

%

%

دکتر فرزانه دلگشایی^۱، دکتر فرزانه مالکی^۲، دکتر محمد رضانی^۳، دکتر جمشید یوسفی^۴

^۱ نویسنده مسئول: استادیار بخش پوست دانشگاه آزاد اسلامی مشهد E-mail: f_delgoshai@yahoo.com

^۲ استاد یار بخش پوست دانشگاه آزاد اسلامی مشهد ^۳ استاد فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۴ استادیار بخش کودکان دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

چکیده

مقدمه: ایجاد گونه های مقاوم پروپیونه باکتریوم آکنه از مشکلات فزاینده درمان آکنه است. آزالئیک اسید به دلیل عدم ایجاد مقاومت باکتریایی، درمان جایگزین مناسبی در درمان موضعی آکنه می باشد. هدف این مطالعه بررسی پاسخ به درمان و عوارض جانبی آزالئیک اسید و مقایسه آن با کلیندامایسین موضعی در درمان آکنه می باشد.

روش کار: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آکنه خفیف انجام شد. بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان موضعی با کرم آزالئیک اسید ۲۰٪ و گروه دوم تحت درمان باژل کلیندامایسین ۱٪، روزی ۲ بار به مدت ۸ هفته قرار گرفتند.

یافته ها: هر دو دارو کاهش معنی داری در ضایعات التهابی و همچنین ضایعات غیر التهابی (در گروه دوم $P=0/033$) ایجاد کردند. در مقایسه میانگین کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی در دو گروه، تفاوت قابل ملاحظه ای وجود نداشت. (در بررسی میانگین کاهش، پاپول و پوستول $P=0/864$ و در بررسی میانگین کاهش کومدون ها $P=0/239$) بوده است. بنابراین دو دارو اثری معادل هم داشتند. در مقایسه عوارض ایجاد شده، میزان بروز اریتم به دنبال مصرف آزالئیک اسید به طور معنی داری بالاتر بوده ($P=0/031$) و خشکی پوست در پی مصرف کلیندامایسین به طور معنی داری بیشتر دیده شد.

نتیجه گیری: کرم آزالئیک اسید ۲۰٪ به اندازه ژل کلیندامایسین ۱٪ در درمان آکنه خفیف مؤثر می باشد.

کلمات کلیدی: آکنه، آزالئیک اسید، کلیندامایسین موضعی

دریافت: ۸۵/۲/۳۱ پذیرش: ۸۵/۷/۲۱

مقدمه

آکنه ولگاریس بیماری شایعی است و حدود ۸۰٪ افراد، درجاتی از آن را در سنین نوجوانی تجربه می کنند. عواملی شامل افزایش فعالیت غدد سباسه، انسداد مجرای پیلوسباسه، مدیاتورهای التهابی و کلونیزاسیون باکتری در ایجاد آن دخیل هستند. در بین عوامل باکتریال پروپیونه باکتریوم آکنه که یک باکتری غیر هوازی می باشد باکتری غالب است [۱].

آنتی بیوتیک ها از جمله درمانهای موضعی و سیستمیک می باشند که به وفور در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس استفاده می شوند، لذا ایجاد گونه های

مقاوم پروپیونه باکتریوم از مشکلاتی است که در درمان آکنه بوجود آمده است [۳،۲].

با توجه به افزایش فزاینده این مقاومت باکتریال یکی از روش های مقابله با آن، استفاده از درمان های غیر آنتی بیوتیکی همانند آزالئیک اسید و رتینوئید های موضعی می باشد [۵،۴].

آزالئیک اسید یک دی کربوکسیلیک اسید طبیعی است که تاریخچه طولانی و پیچیده ای در درمان بیماری های پوستی دارد [۶]. و در درمان های مختلفی منجمله آکنه ولگاریس و روزه آسه التهابی استفاده شده است [۷].

دوم تحت درمان با ژل کلیندامایسین ۱٪ روزی دوبار به مدت چهار هفته قرار گرفتند.

این مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد به طوری که ظرف حاوی کرم آزالتیک اسید و ژل کلیندامایسین مشابه بودند تا بیماران از نوع درمان آگاهی نداشته باشند و همچنین پزشک معاینه کننده بیماران که ضایعات پوستی را شمارش می کرد نیز از نوع درمان دریافت شده توسط بیماران اطلاعی نداشت. در هر گروه تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی شامل کومدون، پاپول و پوستول، در شروع درمان (ویزیت اول) دو هفته پس از شروع درمان (ویزیت دوم) و چهار هفته پس از شروع درمان (ویزیت سوم) توسط یک متخصص پوست واحد که از نوع درمان اطلاعی نداشت شمارش و ثبت شدند. همچنین عوارض ایجاد شده توسط دارو شامل اریتم، پوسته ریزی، خشکی پوست و سوزش یا خارش بررسی شدند و طبق جدول زیر تقسیم بندی شد.

جدول	عوارض	شدت
	ندارد	۰
	خفیف	۱
	متوسط	۲
	شدید	۳

درجه بندی شدت اریتم براساس مشاهده رنگ اریتم توسط پزشک معاینه کننده و شدت پوسته ریزی بر اساس ضخامت پوسته ها بوده است. خشکی پوست بر اساس توصیف بیمار بوده است. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای کمی از آزمون t مستقل و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کا و فیشر و برای نشان دادن اختلاف مراحل درمان از روش ANOVA استفاده شده است. (Repeated measurement ANOVA). P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار (Significant) تلقی شد.

آزالتیک اسید یک مهار کننده رقابتی میتوکندریال اکسیدوردوکتاز و α -5 ردوکتاز است. تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون را مهار می کند. همچنین دارای فعالیت باکتریواستاتیک روی باکتری های هوازی و بی هوازی مثل پروپیونه باکتریوم آکنه می باشد [۹،۸].

اثر آنتی میکروبیال آن باعث کاهش رشد باکتری در فولیکول مو می گردد و از طریق بهبود تمایز کراتینوسیت ها ایجاد کومدون را در دهانه فولیکول کم می کند. بنابراین آزالتیک اسید از طریق اثر بر هر چهار فاکتور اصلی ایجاد کننده آکنه، در درمان آن موثر می باشد [۱۰].

در مطالعات متعددی منجمله مطالعه Gollnick [۱۱] و Gibson [۱۲] اثر آزالتیک اسید با انواع دیگر درمان های موضعی آکنه مقایسه شده است. مطالعه ما با هدف بررسی پاسخ به درمان و عوارض جانبی آزالتیک اسید و مقایسه آن با کلیندامایسین موضعی که یک درمان آنتی بیوتیکی رایج آکنه می باشد انجام گردید.

روش اجرا

این تحقیق یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی Randomized clinical trials بوده که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به آکنه خفیف که به درمانگاه های پوست بیمارستان آریا و ۲۲ بهمن مشهد مراجعه نموده بودند در طی دو سال از سال ۱۳۸۴ - ۱۳۸۳ انجام شد. بیماران با آکنه شدید و متوسط، بیمارانی که اندیکاسیون درمان سیستمیک داشتند، بیماران حامله و شیرده و افراد زیر ۱۲ سال از مطالعه خارج شدند. بیماران به ۲ گروه که از نظر سن، جنس و مدت زمان بروز آکنه و تعداد ضایعات در شرایط یکسان قرار داشتند با استفاده از جدول اعداد تصادفی تقسیم شدند. هیچ کدام از بیماران از چهار هفته قبل، درمانی دریافت نکرده بودند. گروه اول تحت درمان موضعی با آزالتیک اسید ۲۰٪ در فرمولاسیون کرم روزی دو بار و گروه

یافته ها

در بیماران گروه اول (تحت درمان با آزالتیک اسید) میانگین سنی بیماران ۲۲/۶ با انحراف معیار ۵/۶ سال بود. ۳۴ نفر زن (۶۸٪) و ۱۶ نفر مرد (۳۲٪) بودند. میانگین مدت زمان بیماری ۱/۴ ± ۵ سال بوده است. در بیماران گروه دوم (تحت درمان با کلیندامایسین) میانگین سنی بیماران ۲۳/۲ با انحراف معیار ۴/۵ سال بود.

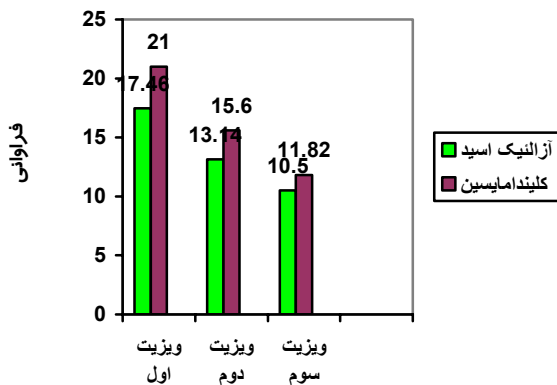
۳۵ نفر زن (۷۰٪) و ۱۵ نفر مرد (۳۰٪) بودند. میانگین مدت زمان بیماری ۴/۵ ± ۲/۰ سال بود. در مقایسه توزیع جنسی دو گروه با استفاده از آزمون مجذور کای (Chi-Square) $p=۰/۸۲$ و در مقایسه میانگین سنی و مدت زمان بیماری در دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل به ترتیب $p=۰/۵۵$ و $p=۰/۱۳$ بدست آمد، بنابراین با توجه به نتایج آماری، اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد و دو گروه مشابه تلقی شدند. فراوان ترین عوامل تشدید کننده بیماری به ترتیب رژیم غذایی (۷۴٪) استرس (۶۰٪) و آفتاب (۳۸٪) بود.

در بررسی اثرات دو دارو بر روی ضایعات التهابی، در گروه اول (تحت درمان با آزالتیک اسید) میانگین تعداد پاپول و پوستول در بدو مراجعه بیماران $۷ ± ۱۷/۶۴$ عدد بود که در ویزیت دوم (دو هفته پس از درمان) به $۶/۸ ± ۱۳/۱۴$ و در ویزیت سوم (چهار هفته پس از درمان) به $۷ ± ۱۰/۵$ رسید.

در مقایسه این میانگین ها با آزمون ANOVA توجه به $P=۰/۰۰۰$ مشاهده می شود که سیر نزولی تعداد ضایعات التهابی در طی درمان با آزالتیک اسید، از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است.

در مقایسه ویزیت های سه گانه توسط Turkey Post Hoc test مشاهده گردید که کاهش ضایعات التهابی در ویزیت های دوم و سوم نسبت به ویزیت اول معنی دار می باشد (به ترتیب $P=۰/۰۰۵$ و $P=۰/۰۰۰$) اما کاهش تعداد ضایعات التهابی در ویزیت سوم نسبت به ویزیت دوم از نظر آماری معنی دار نبوده است ($P=۰/۱۴۶$).

در گروه دوم (تحت درمان با کلیندامایسین موضعی) میانگین تعداد پاپول و پوستول در بدو مراجعه $۲۱ ± ۷$ بود که در ویزیت دوم به $۱۵/۶ ± ۶$ و در ویزیت سوم به $۱۱/۸۲ ± ۵$ رسید. در مقایسه این میانگین ها با آزمون ANOVA توجه به $P=۰/۰۰۰$ مشاهده می شود که سیر نزولی ضایعات التهابی، از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است.

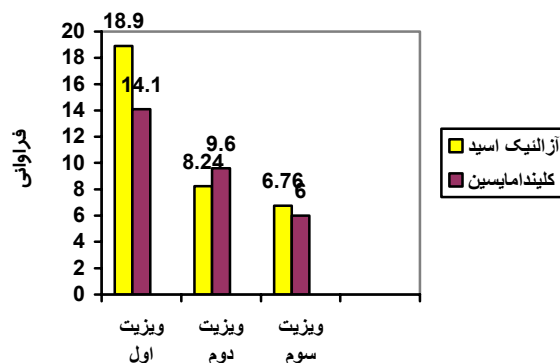


در مقایسه ویزیت های سه گانه، مشاهده گردید که کاهش ضایعات التهابی در ویزیت های اول و دوم و سوم نسبت به هم معنی دار می باشند. (درمقایسه ویزیت اول و دوم $P=۰/۰۰۰$ ، ویزیت دوم و سوم $P=۰/۰۰۵$ ، ویزیت اول و سوم $P=۰/۰۰۰$).

در بررسی ضایعات غیر التهابی، در گروه اول (درمان با آزالتیک اسید) میانگین تعداد کومدون ها در بدو مراجعه بیماران ۱۸/۹ عدد بود که در ویزیت دوم به $۸/۲۴ ± ۸$ و در ویزیت سوم به $۶/۷۶ ± ۷$ رسید. در مقایسه این میانگین ها با توجه به $P=۰/۰۰۰$ مشاهده می شود که سیر نزولی تعداد کومدون ها از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است. در مقایسه ویزیت های سه گانه، مشاهده گردید که کاهش ضایعات غیر التهابی در ویزیت های دوم و سوم نسبت به ویزیت اول معنی دار می باشد. (به ترتیب $P=۰/۰۰۱$ و $P=۰/۰۰۰$) اما کاهش تعداد ضایعات، در ویزیت سوم نسبت به ویزیت دوم معنی دار نبوده است ($P=۰/۴۸۴$).

در گروه دوم (درمان با کلیندامایسین) تعداد کومدون ها در بدو مراجعه بیماران 11 ± 14 عدد بود که در ویزیت دوم به $9/6$ و در ویزیت سوم به 6 رسید. در مقایسه میانگین ها، با توجه به $P=0/000$ مشاهده می شود که سیر نزولی تعداد ضایعات غیر التهابی از نظر آماری نیز معنی دار بوده است. در مقایسه ویزیت های سه گانه، کاهش کومدون ها در ویزیت دوم و سوم نسبت به اول معنی دار می باشد (به ترتیب $P=0/033$ و $P=0/000$) اما کاهش تعداد ضایعات، در ویزیت سوم نسبت به دوم معنی دار نبوده است ($P=0/109$)

در پایان جهت مقایسه اثر درمانی دو دارو در بیماران مبتلا به آکنه، میانگین کاهش تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی با استفاده از student t test در پایان درمان مقایسه گردید. در بررسی مقایسه ای میانگین کاهش تعداد ضایعات التهابی بین دو گروه $P=0/864$ بدست آمد. همچنین در مقایسه میانگین کاهش تعداد ضایعات غیر التهابی در دو گروه نیز $P=0/239$ به دست آمد (نمودار شماره ۲)



نمودار ۲. میانگین تعداد کومدون در ویزیت های سه گانه پس از استفاده از داورهای آزالئیک اسید و کلیندامایسین

بنابراین میزان کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی آکنه، در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر آماری نداشته و دو دارو اثری معادل هم داشته اند.

در بررسی عوارض ایجاد شده، تمامی عوارض خفیف بودند و در هیچ کدام از بیماران، به دلیل عوارض جانبی مجبور به قطع درمان نشدیم. در گروه اول (تحت درمان با آزالئیک اسید) در هفته دوم پس از شروع درمان سوزش در 38 بیمار (76%)، اریتم در 36

نفر (72%)، پوسته ریزی در 19 نفر (38%) و خشکی پوست در 18 بیمار (36%) مشاهده شد. در چهار هفته بعد از شروع درمان اریتم در 37 بیمار (74%)، سوزش در 28 نفر (56%)، پوسته ریزی در 26 نفر (52%) و خشکی پوست در 17 بیمار (34%) دیده شد. در گروه اول (تحت درمان با آزالئیک اسید) سوزش و اریتم شایع ترین عوارض بودند. در مقایسه تغییرات فراوانی انواع عوارض در ویزیت های دوم و سوم توسط آزمون Chi-square، اریتم در طی درمان تغییر چندانی نداشت ($P=0/840$) اما سوزش و خارش در طی چهار هفته درمان با کاهش و بهبود معنی داری روبرو شد ($P=0/021$). در گروه دوم (تحت درمان با کلیندامایسین) در هفته دوم پس از شروع درمان خشکی پوست در 48 بیمار (96%) سوزش در 31 نفر (62%)، پوسته ریزی و اریتم هر کدام در 18 بیمار (36%) مشاهده شد. در هفته چهارم پس از شروع درمان خشکی پوست در 47 بیمار (94%)، سوزش در 29 نفر (58%)، پوسته ریزی در 26 نفر (52%) و اریتم در 18 بیمار (36%) دیده شد. سوزش و خشکی پوست شایع ترین عوارض بودند. در مقایسه تغییرات فراوانی عوارض در ویزیت های دوم و سوم توسط آزمون Chi-square، فراوانی هیچ یک از عوارض در طی درمان تغییر چندانی نداشتند ($P=0/05$)

در مقایسه عوارض ایجاد شده بین گروه اول و دوم، میزان پوسته ریزی ($P=0/864$) و سوزش یا خارش ($P=0/239$) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. اما در مقایسه دو گروه در بیماران تحت درمان با آزالئیک اسید میزان بروز اریتم به طور معنی داری بالا ($P=0/031$) و در افراد تحت درمان با کلیندامایسین میزان بروز خشکی پوست به طور معنی داری بیشتر بود ($P=0/000$)

بحث

در مطالعات متعددی اثر آزالئیک اسید با انواع دیگر درمان های موضعی آکنه مقایسه شده است. در یک مطالعه، Gollnick و همکارانش، آزالئیک اسید 15% با

خوراکی و تحمل دارو توسط بیماران نیز بهتر بوده است. همچنین درمان نگه دارنده با آزالئیک اسید در طولانی کردن فواصل عاری از عود، به اندازه ایزوتزینوئین خوراکی مؤثر بوده است. بنابراین در بیمارانی که اندیکاسیون ایزوتزینوئین ندارند یا قادر به تحمل آن نیستند، به ویژه در زنان سنین باروری درمان توأم یک جایگزین با ارزش می باشد [۱۶].

در مطالعه ما نیز، کرم آزالئیک اسید ۲۰٪ با ژل کلیندامایسین ۱٪ به مدت چهار هفته مقایسه شد. در بررسی هایی که در هفته دوم و چهارم پس از شروع درمان انجام شد مشاهده گردید آزالئیک اسید در کاهش ضایعات التهابی و ضایعات غیر التهابی خصوصاً در طی دو هفته اول شروع درمان مؤثر می باشد.

همچنین در بررسی درمان با ژل کلیندامایسین نیز در هفته های دوم و چهارم مشاهده شد که کلیندامایسین در کاهش ضایعات غیر التهابی خصوصاً در طی دو هفته اول درمان مؤثر تر می باشد اما در کاهش ضایعات التهابی بر خلاف آزالئیک اسید، در تمام دوره درمان اثر قابل توجهی داشته است. در بررسی مقایسه ای بین دو دارو کرم آزالئیک اسید و ژل کلیندامایسین، مشاهده شد که میزان کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی آکنه تفاوت قابل ملاحظه ای نداشته و دو دارو اثری معادل هم دارند که این یافته با سایر مطالعات مشابه مطابقت دارد. در مقایسه عوارض جانبی ایجاد شده در اثر مصرف دو دارو، خشکی پوست در بیماران تحت درمان با آزالئیک اسید کمتر از کلیندامایسین ولی میزان بروز اریتم بیشتر از کلیندامایسین بوده است. در مطالعات مشابه نیز خشکی پوست شایعترین عارضه مصرف کلیندامایسین بوده است.

شایعترین عارضه ایجاد شده توسط آزالئیک اسید در بیماران مورد مطالعه ما سوزش و اریتم بودند درحالی که در مطالعات دیگر شایعترین عارضه گزارش شده به دنبال درمان با آزالئیک اسید سوزش بوده است [۱۳].

فرمولاسیون هیدروژل را با بنزوویل پراکساید ۵٪ و کلیندامایسین ۱٪، به مدت ۴ ماه مقایسه کردند. مشاهده شد که آزالئیک اسید به اندازه دو درمان دیگر، در کاهش پاپول و پوستول (به میزان ۷۰٪) مؤثر و عارضه جانبی آن (سوزش و تحریک موضعی) به طور مشخصی کمتر از بنزوویل پراکساید و بیشتر از کلیندامایسین بود که علیرغم این عارضه جانبی، درمان با آزالئیک اسید توسط اکثر بیماران، به خوبی تحمل شده بود [۱۱]. در مطالعه Gibson، آزالئیک اسید ۲۰٪ با بنزوویل پراکساید ۵٪ و تره تینوئین ۰/۰۵٪ مقایسه شد. اثر درمانی آن قابل مقایسه با این داروها بوده در حالی که تحریک موضعی آن کمتر از تره تینوئین و بنزوویل پراکساید بوده است [۱۲].

در مطالعه Spellman، استفاده از آزالئیک اسید توأم با گلیکولیک اسید در درمان ضایعات غیر التهابی آکنه با تره تینوئین مقایسه شد. مشاهده شد که پس از ۱۲ هفته درمان، کاهش قابل توجهی در ضایعات غیر التهابی آکنه ایجاد شده، ضمن اینکه خشکی پوست و اریتم و پوسته ریزی کمتر از تره تینوئین و پذیرش دارو توسط بیماران بهتر بوده است [۱۳]. در مطالعات انجام شده، عوارض جانبی سیستمیک در مصرف آزالئیک اسید موضعی مشاهده نشده است. شایعترین عارضه مصرف آن سوزش موضعی بوده است. در درمان آکنه در طی حاملگی و شیردهی مصرف آن بی ضرر می باشد [۱۴].

در مطالعه Webster مشاهده شد که استفاده توأم آزالئیک اسید با سایر داروهای موضعی، اثربخشی آن را تشدید می کند [۱۵].

همچنین آزالئیک اسید همراه با ماینوسیکلین خوراکی در فرم های شدید آکنه مانند آکنه ندولر و آکنه کونگلوباتا استفاده شده و نتایج خوبی دیده شده است. در مطالعه Golnick و همکارانش آزالئیک اسید ۲۰٪ توأم با ماینوسیکلین خوراکی به مدت ۶ ماه با ایزوتزینوئین خوراکی مقایسه شده و مشاهده شد که درمان توأم ۹۰٪ نتایج عالی داشته، ضمن اینکه عوارض جانبی موضعی و سیستمیک کمتر از ایزوتزینوئین

پیشنهادات

در مجموع با توجه به اثرات مفید آزالئیک اسید در کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی آکنه و عوارض اندک آن و تحمل و پذیرش بهتر از سوی بیماران به دلیل عدم اثر کم کننده سیبوم و در نتیجه خشکی پوست پیشنهاد می شود در درمان بیماران مبتلا به آکنه خفیف از آزالئیک اسید موضعی استفاده شود.

در مطالعات مشابه نیز سوزش و تحریک موضعی ناشی از آزالئیک اسید به طور مشخصی بیشتر از کلیندامایسین بوده است.

نتیجه گیری

کرم آزالئیک اسید ۲۰٪ به اندازه ۱٪ کلیندامایسین ۱٪ در درمان آکنه خفیف مؤثر می باشد.

References

- 1- Habif TP. Clinical dermatology. 4th ed. Edinburg: Mosby. 2004: 162-171
- 2- Diane M, Thiboutot J, Straus S. Disease of the sebaceous glands. In: Irvin M, Freedberg A, Elsen Z, Klaus W, Fitzpatrick dermatology in general medicine, 6th ed: New York, McGraw-Hill, 2003 (vol:1): 672-684
- 3- Eady EA. Bacterial resistance in acne. Proceedings of the 4th International Dermatology Symposium 1997 April 11-13, Berlin, Germany. *Dermatology*, 1998, 196 (1): 59-66.
- 4- Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorder of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S. Rook's textbook of dermatology, 7th ed: Malden, Neilcox, 2004 (vol:3) : 43.17- 43.58
- 5- Thevarajah S, Balkrishnan R, Camachoft, Feldman SR, Fleischer AB. Trends in Prescription of acne medication in the us, Shift from antibiotic to non-anti biotic treatment *J Dermatolog Treat*. 2005 16 (4): 224-8
- 6- Fleischer AB. The evolution of the azelaic acid. *Cutis*. 2006. Feb. 71(2 suppl) : 4-6
- 7- Del Rosso JQ. The use of topical azelaic acid for common skin disorder other than inflammatory rosacea. *Cutis*. 2006. Feb, 71(2 suppl): 22-4
- 8- Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid 20%. *Cutis*. 1996 Jan. 57, (1suppl): 20-35
- 9- Shemer A, Weiss G, Amichai B, Kaplan B, Trau H. Azelaic acid 20% Cream in the treatment of acne vulgaris. *J. Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002 Mar, 16 (2): 178-9
- 10- Mackrides PS, Shaughnessy AF. Azelaic acid therapy for acne. *Am Fam Physician*. 1997, April, 55 (5): 1586
- 11- Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. azelaic acid 15% gel in the treatment of acne Vulgaris. Combined results of two double-blind clinical Comparative studies. *J. Dtsch Dermatol Ges*. 2004 oct 2 (10): 841-7
- 12- Gibson JR. Azelaic acid 20% cream (AZELEX) and the medical management of acne Vulgaris. *Dermatol Nurs*. 1997 oct 9 (5): 339-44
- 13- Spellman MC, Pincus SH. Efficacy and safety of azelaic acid and glycolic acid combination therapy compared with tretinoin therapy for acne. *Clin ther*. 1998 Jul-Aug, 20 (4) : 711-21.
- 14- Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J. Dtsch. Dermatol Ges*. 2006, Apr, 4(4), 293-300
- 15- Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne Vulgaris. *J. Am Acad Dermatol* 2000, Aug, 43 (2pt3) : 847-50.
- 16- Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of Combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*, 2001, Nov-Dec, 11(6) : 538-44.