

Comparing the Clinical Effectiveness of the Doxycycline Capsule with Zinc Sulfate Capsule in Acne Vulgaris Therapy

Effat Khodaeiani^{1*}, Javad Shokri², Mahdi Amirnia¹, Morteza Ghojzadeh³, Azimeh Dalili¹, Armagan Garehagaji Zareh¹

¹Department of Dermatology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Physiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 29 Jun, 2012 Accepted: 11 Sep, 2012

Abstract

Backgrounds and Objectives: Different drugs have been used in acne vulgaris treatment but their effectiveness are not well known yet. Current study was aimed to evaluate therapeutic effects of doxycycline and zinc sulfate in acne treatment.

Material and Methods: In a double-blind randomized clinical trial study, 78 patients with mild to moderate acne vulgaris were divided in two groups: A) receiving 100 mg doxycycline daily, and B) receiving 30 mg elemental zinc. All patients received similar topical antibiotic. Inflammatory and non-inflammatory lesions score, side effects, serum zinc levels and patients' satisfaction of therapies during study were evaluated between groups at beginning of trial, 4th, 8th and 12th weeks.

Results: Changes in mean inflammatory and non-inflammatory lesions score was statistically different in each group, but the difference between groups was not significant. Reduction in total lesion score was significantly higher in group A comparing with group B ($p < 0.001$). Patients' satisfaction rate in group A group was higher than group B. Complication rate was significantly higher in doxycycline group than zinc sulfate group at the 8th week ($p = 0.04$). The serum zinc level change was not significant in each group, but the difference between groups was significant ($p = 0.03$).

Conclusion: Oral zinc and doxycycline both are effective and recommended for treating the acne vulgaris.

Keywords: Acne vulgaris, Doxycycline, Zinc sulfate

*Corresponding author:

E-mail: drekhodaeiani@yahoo.com

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر بخشی کپسول داکسی سیکلین با کپسول سولفات روی در درمان بیماران مبتلا به آکنه وولگاریس

عفت خدائینی: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط

E-mail: drekhodaieiani@yahoo.com

جواد شکری: گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
مهدی امیرنیا: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
مرتضی قوجازاده: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
عظیمه دلیلی: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
ارمغان قره آغاجی زارع: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۴/۹ پذیرش: ۹۱/۶/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: داروهای مختلفی در درمان آکنه وولگاریس استفاده شده است. اما کارایی بسیاری از آنها در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بررسی نشده است. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور برای بررسی اثربخشی کپسول داکسی سیکلین با کپسول سولفات روی در بیماران مبتلا به آکنه وولگاریس طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور، ۷۸ بیمار مبتلا به آکنه وولگاریس خفیف تا متوسط در دو گروه دریافت کننده روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم داکسی سیکلین و دریافت کننده ۳۰ میلی‌گرم روی الممتال برای مدت ۳ ماه ارزیابی شدند. بیماران هر دو گروه آنتی‌بیوتیک موضعی یکسانی دریافت کردند. اسکور ضایعات التهابی و غیر التهابی، عوارض جانبی، سطح سرمی روی و نیز میزان رضایتمندی بیماران در شروع کارآزمایی، هفته ۴، هفته ۸ و هفته ۱۲ ثبت گردید.

یافته‌ها: تغییرات در میانگین اسکور ضایعات التهابی، غیر التهابی در هر دو گروه معنی دار بوده، ولی تفاوت موجود بین دو گروه معنی دار نبود. میزان کاهش در اسکور کلی در گروه داکسی سیکلین نسبت به گروه سولفات روی بطور بارزی بیشتر بود ($p < 0/001$). میزان رضایتمندی بیماران در گروه داکسی سیکلین نسبت به گروه سولفات روی بطور بارزی بیشتر بود. میزان عوارض بطور بارزی در گروه داکسی سیکلین بیشتر از گروه سولفات روی در هفته هشتم بود ($p = 0/04$). تغییرات سطح سرمی روی در مدت مطالعه در داخل هر گروه معنی دار نبود، در حالیکه تفاوت بارزی در تغییرات سطح سرمی روی بین دو گروه وجود داشت ($p = 0/03$).

نتیجه گیری: روی و داکسی سیکلین خوراکی هر دو بخوبی آکنه را درمان می‌کنند.

کلیدواژه‌ها: آکنه وولگاریس، داکسی سیکلین، سولفات روی

مقدمه

آکنه وولگاریس بیماری التهابی مزمن واحد پیلوسباسه می‌باشد که از تعامل آندروژنها و چند فاکتور پاتوفیزیولوژیک به ویژه سبوره، هیپرکراتوز فولیکولار، پروپیونی باکتریوم آکنس و التهاب ایجاد می‌شود (۱). آکنه وولگاریس بیماری دوران نوجوانی و جوانی می‌باشد و تقریباً ۸۵٪ افراد ۱۲ تا ۲۴ ساله را مبتلا می‌کند. بیشترین محل درگیر صورت و پشت و سینه می‌باشند (۲). آنتی بیوتیک در آکنه چه به صورت موضعی و چه به صورت سیستمیک به طور شایع تجویز می‌شود و نتایج درمان اغلب عالی

است (۳). تتراسیکلینها به طور روتین برای درمان آکنه التهابی استفاده می‌شود. دوزهای متغیر آنها دارای اثرات قابل ملاحظه نمی‌باشد چرا که اثرات ضد التهابی آنها در درمان آکنه خفیف تا متوسط کافی می‌باشد (۴). روی دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می‌باشد. روی اثر ضد التهابی خود را با کاهش تولید TNF α - و تنظیم بروز ایستگرین‌ها انجام می‌دهد. روی همچنین باعث مهار کموتاکسی نوتروفیل‌ها و مهار رشد پروپیونی باکتریوم آکنس می‌شود و نه تنها ایجاد مقاومت نمی‌کند بلکه از ایجاد

بیماران، عوارض جانبی، میزان رضایتمندی و یافته های آزمایشگاهی در ابتدای مطالعه، طی پیگیری های ماهانه و در پایان مطالعه در قالب پرسشنامه ثبت شدند. در پایان هر ماه بیماران تحت معاینه بالینی قرار گرفتند. تعداد ضایعات التهابی (پاپول و پوسچول) و ضایعات غیر التهابی (کومدون)، اسکور کلی (مجموع ضایعات التهابی و غیر التهابی)، رضایتمندی و عوارض جانبی در هفته های صفر، ۴، ۸ و ۱۲، ثبت گردید. تمام داده های مورد مطالعه با روش های آماری توصیفی (فراوانی - درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمون تفاوت میانگین برای گروه های مستقل، آزمون طرح اندازه گیری های مکرر و آزمون رابطه مجذور کای و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار گرفتند. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین اسکور ضایعات التهابی در گروه تحت درمان با داکسی سیکلین از $5/47 \pm 1/92$ در هفته صفر به $4/35 \pm 1/70$ در هفته ۴، $1/15 \pm 3/64$ در هفته ۸ و $3/00 \pm 1/09$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). میانگین اسکور ضایعات التهابی در گروه تحت درمان با سولفات روی از $5/36 \pm 1/88$ در هفته صفر به $4/40 \pm 1/49$ در هفته ۴، $3/91 \pm 1/27$ در هفته ۸ و $3/37 \pm 1/11$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). تفاوت کاهش میانگین اسکور ضایعات التهابی بین دو گروه قابل توجه نبود ($p = 0/6$).

میانگین اسکور ضایعات غیر التهابی در گروه داکسی سیکلین از $3/65 \pm 1/54$ در هفته صفر به $3/12 \pm 1/30$ در هفته ۴، $2/76 \pm 1/06$ در هفته ۸ و $2/42 \pm 1/08$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت قابل توجه بود ($p < 0/001$). میانگین اسکور ضایعات غیر التهابی در گروه تحت درمان با سولفات روی از $3/28 \pm 1/79$ در هفته صفر به $3/10 \pm 1/46$ در هفته ۴، $2/75 \pm 1/29$ در هفته ۸ و $2/25 \pm 1/25$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). تفاوت کاهش میانگین اسکور ضایعات غیر التهابی بین دو گروه قابل ملاحظه نبود ($p = 0/52$). میانگین اسکور کلی در گروه داکسی سیکلین از $9/13 \pm 1/84$ در هفته صفر به $7/46 \pm 1/81$ در هفته ۴، $1/53 \pm 6/41$ در هفته ۸ و $5/44 \pm 1/44$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت قابل توجه بود ($p < 0/001$). میانگین اسکور کلی در گروه سولفات روی از $8/68 \pm 2/08$ در هفته صفر به $7/51 \pm 1/92$ در هفته ۴، $6/67 \pm 1/68$ در هفته ۸ و $6/02 \pm 1/65$ در هفته ۱۲ رسید که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). تفاوت کاهش میانگین اسکور کلی در گروه داکسی سیکلین بارزتر بود ($p < 0/001$) (نمودار ۲).

از ۸۸ بیمار پیگیری شده ۱۰ نفر (۶ نفر از گروه داکسی سیکلین و ۴ نفر از گروه سولفات روی) به علت عارضه از مطالعه

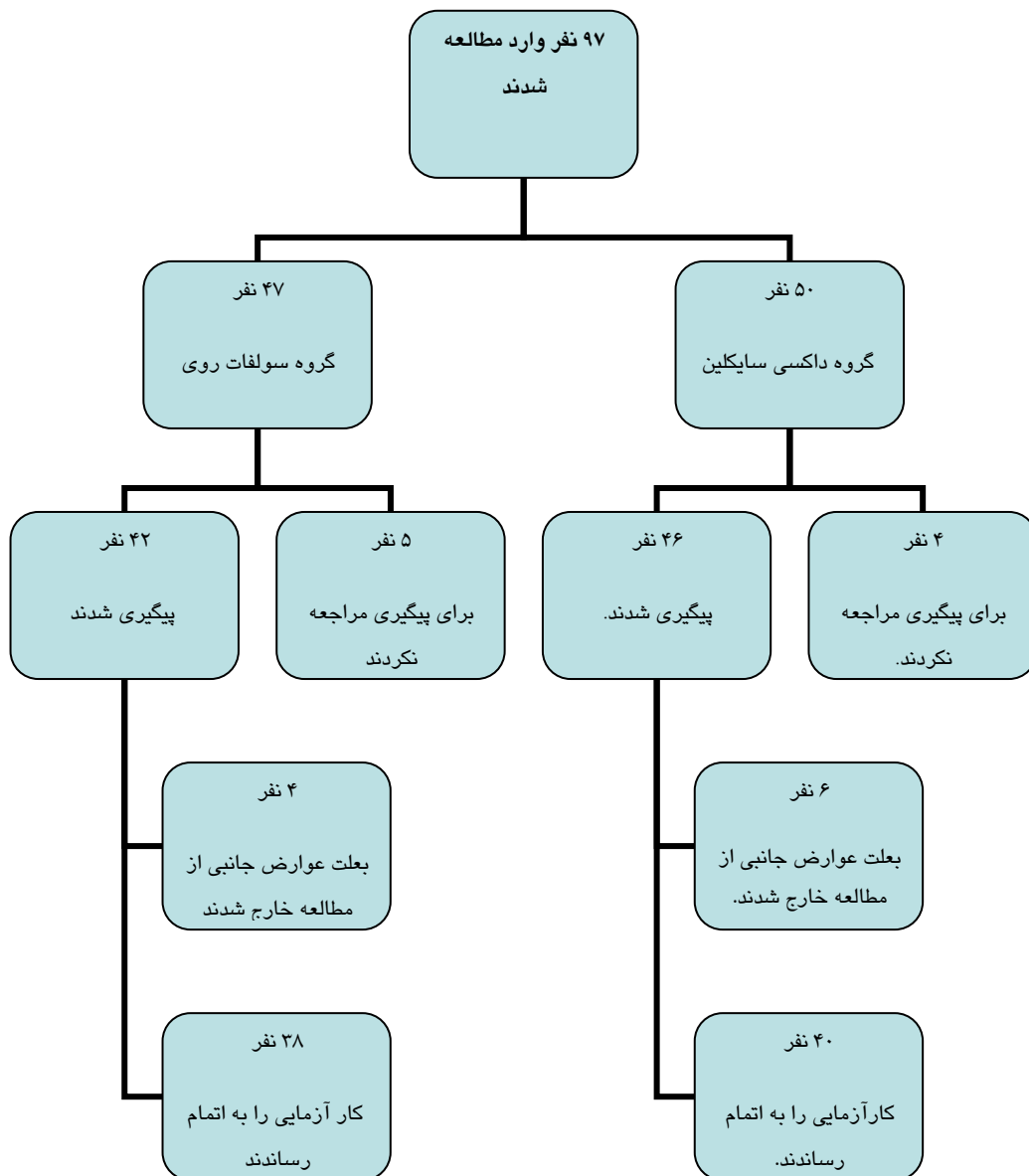
سویه های مقاوم به اریتروماکسین جلوگیری می کند (۵). مطالعات مختلفی درباره اثربخشی تتراسیکلینها در مقایسه با آنتی بیوتیکهای دیگر انجام شده است (۸-۵). همچنین اثربخشی تتراسیکلینها با نمکهای روی (سیترات، سولفات و گلوکونات) مقایسه گردیده و کارایی و ایمنی روی در درمان آکنه اثبات شده است (۹ و ۱۰). همچنین در یک بررسی نشان داده شده که سطح سرمی روی با شدت آکنه مرتبط می باشد (۱۱). با توجه به شیوع بالای آکنه و با توجه به اینکه مصرف آنتی بیوتیکها موجب بروز عوارض جانبی و مقاومت دارویی می شود، در مطالعه حاضر به مقایسه داکسی-سیکلین و سولفات روی خوراکی در درمان بیماران مبتلا به آکنه پرداختیم.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور جهت مقایسه اثر درمانی کپسول داکسی سیکلین با کپسول سولفات روی در بیماران مبتلا به آکنه وولگاریس طراحی شده است. بیماران مبتلا به آکنه وولگاریس مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان سینا از اسفند ۱۳۸۹ تا آبان ۱۳۹۰ وارد مطالعه شدند. از بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شد. معیار ورود به مطالعه ابتلا به آکنه وولگاریس خفیف تا متوسط (نوع خفیف شامل تعداد ضایعات (التهابی و غیر التهابی) کمتر از ۵ و نوع متوسط تعداد ضایعات بین ۵ تا ۱۰) و داشتن رضایت جهت ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت جهت ادامه مطالعه، دریافت درمان مؤثر در یکماه اخیر، ابتلا به آکنه شدید و ندولوسیستیک و حاملگی و شیردهی بود. در ابتدا ۹۷ بیمار مبتلا به آکنه وولگاریس وارد مطالعه شدند. از این میان ۷۸ بیمار مطالعه را به پایان رساندند (نمودار ۱). از ۷۸ بیمار ۳۹ بیمار زن (۵۰ درصد) و ۳۹ بیمار مرد (۵۰ درصد) بودند. طیف سنی از ۱۸ تا ۴۰ سال بود. میانگین سنی بیماران $24/12 \pm 5/22$ سال بود. بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی در یکی از گروه های مورد مطالعه قرار داده شدند. در این مطالعه دو گروه از نظر جنس، سن و شدت بیماری تا حد امکان match شدند. در ابتدا داروها، حاوی ۱۰۰ میلی گرم داکسی سیکلین و ۳۰ میلی گرم روی المتال توسط داروساز در پوشش کپسولی مشابه قرار داده شد و به ظرف محتوی آنها برچسب ۱ و ۲ زده شد. به بیماران گروه اول کپسول شماره ۱ و به بیماران گروه دوم کپسول شماره ۲ داده شد. بیمار و پزشکی که نتایج تغییرات حاصل در پوست صورت را ثبت می نمود، از ماهیت داروها اطلاعی نداشتند. همچنین بیماران هر دو گروه از آنتی بیوتیک موضعی یکسان (کلیندامایسین موضعی) روی ضایعات پوستی استفاده نمودند. داروها به مدت ۱۲ هفته تجویز شدند که بیماران روزی یکبار صبح ها ناشتا کپسول تجویز شده را مصرف نمودند (در صورت بروز مشکلات گوارشی داروها همراه غذا مورد مصرف قرار گرفتند). در طی مطالعه بیماران از استعمال داروی موضعی غیر از داروهای تجویز شده در مطالعه منع شدند. در بیماران شرکت داده شده در مطالعه سطح سرمی روی در آغاز و پایان مطالعه اندازه گیری شد. یافته های حاصل از معاینات

بررسی نتایج آزمون طرح اندازه گیریهای مکرر نشان داد که تفاوت میانگین سطح سرمی روی در گروه داکسی سایکلین و سولفات روی در زمان هفته صفر و دوازدهم از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد (به ترتیب $p = 0/07$ ، $p < 0/05$). در حالیکه تفاوت تغییرات میانگین سطح سرمی روی بین دو گروه (Between groups) از لحاظ آماری معنی دار بود ($p = 0/03$).

خارج شدند (۱۱/۳ درصد). عوارض شامل تهوع و سوزش سردل بود. از ۷۸ بیمار که مطالعه را به پایان رساندند، میزان عوارض (شامل تهوع، اسهال و درد و سوزش معده) در هفته چهارم در گروه داکسی سایکلین (۳۲/۵ درصد) و در گروه سولفات روی (۲۶/۳ درصد) بود. در هفته هشتم میزان عوارض بطور بارزی در گروه داکسی سایکلین (۱۵٪) بیشتر از گروه روی (۷/۸٪) بود. تفاوت موجود بین دو گروه معنی دار بود ($p = 0/048$)؛ هیچ عارضه ای در دو گروه در هفته ۱۲ مشاهده نشد. از نظر میزان رضایتمندی در گروه داکسی سایکلین رضایت بیماران بیش از گروه سولفات روی بود ($p < 0/001$).



نمودار ۱: توزیع بیماران بین دو گروه درمانی در کارآزمایی



بحث

بوده است. در بررسی Ibrahim و همکاران ۶۷٪ از بیماران در گروه داکسی سیکلین از تهوع و استفراغ شاکی بودند (۱۰). در مطالعه Amer بیان شده است که سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به آکنه پائین بوده و لذا درمان با روی می تواند از این نظر با بهبود آکنه همراه باشد (۱۱). در مطالعه حاضر علیرغم نبود تفاوت در سطح سرمی روی در ابتدای مطالعه گروه دریافت کننده روی، سطح سرمی بالاتری در پایان مطالعه داشتند؛ البته تغییرات سطح سرمی روی در مدت مطالعه در داخل دو گروه معنی دار نبود. میزان رضایتمندی در مطالعات قبلی بررسی نشده بود، در مطالعه کنونی رضایتمندی در گروه داکسی سیکلین بیشتر از گروه روی بود.

نتیجه گیری

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور با حجم نمونه ۷۸ نفر نشان داد که کپسول داکسی سیکلین و کپسول سولفات روی در درمان آکنه و ولگاریس موثر هستند. اثربخشی این دو دارو با یکدیگر تفاوت قابل توجهی نداشتند. میزان رضایتمندی بیماران از داکسی سیکلین بیشتر بود، البته عارضه جانبی نیز در داکسی سیکلین بیشتر از سولفات روی بود. بنابراین روی می تواند جایگزین خوبی برای درمان آکنه در موارد خفیف تا متوسط باشد.

تقدیر و تشکر

از اساتید و رزیدنتهای بخش پوست بیمارستان سینا تبریز و سرکار خانم لیموئی، منشی بخش پوست که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند متشکریم.

در مطالعه حاضر تأثیر سولفات روی و داکسی سیکلین بر بهبود آکنه خفیف تا متوسط مورد ارزیابی قرار گرفت. از مطالعات مشابه قبلی، مقایسه تتراسیکلین با روی در مطالعه Cunliffe بود که در آن گروه درمان شده با تتراسیکلین کاهش ضایعات التهابی (پاپول و پوسچول) و غیر التهابی (کومدون) را در ماه سوم تجربه کردند، در حالیکه گروه درمان شده با روی فقط کاهش در ضایعات التهابی را گزارش کردند (۶). در مقایسه انجام شده توسط Dreno و همکاران میزان موفقیت بالینی (کاهش تعداد ضایعات التهابی پوستی به میزان دو سوم) طی ۳ ماه در گروه مینوسیکلین تقریباً دو برابر گروه گلوکونات روی بود (۵). البته در مطالعه Revuz و همکاران کاهش در تعداد ضایعات التهابی را بعد از ۱۲ هفته در حدود ۵۲٪ در گروه زینک گلوکونات و ۵۴٪ در گروه مینوسیکلین گزارش شد (۷). در مطالعه حاضر مشاهده شد که میزان کاهش در اسکور کلی ضایعات آکنه در هر گروه در پایان ۳ ماه به دنبال درمان بارز بود که در گروه دریافت کننده داکسی سایکلین این میزان کاهش نسبت به روی بیشتر بود. در بررسی Michaëlsson و همکاران کاهش در اسکور التهاب طی سه ماه درمان با نمک روی ۶۵٪ و در درمان با اکسی تتراسایکلین ۶۹٪ بود (۸). در بررسی Singhi و همکاران ۳ بیمار دچار اسهال، ۴ بیمار دچار سوء هاضمه، یک بیمار دچار زخم مری و یک بیمار دچار فتو-اونیکولیز شدند (۹). در مطالعه حاضر میزان عوارض - شامل تهوع، اسهال و درد و سوزش معده- در هفته هشتم بطور بارزی در گروه داکسی سیکلین (۱۵٪) بیشتر از گروه روی (۷/۸٪) بود؛ هیچ عارضه ای در دو گروه در هفته ۱۲ مشاهده نشد. مشاهده می شود که با ادامه درمان تحمل نسبی نسبت به دارو ها افزایش یافته است. البته میزان عوارض مشاهده شده در مطالعات دیگر پائین تر

References

1. Degitz K, Ochsendorf F. Pharmacotherapy of acne. *Exper Opin Pharmacother* 2008; **9**(6): 955-971.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology. Spain* 2008; **1**(2): 495-508.
3. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998; **196**(1): 135-139.
4. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol* 2008; **158**(2): 208-216.
5. Dreno B, Moyse D, Alireza M, Amblard P, auffret N, Beylot C, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; **203**(2): 135-140.
6. Cunliffe WJ, Burke B, Dodman B, Gould DJ. A double-blind trial of zinc sulphate/citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1979; **101**(3): 321-325.
7. Revuz J, Amblard P, Dreno B, Lorette G, Ortonne JP, Puissant A. Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire. *Abstr Dermatol* 1990; **77**: 2-4.
8. Michaelsson G, Juhlin L, Liunghall K. A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977; **97**(5): 561-566.
9. Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; **69**: 274-276.
10. Ibrahim S, SAI Shaddad, Elkhailifa OS, Abdelmarouf HM. Evaluation of azithromycin in treatment of acne vulgaris compared to doxycycline. *Sudan JMS* 2007; **2**(1): 29-35.
11. Amer M, Bahgat MR, Tosson Z, Abdel Moula MY, Amer K. Serum zinc in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1982; **21**(8): 481-484.