

مقایسه‌ی پروتکل‌های مختلف درمان خوراکی آزیترومايسين در درمان آکنه و لگاریس

دکتر فرحناز فاطمی نایینی^۱، دکتر هومن اکرمی^۲

چکیده

مقدمه: آکنه و لگاریس بیماری شایعی است که سبب درگیری واحدهای پیلوسباسه می‌گردد. از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی به میزان وسیعی در درمان آکنه‌ی متوسط تا شدید استفاده می‌گردد. آزیترومايسين یکی از آنتی‌بیوتیک‌هایی است که به تازگی در درمان آکنه تجویز می‌گردد و پروتکل‌های متعددی برای تجویز این آنتی‌بیوتیک موجود است. هدف ما از این بررسی، مقایسه‌ی سه پروتکل خوراکی آزیترومايسين در درمان آکنه بود.

روش‌ها: در این مطالعه ۶۴ بیمار با آکنه‌ی متوسط تا شدید به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم گردیدند. گروه اول (۲۱ بیمار) با درمان آزیترومايسين ۵ روزه (۵۰۰ میلی‌گرم در روز اول و ۲۵۰ میلی‌گرم در چهار روز بعدی) درمان شدند. گروه دوم (۲۲ بیمار) تحت درمان با آزیترومايسين خوراکی (۵۰۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز متوالی) قرار گرفتند و برای گروه سوم (۲۱ بیمار) آزیترومايسين ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در هفته تجویز گردید. ارزیابی کلینیکی بیماران در ابتدا، پایان ماه اول، دوم و سوم انجام گردید.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها از لحاظ کاهش نمره‌دهی آکنه مشاهده نگردید ($P > 0/05$) و تأثیر دوز حداقل با دوز حداکثر آزیترومايسين در درمان آکنه یکسان بود. درمان با آزیترومايسين منجر به کاهش معنی‌دار نمره‌ی آکنه در هر سه گروه در ویژگی‌های بعدی نسبت به اولین ویزیت گردید ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: به دلیل هزینه‌ی بالای درمان با این دارو، نتایج این مطالعه پیشنهادکننده‌ی درمان بیماران با دوز حداقل دارو (۱۵۰۰ میلی‌گرم ماهیانه) می‌باشد که به اندازه‌ی دوز حداکثر دارو (۳۰۰۰ میلی‌گرم ماهیانه) در درمان این بیماری مؤثر می‌باشد. از سایر برتری‌های پروتکل داروی حداقل می‌توان به هزینه‌ی کمتر، اثرات جانبی کمتر و پذیرش بهتر از سوی بیماران اشاره نمود.

واژگان کلیدی: آزیترومايسين، آکنه و لگاریس، پیلوسباسه

مقدمه

کورتیکواستروئیدها اشاره نمود (۱). آزیترومايسين یکی از آنتی‌بیوتیک‌هایی است که به تازگی جهت درمان آکنه مورد استفاده قرار گرفته است و تأثیر آن مانند داکسی‌سایکلین و مینوسایکلین می‌باشد (۲-۵). این آنتی‌بیوتیک، از خانواده‌ی ماکرولیدهای دارای نیتروژن و همچنین یک مشتق متیله اریترومايسين با تأثیر و موارد مصرف مشابه آن می‌باشد (۶-۷). توزیع گسترده‌ی این دارو در بافت‌های بدن، سبب گردیده است تا به صورت رژیم‌های درمانی پالس-دوز جهت

آکنه و لگاریس یک بیماری مزمن التهابی پوستی است که باعث درگیری واحدهای پیلوسباسه می‌گردد. درمان مؤثر و زود هنگام این بیماری برای جلوگیری از ضایعات اسکار آکنه بر وضعیت روحی و روانی و وضعیت زیبایی بیمار بسیار مؤثر می‌باشد. از جمله درمان‌های سیستمیک متداول انجام شده برای درمان این بیماری، می‌توان به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان هورمونی، ایزوترتینوئین و در موارد معدودی

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره دکترای مرافه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و گروه پوست دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: sdlrc@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر هومن اکرمی

دستیابی به کمپلیانس بیشتر از آن استفاده گردد (۸). در حال حاضر، میزان مصرف این دارو برای بالغین، به صورت ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت سه روز متوالی، یا معادل آن ۵۰۰ میلی‌گرم به عنوان دوز اولیه و ۲۵۰ میلی‌گرم در چهار روز بعدی می‌باشد (۷-۶). تاکنون پروتوکل‌های درمانی متعددی برای درمان خوراکی آزیترومايسين در درمان آکنه پیشنهاد گردیده است. هدف ما در این مطالعه تصادفی و یک سو کور، بررسی کارایی و مقایسه‌ی سه پروتوکل متفاوت مصرف آزیترومايسين در درمان آکنه بود. در این راستا، هدف ما محاسبه‌ی نمره‌دهی (Scoring) آکنه در مقاطع زمانی مشخص برای هر پروتوکل و مقایسه‌ی این نمره‌دهی با مقاطع زمانی برابر در پروتوکل‌های دیگر بود (۹). این بررسی جهت مقایسه‌ی سه پروتوکل آزیترومايسين خوراکی در درمان آکنه و تعیین مقرون به صرفه‌ترین روش در درمان این بیماری بود.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی یک سو کور انجام شد که در آن، ۶۴ بیمار (۵۶ زن و ۸ مرد) بین سنین ۱۴ تا ۳۸ سال که دارای آکنه‌ی متوسط تا شدید بودند (نمره‌ی بین ۱۹ تا ۳۸) وارد مطالعه گردیدند. این نمره‌دهی بر اساس سیستم نمره‌دهی جهانی برای آکنه (Global acne grading system یا GAGS) طراحی گردیده است (۹). هر بیمار برای ویزیت پایه و تعیین نمره‌ی آکنه، تحت ویزیت دقیقی قرار گرفت. نمره‌دهی در سیستم GAGS در چهار سطح تعیین می‌گردد: آکنه‌ی ملایم (۱-۱۸)، آکنه‌ی متوسط (۱۹-۳۰)، آکنه‌ی شدید (۳۱-۳۸) و آکنه‌ی بسیار شدید (بیشتر از ۳۹). نمره‌ی آکنه‌ی بیش از ۳۹ و

کمتر از ۱۹، مصرف هم‌زمان داروهای آنتی‌آندروژنیک و مصرف ایزوترتینوین در ۶ ماه قبل از انجام مطالعه، معیارهای خروج بیماران از مطالعه بودند. قبل از انجام مطالعه، با بیماران در مورد انجام طرح مصاحبه و رضایت کتبی از آن‌ها اخذ گردید. سپس بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و هر بیمار یک کد دریافت کرد که این کد نشان‌گر گروه درمانی آن‌ها نبود. آزیترومايسين در قالب سه پروتوکل درمانی برای بیماران تجویز گردید.

در گروه اول ۵۰۰ میلی‌گرم آزیترومايسين به عنوان دوز اولیه و ۲۵۰ میلی‌گرم در چهار روز بعدی به طریقه‌ی خوراکی داده شد. گروه دوم روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم آزیترومايسين به صورت چهار دوز منقسم در روز به صورت خوراکی مصرف کردند. گروه سوم ۵۲۰ میلی‌گرم آزیترومايسين سه بار در هفته دریافت کردند. درمان در هر سه گروه سه ماه متوالی ادامه یافت و بیماران هر ماه مورد ویزیت پیگیری قرار گرفتند. در هر ویزیت بیمار به صورت کور توسط متخصص پوست مورد بررسی قرار گرفت و نمره‌دهی آکنه نیز بر اساس پاسخ بیمار به درمان تعیین گردید. ویزیت‌های پیگیری بیماران در انتهای ماه اول، دوم و سوم انجام گردید. میزان اثربخشی هر یک از پروتوکل‌های درمانی بر اساس توانایی آن در کاهش نمره‌دهی آکنه در هر ویزیت نسبت به ویزیت پایه و ویزیت قبلی تعریف گردید و در پایان اثرات درمانی سه گروه با هم مقایسه شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ (version 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد رایانه شد و داده‌ها با آزمون Repeated measures ANOVA مورد قضاوت آماری قرار گرفت. از آزمون Student-t برای تجزیه و تحلیل

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران

تعداد	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱
تعداد	۲۱	۲۲	۲۱
سن	23/04 ± 6/4	24/13 ± 4/7	21/33 ± 4/02
بیمار مرد	2 (9/5)	4 (18/2)	2 (9/5)
بیمار زن	19 (90/5)	18 (81/8)	19 (90/5)

نتایج درمانی بین گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

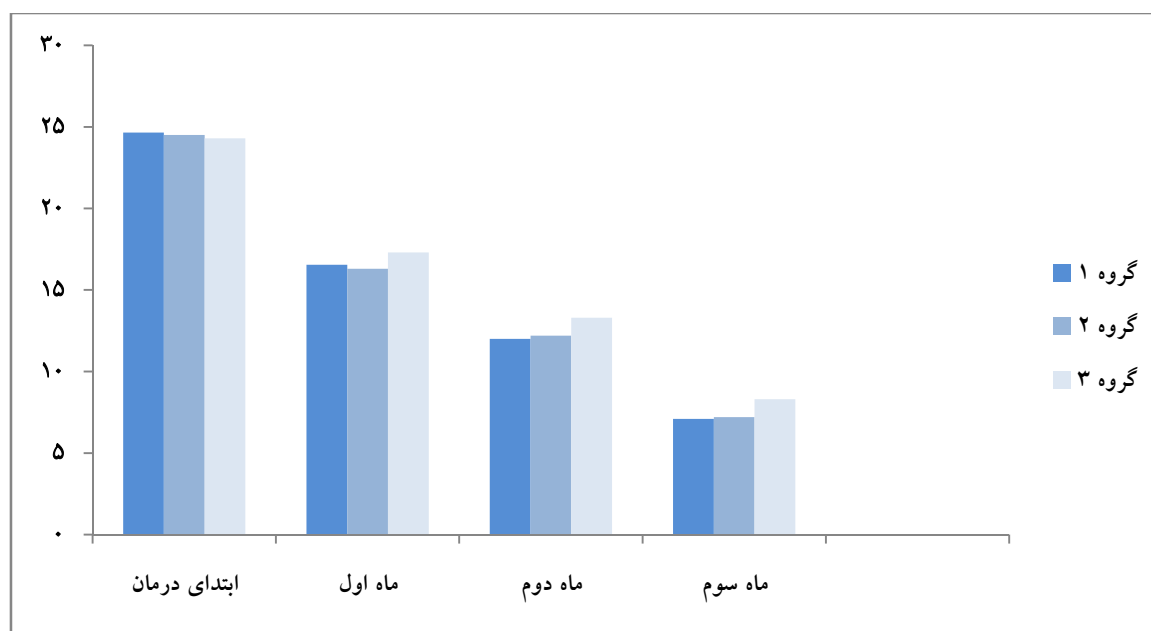
در انتهای مطالعه، ۲۰ بیمار از گروه اول، ۱۹ بیمار از گروه دوم و ۱۹ بیمار نیز از گروه سوم دوره‌ی درمان و پیگیری را به انتها رساندند. تفاوت معنی داری بین گروه‌ها از نظر میانگین سنی، نمره‌ی آکنه و جنسیت بیماران یافت نگردید. جدول ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران را نشان می‌دهد. همچنین از نظر آماری، تفاوت معنی داری بین سه گروه در کاهش نمره‌ی آکنه

وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول ۲ و شکل ۱). میانگین نمره‌ی آکنه طی سه ماه بررسی در گروه‌های متفاوت درمانی، تفاوت معنی داری از لحاظ آماری با هم نداشت. اما میانگین نمره‌ی آکنه در انتهای مطالعه در هر سه گروه به نسبت نمره‌ی اولیه به طور

جدول ۲. میانگین نمره‌ی آکنه در ابتدای درمان و در انتهای ماه اول، دوم و سوم درمان

میانگین نمره‌ی آکنه	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱
ابتدای درمان	24/31 ± 4/00*	24/53 ± 4/41*	24/65 ± 4/36*
ماه اول	17/31 ± 5/18**	16/36 ± 5/59**	16/55 ± 5/39**
ماه دوم	13/32 ± 6/47**	12/26 ± 4/73**	12/00 ± 4/14**
ماه سوم	8/36 ± 6/91**	7/26 ± 5/27**	7/10 ± 3/92**

*: تفاوت معنی داری بین گروه‌ها در ابتدای درمان وجود نداشت ($P > 0/05$)
 **: تفاوت معنی داری بین ویزیت اولیه یا ویزیت قبلی ($P < 0/001$)



شکل ۱. میانگین نمره‌ی آکنه در ابتدای درمان و در انتهای ماه اول، دوم و سوم درمان

معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/001$) (جدول ۲ و شکل ۱). بروز اسهال تنها عارضه‌ی جانبی دارو بود که در سه بیمار از گروه سوم گزارش گردید. از این سه بیمار، دو نفر با تجویز Magnesium trisilicate درمان شدند و بیمار سوم دوره‌ی درمانی را قطع نمود.

بحث

این مطالعه به منظور مقایسه‌ی اثر سه پروتکل درمانی خوراکی آزیترومايسين در درمان آکنه در طول یک دوره‌ی ۱۲ هفته‌ای به منظور تعیین مقرون به صرفه‌ترین و مؤثرترین روش درمانی انجام گردید. همان گونه که اشاره گردید، در درمان آکنه ولگاریس عوامل سیستمیک متعددی از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها، درمان هورمونی، ایزوترتینوئین و در موارد نادری کورتیکواستروئیدها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱). در این میان، آنتی‌بیوتیک‌ها بیشترین میزان استفاده‌ی سیستمیک جهت درمان آکنه را به خود اختصاص می‌دهند. آزیترومايسين یکی از آنتی‌بیوتیک‌هایی است که به تازگی برای درمان ضایعات آکنه معرفی گردیده است و تأثیری مانند داکسی‌سایکلین و مینوسایکلین دارا می‌باشد (۲-۵). همان گونه که پیش از این اشاره گردید، آزیترومايسين ماکرولیدی دارای نیتروژن و مشتق متیله شده‌ی اریترومايسين می‌باشد که کاربرد و اثرات آن با اریترومايسين مشابهت زیادی دارد (۶-۷). سهولت توزیع این آنتی‌بیوتیک در بافت‌ها، سبب توصیه به تجویز این دارو به صورت پالس دوز و با کمپلیناس قابل قبول توسط بیماران گردید (۸). این آنتی‌بیوتیک دارای اثرات وسیعی علیه باکتری‌های گرم مثبت (استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها) و بعضی از باکتری‌های گرم منفی مانند هموفیلوس آنفلوآنزا و

موراکسلا کاتارالیس می‌باشد. همچنین اثرات ضد میکروبی آن بر ضد آنتروباکتریاسه‌ها مانند اشریشیا کولی، گونه‌های سالمونلا و شیگلا، کلامیدیا تراکوماتیس و مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس نیز مشاهده گردیده است (۱۰-۱۲). برای اولین بار، اثرات درمانی این آنتی‌بیوتیک در درمان آکنه ولگاریس توسط Fernandez-Obergon گزارش گردید (۲). تاکنون تأثیرگذاری این دارو در درمان آکنه در مطالعات متعددی گزارش گردیده است (۱۴-۱۳، ۴-۳). در درمان این بیماری با رژیم‌های خوراکی آزیترومايسين، پیشنهادهای متعددی صورت گرفته است. Kapadia و همکاران، از پروتکل ۵۰۰ میلی‌گرم آزیترومايسين خوراکی سه بار در هفته استفاده نمودند (۱۳)، در حالی که دوز پیشنهادی توسط Parsad و همکاران، ۵۰۰ میلی‌گرم به عنوان دوز اولیه و ادامه‌ی آن با ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه تا چهار روز بود (۱۴). Fernandez-Obergon پروتکل درمانی شامل ۲۵۰ میلی‌گرم آزیترومايسين خوراکی سه بار در هفته را تجویز نموده است (۲). در تمامی این مطالعات، بیماران در طی درمان ۱۲ هفته‌ای خود مورد پیگیری قرار گرفتند. دوز پیشنهادی ما در مطالعه‌ی حاضر برای بیماران بزرگسال، به صورت ۵۰۰ میلی‌گرم آزیترومايسين به عنوان دوز اولیه و ۲۵۰ میلی‌گرم در چهار روز بعدی به طریقه‌ی خوراکی و ادامه‌ی آن در ۱۲ هفته‌ی متوالی تعریف گردید که در پایان، نتایج درمانی آن با پروتکل‌های پیشنهادی توسط Parsad و Fernandez-Obergon مقایسه گردید. در پروتکل پیشنهادی بیماران بالغ ماهانه در مجموع ۱۵۰۰ میلی‌گرم آزیترومايسين دریافت نمودند، در صورتی که در پروتکل Parsad و همکاران، بیمار ۲۰۰۰ میلی‌گرم و

نتایج مطالعه‌ی حاضر، پیشنهادکننده‌ی درمان با دوز پایین آزیترومایسین خوراکی (۱۵۰۰ میلی‌گرم در ماه) می‌باشد که اثری همانند پروتکل‌های با دوز بالاتر (۳۰۰۰ میلی‌گرم در ماه) دارد و از نظر درمانی نیز هزینه و عوارض جانبی کمتری دارد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در سال ۱۳۸۶ با همکاری مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و حمایت مالی آن مرکز انجام شد.

در پروتکل Fernandez-Obergon بیمار ماهانه ۳۰۰۰ میلی‌گرم آزیترومایسین مصرف می‌کند. نتایج حاصل از بررسی حاضر نشان داد که سه رژیم درمانی یاد شده در درمان ضایعات آکنه مؤثر بودند و تفاوتی از لحاظ تأثیر درمانی بین سه پروتکل مذکور وجود نداشت. تنها عارضه‌ی مربوط به درمان، اسهال بود که در سه بیمار گروه سوم گزارش شد که می‌تواند به دلیل دوز بالاتر دارو در این گروه باشد. از این سه بیمار، دو نفر با تجویز Magnesium trisilicate درمان شدند و بیمار سوم دوره‌ی درمانی را قطع نمود.

References

1. Stern RS. Acne therapy. Medication use and sources of care in office-based practice. Arch Dermatol 1996; 132(7): 776-80.
2. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 1997; 36(3): 239-40.
3. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 2000; 39(1): 45-50.
4. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. Clin Exp Dermatol 2005; 30(3): 215-20.
5. Gruber F, Grubisic-Greblo H, Kastelan M, Brajac I, Lenkovic M, Zamolo G. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. J Chemother 1998; 10(6): 469-73.
6. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1992; 44(5): 750-99.
7. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin Proc 1999; 74(6): 613-34.
8. Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993; 25(5): 370-4.
9. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 1997; 36(6): 416-8.
10. Hamilton-Miller JM. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 1992; 29(2): 141-7.
11. Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(5): 1203-5.
12. Agacfidan A, Moncada J, Schachter J. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993) against Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(9): 1746-8.
13. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. Int J Dermatol 2004; 43(10): 766-7.
14. 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): 1-4.

Comparison of Three Different Regimens of Oral Azithromycin in the Treatment of Acne Vulgaris

Farahnaz Fatemi Naieni MD¹, Hooman Akrami MD²

Abstract

Background: Acne vulgaris is a common skin disease that involves pilosebaceous units. Orally administered antibiotics are the most widely systemic therapeutics prescribed for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. Azithromycin is among the antibiotics that have been recently used in acne treatment. There are several protocols for oral administration of azithromycin. Our aim was to compare three different oral regimens of azithromycin in the treatment of acne vulgaris.

Methods: Sixty-four patients with moderate to severe acne were divided into three groups randomly. First group (21 patients) received azithromycin as follows: five consecutive days per month, 500 mg on the first day and 250 mg daily for the next four days. Second group (22 patients) received 500 mg daily for four consecutive days per month and the last group (21 patients) was administered 250 mg daily thrice weekly. After the baseline visit, patients were scheduled to return at four-weekly intervals for 12 weeks.

Findings: Oral azithromycin in all groups resulted in a significant decrease in acne grading score in consecutive visits ($P < 0.001$). There was no difference between the three groups in the decreasing trend of acne grading score ($P > 0.05$). The efficacy of the minimum dose was equal to the maximum dose of azithromycin in our experiment.

Conclusion: Because of the high cost of azithromycin, we recommend administering lower doses (1500 mg/month), which is as effective as higher doses (3000 mg/month) and has better compliance and fewer side-effects.

Keywords: Acne vulgaris, Azithromycin, Therapeutic equivalency

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center And Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran And Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hooman Akrami MD, Email: sdllrc@mui.ac.ir