

%

%

### دکتر فرزانه دلگشاپی<sup>۱</sup>، دکتر فرزانه مالکی<sup>۲</sup>، دکتر محمد رمضانی<sup>۳</sup>، دکتر جمشید یوسفی<sup>۴</sup>

E-mail: f\_delgoshiae@yahoo.com

<sup>۱</sup> استادیار بخش پوست دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

<sup>۲</sup> استاد یار بخش پوست دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

<sup>۳</sup> استاد فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۴</sup> استادیار بخش کودکان دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

#### چکیده

**مقدمه:** ایجاد گونه های مقاوم پروپیونه باکتریوم آکنه از مشکلات فزاینده درمان آکنه است. آزالثیک اسید به دلیل عدم ایجاد مقاومت باکتریایی، درمان جایگزین مناسبی در درمان موضعی آکنه می باشد. هدف این مطالعه بررسی پاسخ به 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 آزالثیک اسید ۲۰٪ و گروه دوم تحت درمان باژل کلیندامایسین ۱٪، روزی ۲ بار به مدت ۴ 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 آزالثیک 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 آزالثیک اسید ۲۰٪ به اندازه ژل کلیندامایسین ۱٪ در درمان آکنه خفیف مؤثر می باشد.

**کلمات کلیدی:** آکنه، آزالثیک اسید، کلیندامایسین موضعی

دریافت: ۸۵/۲/۳۱ پذیرش: ۸۵/۷/۲۱

مقاوم پروپیونه باکتریوم از مشکلاتی است که در درمان

#### مقدمه

آکنه وجود آمده است [۱,۲].

آکنه و لگاریس بیماری شایعی است و حدود ۸۰٪

افراد، درجاتی از آن را در سینین 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 هوایی می باشد باکتری غالب است [۱].

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

آنکه و لگاریس بیماری شایعی است و حدود ۸۰٪

افراد، درجاتی از آن را در سینین 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 هوایی می باشد باکتری غالب است [۱].

آنکه و لگاریس از جمله درمانهای موضعی و

سیستمیک می باشند که به وفور در بیماران مبتلا به

آکنه و لگاریس استفاده می شوند، لذا ایجاد گونه های

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 آزالئیک 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.

جهد	عوارض	شدت
.	ناراد	.
۱	خفیف	
۲	متوسط	
۳	شدید	

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  $\alpha$  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.

آزالئیک اسید یک مهار کننده رقابتی میتوکندریال اکسیدوردوکتاز و ۵-α ردوكتاز است. تبدیل تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون را مهار می کند. همچنین دارای فعالیت باکتریواستاتیک روی باکتری های هوایی و بی هوایی مثل پرپیونه باکتریوم آکنه می باشد [۹.۸].

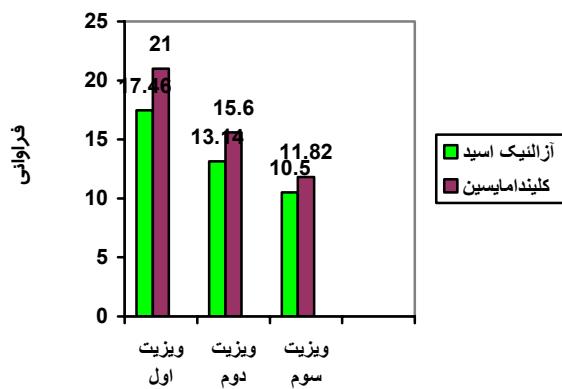
اثر آنتی میکروبیال آن باعث کاهش رشد باکتری در فولیکول مو می گردد و از طریق بهبود تمایز کراتینوسمیت ها ایجاد کومدون را در دهانه فولیکول کم می کند. بنابراین آزالئیک اسید از طریق اثر بر هر چهار فاکتور اصلی ایجاد کننده آکنه، در درمان آن موثر می باشد [۱۰].

Gollnick در مطالعات متعددی منجمله مطالعه Gibson [۱۱] و [۱۲] اثر آزالئیک اسید با انواع دیگر درمان های موضعی آکنه مقایسه شده است. مطالعه ما با هدف بررسی پاسخ به درمان و عوارض جانبی آزالئیک 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 آزالئیک اسید ۰/۲٪ در فرمولاسیون کرم روزی دو بار و گروه

در گروه دوم (تحت درمان با کلیندامایسین) موضعی) میانگین تعداد پاپول و پوستول در بدو مراجعه ۲۱±۷ بود که در ویزیت دوم به  $15/6\pm 6$  و در ویزیت سوم به  $11/8\pm 5$  رسید. در مقایسه این میانگین‌ها با آزمون ANOVA با توجه به  $P=0/000$  مشاهده می‌شود که سیر نزولی ضایعات التهابی، از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است.



در مقایسه ویزیت‌های سه گانه، مشاهده گردید که کاهش ضایعات التهابی در ویزیت‌های اول و دوم و سوم نسبت به هم معنی دار می‌باشد. (در مقایسه ویزیت اول و دوم  $P=0/000$ ، ویزیت دوم و سوم  $P=0/005$ ، ویزیت اول و سوم  $P=0/000$ ).

در بررسی ضایعات غیر التهابی، در گروه اول (درمان با آزالیتک اسید) میانگین تعداد کومدون‌ها در بدو مراجعه بیماران  $18/9$  عدد بود که در ویزیت دوم به  $17/6\pm 8$  و در ویزیت سوم به  $7/6\pm 7$  رسید. در مقایسه این میانگین‌ها با توجه به  $P=0/000$  مشاهده می‌شود که سیر نزولی تعداد کومدون‌ها از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است. در مقایسه ویزیت‌های سه گانه، مشاهده گردید که کاهش ضایعات غیر التهابی در ویزیت‌های دوم و سوم نسبت به ویزیت اول معنی دار می‌باشد. (به ترتیب  $P=0/001$  و  $P=0/000$ ) اما کاهش تعداد ضایعات، در ویزیت سوم نسبت به ویزیت دوم معنی دار نبوده است ( $P=0/484$ ).

## یافته‌ها

در بیماران گروه اول (تحت درمان با آزالیتک اسید) میانگین سنی بیماران  $22/6$  با انحراف معیار  $5/6$  سال بود.  $34/4$  نفر زن ( $68/0\%$ ) و  $16$  نفر مرد ( $32/0\%$ ) بودند. میانگین مدت زمان بیماری  $1/4$  سال بوده است. در بیماران گروه دوم (تحت درمان با کلیندامایسین) میانگین سنی بیماران  $23/2$  با انحراف معیار  $4/5$  سال بود.

$35$  نفر زن ( $70/0\%$ ) و  $15$  نفر مرد ( $30/0\%$ ) بودند. میانگین مدت زمان بیماری  $5/5\pm 2/0$  سال بود. در مقایسه توزیع جنسی دو گروه با استفاده از آزمون مجدور کای (Chi-Square) ( $Chi-Square$ ) ( $p=0/82$ ) و در مقایسه میانگین سنی و مدت زمان بیماری در دو گروه با استفاده از آزمون  $t$  مستقل به ترتیب  $p=0/055$  و  $p=0/13$  بdst 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 ( $74/0\%$ ) استرس ( $60/0\%$ ) و آفتاب ( $38/0\%$ ) بود.

در بررسی اثرات دو دارو بر روی ضایعات التهابی، در گروه اول (تحت درمان با آزالیتک اسید) میانگین تعداد پاپول و پوستول در بدو مراجعه بیماران  $7\pm 17/64$  عدد بود که در ویزیت دوم (دو هفته پس از درمان) به  $13/14\pm 6/8$  و در ویزیت سوم (چهار هفته پس از درمان) به  $10/5\pm 1/0$  رسید.

در مقایسه این میانگین‌ها با آزمون ANOVA با توجه به  $P=0/000$  مشاهده می‌شود که سیر نزولی تعداد ضایعات التهابی در طی درمان با آزالیتک اسید، از نظر آماری نیز قابل توجه و معنی دار بوده است. در مقایسه ویزیت‌های سه گانه توسط Turkey Post Hoc test مشاهده گردید که کاهش ضایعات التهابی در ویزیت‌های دوم و سوم نسبت به ویزیت اول ( $P=0/000$  و  $P=0/001$ ) اما کاهش تعداد ضایعات التهابی در ویزیت سوم نسبت به ویزیت دوم از نظر آماری معنی دار نبوده است ( $P=0/146$ ).

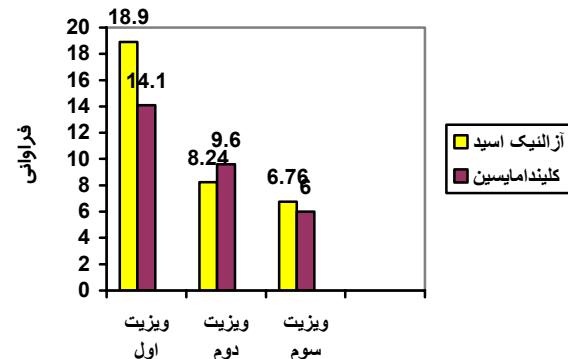
نفر (۷۲٪)، پوسته ریزی در ۱۹ نفر (۳۸٪) و خشکی پوست در ۱۸ بیمار (۳۶٪) مشاهده شد. در چهار هفته بعد از شروع درمان اریتم در ۳۷ بیمار (۷۴٪)، سوزش در ۲۸ نفر (۵۶٪)، پوسته ریزی در ۲۶ نفر (۵۲٪) و خشکی پوست در ۱۷ بیمار (۳۴٪) دیده شد. در گروه اول (تحت درمان با آزالئیک اسید) سوزش و اریتم شایع ترین عوارض بودند. در مقایسه تغییرات فراوانی 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 ۴۸ بیمار (۹۶٪) سوزش در ۳۱ نفر (۶۲٪)، پوسته ریزی و اریتم هر کدام در ۱۸ بیمار (۳۶٪) مشاهده شد. در هفته چهارم پس از شروع درمان خشکی پوست در ۴۷ بیمار (۹۴٪)، سوزش در ۲۹ نفر (۵۸٪)، پوسته ریزی در ۲۶ نفر (۵۲٪) و اریتم در ۱۸ بیمار (۳۶٪) 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 ( $P=0.005$ ) (P=۰.۰۰۰).

در مقایسه عوارض ایجاد شده بین گروه اول و دوم، میزان پوسته ریزی (۴۶٪) و سوزش یا خارش (۳۹٪) 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 (۳۱٪) و در افراد تحت درمان با کلیندامایسین میزان بروز خشکی پوست به طور معنی داری بیشتر بود (P=۰.۰۰۰).

## 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 ۱۵٪ با

در گروه دوم (درمان با کلیندامایسین) تعداد کومدون ها در بدو مراجعه بیماران  $14\pm11$  عدد بود که در ویزیت دوم به  $9/6$  و در ویزیت سوم به ۶ 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  $P=0.330$  و  $P=0.000$ ) اما کاهش تعداد ضایعات، در ویزیت سوم نسبت به دوم معنی دار نبوده است ( $P=0.109$ ). در پایان جیت 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 داروهای 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 ۳۸ بیمار (۷۶٪)، اریتم در ۳۶

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 ایزووتزینوئین خوراکی مؤثر بوده است. بنابراین در بیمارانی که اندیکاسیون ایزووتزینوئین ندارند یا قادر به تحمل آن نیستند، به ویژه در زنان سنین باروری درمان توأم یک جایگزین با ارزش می‌باشد [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 می‌باشد.

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 دوره درمان اثر قابل توجیه 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 ییشور 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 در حالی که در مطالعات دیگر شایعترین عارضه گزارش شده به دنبال درمان با آزالئیک اسید سوزش بوده است [۱۳].

فرمولاسیون هیدروژل را با بنزویل پراکساید ۵٪ و کلیندامایسین ۱٪، به مدت ۴ ماه مقایسه کردند. مشاهده شد که آزالئیک اسید به اندازه درمان دیگر، در کاهش پاپول و پوستول (به میزان ۷۰٪) مؤثر و عارضه جانبی آن (سوژش و تحریک موضعی) به طور مشخصی کمتر از بنزویل 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 بنزویل 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 بنزویل 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 می‌باشد [۱۴].

در مطالعه Webster مشاهده شد که استفاده توأم آزالئیک اسید با سایر داروهای موضعی، اثربخشی آن را تشدید می‌کند [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 ایزووتزینوئین خوراکی مقایسه شده و مشاهده شد که درمان توأم ۹۰٪ نتایج عالی داشته، ضمن اینکه عوارض جانبی موضعی و سیستمیک کمتر از ایزووتزینوئین

**پیشنهادات**

در مجموع با توجه به اثرات مغاید آزالئیک اسید در کاهش ضایعات التهابی و غیر التهابی آکنه و عوارض اندک آن و تحمل و پذیرش بینتر از سوی بیماران به دلیل عدم اثر کم کننده سبوم 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 ۰.۲٪ به اندازه ۷۲ کلیندامایسین ۱٪ در درمان آکنه خفیف مؤثر می باشد.

**References**

- 1- Habif TP. Clinical dermatology. 4<sup>th</sup> 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, 6<sup>nd</sup> ed: New York , Mecgraw-Hill, 2003 (vol:1): 672-684
- 3-Eady EA. Bacterial resistance in acne. Proceedings of the 4<sup>th</sup> 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, 7<sup>nd</sup> ed: Malden, Neilcox, 2004(vol:3) : 43.17- 43.58
- 5- Thevarajah S, Balkrishnan R, Camacho, 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 GrauPek 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) Worrel 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, Graup 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.