی مطالعه نمود.

همچنین در اغلب گزارشات عوارض کبدی در دوزهای ۵۰۰-۷۵۰ میلی‌گرم در روز اتفاق افتاده است اگر چه گزارشات معدودی در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در روز نیز وجود دارد [۳۳].

مطالعات زیادی درباره تأثیر فلوتامید بر روی هیرسوتیسم انجام شده است و به نظر می‌رسد درمان با این دارو در هیرسوتیسم تا حدودی معمول شده است. ولی در هر حال با انجام مطالعات کافی در مورد این عارضه و درک جزئیات آن و پیدا کردن راه‌هایی برای حذف این عارضه خواهیم توانست از این دارو در درمان آکنه نیز استفاده نمائیم. چرا که این دارو در مواردی که بیمار عدم تحمل به سایر آنتی‌اندروژن داشته باشد و یا بیمار همزمان ملاسما و سایر اختلالات پیگمانتاسیون را نیز داشته باشد داروی بسیار مناسبی خواهد بود. در مطالعه حاضر، عوارض کبدی چه به صورت بالینی در شکایت

### References

- 1- Simpson NB, Conliffe Labrie WJ, Cusan C, Planet LM. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of dermatology. 7<sup>th</sup> ed. Blackwell Science. Massachusetts. USA. 2004; 43:1-43.63.
- 2- Layton AM. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. 8<sup>th</sup> ed. Wiley Blackwell. West Sussex. UK. 2010; 2: 3022-3040.
- 3- Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. Br J Dermatol. 2001 Aug; 145(2):274-9.
- 4- Amado JM, Matos ME, Abreu AM, Loureiro L, Oliveira J, Verde A, et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Nov; 20(10):1287-95.
- 5- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol. 1997 Jan; 136(1):66-70.
- 6- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999 Oct; 41(4):577-80.
- 7- Healy E, Simpson N. Acne vulgaris. BMJ. 1994 Mar; 308(6932):831-3.
- 8- Jowett S, Ryan T. Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions. Soc Sci Med. 1985; 20(4): 425-9
- 9- Cunliffe WJ. Acne and unemployment. Br J Dermatol. 1986 Sep; 115(3):386
- 10- Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, Fulton JE. Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. Am Acad Dermatol. 1988 Feb; 18(2 Pt 1):325-33
- 11- Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998 Nov; 139(5): 846-50.



- 12- Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jul; 19(4):303-8.
- 13- Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med*. 2000 Feb; 9(2):179-87.
- 14- O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat*. 1998 Jan; 9(4): 215-220
- 15- Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. *Changeng Yi Xue Za Zhi*. 1999 Sep; 22(3):423-32.
- 16- Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz 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
- 17- Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997 Jun; 36(6): 416-8.
- 18- Nazemi MJ, Ehsani AH, Ghiasi M, Robati M, Gouran F. Comparison of efficacy of Erythromycin with Doxycyclin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Iranian J Dermatol*. 2006; 9(2):122-26. (Full text in persian)
- 19- Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(8):571-8.
- 20- Lane P, Williamson DM. Treatment of acne vulgaris with tetracycline hydrochloride: a double-blind trial with 51 patients. *Br Med J*. 1969 Apr; 2(5649):76-9.
- 21- Olsen TG. Therapy of acne. *Med Clin North Am*. 1982 Jul; 66(4): 851-71.
- 22- Witkowski JA, Simons HM. Objective evaluation of demethylchlortetracycline hydrochloride in the treatment of acne. *JAMA*. 1966 May; 196(5):397-400.
- 23- Ólafsson JH, Gudgeirsson J, Eggertsdóttir GE, Kristjánsson F. Doxycycline versus minocycline in the treatment of acne vulgaris: A double-blind study. *J Dermatolog Treat*. 1989 Jan; 1(1): 15-17
- 24- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med*. 1997 Apr; 336(16):1156-62.
- 25- Thiboutot DM. Acne. An overview of clinical research findings. *Dermatol Clin*. 1997 Jan; 15(1):97-109
- 26- Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendation on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004 Nov-Dec; 14(6): 391-9.
- 27- Plewig G, Petrozzi JW, Berendes U. Double-blind study of Doxycycline in acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1970 Apr; 101(4):435-438.
- 28- Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Arch Intern Med*. 1997 Jul; 157(13): 1421-8.
- 29- Laux B. Treatment of acne vulgaris. A comparison of Doxycycline versus Minocycline. *Hautarzt*. 1989 Sep; 40(9): 577-81.
- 30- Amorim MFD, Amorim WPD, Duques P, Amorim PD, Vasconcelos JR. Flutamide-induced hepatotoxicity during treatment of acne: a case report. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(4):381-4.
- 31- Thole Z, Manso G, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int*. 2004; 73(4):289-95.
- 32- Hung HC, Lin IH, Shiue KF, Huang BC. Fulminant hepatic failure developing as a result of flutamide treatment: A case report. *J Intern Med Taiwan*. 2007; 18: 35-39.
- 33- Drugdex Evaluations (database on the Internet). Flutamide. Thomson MICROMEDEX®, 2008. Available from <http://www.micromedex.com/> Accessed 23 February 2007.

## Comparison of the Therapeutic Effects of Oral Flutamide and Doxycycline in Moderate Acne in Females

Adalatkah H, MD<sup>1</sup>; Pourfarzi F, MD, PhD<sup>2</sup>; AkbariGhochani M

<sup>1</sup> Corresponding Author: Associated Prof. of Dematology, Dept. of Dematology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran. E-mail: h.edalatkah@arums.ac.ir

<sup>2</sup> Assistant Prof. of Community Medicine, Dept. of Community Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran. <sup>3</sup> Student of Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

### ABSTRACT

**Background & Objectives:** Acne vulgaris is a chronic inflammation of pilosebaceous units. In sever forms it may lead to major scars on the face and trunk, and significant face and trunk scarring, and psychological disorders. Antiandrogen therapy can be used as a suitable and effective remedy for female acne. Furthermore, they can treat, accompanying androgenic problems. Also, there is no under consideration drug resistance against androgens. The aim of this study is to compare the therapeutic effects of flutamide and doxycycline in moderate acne in females.

**Methods:** This current study is a randomized and blind evaluation trial. 62 female patients participated at this study. They were divided in two groups (case and control). Case group was received 250 mg/day flutamide, control group 100 mg/day doxycycline. Both groups also received topical solution of clindamicin 1% twice daily. The length of study was six months. At first visit and the end of the second month of study liver function were tested for the case group patients. Evaluation of resolution in lesions was performed by another physician every two months of therapy. The probable side effects of drugs were recorded. Data were analyzed with SPSS16 software using statistical tests and  $p \leq 0.05$  considered as significant

**Results:** The mean of patients age was  $19.27 \pm 3.55$  years, and the difference was not found to be statistically significant in two groups. Number of comedones on face was found to be statistically decreased in flutamide group ( $p < 0.0001$ ). Mean of ASI was found to be statistically decreased in flutamide group ( $p < 0.002$ ). In flutamide group the levels of satisfaction was higher than that of other group. Both medications well tolerated by participants. Only two patients in flutamide group had lightly elevated serum Alkaline phosphatase.

**Conclusion:** The results of our study showed that flutamide (250 mg /day) is more effective than doxycycline (100 mg/day) in treatment of acne. Satisfaction of participants in flutamide group was higher than those in doxycycline group. In both groups side effects of drugs were insignificant, but using of flutamide in acne treatment needs laboratory considerations.

**Key words:** Acne vulgaris; Flutamide; Doxycycline