

## آکنه و لگاریس و درمان آن

دکتر زهرا جهانگرد، دکتر خیراله غلامی  
گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقدمه

آکنه یک بیماری شایع پوستی می‌باشد که در آن واحدهای پیلوسباسه پوست (یک فولیکول مو به همراه غده سباسه همراه آن) مسدود و متورم می‌شوند. ضایعات آکنه بیش‌تر در صورت وجود دارند، ولی در قفسه سینه، پشت و بازوها هم ممکن است دیده شوند. وجود این ضایعات خصوصاً در صورت می‌تواند موجب مشکلات روان شناختی در فرد شده و حتی در مواردی منجر به خودکشی شده است. خجالت کشیدن و اضطراب از جمله اثرات منفی آکنه می‌باشد که زندگی اجتماعی فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

آکنه در هر سنی می‌تواند بروز کند اما اصولاً نوجوانان و جوانان به آن مبتلا می‌شوند. بیش‌تر از ۵۰ میلیون نفر در آمریکا به آکنه مبتلا هستند و این بیماری حدود ۸۰ درصد از جمعیت جامعه را بین ۱۱

تا ۳۰ سالگی تحت تاثیر قرار می‌دهد. این بیماری هر دو جنس زن و مرد را مبتلا می‌کند اما خانم‌ها غالباً در سنین پایین‌تر و به نوع خفیف‌تر آن مبتلا می‌شوند. به‌طور معمول تا اواسط دهه سوم زندگی ضایعات آکنه خود به خود بهبود می‌یابند، اما در حدود ۷ تا ۱۷ درصد از موارد، بیماری تا سال‌های بعد هم باقی می‌ماند که این موارد بیش‌تر در زنان دیده می‌شود.

### ■ اتیولوژی، پاتوژنز و عوامل خطر بیماری

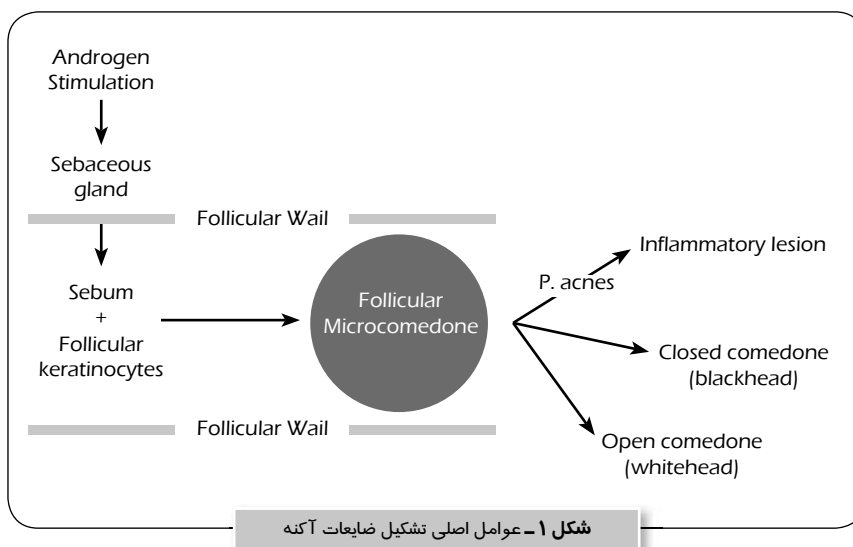
ایجاد آکنه به افزایش تولید سبوم (ماده حاوی چربی که از غدد سباسه ترشح شده و به پوست و مو خاصیت نرم‌کنندگی می‌بخشد و از خشکی آن‌ها پیش‌گیری می‌کند)، کراتینیزاسیون غیر طبیعی در کانال‌های پیلوسباسه و کلونیزاسیون باکتریایی و در نهایت ایجاد التهاب به واسطه تحریک سیستم

میکروکمدون‌ها هم یک محیط بی‌هوازی غنی از چربی را ایجاد می‌کند که باکتری به راحتی در آن رشد می‌کند. با مصرف تری گلیسریدها توسط باکتری و تولید اسید چرب آزاد و گلیسرول و ایجاد دیگر فاکتورهای کموتاکتیک توسط باکتری نوتروفیل‌ها، T سل‌ها و ماکروفاژها به محل جذب شده و التهاب رخ می‌دهد. تحریک ایجاد شده به وسیله اسیدهای چرب آزاد و آنزیم‌های هیدرولیز کننده که از نوتروفیل‌ها آزاد می‌شوند سبب پارگی اپیتلیوم فولیکول شده و لیبیدها و کراتین به لایه درم راه یافته و پروسه‌های التهابی در این مناطق منجر به تشکیل ندول و پاپول می‌شوند (شکل ۱).

ایمنی ارتباط دارد.

اولین تغییر در واحد پیلوسباسه افزایش کراتینیزاسیون فولیکولی می‌باشد که همراه با افزایش تکثیر و کاهش ریزش کراتینوسیت‌هایی است که در دهانه فولیکول قرار دارند. نتیجه این عمل ایجاد یک سرپوش حاوی سبوم و کراتین در کانال فولیکول می‌باشد (یعنی تشکیل میکروکمدون) که علت این پروسه نامشخص می‌باشد.

غدد سباسه در حوالی بلوغ در اثر تحریک آندروژنی رشد کرده و تولید سبوم در آن‌ها افزایش می‌یابد. سبوم یک محیط مناسب برای رشد باکتری بی‌هوازی به نام پروپیوباکتریوم آکنه که جز فلور نرمال پوست می‌باشد فراهم می‌کند، از طرفی وجود



شکل ۱ - عوامل اصلی تشکیل ضایعات آکنه

جدول ۱ - طبقه‌بندی بیماری آکنه براساس شدت و نوع ضایعات

Acne severity	Predominant lesions	Typical Frequency of lesion Type					
		closed comedones	closed comedones	Papules	Pustules	Nodules	Scarring
Mild	Noninflammatory lesions (open and closed comedones)	Few to numerous	Few to numerous	Possible	Possible	None	None
Moderate	Inflammatory papules and pustules with some noninflammatory lesions	Few to numerous	Few to numerous	Numerous	Numerous	Few	Possible
Severe	Inflammatory lesions and scarring with some noninflammatory lesions	Few to numerous	Few to numerous	Extensive	Extensive	Extensive	Extensive

ضایعات التهابی نظیر پاپول، پوسچول و ندول هم زمانی ایجاد می‌شوند که محتویات فولیکول به علت پارگی دیواره آن به درم اطراف آن راه یابند که ایجاد هر یک از این ضایعات التهابی بستگی به میزان پارگی دیواره فولیکول دارد. پاپول ضایعات برجسته روی سطح پوست با قطر حداکثر چند میلی‌متر هستند، پوسچول ضایعات برجسته حاوی چرک و ندول ضایعات شبیه پاپول می‌باشد که بزرگ‌تر هستند و عمق بیشتری دارند. هر چه عمق ضایعات بیشتر باشد ایجاد اسکار بعد از بهبودی بیشتر است.

بیماری آکنه براساس شدت ضایعات و نوع آن‌ها

پس براساس میزان هیپرکراتینیزاسیون فولیکولی، تولید سبوم، رشد باکتری و التهاب ایجاد شده میکروکمدون‌ها می‌توانند به کمدون‌های سر بسته بدون التهاب، کمدون‌های سر باز، یا ضایعات التهابی پاپول، ندول یا پوسچول تبدیل شوند. به عبارت دیگر تجمع سبوم باعث تبدیل میکروکمدون‌ها به میکروکمدون‌های سر بسته (کمدون سر سفید) می‌گردد و همچنین باز شدن دهانه فولیکول به همراه تورم ایجاد یک کمدون سر باز (کمدون سر سیاه) می‌کند که علت سیاهی رنگ آن وجود کراتینوسیت‌های فشرده و ملانین و اکسید شدن لیپیدها در مجاورت هوا می‌باشد.

بیماران ۲۰ درصد از ضایعات طی دو ماه، ۶۰ درصد ضایعات در طی ۶ ماه و ۸۰ درصد ضایعات در طی ۸ ماه بهبود می‌یابند.

ارزیابی اولیه در شروع درمان آکنه شامل گرفتن سابقه و شرح حال کامل از بیمار می‌باشد. اغلب بیماران سابقه یا یافته فیزیکی که دلیل بر وجود یک بیماری سیستمیک باشد ندارند اما باید به عمل کرد سیستم اندوکرین فرد برای بررسی علل سیستمیک بیماری آکنه توجه کرد. به‌طور مثال در مورد خانم‌های مبتلا به PCOS (Polycystic ovary syndrome) شایع‌ترین علت ایجاد بیماری، هیپرآندروژنسیسم می‌باشد که می‌تواند باعث ایجاد آکنه شود، یا در مورد بیمارانی که مبتلا به بیماری یا سندرم کوشینگ می‌باشند ممکن است تظاهرات آکنه وجود داشته باشد. در این موارد ارجاع بیمار به یک متخصص غدد و درمان بیماری اصلی می‌تواند درمانی مناسب باشد.

علاوه بر موارد گفته شده به دست آوردن اطلاعات زیر قبل از شروع درمان آکنه ضروری می‌باشد:

- طول مدت شروع و شدت بیماری فرد
- طرز قرارگیری و توزیع ضایعات
- آگاهی از درمان‌های قبلی یا فعلی چه به‌صورت موضعی و چه به‌صورت سیستمیک با یا بدون تجویز پزشک
- سابقه خانوادگی بیماری
- داروهای مصرفی بیمار: داروهایی وجود دارند که می‌توانند منجر به ایجاد بیماری آکنه شوند آندروژن‌ها، آزارتیوپرین، باربیتورات‌ها، کورتیکو

به سه نوع Mild (خفیف) Moderate (متوسط) و Severe (شدید) تقسیم می‌شود (جدول ۱).

### ■ عوامل خطر در آکنه

■ یکی از عواملی که در بدتر شدن ضایعات آکنه دخالت دارد استرس سایکولوژیک در افراد می‌باشد.

■ هم‌چنین در بعضی از خانم‌ها و در زمان قبل از پرئود بدتر شدن ضایعات آکنه مشاهده می‌شود.

■ لوازم آرایشی با پایه روغنی، پمادها و مرطوب کننده‌های پوست در گسترش آکنه دخیل هستند.

■ رطوبت و گرما نیز با تحریک تعریق می‌توانند منجر به بدتر شدن ضایعات آکنه شوند. اما رژیم غذایی، میزان رعایت بهداشت پوست یا میزان فعالیت جنسی در شدت بخشیدن به آکنه و بدتر شدن آن نقشی ندارند.

### ■ درمان

برای بیماری آکنه هیچ درمان شناخته شده‌ای وجود ندارد. اما معالجه آن می‌تواند شدت ضایعات را کاهش داده و عوارض ناشی از بیماری از جمله اسکار ناشی از ضایعات را به حداقل برساند.

هدف از درمان کاهش رنج و ناراحتی بیمار از وجود ضایعات، بهبود ظاهری پوست فرد و جلوگیری از ایجاد اسکار و به حداقل رساندن اثر سایکولوژیک بیماری می‌باشد. روش‌های درمان به کار رفته بیش‌تر حالت پیش‌گیرانه دارند و برای ضایعات موجود کار زیادی نمی‌توان انجام داد. سیر بهبودی در بیماری آکنه کند بوده و چند هفته تا چند ماه به طول می‌انجامد به‌طوری‌که در اغلب

بیماری که در اثر عدم رعایت بهداشت ایجاد شود نیست و شستن زیاد صورت و استفاده از موارد تمیزکننده قوی باعث آسیب به پوست می‌شود. دست‌کاری کردن ضایعات مثل فشردن یا کندن آن‌ها موجب ایجاد اسکار شده و نباید انجام شود. همچنین داروهایی که ممکن است موجب ایجاد آکنه در فرد شده باشد و همین‌طور مواد آرایشی چرب نباید مصرف شوند.

روش‌های غیر دارویی برای درمان آکنه شامل خارج کردن کمودون‌ها به روش جراحی (روش‌های سایش پوست) Dermoabration سرما درمانی (Cryotherapy) و استفاده از لیزر می‌باشند.

استروئیدها، سیکلوسپورین، دی‌سولفیرام، ایزونیاژید لیتیم، فنی‌توئین، ویتامین B2، B6 و B12 از جمله این داروها می‌باشند.

■ سابقه تماس با مواد شیمیایی یا روغن‌ها  
 ■ مراقبت‌های روزمره از پوست مثل استفاده از مواد آرایشی و پمادها و مرطوب‌کننده‌ها  
 در نهایت با بررسی همه سوابق ذکر شده درمان برای فرد آغاز می‌شود.

### ■ درمان غیر دارویی

درمان غیر دارویی نقش اندکی در بهبود آکنه دارد. شستن صورت با آب گرم و یک تمیزکننده ملایم دوبار در روز کافی می‌باشد، زیرا آکنه یک

جدول ۲ - مکانیسم اثر داروها در درمان آکنه

Treatment	Antimicrobial	Antiinflammatory	Decreased Sebum Production	Keratolytic/ Comedolytic
Adapalene	+	++	-	+++
Antibacterial oral agents	+++	++	-	+
Antibacterial topical agents	+++	+	-	+
Azelaic acid	++	+	-	++
Benzoyl peroxide	+++	++	-	+
Oral isotretinoin	++	++	+++	+++
Oral contraceptives	-	-	+++	++
Salicylic acid	-	-	-	+
Spiroinolactone	-	++	++	-
Topical retinoids	-	+	-	+++

که پیش از این بیان شد بیش تر این داروها اثر پیش گیرانه، داشته و نقش زیادی در از بین بردن ضایعات موجود ندارند.

در مورد فرآورده‌های موضعی، پایه مورد استفاده در فرآورده اهمیت زیادی دارد به طوری که استفاده از ژل یا محلول برای پوست‌های چرب مناسب است و در مورد پوست‌های خشک و حساس استفاده از پایه‌های کرمی و لوسیون توصیه می‌شود و پایه پمادی به دلیل اثر کمودوژنیک اصلاً توصیه نمی‌شود.

در مورد آکنه‌های متوسط تا شدید ترکیبی از فرآورده‌های موضعی و آنتی‌بیوتیک سیستمیک توصیه می‌شود. استفاده از کنتراستپتوهای خوراکی و آنتی‌اندروژن‌ها می‌تواند در درمان آکنه‌های هورمونال خانم‌ها موثر باشد. در موارد آکنه شدید مصرف ایزوترتینوئین خوراکی به تنهایی هم جایگاه دارد، چون این دارو همه مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی آکنه را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در نتیجه همراه با این دارو نیازی به مصرف سایر داروها نیست.

#### □ درمان آکنه کمودونال

در مواردی از آکنه که هنوز ضایعات التهابی وجود ندارند و فقط کمودون‌های غیر التهابی وجود دارند درمان کراتینیزاسیون غیرطبیعی فولیکولی موثرترین درمان می‌باشد. داروهای رتینوئید موضعی از جمله ترتینوئین، آداپالن و تازاروتن تنها داروهایی هستند که روی تمایز نهایی اپیتلیوم فولیکولی اثر داشته و اولین انتخاب در درمان این نوع ضایعات هستند. این داروها از تبدیل کمون‌ها به ضایعات التهابی پیش گیری کرده و از تولید کمودون جدید هم

برای برطرف کردن اسکار ناشی از ضایعات هم از روش سائیدن پوست، لیزر درمانی و لایه برداری شیمیایی یا بازسازی کلاژن می‌توان بهره گرفت.

#### ■ درمان دارویی

##### □ کلیات دارو درمانی

داروهای زیادی چه به صورت تک درمانی و چه به صورت ترکیب با دیگر داروها در درمان آکنه به کار می‌روند و اغلب این داروها یک یا چند مورد از فاکتورهای دخیل در پاتوژنز آکنه را تحت تاثیر قرار می‌دهند:

■ بعضی از داروها کراتینیزاسیون فولیکولی را طبیعی می‌کنند از جمله این داروها می‌توان به رتینوئیدها، بنزوئیل پراکسید و آزالتیک اسید اشاره کرد.

■ بعضی از داروها تولید سبوم را کاهش می‌دهند (مثل ایزوترتینوئین و درمان‌های هورمونی)

■ بعضی از داروها رشد پرپیو باکتریوم آکنه را مهار می‌کنند (آنتی‌بیوتیک‌ها، بنزوئیل پراکسید آزالتیک اسید و ایزوترتینوئین سیستمیک).

■ بعضی از داروها هم باعث کاهش التهاب می‌شوند (آنتی‌بیوتیک‌ها و رتینوئیدها) (جدول ۲).

درمان موضعی در اغلب موارد آکنه خفیف تا متوسط ارجح می‌باشد. درمان‌های انتخابی در این مورد یک رتینوئید برای آکنه کمودونال و یا بنزوئیل پراکسید در موارد وجود التهاب می‌باشد که در این موارد استفاده از یک آنتی‌بیوتیک موضعی در ابتدا توصیه می‌شود. باید توجه داشت که فرآورده‌های موضعی در درمان آکنه باید به کل موضع در معرض آکنه مالیده شوند، چون همان طور

۰/۰۲۵ درصد ضعیف‌ترین فرآورده و محلول ۰/۰۵ درصد قوی‌ترین آن‌ها می‌باشد. با افزایش قدرت فرآورده میزان تحریک‌پذیری پوست هم افزایش می‌یابد. به همین دلیل توصیه می‌شود، درمان با فرآورده‌های ضعیف‌تر مثل کرم ۰/۰۲۵ درصد آغاز شده و به تدریج فرآورده‌های با قدرت بالاتر و در حد تحمل بیمار استفاده شوند. همچنین برای افزایش تحمل‌پذیری فرد ابتدا درمان را به صورت یک روز در میان آغاز کرده، سپس هر روز و در نهایت به دوبار در روز می‌رسانیم.

■ آداپالان (Adapalene)

یک داروی نسل سوم از رتینوئیدها می‌باشد که

جلوگیری می‌کنند. البته باید خاطرنشان کرد که این داروها خاصیت ضدالتهابی هم دارند و در مورد آکنه التهابی خفیف تا متوسط هم به کار می‌روند، که در این موارد برای بهینه کردن اثر آن‌ها مصرف یک آنتی‌بیوتیک موضعی یا بنزوئیل پراکسید به همراه رتینوئید موضعی توصیه می‌شود.

■ ترتینوئین (Tretinoin)

این دارو یک آنالوگ ویتامین A می‌باشد و به صورت محلول ۰/۰۵ درصد، ژل ۰/۰۱ درصد و ۰/۰۲۵ درصد و کرم ۰/۱ درصد، ۰/۰۵ درصد و ۰/۰۲۵ درصد موجود می‌باشد. قدرت این فرآورده‌ها بستگی به غلظت دارو و پایه فرآورده دارد. به طوری که می‌توان گفت کرم

جدول ۳ - اشکال دارویی، مقادیر مصرف و عوارض جانبی رتینوئیدهای موضعی

Topical retinoids			
Medication	Dose	Partial list of preparations	Adverse effects
Tretinoin	Usually twice daily (can be used daily or every other day if not tolerated)	0.025 percent cream 0.01 percent gel 0.05 percent cream 0.025 percent gel 0.1 percent cream 0.05 percent solution	Local irritation; Photosensitivity (use sunscreen)
Adapalene	daily or twice daily	0.1 percent gel	Local irritation (slightly less than tretinoin); photosensitivity (use sunscreen)
Tazarotene	daily	0.05 percent gel 0.1 percent gel	Local irritation; photosensitivity (use sunscreen); contraindicated in pregnancy, nursing

ذکر این نکته اهمیت دارد که مصرف تازاروتن در بارداری توصیه نمی‌شود و منع مصرف دارد. هر سه این داروها باعث ایجاد حساسیت به نور شده و در نتیجه باید شب موقع خواب مصرف شوند و در طول روز استفاده از فرآورده‌های ضد آفتاب توصیه می‌شود (جدول ۳).

□ ترکیبات دیگر در درمان آکنه کمودونال

از جمله ترکیبات دیگر که در درمان این نوع آکنه کاربرد دارند اسید سالیسیلیک، آزالتیک اسید و گلیکولیک اسید می‌باشند. این فرآورده‌ها اثر کمودولیتیک داشته و در بیمارانی که نمی‌توانند ترکیبات رتینوئید مصرف کنند، یا آن را تحمل نمی‌کنند توصیه می‌شود.

اسید سالیسیلیک و آزالتیک اسید خاصیت ضد میکروبی داشته و میزان پیگمانتاسیون پوست را هم کاهش می‌دهند و در مواردی از آکنه که همراه با

به‌صورت فرآورده‌های ژل، کرم و محلول الکلی ۰/۱ درصد موجود می‌باشد.

این دارو خاصیت کمودولیتیک، کراتولیتیک و ضدالتهابی دارد.

ژل ۰/۱ درصد آداپالن در درمان ضایعات التهابی و غیر التهابی آکنه به اندازه ژل ۰/۰۲۵ رتینوئین اثر بخشی دارد، ولی توسط بیماران بهتر تحمل شده و تحریک‌پذیری کم‌تری ایجاد می‌کند.

■ تازاروتن (Tazarotene)

یک پیش دارو و یک رتینوئید استیلنیک سنتتیک می‌باشد. این دارو به‌صورت ژل و کرم ۰/۱ درصد و ۰/۰۵ درصد موجود می‌باشد. مطالعات بالینی نشان داده است که استفاده یک‌بار در روز ژل تازاروتن ۰/۱ درصد در کاهش ضایعات غیرالتهابی آکنه موثرتر از ژل رتینوئین ۰/۲۵ درصد بوده است، اما در مورد کاهش ضایعات التهابی اثر یکسان دارند.

جدول ۴ - اشکال دارویی، مقادیر مصرف و عوارض جانبی آنتی‌بیوتیک‌های موضعی

Topical antibiotics			
Medication	Dose	Partial list of preparation	Adverse effects
Metronidazole	Twice	1 percent cream 0.75 percent gel	
Clindamycin	twice daily	10 mg/mL gel 10 mg/mL lotion 10 mg/mL topical solution	Theoretically pseudomembranous colitis
Erythromycin	twice daily	1.5 percent solution 2 percent solution 2 percent gel 2percent ointment 2percent pledgets	
Azelaic acid	twice daily	20 percent cream	



هیپرپیگمانتاسیون پوست می باشد مفید هستند. سالیسیلیک اسید به صورت محلول های ۰/۵ تا ۲ درصد و آزالتیک اسید به صورت کرم ۲۰ درصد و ژل ۱۵ درصد موجود می باشند.

#### □ درمان آکنه های التهابی خفیف تا متوسط

اکثر بیماریانی که آکنه التهابی خفیف دارند با داروی بنزوئیل پراکسید یا ترکیبی از بنزوئیل پراکسید و آنتی بیوتیک موضعی بهبود می یابند (درمان ترکیبی موثرتر می باشد).

#### ■ بنزوئیل پراکسید

این دارو یک ترکیب آنتی باکتریال غیر آنتی بیوتیکی می باشد که بر علیه پروپیونباکتریوم آکنه اثر باکتری سیدال دارد. مکانیسم اثر ضد میکروبی آن مشخص نیست، اما احتمالاً به وسیله سیستمین روی سطح پوست تجزیه شده و رادیکال های آزاد اکسیژن را آزاد می کند که پروتئین های باکتری را اکسید می نماید. همچنین این دارو پوسته ریزی سلول های اپیتلیال را افزایش داده و ساختار پوششی فولیکول را سست کرده و در نتیجه درجاتی از فعالیت کمودولیتیک را دارا می باشد. مزیت این دارو در درمان آکنه عدم مقاومت پروپیونباکتریوم آکنه به آن می باشد. این فرآورده به صورت ژل و لوسیون ۲/۵ و ۵ و ۱۰ درصد یا به صورت محلول ۵ درصد به همراه اریترومایسین ۳ درصد موجود می باشد.

فرم های مایع و کرمی دارو نسبت به ژل کم تر تحریک کننده هستند اما به هر حال از عوارض این دارو قرمزی پوست، حساسیت تماسی و پوسته ریزی می باشد. همچنین این دارو خاصیت سفید کننده دارد که می تواند باعث سفید شدن

لباس و یا موی فرد شود و در مصرف آن باید دقت کرد. از دیگر داروهای مصرفی در آکنه های التهابی آنتی بیوتیک های موضعی می باشند که به صورت لوسیون، ژل و محلول موجود می باشند. از انواع این داروها می توان به اشکال موضعی اریترومایسین کلینداماسین، مترونیدازول و آزالتیک اسید اشاره کرد. استفاده این آنتی بیوتیک های موضعی به همراه بنزوئیل پراکسید اثر بخشی آن ها را افزایش داده و احتمال ایجاد مقاومت به آن ها را کاهش می دهد.

این فرآورده ها ندرتاً باعث ایجاد حساسیت پوستی می شوند و عارضه دیگری ندارند (جدول ۴).

#### □ درمان آکنه التهابی متوسط تا شدید

در موارد متوسط تا شدید آکنه التهابی، ضایعات التهابی زیادی روی صورت و تنه وجود دارد و حتی ضایعات تخریبی با عمق بیش تر و کیست های التهابی دیده می شوند. بعضی از بیماران در این وضعیت ممکن است با آنتی بیوتیک موضعی به همراه بنزوئیل پراکسید یا بدون تریتینوئین درمان شوند. اما در مورد بیماریانی که ضایعات شدیدتر با گسترش زیاد روی تنه و پشت دارند، استفاده از آنتی بیوتیک های خوراکی یا ایزوترتینوئین خوراکی توصیه می شود و در مورد بعضی از خانم ها هورمون تراپی می تواند موثر باشد.

آنتی بیوتیک های خوراکی در درمان آکنه شامل تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین اریترومایسین، کوتری موکسازول و کلیندامایسین می باشند.

#### ■ تتراسایکلین ها

داروهای این خانواده شامل تتراسایکلین، داکسی

ده سال و دوران بارداری ممنوع می‌باشد. شروع درمان با تتراسایکلین به میزان 500mg دوبار در روز می‌باشد که بعد از یک تا دو ماه که بهبودی قابل توجهی در ضایعات التهابی مشاهده شد، میزان مصرف دارو به 500mg در روز کاهش یافته و برای یک یا دو ماه دیگر ادامه می‌یابد.

تتراسایکلین باید با معده خالی مصرف شود و همراه آن لبنیات و آنتی‌اسید و فرآورده‌های حاوی آهن مصرف نشود، چون این مواد باعث کاهش جذب تتراسایکلین از دستگاه گوارشی می‌شوند.

داکسی‌سایکلین نسبت به تتراسایکلین موثرتر بوده و کم‌تر باعث ایجاد مقاومت می‌شود. دوز آغازین این دارو ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد که با مشاهده بهبودی درمان با دوز نگهدارنده 50mg در روز ادامه می‌یابد.

از جمله عوارض این دارو می‌توان به ایجاد

سایکلین و مینوسایکلین می‌باشند و در درمان آکنه کاربرد دارند. این داروها علاوه بر خاصیت آنتی‌بیوتیکی و کاهش پروپیوباکتریوم آکنه، دارای خاصیت ضدالتهابی از طریق مهار کموتاکسی فاگوسیتوز، فعال شدن کمپلمان و ایمنی وابسته به سلول می‌باشند. همچنین این داروها تمایل زیادی به سلول‌های التهابی داشته و در نتیجه غلظت زیادی از دارو در ناحیه التهابی پوست تجمع می‌یابد.

از جمله عوارض این داروها می‌توان به عوارض گوارشی آن‌ها اشاره کرد. همچنین سمیت کبدی و عفونت‌های ثانویه (مثل واژینیت کاندیدیائی) با این داروها گزارش شده است. تتراسایکلین‌ها می‌توانند موجب حساسیت به نور شده و مصرف فرآورده‌های ضد آفتاب در طی دوره درمان توصیه می‌شود. باید اشاره کرد که مصرف این داروها در کودکان زیر

جدول ۵ - مقادیر مصرف آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و ایزوترتینوئین و عوارض جانبی آن‌ها

Medication	dose	Adverse effects
<b>Oral antibiotics</b>		
Tetracycline	500 mg twice daily (or 250 mg twice daily)	Contraindicated in pregnancy and in children under age 12 due to tooth discoloration
Doxycycline	100 mg twice daily	Phototoxicity; esophageal ulceration
Minocycline	50 to 100 mg twice daily	Vertigo; Pseudotumor; tooth discoloration
Erythromycin	250 to 750 mg twice daily	Gastrointestinal complaints
<b>Oral retinoid</b>		
Isotretinoin	0.5 mg/kg, increasing to 1 mg/kg, total dose 120 to 150 mg/kg over 20 week	Teratogenicity (absolutely contraindicated in pregnancy, nursing); mucocutaneous effects hypertriglyceridemia; depression; bone marrow suppression; others (see text)

ازوفازیت اشاره کرد و برای پیش‌گیری از این عارضه توصیه می‌شود دارو با مقادیر زیاد مایعات بلعیده شود. این دارو را می‌توان همراه غذا مصرف نمود.

مینوسایکلین نسبت به تتراسایکلین موثرتر است چون حلالیت در چربی بالاتری داشته و نفوذ بهتری به بافت و فولیکول سبسه دارد. مقدار مصرف این دارو ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد.

باید توجه داشت که از بین تتراسایکلین‌ها مینوسایکلین بیش‌ترین عوارض جانبی را دارد و علاوه بر عوارض جانبی معمول تتراسایکلین می‌تواند باعث ایجاد سندرم افزایش حساسیت بیماری شبیه Serum-Sickness، بی‌رنگ شدن ناخن‌ها و پوست، هپاتیت، نفریت، لوپوس دارویی افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و تب شدید شود. به همین دلیل این دارو به‌عنوان خط اول درمان کاربرد ندارد.

#### ■ ماکرولیدها

آنتی‌بیوتیک‌های این دسته شامل اریترومايسين و آزیترومایسین و کلیندامایسین می‌باشند که علاوه بر خاصیت آنتی‌بیوتیکی اثرات ضدالتهابی هم دارا می‌باشند.

اریترومايسين در مواردی که فرد نتواند تتراسایکلین‌ها را تحمل کند و یا موارد مقاومت به آن‌ها تجویز می‌شود. میزان مصرف این دارو 1g در روز می‌باشد که برای کاهش عوارض گوارشی همراه غذا مصرف می‌شود.

آزیترومایسین یک ماکرولید با نیمه عمر طولانی (۶۸ ساعت) می‌باشد که می‌توان این دارو را به‌صورت سه‌بار در هفته تجویز کرد.

کلیندامایسین اگرچه در درمان آکنه خیلی موثر است اما به‌دلیل احتمال ایجاد عارضه کولیت با غشاء کاذب بندرت برای درمان طولانی مدت کاربرد دارد.

#### ■ کوتریموکسازول

در درمان آکنه شدید به‌عنوان خط دوم درمان کاربرد دارد و میزان مصرف این دارو معمولاً 800mg (معادل سولفامتوکسازول) دوبار در روز می‌باشد.

مصرف این دارو در درمان آکنه به دلیل سرکوب مغز استخوان و ایجاد جوش‌های دارویی شدید محدود شده است (جدول ۵).

در مورد مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها باید به چند نکته توجه کرد:

۱- ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان آکنه رو به افزایش است به‌طوری‌که بیش‌ترین مقاومت با اریترومايسين و کم‌ترین مقاومت با مینوسایکلین دیده شده است.

۲- مصرف آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی می‌تواند باعث کلونیزاسیون استرپتوکوک پیروژن مقاوم به آنتی‌بیوتیک شود.

۳- فقط زمانی باید از این داروها استفاده کرد که واقعاً مصرف آن‌ها لازم باشد و دوره درمان با این داروها باید کوتاه بوده و هر زمان که ممکن شد از داروهای موضعی استفاده کرد.

۴- استفاده توأم بنزوئیل پراکسید به همراه آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند وقوع مقاومت به آن‌ها را کاهش داد.

#### ■ ایزوترتینوئین خوراکی

این دارو فرم ۱۳- سیس‌رتینوئیک اسید می‌باشد

ایزوترتینوئین عوارضی دارد که مصرف آن را محدود کرده و فقط باید توسط متخصصینی تجویز شود که آشنایی کامل با این دارو و عوارض آن داشته باشند.

■ این دارو اثرات تراتوژن دارد و باعث ایجاد سقط‌های خود به خود و آنومالی‌های جنینی خطرناک می‌شود به همین علت خانم‌هایی که در سنین بارداری قرار دارند قبل از شروع درمان باید دو تست اداری یا خونی منفی بارداری داشته باشند و هر ماه در طی دوره درمان و یک ماه بعد از قطع درمان هم انجام تست بارداری ضروری می‌باشد.

■ عوارض مخاطی جلدی: از جمله عوارض جلدی مخاطی این دارو Cheilitis (التهاب لب‌ها) خشکی پوست، خشکی مخاط، پوسته‌ریزی حساسیت به نور و خارش می‌باشد و همه این عوارض وابسته به دوز می‌باشند.

■ از دیگر عوارض این دارو می‌توان به آرترالژی میالژی، برآمدگی استخوان‌ها، (Hyperostosis) کاهش دید شبانه، کدورت قرنیه، سمیت کبدی سرکوب مغز استخوان، هیپرویتامینوز A و تومور مغزی کاذب اشاره کرد. هم‌چنین این دارو می‌تواند سبب افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول خون و کاهش HDL شود.

اغلب عوارض دارویی ایزوترتینوئین بدون قطع دارو درمان می‌شوند، به‌طور مثال استفاده از نرم‌کننده‌ها برای خشکی پوست و یا استفاده از داروهای NSAID برای درمان میالژی و آرترالژی و به‌کارگیری رژیم غذایی کم چربی برای کنترل چربی خون می‌تواند موثر باشد.

و در واقع یک رتینوئید خوراکی می‌باشد و برای درمان انواع شدید آکنه و لگاریس کاربرد دارد. این دارو با کاهش تولید سبوم، کاهش پرولیفراسیون و رشد پروبیوباکتریوم آکنه، مهار التهاب و تغییر الگوی کراتینیزاسیون فولیکولی (کاهش سایز و افزایش تمایز) عمل می‌کند. اندیکاسیون‌های مصرف ایزوترتینوئین در درمان آکنه به شرح زیر می‌باشد.

۱- آکنه نودولوکیستیک شدید  
۲- آکنه‌ای که بعد از درمان شش ماهه با آنتی‌بیوتیک کم‌تر از ۵۰ درصد بهبودی داشته باشد.

۳- در موارد عود آکنه  
۴- آکنه‌ای که همراه با دیسترس سایکولوژیک شدید باشد.

در شروع درمان مقدار مصرف دارو ۰/۵mg/kg می‌باشد که در نهایت به ۱mg/kg افزایش می‌یابد و طول دوره درمان ۲۰ هفته می‌باشد. در اوایل درمان ممکن است ضایعات آکنه بدتر شوند که مصرف کوتاه مدت کورتیکو استروئیدها برای پیش‌گیری از آن توصیه می‌شود. بیش‌تر از ۸۰ درصد از بیماران بعد از یک دوره درمان با ایزوترتینوئین به مدت طولانی بهبودی پایدار را تجربه می‌کنند و اکثر موارد عود بیماری در سه سال بعد از قطع درمان رخ می‌دهد. با وجود میزان بهبودی بالای مصرف یک دوره ایزوترتینوئین، فقط ۳۹ درصد از بیماران واقعاً درمان می‌شوند و ۶۱ درصد از بیماران هنوز به مصرف آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی یا موضعی نیاز دارند.

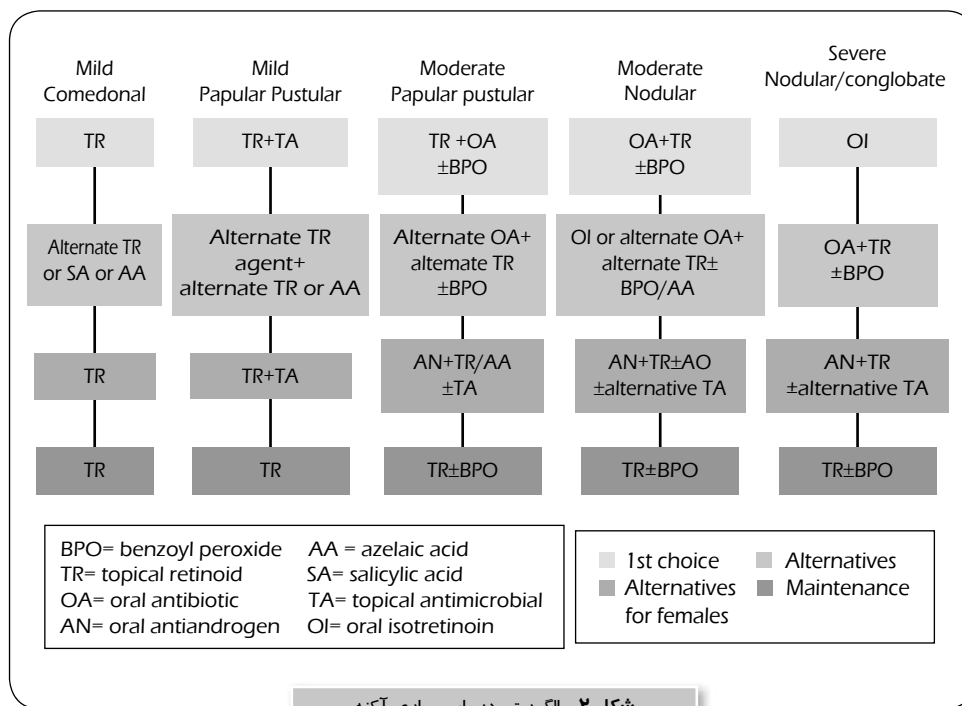
(CBC) باید انجام شود. همچنین اندازه‌گیری چربی‌های خون و آنزیم‌های کبدی در طی دوره درمان و در پایان هفته چهارم و هشتم هم باید انجام شود.

همچنین در مورد خانم‌ها چک کردن سطح HCG خون به صورت ماهیانه برای رد بارداری لازم می‌باشد.

■ هورمون درمانی و جایگاه کورتیکواستروئیدها هورمون درمانی در خانم‌هایی که آکنه آن‌ها همراه با افزایش سطح آندروژن یا سطح نرمال آندروژن می‌باشد کاربرد دارد همچنین خانم‌هایی که مبتلا به

در مورد افزایش شدید تری‌گلیسرید خون (بالای 800mg/dl) به دلیل خطر ایجاد پانکراتیت حاد و در موارد وجود تومور کاذب مغزی (مشاهده‌شده‌ی علائمی از قبیل سردرد، تهوع، استفراغ، ادم پایی، تغییرات بینایی یا تغییرات شنوایی) مصرف دارو باید قطع شود. هیپرلیپیدمیا، دیابت شیرین و استئوپروزیس شدید از موارد منع مصرف نسبی ایزوترتینوئین می‌باشند.

قبل از شروع درمان با ایزوترتینوئین آزمون‌هایی از قبیل اندازه‌گیری چربی‌های خون، اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و شمارش گلبول‌های خونی



شکل ۲ - الگوریتم درمان بیماری آکنه

جدول ۶ - داروهای مصرفی در انواع آکنه

Noninflammatory (comedonal) acne
Topical retinoids (tretinoin / adapalene)
Salicylic acid
Azelaic acid
Benzoyl peroxide
Glycolic acid
Inflammatory acne
papular
Topical retinoids
Benzoyl peroxide
Azelaic acid
Topical antibiotics
Sodium sulfacetamide
Pustular
Oral antibiotics
Nodulocystic
Isotretinoin
±Oral corticosteroids
Hormonally-induced acne
Oral contraceptives
Spironolactone
Corticosteroids
Flutamide

قصد بارداری دارند ممنوع می‌باشد. ■ سیپروترون استات: یک ترکیب آنتی آندروژن می‌باشد که بیشترین کاربرد را در درمان آکنه دارد. این دارو رسپتورهای آندروژن را بلوک کرده و همچنین سنتز آندروژن در آدرنال را مهار می‌کند.

سبوره شدید و یا آلوشیای آندروژنیک هستند و یا شروع بیماری آکنه در سن بالا رخ داده و همین‌طور هیپرآندروژنیسم تخمدانی یا آدرنال دارند می‌توانند از هورمون درمانی سود برند. باید توجه داشت که هورمون درمانی در خانم‌های باردار یا کسانی که

داروها تولید آندروژن از تخمدان‌ها را مهار می‌کنند و در نهایت این اثرات ضد آندروژنی باعث کاهش تولید سبوم می‌شود.

شایع‌ترین عوارض ناشی از این داروها تهوع استفراغ، سردرد، حساسیت سینه‌ها، کاهش لیپیدو افزایش اشتها و افزایش وزن می‌باشد.

عارضه جدی این داروها ترومبوآمبولیسم می‌باشد که با کم کردن دوز استروژن کاهش می‌یابد.

■ کورتیکواستروئیدها: دوز پایین کورتیکواستروئیدها (پردنیزون، پردنیزولون یا دکزامتازون) در بیمارانی که هیپراندروژنیسم آدرنال دارند می‌تواند مفید باشد.

هم‌چنین از این داروها در مراحل اولیه درمان با ایزوترتینوئین خوراکی که با بدتر شدن ضایعات آکنه همراه است می‌توان استفاده کرد.

در پایان، با توجه به درمان‌های ذکر شده الگوریتم دارو درمانی در آکنه در شکل (۲) مشاهده می‌گردد. همین‌طور در جدول (۶) به‌طور خلاصه داروهای مصرفی در انواع آکنه بیان شده است.

این دارو به‌صورت ترکیب با اتینیل استرادیول هم وجود دارد که به‌عنوان کنتراستیتیو در خانم‌هایی که آکنه دارند، ترجیح داده می‌شود.

■ اسپرونولاکتون: یک ترکیب آنتی‌آندروژنیک می‌باشد که با مهار آنزیم ۵- $\alpha$  آلفا ردوکتاز و کاهش تولید سبوم در بهبود آکنه نقش دارد. مقدار مصرف این دارو در آکنه ۲۰۰ - ۵۰ mg دوبر در روز می‌باشد و در کسانی که به درمان‌های دیگر مقاوم باشند، به‌کار می‌رود. از جمله عوارض این دارو دوره‌های قاعدگی نامنظم، بزرگی سینه‌ها، تهوع و استفراغ و احتباس مایعات، ادم پاها، سردرد و ملاسما می‌باشد.

■ فلوتامید: هم یک ترکیب آنتی‌آندروژن دیگر می‌باشد و به همراه کنتراستیتیوهای خوراکی در درمان سبوره و آکنه خانم‌ها کاربرد دارد. دوز معمول این دارو ۵۰۰ - ۲۵۰ mg دوبر در روز می‌باشد و دوره درمان با این دارو شش‌ماه می‌باشد. مصرف این دارو به دلیل ایجاد هیپاتیت کشنده محدود شده است و در حین درمان عملکرد کبدی مرتباً باید ارزیابی شود.

■ استروژن‌ها: این ترکیبات در خانم‌هایی که شواهدی مبنی بر هیپراندروژنیسم دارند به‌کار می‌روند. این داروها تولید آندروژن از تخمدان‌ها را مهار کرده و از طرفی این داروها اثر آندروژن روی غدد سباسه و تولید لیپید را آنتاگونیست می‌کنند.

■ کنتراستپتورهای خوراکی: این داروها در درمان آکنه متوسط به‌عنوان درمان فرعی کاربرد دارد. این داروها میزان تستوسترون آزاد پلاسمایی را از طریق افزایش گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی کاهش می‌دهند. از طرفی، این

#### منابع

1. Rhiinard E. Acne. In: Koda-kimble M. Young L. Aldredge B (Eds). Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. 9<sup>th</sup> ed. Kippincott Williams & Wilkinss; 2009: 39(1-13)
2. West D. Loyd A. Kimberly A (Eds). Acne vulgaris. In: Dipiro J. Talbert R. Yee G (Eds). Pharmacotherapy: The pathophysiologic approach. 7<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2008; 1591- 1601
3. Wirth F. Approach to acne vulgaris. Up ToDate 16.3