

Comparison of efficacy and tolerability of tretinoin gel 0.05% with adapalene gel 0.1% in treating mild to moderate acne vulgaris

Ansar A¹, Alirezaei P¹, Daneshyar S^{2*}, Sharafi SB¹, Torabian S³

1- Psoriasis Research Center, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

2- Student Researcher Committee, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

3- Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

Received: 2017/01/8; Accepted: 2017/11/11

Abstract:

Background: Acne vulgaris is an inflammatory skin disease. Topical retinoids with significant anti-inflammatory properties are used for treatment of acne. The common side effect of topical retinoids is local irritation. The aim of this study was to compare the efficacy and tolerability of tretinoin 0.05% and adapalene 0.1% in patients with mild to moderate acne vulgaris.

Materials and Methods: This randomized double-blind clinical trial was conducted on 50 patients referred to the dermatology clinic of Farshchian hospital in Hamadan city with mild to moderate facial acne. The patients were divided into two groups; the first group received tretinoin gel 0.05% and the second group adapalene gel 0.1%. The severity of acne was measured by Global Acne Grading System (GAGS) and tolerability was evaluated at the beginning of the trial, and 4 and 12 weeks thereafter in both groups.

Results: The mean GAGS score at the beginning of the study was 49.56 (SD=12.24) in the adapalene group and 47.76 (SD=11.34) in the tretinoin group ($P=0.592$). This score dropped to 35.00 (SD=11.13) in the adapalene and 25.28 (SD=8.17) in the tretinoin group in week 4 ($P=0.001$). A further GAGS score decline was observed in week 12 (25.08±9.00 in the adapalene and 12.12±4.71 in the tretinoin group ($P<0.001$)). Regarding tolerability, there was no significant difference between the two groups at the end of weeks 4 and 12 ($P=1.00$ and $P=0.747$, respectively).

Conclusions: Adapalene 0.1% and tretinoin 0.05% are both effective and safe in treatment of mild to moderate acne vulgaris, although the tretinoin gel shows more efficacy in reducing the GAGS score. Both treatments are equally tolerated.

Keywords: Acne vulgaris, Tretinoin, Adapalene

* Corresponding Author.

Email: s.danshyar72@yahoo.com

Tel: 0098 936 653 1472

Fax: 0098 813 450 4402

IRCT Registration No. IRCT201403109014N31

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2018; Vol. 22, No 1, Pages 48-56

Please cite this article as: Ansar A, Alirezaei P, Daneshyar S, Sharafi SB, Torabian S. Comparison of efficacy and tolerability of tretinoin gel 0.05% with adapalene gel 0.1% in treating mild to moderate acne vulgaris. *Feyz* 2018; 22(1): 48-56.

مقایسه اثربخشی و تحمل‌پذیری ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد با ژل آداپالن ۰/۱ درصد در درمان آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط

اکرم انصار^۱، پدرام علیرضایی^۲، سجاد دانشیار^{۳*}، سیده بیتا شرفی^۴، سعادت تریان^۵

خلاصه:

سابقه و هدف: آکنه و لگاریس یک بیماری التهابی پوست است. رتینوئیدهای موضعی با خواص ضدالتهابی قابل توجه برای درمان آکنه به کار می‌روند. شایع‌ترین عارضه آنها تحریک پوستی در موضع استفاده می‌باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی و تحمل‌پذیری ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و آداپالن ۰/۱ درصد در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور، ۵۰ بیمار مبتلا به آکنه صورت خفیف تا متوسط که به درمانگاه پوست بیمارستان فرشچیان همدان مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و گروه دوم ژل آداپالن ۰/۱ درصد دریافت کردند. شدت آکنه بر اساس GAGS (Global acne grading system) و تحمل‌پذیری بدو مطالعه، و هفته‌های ۴ و ۱۲ بعد از درمان در هر دو گروه اندازه‌گیری شد.

نتایج: میانگین GAGS بدو مطالعه در گروه آداپالن ۴۹/۵۶ (SD=۱۲/۲۴) و در گروه ترتینوئین ۴۷/۷۶ (SD=۱۱/۳۴) بود (P=۰/۵۹۲). این مقیاس در هفته ۴ در گروه آداپالن به ۳۵/۰۰ (SD=۱۱/۱۳) و در گروه ترتینوئین به ۲۵/۲۸ (SD=۸/۱۷) کاهش یافت (P=۰/۰۰۱). همچنین، کاهش GAGS در هفته دوازدهم هم مشاهده شد (گروه آداپالن ۲۵/۰۸±۹/۰۰ و گروه ترتینوئین ۱۲/۱۲±۴/۷۱؛ P<۰/۰۰۱). از نظر تحمل‌پذیری بین دو گروه در پایان هفته ۴ و ۱۲ اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۷۴۷ و P=۱). نتیجه‌گیری: آداپالن ۰/۱ درصد و ترتینوئین ۰/۰۵ درصد هر دو در درمان آکنه خفیف تا متوسط موثر و بی‌خطرند، اما ژل ترتینوئین در کاهش مقیاس GAGS موثرتر است. تحمل‌پذیری نسبت به هر دو دارو یکسان است.

واژگان کلیدی: آکنه و لگاریس، ترتینوئین، آداپالن

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۹۷، صفحات ۵۶-۴۸

مقدمه

آکنه و لگاریس یک بیماری التهابی پلی‌مورفیک و چند-علتی فولیکول‌های پیلو سباسه در پوست است که درمان به‌موقع و زودهنگام آن می‌تواند از به‌جا گذاشتن اسکار جلوگیری کرده، از عوارض زیبایی و روانی بیمار بکاهد [۱-۳]. آکنه و لگاریس حدود ۸۵ درصد جوانان بین ۱۲ تا ۲۴ سال را درگیر می‌کند. اگرچه به‌طور معمول یک بیماری مرتبط با جوانان است، ولی اغلب به‌عنوان یک مشکل تا سنین میان‌سالی هم ادامه می‌یابد.

در یک مطالعه اخیر ۳۵ درصد خانم‌ها و ۲۰ درصد آقایان در ۳۰ سالگی آکنه داشتند، درحالی‌که ۲۶ درصد از خانم‌ها و ۱۲ درصد از آقایان در سن ۴۰ سالگی هنوز مبتلا بودند [۴]. علی‌رغم بی‌خطر بودن این بیماری، بار روحی-روانی آن بسیار بزرگ است [۵]. احتمال بروز مشکلات روانی همچون افسردگی، اضطراب، دوری-گزینی از اجتماع و حتی خودکشی در میان مبتلایان بیشتر است [۶-۸]. یکی از اولین قدم‌ها در ایجاد آکنه تولید میکروکومدون‌ها است که از پوشش کراتینی قسمت فوقانی فولیکول (اینفاندیولوم) شروع می‌شود. با افزایش فشار، جدار کومدون پاره شده کراتین و سبوم ایمونوژن به خارج ریخته می‌شوند و التهاب ایجاد می‌شود [۹]. پروپیونی باکتریوم آکنه و تعامل آن با سیستم ایمنی ذاتی پوست یک نقش مهم در ایجاد آکنه ایفا می‌کند [۱۰]. همچنین، تاثیرات هورمونی روی ترشح سبوم نیز نقش کلیدی در ایجاد آکنه دارد [۶]. اثر ضدآکنه رتینوئیدهای موضعی شامل نرمال کردن کراتینیزاسیون فولیکولی و چسبندگی کورنئوسیت‌ها است که در خارج کردن کومدون‌های موجود و جلوگیری از ایجاد کومدون‌های جدید نقش دارد [۱۱]. رتینوئیدهای موضعی که برای درمان آکنه استفاده می‌شوند شامل ترتینوئین (رتینوئید مونوآروماتیک نسل اول) و Tazarotene و Adapalene (رتینوئیدهای پلی-نسل اول) می‌باشد.

^۱ استاد، مرکز تحقیقات پسونریازیس، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۲ استادیار، مرکز تحقیقات پسونریازیس، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۳ دانشجوی پزشکی، مرکز پژوهش دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۴ متخصص پوست، مرکز تحقیقات پسونریازیس، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۵ استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

همدان، خیابان میرزاده عشقی، بیمارستان سینا

دورنویس: ۰۴۴۰۲-۰۸۱۳۴۵

تلفن: ۰۹۳۶۵۳۱۴۷۲

پست الکترونیک: s.danshyar72@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۶/۸/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۹

آروماتیک نسل سوم) هستند که اثر ضدالتهابی چشمگیری دارند و ممکن است برای مونوتراپی آکنه‌های کومدونال و موارد التهابی خفیف استفاده شوند [۱۴-۱۲]. شایع‌ترین عارضه جانبی رتینوئیدهای موضعی، تحریک و به‌دنبال آن اریتما، خشکی و پوسته‌ریزی است [۱۵]. ترتینوئین اولین ماده کومدولیتیک موضعی است که در درمان آکنه به‌کار رفته است [۱۰]. آداپالن به‌علت خاصیت لیپوفیلیک، جذب انتخابی به‌درون واحد پیلوسباسه داشته و در فعالیت ضدآکنه‌ای نقش مهمی دارد. همچنین، به‌دلیل جذب ناچیز از طریق پوست به‌نظر می‌رسد ریسک تراتوژنیستی آن اندک باشد [۱۶]. اگرچه مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که آداپالن اثرات کومدولیتیک خفیف‌تری نسبت به ترتینوئین دارد، ولی کمتر تحریک ایجاد می‌کند و برخلاف ترتینوئین در برابر نور پایدار بوده و به اکسیداسیون به‌وسیله بنزوئیل پراکسید نیز مقاوم می‌باشد [۱۷، ۱۸]. علی‌رغم وجود درمان‌های متعدد برای این بیماری، میزان عود بیماری نسبتاً بالا است و اغلب درمان‌ها با عوارض خاص خود همراه‌اند. [۲۱-۱۹] رتینوئیدهای موضعی، به‌ویژه ترتینوئین، نقش مهمی در درمان آکنه التهابی و کومدونال دارند. با مقایسه مشتقات مصنوعی و جدید این گروه داروها مثل آداپالن با داروهای قدیمی‌تر این گروه مثل ترتینوئین، می‌توان داروی موثرتر با عوارض جانبی کمتر را شناسایی کرده و در درمان آکنه‌های خفیف تا متوسط به‌کار برد [۲۲]. این مطالعه جهت مقایسه اثرات درمانی ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد با ژل آداپالن ۰/۱ درصد در درمان آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط انجام شده است.

مواد و روش‌ها

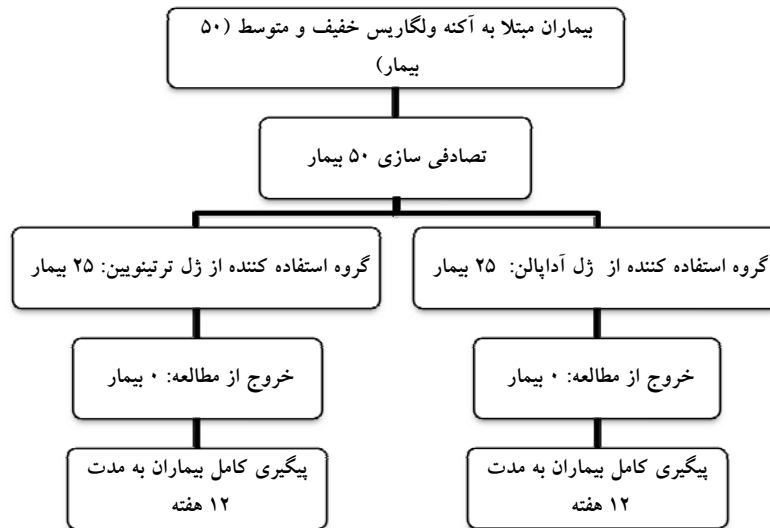
این مطالعه به‌روش کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان فرشچیان همدان طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ بود. بعد از انتخاب افراد واجد شرایط و صحبت با آنها در مورد اهداف طرح، نحوه انجام مطالعه و ارائه توضیحات مورد نیاز و پس از تکمیل کردن رضایت‌نامه، ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به آکنه صورت خفیف تا متوسط در دو گروه ۲۵ نفره، به مطالعه وارد شدند: گروه A با ژل آداپالن ۰/۱ درصد (کیش مدیفاروم، ایران) هر شب یک‌بار روی نواحی آکنه صورت و گروه B با ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد (تولید دارو، ایران) هر شب یک‌بار روی ضایعات تحت درمان قرار گرفتند. لازم به ذکر است که آکنه با شدت خفیف تا متوسط به‌صورت زیر تعریف می‌شود [۲۳]: در آکنه خفیف چند عدد کومدون وجود داشته، ولی پاپول، پوسچول و ندول وجود ندارد.

در آکنه متوسط علاوه بر وجود کومدون، چندین پاپول و پوسچول وجود داشته، ولی ندول وجود ندارد. همچنین، مشکلات روحی و روانی هم در این مرحله وجود دارد. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به آکنه خفیف تا متوسط صورت بدون محدودیت سنی و جنسی و معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی و شیردهی و استفاده از داروهایی که با داروهای مورد مطالعه تداخل داشتند بود. از بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند مصاحبه به‌عمل آمده و کلیه اطلاعات بیماران از قبیل سن، جنس، تاپ پوستی و درجه‌بندی شدت آکنه، در فرم پرسشنامه مربوطه ثبت شد. سپس، بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. تعداد ۵۰ قوطی تیره‌رنگ که روی آن‌ها از ۱ تا ۵۰ نوشته شده به‌طور تصادفی براساس بلوک‌های ۴ تایی انتخاب شد و به دو گروه ۲۵ تایی تقسیم شدند. داخل درب هر یک برجسیبی قرار داشت که روی آن حرف A یا B نوشته شده و تیوب داروها پوشانده شده بود و داخل قوطی‌هایی در اختیار همکار طرح قرار می‌گرفت. وقتی اولین بیمار مراجعه کرد، قوطی شماره ۱ باز شد و بیمار در گروهی که برجسب درون قوطی مشخص کرده بود، قرار گرفت. به‌همین ترتیب در طول مطالعه هر بیماری که واجد شرایط ورود به مطالعه بود، براساس شماره مربوطه قوطی مخصوص باز شد و در گروه مشخص شده قرار گرفت و پس از شروع درمان در پایان هفته‌های ۴ و ۱۲ بار دیگر پس از انجام فتوگرافی، درجه‌بندی از نظر شدت آکنه توسط فرد انجام دهنده مطالعه که از کیفیت گروه‌بندی بیماران و محتوای بسته دارویی تحویل داده شده اطلاع نداشت، انجام شد. در پایان آنالیز آماری توسط فردی که او هم از نوع گروه‌بندی و داروی دریافتی بیماران اطلاع نداشت انجام شد (شکل شماره ۱). قبل از شروع درمان برای کلیه بیماران درجه-بندی با توجه به GAGS (سیستم درجه‌بندی جهانی آکنه) از روی فتوگرافی (با استفاده از دوربین دیجیتال با کنتراست بالا جهت دقت در شمارش و تشخیص نوع ضایعات) انجام گرفت. اما از مدت زمان ابتلا بیماران به آکنه اطلاعی نداشتیم. براساس GAGS تعداد کومدون‌ها، پاپول‌ها، پوسچول‌ها و ندول‌های موجود در هر ناحیه صورت موردشمارش قرار می‌گرفت. سپس محاسبه GAGS طبق روش نمره‌دهی زیر انجام می‌پذیرفت [۲۴]: تعداد ضایعه: یک و بیشتر از یک کومدون: ۱ امتیاز؛ یک و بیشتر از یک پاپول: ۲ امتیاز؛ یک و بیشتر از یک پوسچول: ۳ امتیاز؛ و یک و بیشتر از یک ندول: ۴ امتیاز. محل ضایعه: چانه و بینی: هر یک ۱ امتیاز؛ پیشانی و هرکدام از گونه‌ها: هر یک ۲ امتیاز؛ سینه و پشت کتف‌ها: هر یک ۳ امتیاز. درجه بیماری از حاصل ضرب تعداد ضایعات در محل آنها و درنهایت مجموع اعداد حاصل، به‌دست می‌آمد. در حین بررسی،

مقایسه اثربخشی و تحمل پذیری ژل ترتینوین ۰/۰۵ درصد، ...

لوکالیزه؛ ۲: خفیف و منتشر؛ ۳: متوسط و منتشر؛ ۴: شدید و متراکم. سوزش و سوختگی: ۰: ندارد؛ ۱: ناچیز؛ ۲: خفیف و آگاهی گه‌گاه؛ ۳: متوسط و آگاهی مداوم و ۴: شدید و ناراحتی مداوم که با فعالیت های روزانه تداخل دارد.

پرسشنامه‌ای برای هر بیمار شامل اطلاعات دموگرافیک و تایپ پوستی و بیماری همراه، درجه بیماری در ابتدای مطالعه و در هفته‌های ۴ و ۱۲ تکمیل می‌شد. تحمل پذیری بیمار با خشکی، اریتم، سوزش و سوختگی براساس درجه بندی زیر در دو گروه بررسی شده و باهم مقایسه شد: خشکی و اریتم: ۰: ندارد؛ ۱: ناچیز و



شکل شماره ۱- فلوجارت انجام مطالعه

میانگین، واریانس و انحراف استاندارد سنی افراد مورد بررسی به- ترتیب ۲۲/۲۵، ۵۲/۴۲ و ۷/۲۴ سال به دست آمد. میانگین گروه سنی درمان با ژل آداپالن ۰/۱ درصد برابر ۲۲/۷۹ سال و میانگین سنی گروه درمان با ژل ترتینوین ۰/۰۵ درصد برابر ۲۱/۶۰ سال بود. از نظر میانگین سنی، دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی دار آماری نداشتند ($P=۰/۵۶۷$). توزیع فراوانی افراد بر اساس سن در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی افراد مطالعه براساس سن

فراوانی	درصد	درصد تجمعی
۱۵ تا ۲۰ سال	۲۰	۴۰
۲۱ تا ۲۵ سال	۱۷	۷۴
۲۶ تا ۳۰ سال	۵	۸۴
بالا تر از ۳۰ سال	۸	۱۰۰
جمع	۵۰	۱۰۰

از نظر جنسیت بیشترین فراوانی مربوط به گروه زنان بود که فراوانی این افراد برابر ۴۱ می‌باشد و مردان دارای فراوانی ۹ بودند. در گروه درمانی A، ۳ نفر مرد و ۲۲ نفر زن و در گروه درمانی B، ۶ نفر مرد و ۱۹ نفر زن شرکت داشتند. از نظر جنسی تفاوت معنی- داری بین دو گروه وجود نداشت ($P=۰/۲۶۹$). همچنین، میانگین

ملاحظات اخلاقی:

روند درمانی با رضایت آگاهانه، آزادانه و کتبی افراد صورت گرفت. هیچ گونه مداخله درمانی خارج از روال معمول صورت نپذیرفت و هزینه آزمایشات بر افراد تحمیل نگردید. مشخصات و اطلاعات بیماران کاملاً محفوظ و محرمانه ماند. لازم به یادآوری است که این مطالعه با شماره IRCT201403109014N31 در وزارت بهداشت و با شماره D/P/16/35/9/4024 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان به ثبت رسیده است.

آنالیز آماری

در پایان مطالعه داده‌ها با استفاده از نسخه ۱۶ نرم- افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و بهره‌گیری از آزمون‌های Student t و مجذور کای و آنالیز Repeated measure analysis تحلیل شدند. در ضمن جهت مقایسه‌ی اثربخشی داروها از آزمون مقایسه میانگین مستقل و برای بررسی تحمل پذیری از آزمون مربع کای استفاده و سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

داده‌های توصیفی افراد مورد بررسی به قرار زیر می‌باشد:

درجه GAGS در زمان‌های مختلف در بیماران مورد مطالعه به- شرح ذیل به دست آمد:

مقایسه میانگین درجه GAGS قبل از اولین جلسه درمان:

جهت مقایسه دو گروه درمانی در زمینه درجه GAGS از آزمون مقایسه میانگین مستقل استفاده شد. میانگین گروه درمان با ژل آداپالن ۰/۱ درصد، ۴۹/۵۶ و انحراف استاندارد ۱۲/۲۴ به- دست آمد. همچنین، در گروه درمان با ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد میانگین و انحراف استاندارد به ترتیب ۴۷/۷۶ و ۱۱/۳۴ به دست آمد. آزمون آماری نشان داد بین دو گروه A و B از نظر درجه GAGS در اولین جلسه درمان اختلاف معنی دار وجود ندارد ($P=0/592$).

مقایسه میانگین درجه GAGS در پایان چهارمین هفته درمان:

میانگین درجه GAGS گروه درمان با ژل آداپالن ۰/۱ درصد و انحراف استاندارد آن ۱۱/۱۳ به دست آمد. همچنین،

در گروه درمان با ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد میانگین و انحراف استاندارد به ترتیب ۲۵/۲۸ و ۸/۱۷ به دست آمد. آزمون آماری t نشان داد بین دو گروه A و B از نظر درجه GAGS در پایان چهارمین هفته درمان اختلاف معنی دار وجود دارد ($P=0/001$).

مقایسه میانگین درجه GAGS در پایان دوازدهمین هفته درمان:

میانگین گروه درمان با ژل آداپالن ۰/۱ درصد، ۲۵/۰۸ و انحراف استاندارد آن ۹ به دست آمد. همچنین، در گروه درمان با ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد، میانگین و انحراف استاندارد به ترتیب ۱۲/۱۲ و ۴/۷۱ به دست آمد. آزمون آماری t نشان داد بین دو گروه A و B از نظر درجه GAGS در پایان چهارمین هفته درمان اختلاف معنی دار وجود دارد ($P=0/001$) و همان‌طور که در شکل شماره ۲ دیده می‌شود میانگین گروه درمانی A بالاتر است.



شکل شماره ۲- میانگین درجه GAGS در زمان‌های مختلف در بیماران مورد مطالعه

انجام این آزمون مشخص گردید که شیب کاهش درجه GAGS در گروه ترتینوئین به طور معنی داری از گروه آداپالن بیشتر است ($P=0/004$).

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثر درمانی و تحمل پذیری ترتینوئین و آداپالن در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس خفیف تا متوسط مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان فرشچیان همدان طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ به انجام رسید. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۲۲/۲۵ سال بود و با توجه به شیوع بالاتر آکنه و لگاریس در سنین جوانی که توسط بسیاری از مطالعات مورد تایید قرار گرفته [۲۵، ۱۱]، میانگین مشاهده شده برای بیماران مورد مطالعه دور از انتظار نبود.

با استفاده از آزمون GLM مشخص شد که میزان GAGS در طول درمان در هر دو گروه به طور معنی داری کاهش یافته، ولی مقدار کاهش به طور معنی داری در گروه B نسبت به گروه A بیشتر است ($P=0/001$). همچنین، در زمینه تحمل پذیری بیماران در دو مرحله آزمایش نتایج آزمون مجذور کای (جدول شماره ۳) نشان داد در چهارمین و دوازدهمین هفته درمان تفاوت معنی داری بین دو گروه درمانی وجود ندارد (به ترتیب $P=1/00$ و $P=0/747$). در این مطالعه عارضه مشاهده شده فقط اریتم در حد درجه ۱ بود و عارضه دیگری مشاهده نشد. با انجام Repeated measure analysis مشخص شد که درجه GAGS در هر دو گروه طی ۴ و ۱۲ هفته بعد از مطالعه به طور معنی داری کاهش یافته ($P<0/001$) و این کاهش در گروه ترتینوئین به طور معنی داری نسبت به گروه آداپالن بیشتر بوده ($P<0/001$) است. همچنین، با

جدول شماره ۲- اطلاعات دموگرافیک دو گروه درمانی پیش از مداخله

مشخصه دموگرافیک	گروه درمان با ژل آداپالن ۰/۱ درصد	گروه درمان با ژل ترتینوین ۰/۰۵ درصد	P
میانگین سنی (سال)	۲۲/۷۹	۲۱/۶۰	۰/۵۶۷
میانگین GAGS	۴۹/۵۶	۴۷/۷۶	۰/۵۹۲
مذکر	۳ (۱۲٪)	۶ (۲۴٪)	
مونت	۲۲ (۸۸٪)	۱۹ (۷۶٪)	۰/۲۶۹

جدول شماره ۳- نتایج آزمون مجذور کای در تحمل‌پذیری درمان طی چهارمین و دوازدهمین هفته درمانی در دو گروه مطالعه

سطح معنی‌داری	جمع	گروه درمانی		تحمل‌پذیری
		آداپالن	ترتینوین	
۱/۰۰۰	تصمیم‌پذیری در پایان هفته چهارم	۰	۱۸	۱۸
		۱	۷	۷
		۲	۰	۰
		۳	۰	۰
	تصمیم‌پذیری در پایان هفته دوازدهم	۰	۱۸	۱۹
		۱	۷	۶
		۲	۰	۰
		۳	۰	۰

سازمان غذا و دارو ایالات متحده دارند [۱۱]. در مطالعات قبلی با ترتینوین موضعی هیچ عارضه غیرپوستی یا سیستمیک یافت نشده است. عوارض موضعی در مراحل اولیه درمان شامل پوسته‌ریزی، اریتم، خشکی، سوزش و خارش است که در موضع‌های به‌کار رفته بوده و به‌صورت گذرا در مراحل اولیه درمان مشاهده شده است [۲۹]. در مطالعه‌ای که توسط Jan و همکاران در هند در سال ۲۰۰۷ انجام شد، کاربرد ژل آداپالن ۰/۱ درصد، ۵ دقیقه قبل از کلیندامایسین موضعی باعث افزایش نفوذ کلیندامایسین به فولیکول‌ها و افزایش اثرات درمانی کلیندامایسین علاوه بر اثرات درمانی منحصر به آداپالن و کلیندامایسین شد [۳۰]. همچنین، در مطالعه‌ای که روی ۴۵۵۰ بیمار مبتلا به آکنه و لگاریس انجام شد، محققین به این نتیجه رسیدند که ترکیب کلیندامایسین ۱/۲ درصد با ترتینوین ۰/۰۲۵ درصد اثربخشی و تحمل‌پذیری بالایی در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس ایجاد می‌کند [۳۱]. بررسی درجه GAGS در بیماران در بدو مطالعه نشان داد که بین دو گروه A و B تفاوت معنی‌دار وجود ندارد. بررسی درجه GAGS در بیماران مورد مطالعه ۴ هفته بعد از شروع درمان نشان داد که میانگین گروه درمانی B بیشتر از گروه A می‌باشد ($P=۰/۰۰۱$). کاهش میانگین شدت آکنه در بیماران گروه A در هفته چهارم به میزان ۱۴/۵۶ دیده شد و این در حالی بود که در گروه B ۲۲/۴۸ واحد کاهش

بررسی جنسیتی در بیماران مورد مطالعه نشان داد بیشترین فراوانی مربوط به جنس مونث است که علت احتمالی این امر توجه بیشتر خانم‌ها به مسائل پزشکی و زیبایی است و از آنجا که آکنه به‌عنوان یک مشکل زیبایی همواره مطرح می‌باشد، مشاهده این نتیجه نیز در مطالعه حاضر دور از ذهن نبود. آکنه و لگاریس هنوز به‌عنوان یک بیماری شایع پوستی در بسیاری از جوامع مطرح است و با وجود اینکه یک بیماری تهدیدکننده حیات نیست، اما با مشکلات روانی قابل توجه در برخی از بیماران همراه است. از جمله جنبه‌های روانی آکنه می‌توان به بالاتر بودن میزان افسردگی، اضطراب، عصبانیت و حتی در برخی موارد بالاتر بودن میزان افکار خودکشی در بیماران مبتلا به آن اشاره کرد [۲۷، ۲۶]. در بیش از ۲۹ مطالعه انجام شده رتینوئیدهای موضعی به‌عنوان مونوترایی و خط اول درمان آکنه و لگاریس خفیف تا شدید مطرح شده‌اند و مشاهده گردیده است که این ترکیبات اثرات قابل توجهی در کاهش تعداد ضایعات التهابی و غیرالتهابی بعد از ۱۲ هفته درمان دارند [۲۸]. ترتینوین، آل ترنس رتینوئیک اسید است و آداپالن ترکیب مصنوعی پلی‌آروماتیک رتینوئیدهاست و هر دو به‌عنوان عوامل منفرد درمان آکنه خفیف تا متوسط مطرح هستند. در مطالعات متعدد انجام شده، ترتینوین به‌عنوان نسل اول رتینوئیدهای موضعی و آداپالن نسل سوم صنایع آنها در درمان آکنه تاییدیه از جانب

تعداد کل ضایعات ارزیابی شد که هر دو دارو اثرات خوبی در درمان داشتند و تفاوت اثر درمانی بین دارو مشاهده نشد. ژل آداپالن بهتر از ژل ترتینوئین توسط بیماران تحمل شد و تحریک پوستی با آداپالن کمتر بود که نتایج این مطالعه در اثر درمانی مطابق با مطالعه ما بوده، ولی تحمل پذیری آداپالن متفاوت از نتایج ما بود [۳۵]. همچنین، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط Ahmed و همکاران انجام شد، ۸۰ بیمار مبتلا به آکنه و لگاریس در دو گروه ۴۰ نفری با ژل ایزوترتینوئین ۰/۰۵ درصد و ژل آداپالن ۰/۱ درصد به مدت ۶ هفته درمان شدند. اثر درمان روی تعداد کل ضایعات پس از ۶ هفته ارزیابی شد که هر دو دارو اثر بخشی یکسانی در درمان داشتند، ولی به طور قابل توجهی تحریک پوستی در گروه آداپالن بسیار کمتر از گروه ایزوترتینوئین بود و بهتر توسط بیماران تحمل می‌شد [۳۶]. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم بودن حجم نمونه و عدم بررسی خصوصیات بیومتریک پوست اشاره کرد که به علت عدم دسترسی به تکنولوژی مورد نیاز بوده است.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت استفاده از ژل‌های ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و آداپالن ۰/۱ درصد به مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط منجر به کاهش معنی‌دار شدت آکنه و بهبود قابل توجه ضایعات گردیده و پاسخ به درمان در ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد بیشتر از ژل آداپالن ۰/۱ درصد است. در کل با توجه به قیمت مناسب و در دسترس بودن داروهای مذکور و اثربخشی آنها، رضایت‌مندی بیماران مبتلا به آکنه خفیف تا متوسط را می‌توان با تجویز این داروها تامین نمود. تحمل‌پذیری نسبت به هر دو دارو در مطالعه ما یکسان بود. پرهیز از آفتاب و دمای بالا و از طرف دیگر کاربرد مرطوب کننده‌ها می‌تواند در افزایش تحمل‌پذیری پوست نسبت به رتینوئیدهای موضعی موثر باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان که بررسی و تایید مسایل اخلاقی این مطالعه را برعهده داشتند و همچنین از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان تشکر و قدردانی نمایند.

دیده می‌شد. ادامه بررسی درجه GAGS در بیماران مورد مطالعه ۱۲ هفته بعد از شروع مطالعه نشان داد که میانگین گروه درمانی A بالاتر است ($P < 0/001$). اثر درمانی ترتینوئین و آداپالن در بسیاری از مطالعات مورد بررسی و تایید قرار گرفته است. این دو دارو اشکال دارویی رایج در بازار دارویی ایران از دو رتینوئید موضعی مذکور می‌باشند. در مطالعه حاضر بهبود قابل توجهی در بیماران استفاده کننده از هر دو شکل دارو دیده شد، ولی اثربخشی در بیماران استفاده کننده از ترتینوئین نسبت به گروه آداپالن بیشتر بود. همچنین، در این مطالعه تحمل‌پذیری بیماران در هفته‌های چهارم و دوازدهم نسبت به هر دو دارو بررسی گردید و تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ توسط Tirado و همکاران در مکزیک انجام شد، اثر بخشی و ایمنی ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و ژل آداپالن ۰/۱ درصد و ۰/۳ درصد روی ۱۷۱ بیمار و به مدت ۹۰ روز مورد بررسی قرار گرفت؛ ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و آداپالن ۰/۳ درصد موثرتر از آداپالن ۰/۱ درصد در تعداد ضایعات التهابی و غیرالتهابی بودند. تحریک پوستی، خشکی پوست، پوسته‌ریزی، خارش و سوزش در هر سه گروه دیده شد و نتایج آن با مطالعه ما هم‌خوانی داشت [۳۲]. در یک مطالعه دیگر اثر درمانی ژل ترتینوئین ۰/۰۵ درصد با ژل آداپالن ۰/۱ درصد مقایسه شد که اثربخشی هر دو اثبات گردید. با اینکه اثر درمانی ترتینوئین ۰/۰۵ درصد بسیار بیشتر از آداپالن ۰/۱ درصد بود، تحریک پوستی بیشتری نیز داشت. از نظر اثربخشی مطالعه فوق با مطالعه ما هم‌خوانی داشته، ولی تحمل‌پذیری در آن مطالعه در گروه ترتینوئین بیشتر بود که مطابق با مطالعه ما نبود [۳۳]. در مطالعه‌ای دیگر ۵۷۷ بیمار با آداپالن ۰/۱ درصد و ترتینوئین ۰/۲۵ درصد تحت درمان قرار گرفتند. جمعیت مورد مطالعه ۵۲ درصد زن و ۴۸ درصد مرد و در محدوده سنی ۲۰-۱۸ سال بودند و پاسخ به درمان با آداپالن ۳۴ درصد و با ترتینوئین ۲۸ درصد بود ($P \leq 0/001$) و پاسخ به درمان آکنه التهابی با آداپالن ۱۷ درصد و ترتینوئین ۲۱ درصد بود؛ نتایج پیشنهاد کننده این بود که رتینوئیدهای موضعی به‌طور موثری در درمان آکنه‌های التهابی موثر و اثربخش است که مطابق با نتایج مطالعه ما می‌باشد [۳۴]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ توسط Loannides و همکاران انجام شد، ۸۰ بیمار در ۲ گروه ترتینوئین ۰/۰۵ درصد و آداپالن ۰/۱ درصد روزانه یک‌بار به مدت ۱۲ هفته درمان شدند و اثر درمان روی ضایعات التهابی و غیرالتهابی و

References:

- [1] Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006; 60(1): 64-72.
- [2] Rad F, Yaghmaee R, Ghaderi EB. Comparison of the Therapeutic Efficacy of Azithromycin vs Tetracycline in Acne Vulgaris. *Armaghane Danesh* 2009; 14(2): 1-8. [in Persian]
- [3] Stern RS. Acne therapy. medication use and sources of care in office-based practice. *Arch Dermatol* 1996; 132(7): 776-80.
- [4] Silverberg NB, Weinberg JM. Rosacea and adult acne: a worldwide epidemic. *Cutis* 2001; 68(2): 85.
- [5] Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatological Sci* 2008; 50(1): 41-52.
- [6] Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: A cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatrics Child Health* 2006; 42(12): 793-6.
- [7] Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Graham GF, Dailey M, et al. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol* 2004; 151(1): 183-9.
- [8] Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(1): 107-15.
- [9] Gawkrödger D, Ardern-Jones MR. *Dermatology: an illustrated colour text*: Elsevier Health Sciences; 2012.
- [10] Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012; 379(9813): 361-72.
- [11] Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne—an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 Suppl 1: S15-23.
- [12] Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, Kempers S, Manna V, Hwa J, et al. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(6): 639-46.
- [13] Jacyk WK, Mpofu P. Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis* 2001; 68(4 Suppl): 48-54.
- [14] Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J European Academy Dermatol Venereol* 2007; 21(3): 320-5.
- [15] Shapiro S, Heremans A, Mays DA, Martin AL, Hernandez-Medina M, Lanes S. Use of topical tretinoin and the development of noncutaneous adverse events: Evidence from a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(6): 1194-201.
- [16] Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006; 142(5): 597-602.
- [17] Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12(4): 350-4.
- [18] Percy S. Safety and efficacy of adapalene gel 0.1% in acne vulgaris: Results of a post-marketing surveillance study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69(4): 277.
- [19] Kellum RE, Strangfeld K. Acne vulgaris. Studies in pathogenesis: Fatty acids of human surface triglycerides from patients with and without acne. *J Invest Dermatol* 1972; 58(5): 315-8.
- [20] Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 201-2.
- [21] Logan AC. Dietary fat, fiber, and acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(6): 1092-3.
- [22] Zhu X, Tu P, Zhen J, Duan Y. Adapalene gel 0.1%: effective and well tolerated in the topical treatment of acne vulgaris in Chinese patients. *Cutis* 2001; 68(4 Suppl): 55-9.
- [23] Allen BS, Smith JG Jr. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118(1): 23-5.
- [24] Magin PJ, Adams J, Heading GS, Pond DC, Smith W. Complementary and alternative medicine therapies in acne, psoriasis, and atopic eczema: results of a qualitative study of patients' experiences and perceptions. *J Altern Complement Med* 2006; 12(5): 451-7.
- [25] Weiss JS, Thiboutot DM, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy study of adapalene 0.3% gel. *J Drugs Dermatol* 2008; 7(6 Suppl): s24-8.
- [26] Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002; 138(12): 1584-90.
- [27] Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol* 2010; 9(1): 59-63.
- [28] Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(5): 791-9.

- [29] Phillips TJ. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75(2 Suppl): 14-22.
- [30] Jain GK, Ahmed FJ. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: In vitro and in vivo studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73(5): 326.
- [31] Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton AM, Perez M, Dakovic R, et al. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. *Eur J Dermatol* 2014; 24(2): 201-9.
- [32] Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmetic Dermatol* 2013; 12(2): 103-7.
- [33] Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(4): 200-7.
- [34] Leyden JJ, Shalita A, Thiboutot D, Washenik K, Webster G. Topical retinoids in inflammatory acne: a retrospective, investigator-blinded, vehicle-controlled, photographic assessment. *Clin Ther* 2005; 27(2): 216-24.
- [35] Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(3): 523-7.
- [36] Ahmed I, Sarwar M. Topical adapalene cream 0.1% v/s isotretinoin 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *J Pakistan Association Dermatol* 2016; 19(1): 23-5.