

แนวทางการดูแลรักษาโรค Acne

Clinical Practice Guideline Acne

รองศาสตราจารย์นายแพทย์นภดล	นพคุณ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงเพ็ญวดี	ทิมพัฒน์พงศ์
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวัลณศรี	สินธุภัค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเพ็ญพรรณ	วัฒนไกร
แพทย์หญิงรัตนี	อัครพันธ์
แพทย์หญิงนลินี	สุทธิไพศาล
ร้อยโทหญิงแพทย์หญิงรัชยาณี	กเนจร ณ อุษยา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์นิยม	ตันติคุณ
นายแพทย์รัฐภรณ์	อิงภากรณ์
นายแพทย์วิบูลย์	โรจนวานิช
แพทย์หญิงภาวิณี	ฤกษ์นิมิตร
นายแพทย์เจตน์	วิทิศสุวรรณกุล

ความนำ

แนวทางการดูแลรักษาสิวเป็นความเห็นร่วมกันของกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยสิวเพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย มีใช้กันโดยทั่วไปที่ต้องปฏิบัติตามที่เขียนไว้ทุกประการ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยแต่ละรายมีปัญหาที่แตกต่างกัน การวางแนวทางการรักษาเป็นการสร้างมาตรฐานและพัฒนาการดูแลรักษาสิวให้ถูกต้องตามหลักวิชาการและมีประสิทธิภาพเป็นที่ยอมรับของทั้งแพทย์และผู้ป่วย เพื่อให้ประชาชนที่มาพบแพทย์ได้รับความมั่นใจว่าจะได้รับการดูแลรักษาที่ดี

สิวเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ผิวหนัง สิวจะปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวจะมากขึ้น 3-5 ปี หลังจากเริ่มเป็นสิว และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี ร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวจะเป็นชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวกึ่งเสบบรุนแรง

นิยาม

สิว คือ การอักเสบของหน่วยรูขุมและต่อมไขมัน (pilosebaceous unit) โดยมากมักเป็นบริเวณหน้า คอ และลำตัวส่วนบน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีต่อมไขมันขนาดใหญ่อยู่หนาแน่น มักพบในวัยรุ่น แต่บางคนอาจเป็นๆหายๆจนอายุเลย 40 ปี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดสิว

การวินิจฉัย

อาการและอาการแสดง

1. ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของสิว บริเวณที่เป็นสิวบ่อย คือ หน้า รongลงมา คือ คอ หลัง และอก ส่วนบน แบ่งสิวได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

ก. ชนิดไม่อักเสบ คือ สิวที่เกิดจากการอุดตันของรูขุม เรียกว่า comedone (ductal hypercornification) มี 2 ชนิด

- closed comedone เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งสีขาวจะเห็นชัดขึ้นเมื่อดึงผิวหนังให้ตึงหรือ โดยการคลำ

- open comedone เป็นตุ่มกลมเล็กแข็งคล้าย closed comedone แต่ตรงยอดมีรูเปิดและมีก้อนสีดำอุดอยู่

ข. ชนิดอักเสบ ได้แก่

- papule ตุ่มสีแดงขนาดเล็ก

- pustule ได้แก่ superficial และ deep pustule

- nodule ก้อนสีแดงภายในมีหนองปนเลือด บางครั้งอาจเป็นหลายหัวติดกัน

- cyst ก้อนนูนแดง นิ่ม ภายในมีหนองปนเลือด

เมื่อสิวหายอาจจะเหลือร่องรอยได้หลายแบบ ได้แก่ รอยแดง, รอยดำ, หลุมแผลเป็น, แผลเป็นนูน

การจัดระดับความรุนแรงของสิว¹

- สิวล็กน้อย (mild acne) มีหัวสิวไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่ หรือมีสิวอักเสบ (papule และ pustule) ไม่เกิน 10 จุด

- สิวปานกลาง (moderate acne) มี papule และ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือ มี nodule น้อยกว่า 5 จุด

- สิวรุนแรง (severe) มี papule และ pustule มากมาย มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมาก หรือมี nodule อักเสบอยู่นานและกลับเป็นซ้ำหรือมีหนองไหล มี sinus tract

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องทำการตรวจยกเว้นในกรณีต่อไปนี้

1. สิวในผู้ที่มีการแสดงของ Hyperandrogenism เช่น ผู้หญิงอ้วนที่มีขนดก ประจำเดือนผิดปกติเป็นประจำ เสียงห้าว ศีรษะล้านแบบผู้ชาย ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางรีเวชและต่อมไร้ท่อด้วย
2. folliculitis จากสาเหตุอื่น ได้แก่ gram-negative folliculitis , pityrosporum folliculitis โดยทำ pus smear และย้อมพิเศษ

3. การวินิจฉัยแยกโรค

โรคผิวหนังคล้ายสิวที่พบบ่อย (acne-like conditions) ได้แก่

- Folliculitis เช่น pityrosporum folliculitis, gram negative folliculitis, eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease).
- Acne rosacea
- Acneiform drug eruption

การรักษา

การวางแผนการรักษา / แนวทางการรักษา

หลักในการรักษาสิว

1. ให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

- 1.1 อธิบายถึงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้น
- 1.2 การดำเนินโรคของสิว สิวจะเริ่มดีขึ้นในเวลาประมาณ 2-3 เดือนและจะดีขึ้นมากในเวลา 4-8 เดือน
- 1.3 วิธีปฏิบัติตัวระหว่างการรักษา เช่น การทำความสะอาดใบหน้า การหลีกเลี่ยงเครื่องสำอาง

2. การรักษามาตรฐาน (First line treatment) แบ่งตามความรุนแรงของสิว

2.1 สิวเล็กน้อย (mild acne)

ใช้เฉพาะยาทา² ได้แก่

- Benzoyl peroxide 2.5%-5%²⁻⁵ (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Topical retinoids 0.01%-0.1%^{2,6-8} (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Clindamycin 1% solution^{2,9-10} (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel^{2,11-12} (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)
- Salicylic acid^{2,13-15} (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

- Azelaic acid^{2, 16-17} (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)

- Sulfur, resorcinol¹⁸ (หลักฐานระดับ 2, คำแนะนำระดับ C)

หมายเหตุ ไม่ควรใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ทาอย่างเดียวน เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ร่วมกับ Benzoyl peroxide¹⁹⁻²⁸

2.2 สิวปานกลาง(moderate acne)

ใช้ยาทา (ดังกล่าวแล้วใน mild acne) ร่วมกับยารับประทานคือ ยาในกลุ่ม Tetracycline^{29,30} ในกรณีที่แพ้ยาในกลุ่ม Tetracycline ให้ใช้ Erythromycin (ขนาดและระยะเวลาของการใช้ยาดูในภาคผนวก)

2.3 สิวรุนแรง(severe acne)

ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง²⁹

ในกรณีการรักษาที่ไม่ตอบสนองด้วยวิธีมาตรฐานใน 2-3 เดือน หรือเป็นสิवरุนแรง (severe acne) ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง²⁹

3. การรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง (Second line treatment)

3.1 สิว (acne vulgaris) ที่ใช้ยาตามการรักษามาตรฐานติดต่อกัน 2-3 เดือนแล้วไม่ได้ผล ควรพิจารณาใช้ second line drugs²⁹ เช่น Co-trimoxazole(Sulfamethoxazole trimethoprim), dapsone, amoxicillin, isotretinoin, hormone ฯลฯ (ดูในภาคผนวก)

3.2 การรักษาเสริม(adjunctive therapy)

3.2.1 Comedone extraction

3.2.2 Intralesional steroid (ดูในภาคผนวก)

3.2.3 Laser therapy and Light therapy (ดูในภาคผนวก)

3.2.4 Cryotherapy

ตารางที่ 1 ยาสำหรับรักษาสิวเล็กน้อย (mild acne)

Drug	Level of evidence	Strength of recommendation
การรักษามาตรฐาน (First line treatment)		
สิวเล็กน้อย (mild acne) ใช้เฉพาะยาทา		
Benzoyl peroxide 2.5%-5%	1	A
Topical retinoids 0.01%-0.1%	1	A
Clindamycin 1% solution*	1	A
Erythromycin 2%-4% solution หรือ gel*	1	A
Salicylic acid	1	A
Azelaic acid	1	C
Sulfur, resorcinol	2	C

*ไม่ควรใช้ Clindamycin หรือ Erythromycin ทาอย่างเดียวน เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยา ควรใช้ร่วมกับ Benzoyl peroxide

ตารางที่ 2 ยารับประทานสำหรับรักษาสิวปานกลาง(moderate acne)

Drug	Level of evidence	Strength of recommendation
สิวปานกลาง(moderate acne)		
ใช้ยาทา (ดังกกล่าวแล้วใน mild acne) ร่วมกับยารับประทาน		
Tetracycline	1	A
Erythromycin	1	A
Doxycycline	1	A

ตารางที่ 3 ยารับประทานสำหรับรักษาสิवरุนแรง(severe acne)

Drug	Level of evidence	Strength of recommendation
สิवरุนแรง(severe acne)		
ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง		
Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)	1	A
Sulfonamide	2	B
Combined oral contraceptive pill	1	A

การพยากรณ์โรค

สิวจะปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวมักจะมากขึ้น 3-5 ปี หลังจากเริ่มเป็นสิว และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี ร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวมักจะเป็นชนิดไม่รุนแรง มีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวกึ่งเสบรุนแรง การรักษาสิวมักขึ้นกับความรุนแรงของสิวมารอยแผลเป็นที่เกิดขึ้น และผลกระทบต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยใช้เป็นเกณฑ์ตัดสินใจในการรักษา

การติดตามผล

1. นัดผู้ป่วยมาตรวจซ้ำครั้งแรกใน 1-4 สัปดาห์ เพื่อสอบถามถึงวิธีการใช้ยา และผลข้างเคียง
2. ต่อกไปอาจนัดผู้ป่วยทุก 1-3 เดือน เพื่อปรับขนาดยา
3. คู่มือหลังรักษาต่อเนื่องกันแล้วอย่างน้อย 4 ถึง 6 สัปดาห์ขึ้นไป ถ้าไม่ได้ผลหรือเลวลง จึงจะพิจารณาเปลี่ยนการรักษา^{29,30}
4. หลังจากสิวยุบหมดแล้ว อาจจะทำให้ผู้ป่วยใช้ยาทาต่อไปอีกระยะหนึ่ง เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ³¹

หมายเหตุ ในหญิงมีครรภ์หรือระยะให้นมบุตรควรให้ใช้เฉพาะยาทาเท่านั้นและควรหลีกเลี่ยงการใช้ retinoic acid²⁹

ภาคผนวก

ยาทารักษาสิว

1. Tretinoin (trans-retinoic acid, vitamin A acid) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ เป็นยาที่ละลาย comedone โดย^{32,33}

- เร่ง epidermal cell turnover ทำให้ comedone ที่เป็นอยู่แล้วหลวมและหลุดออก ทำให้ closed comedone เปลี่ยนเป็น open comedone และหลุดออกไปจาก follicle

- ลดการยึดติดกันของ horny cells ทำให้ horny cell หลุดลอกออกไปเร็วขึ้น ยาจึงสามารถป้องกันการเกิด comedone ใหม่ จึงสามารถใช้ในแง่ prophylactic treatment

- ลดอาการอักเสบของสิวและ granulomatous reaction ด้วย

ข้อบ่งชี้^{32,33}

- สิวชนิด comedone

- สิวทุกชนิด แต่ต้องใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ต่างกัน เช่น antibiotics

- สิวที่เกิดจากสารเคมี เช่น acne cosmetica, pomade acne, oil acne and chloracne

- ใช้เพื่อป้องกันการเกิดสิวอักเสบและการกลับเป็นใหม่หลังจากควบคุมสิวได้แล้ว

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ยาอยู่ในรูป cream gel และ lotion มีความเข้มข้นตั้งแต่ 0.01%, 0.025%, 0.05% และ 0.1%

วิธีใช้ ทาบางๆทั่วหน้าวันละ 1 ครั้งก่อนนอน แต่ต้องอธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าการทายาใน 1-2 สัปดาห์แรก อาจมีสิวเห่อมากขึ้นเล็กน้อย และยาอาจทำให้หน้าแดงและลอกบ้าง ซึ่งถือว่าปกติแต่ถ้าเป็นมากเกินไป ควรลดความเข้มข้นและความถี่ของการใช้ยาลง การดูว่ายาให้ผลในการรักษาหรือไม่ จะต้องใช้ยาแล้วอย่างน้อย 2-3 เดือน³³

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- เมื่อใช้ยานี้ควรหลีกเลี่ยงแสงแดด หรือทายากันแสงแดดในเวลากลางวัน³³

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในขณะที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร³⁴

2. Adapalene (Naphthoic acid) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A) เป็น synthetic retinoic analogue³⁵

การออกฤทธิ์ ยามีฤทธิ์ comedolytic และลดการอักเสบ³²

ข้อบ่งชี้

- ใช้ได้ดีกับสิวชนิดไม่อักเสบ (comedone) และสิวชนิดอักเสบ³³

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา เป็นรูปของ 0.1% gel

วิธีใช้

- ทาทั่วหน้าก่อนนอน

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในขณะที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร³⁴
- ยาไม่ระคายเคือง ทำให้เกิดภาวะไวต่อแสงน้อยกว่า topical retinoic acid กลุ่มอื่น³³

3. Topical Isotretinoin (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ ยามีฤทธิ์ comedolytic และ ลดการอักเสบ³³

ข้อบ่งชี้ ใช้ได้ผลสำหรับสิวเล็กน้อยถึงปานกลาง ทั้งชนิดไม่อักเสบ (comedone) และสิวจนิตอักเสบ^{33,35}

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ยาอยู่ในรูปของ 0.05% gel

วิธีใช้ ทาทั่วหน้าก่อนนอน

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในขณะที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร³⁴

4. Benzoyl peroxide (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์

- ฆ่าเชื้อ gram positive organism & yeast ที่พบในรูขุมขน, ต่อมไขมัน ซึ่ง P.acnes เป็นตัวสำคัญ ยาออกฤทธิ์โดยปล่อยออกซิเจนอิสระออกมาเพื่อ oxidise protein ของเชื้อ P.acnes ทำให้จำนวนเชื้อลดลง³⁶⁻³⁸

ข้อบ่งชี้

- ใช้รักษาสิวก่อน และอาจมีฤทธิ์ comedolytic แต่ไม่ได้ผลดีเท่า vitamin A acid³⁶

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ยาอยู่ในรูปของ aquagel, alcohol, acetone gel และ cream ในความเข้มข้นต่างๆกัน ตั้งแต่ 2.5%, 4%, 5% และ 10%

วิธีใช้ ทาบางๆทั่วหน้า เช้า เย็น³⁶

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- อาจทำให้เกิดการระคายเคืองผิวหนัง ทำให้ผิวแห้งลอก จึงควรเริ่มทาเป็นระยะเวลาสั้นๆ แล้วล้างออก จากนั้นค่อยๆ เพิ่มเวลาทายาให้นานขึ้น³⁷
- ไม่ควรใช้ร่วมกับ retinoic acid ถ้าใช้ร่วมกับ retinoic acid ควรทาคนละเวลา³⁸
- อาจทำให้เกิด allergic contact dermatitis ได้ โดยพบได้ไม่มาก³⁸
- อาจทำให้เป็นรอยด่างชั่วคราวได้ในบริเวณที่ทายา³⁸

- ถ้าทาบริเวณลำตัวควรใส่เสื้อผ้าสีขาวรองไว้ เพราะยาจะกัดสีเสื้อผ้าทำให้ดำได้³⁸

5. Topical antibiotics (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ เป็นยาต้านเชื้อจุลชีพ โดยเฉพาะ *P.acnes* รวมทั้งมีฤทธิ์ antichemotaxis และ anticomedogenic³⁶⁻³⁷

ข้อบ่งชี้ ใช้ในสิวอักเสบทุกชนิด โดยเฉพาะที่อักเสบไม่มากจนต้องให้ยารับประทาน³⁶⁻³⁷

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ที่ใช้มาก ได้แก่ 1% clindamycin phosphate lotion หรือ gel, 1-2% erythromycin base solution หรือ 2-4% erythromycin gel

วิธีใช้

- ทาเฉพาะสิวที่อักเสบเท่านั้น โดยใช้ปลายนิ้วมือแต้ม วันละ 2-3 ครั้ง

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- clindamycin และ erythromycin ให้ผลของการรักษาใกล้เคียงกัน^{36,38} clindamycin ก่อนข้างปลอดภัย แต่มีรายงานว่าทำให้เกิด bloody diarrhoea & colitis เหมือนที่เกิดกับยา รับประทานบ้างแต่อาการจะหายอย่างรวดเร็วหลังหยุดยา

- erythromycin ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือการแพ้สัมผัส ก่อนข้างปลอดภัย^{36,38}

- ผลข้างเคียงเฉพาะที่ของยาเหล่านี้มีบ้าง ได้แก่ อาการแดง ลอก และแสบๆ โดยเฉพาะรอบๆตาซึ่งมักเกิดจากตัวทำละลาย (vehicle)

- ไม่ควรใช้ topical antibiotics ตัวเดียวติดต่อกันนานเกิน 3-4 สัปดาห์ เพราะจะทำให้เกิดการดื้อยา¹⁹⁻²⁸

6. Azelaic acid (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ C)

การออกฤทธิ์ ที่ความเข้มข้นสูง จะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะ *P. acnes* ลดการอักเสบ และลด comedone³⁷

ข้อบ่งชี้ ใช้ในสิวลเล็กน้อยถึงปานกลาง

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา อยู่ในรูป 20% cream

วิธีใช้ ทาบางๆทั่วใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอน

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง อาจมีอาการระคายเคือง แสบ แดงหรือหน้าลอก^{36,37}

ยารับประทาน

1. Tetracycline (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ เป็นยาต้านจุลชีพ และลด chemotaxis โดยไปยับยั้งการเจริญของ P.acnes ใน microcomedones ไม่ได้ผลใน open & closed comedone เพราะไม่ใช่ comedolytics แต่จะได้ผลในสิวอักเสบ โดยเฉพาะตุ่มหนอง แต่กว่าจะเห็นผลใช้เวลาหลายสัปดาห์ ซึ่งเกิดจากการลดการเกิดใหม่ของ papulopustules³⁹

ข้อบ่งชี้ ใช้ในสิวอักเสบปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้ได้ในเด็กตั้งแต่อายุ 12 ปีขึ้นไป

ขนาดและผลึกฤทธิ์ยา ขนาดที่จะใช้ในการรักษาสิว 500-1000 มก./วัน ขนาดสูงสุด 1500 มก./วัน⁴⁰
โดย form ที่ใช้คือ tetracycline hydrochloride & oxytetracycline สำหรับ doxycycline ใช้ขนาด 100-200 มก./วัน⁴⁰

วิธีใช้ รับประทานยาก่อนอาหารตอนท้องว่างสำหรับ tetracycline (ถ้าทานก่อนอาหารแล้วคลื่นไส้อาเจียนให้รับประทานหลังอาหารได้)³⁹ สำหรับ doxycycline แนะนำให้ทานหลังอาหาร

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- อาหารที่ลดปริมาณการดูดซึมของยา ได้แก่ นม วิตามินที่มีธาตุเหล็ก ยาเคลือบกระเพาะ และแคลเซียม³⁹

- ระยะเวลาของการใช้ยาไม่มีกำหนดที่แน่นอน แต่พบว่าการถอนข้างปลอดภัย แม้จะให้ติดต่อกันเป็นปี แต่ก็ควรตรวจผู้ป่วยทุกๆ 3 เดือน การพิจารณาหยุดยาให้ดูจากอาการเป็นสำคัญ ไม่จำเป็นว่าจะต้องไม่มี pustule เลยจึงหยุดยา

- ถ้าให้ยาแล้ว 3-6 เดือนยังได้ผลไม่ดี อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนวิธีการรักษา⁴¹

- ในรายที่แพ้ tetracycline อาจเปลี่ยนให้ erythromycin 1000 มก./วัน แทน

2. Erthromycin (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ เป็นยาต้านจุลชีพ โดยไปยับยั้งการเจริญของ P.acnes ใน microcomedones ไม่ได้ผลใน open & closed comedone เพราะไม่ใช่ comedolytics แต่จะได้ผลในสิวอักเสบ โดยเฉพาะตุ่มหนอง แต่กว่าจะเห็นผลใช้เวลาหลายสัปดาห์ ซึ่งเกิดจากการลดการเกิดใหม่ของ papulopustules^{39,42}

ข้อบ่งชี้ ใช้ในสิวอักเสบปานกลางถึงรุนแรง

ขนาดและผลึกฤทธิ์ยา ขนาดที่จะใช้ในการรักษาสิว 1000 มก./วัน

วิธีใช้ แนะนำให้ทานหลังอาหาร

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- ถ้าให้ยาแล้ว 3-6 เดือนยังได้ผลไม่ดี อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนวิธีการรักษา⁴¹

3. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) (หลักฐานระดับ 1, คำแนะนำระดับ A)

การออกฤทธิ์ ลดขนาดต่อมไขมันและการผลิตไขมัน ลดการหนาตัวของ corneum ที่บริเวณรูขุมขน ปริมาณไขมันที่ลดลงจะทำให้ภาวะแวดล้อมในรูขุมขนเปลี่ยนไป ปริมาณ P. acnes จึงลดลงด้วย นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของ leukotriene B4 ทำให้ inflammation ลดลง^{43,44,45}

ข้อบ่งชี้

- ใช้รักษาในผู้ที่ เป็น severe recalcitrant, nodular inflammatory acne เนื่องจากยา มี teratogenic effect ด้วย จึงเลือกใช้เฉพาะในรายซึ่งเป็นสิวชนิดรุนแรง และรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ไม่ได้ผล⁴⁴

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ขนาดที่ใช้ คือ 0.5 ถึง 1 mg./kg/d.

วิธีใช้ รับประทานยาหลังอาหารหรือตามที่แพทย์สั่ง

ข้อห้ามของการใช้ยา

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เพราะมี teratogenic effect⁴⁵
- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ paraben เพราะใช้ paraben เป็นสาร preservative ใน gelatin capsule^{44,45}

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง⁴⁵

- เมื่อให้ยานี้ในผู้ป่วยหญิงต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยถึงการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ ขณะกินยาและหลังหยุดยาอย่างน้อย 1 เดือน⁴⁵

- Cheilitis พบเกือบทุกราย โดยเฉพาะถ้าให้ dose สูง ควรให้ทา vaseline ointment บ่อยๆ
- Dry skin พบมากที่หน้า upper arm, wrist, lower leg โดยเฉพาะในหน้าหนาวที่มีความชื้น

ต่ำ ผิวจะเป็นแบบ scaling, ichthyosiform dermatitis

- Ophthalmologic side effects ได้แก่ ตาแห้ง (ระหว่างใช้ยานี้ควรหลีกเลี่ยง contact lens)

cornea ขุ่นและลด night vision

- Hair loss, increase sunburn, skin infection
- Sticky palms & soles พบไม่มาก
- Friction blister เกิดจากการทำงานหนักหรือเล่นกีฬา
- Musculo-skeletal symptoms พบ arthralgia ได้ประมาณ 15% มักเกิดหลังจากออกกำลังกายหรือมี activity มากๆ

- Hyperostosis and diffuse interstitial skeletal hyperostosis(DISH) พบน้อยมาก

- Pseudotumor cerebri เป็น benign intracranial hypertension อาจเกิดจากยาอื่น ได้อีกหลายตัว เช่น ยาให้ยาร่วมกับ tetracycline

- Early epiphyseal closure ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

4. Sulfonamide

4.1 Sulfamethoxazole trimethoprim^{41,46}

การออกฤทธิ์ เป็นยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ โดย trimethoprim มีฤทธิ์ยับยั้ง bacterial dihydrofolate reductase ส่วน sulfamethoxazole เป็น competitive inhibitor ของ p-aminobenzoic acid

ข้อบ่งชี้

- ใช้ในผิวหนังอักเสบปานกลางถึงรุนแรง
- Gram negative folliculitis

ขนาดและผลึกฤทธิ์ยา ยาที่ใช้ได้แก่ combination ของ 160 mg. Trimethoprim, 800 mg.

Sulfamethoxazole⁴¹

วิธีใช้ รับประทานวันละ 2 ครั้ง

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- ไม่ควรใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา เลือกลงในรายที่เป็นมากจริง ๆ เนื่องจากผลข้างเคียงมากและอาจรุนแรง
- ผลข้างเคียงจากยาปฏิชีวนะที่พบได้บ่อย คือ ผื่นคัน fixed drug eruption และตับอักเสบ

4.2 Sulfone (DADPS, DDS, Dapsone)^{41,46}

การออกฤทธิ์ โดย ยับยั้งการใช้ p-amino- benzoic acid ของเชื้อแบคทีเรีย ลดอาการอักเสบโดยลด chemotaxis และ stabilized lysosome

ข้อบ่งชี้ ใช้ในรายที่เป็นผิวหนังอักเสบชนิดรุนแรง ไม่ใช่ตัวเดียว มักให้ร่วมกับ antibiotics และ comedolytic drugs อื่น ๆ

ขนาดและผลึกฤทธิ์ยา ขนาด 100mg. ต่อวัน ถ้าทนยาได้ดี อาจเพิ่มเป็น 150-200 mg. ต่อวัน

วิธีใช้ รับประทานวันละ 1-2 ครั้ง

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- ก่อนให้ยาควรเจาะ G-6PD ด้วย
- ไม่ควรใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา เลือกลงในรายที่เป็นมากจริง ๆ เนื่องจากผลข้างเคียงมากและอาจรุนแรง

5. ยาประเภทฮอร์โมน^{47,48}

5.1. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (ฮอร์โมนเอสโตรเจนและฮอร์โมนโปรเจสโตเจน) และควรเลือกยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วยฮอร์โมนโปรเจสโตเจนที่มีฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย (anti-androgen) เช่น

Ethinyl Estradiol 35 µg + Cyproterone acetate 2 mg (Diane-35)

Ethinyl Estradiol 30 µg + Drospirenone 3 mg (Yasmin)

การออกฤทธิ์

(1). เพิ่มระดับของ Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) ทำให้ระดับของ Free Testosterone ลดลง

(2). กดการสร้าง Androgen จากรังไข่

(3). โปรเจสโตเจน ที่มีฤทธิ์ Anti-androgen สามารถ block androgen receptor

ข้อบ่งชี้

-ใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้หญิงที่เป็นสิ่วระดับปานกลาง (moderate) ถึงรุนแรง (severe) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือ มีอาการ/อาการแสดงของความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine acne) การรักษาสิ่วด้วยยาประเภทฮอร์โมนจะให้ผลดีเมื่อใช้ร่วมกับยารักษาสิ่วอื่น เช่น ยาทาในกลุ่มกรดวิตามินเอ (topical retinoids) ยาทาฆ่าเชื้อ (topical antimicrobial) หรือยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (oral antibiotic) และควรพิจารณาใช้เป็นทางเลือกในการรักษาสิ่วในผู้หญิงก่อนให้การรักษาด้วย oral isotretinoin

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา ควรเลือกยาเม็ดคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วยฮอร์โมนโปรเจสโตเจนที่มีฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชาย (anti-androgen) เช่น

Ethinyl Estradiol 35 µg + Cyproterone acetate 2 mg (Diane-35)

Ethinyl Estradiol 30 µg + Drospirenone 3 mg (Yasmin)

วิธีใช้ เริ่มรับประทาน 1 เม็ดในวันแรกของรอบประจำเดือน หรือ อาจเริ่มรับประทานยาในระหว่างวันที่ 2-5 ของรอบประจำเดือนก็ได้ แล้วรับประทานยาต่อไปตามลูกศรติดต่อกันทุกวันจนครบ 21 เม็ด อีก 7 วันถัดมาไม่ต้องรับประทานยา จะมีเลือดประจำเดือนออกมาในระหว่าง 7 วันนี้ ปกติจะเริ่มมีประจำเดือนในวันที่ 2-3 หลังหยุดรับประทานยาเม็ดสุดท้าย และให้เริ่มรับประทานยาแผงต่อไปในวันที่ 8 แม้ว่าจะยังคงมีเลือดประจำเดือนอยู่

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

- อาการข้างเคียงที่พบคือ คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักตัวเปลี่ยนแปลง เจ็บคัด ตึงเต้านม มีปฏิกิริยาทางผิวหนัง การเปลี่ยนแปลงของสารคัดหลั่งจากช่องคลอด เป็นต้น อาการดังกล่าวอาจเกิดขึ้นได้ใน 2-3 เดือนแรกที่ใช้งาน และมักจะลดลงเมื่อใช้ยานานขึ้น

ข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด หากมีอาการใดอาการหนึ่งต่อไปนี้

- 1). ผู้ที่มีประวัติของโรคหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูง มากกว่า 160/100 mmHg, angina pectoris, complicated valvular heart disease
- 2). ผู้ที่มีประวัติของโรคหลอดเลือดอุดตัน โรคเลือดแข็งตัวผิดปกติ หรือเพิ่งผ่านการผ่าตัดใหญ่และโรคตับ
- 3). ผู้ที่มีภาวะโรคอ้วนชนิดรุนแรง หรือ มีระดับไขมันผิดปกติ
- 4). ผู้ที่อายุมากกว่า 35 ปี โดยเฉพาะสตรีที่มีประวัติการสูบบุหรี่มากกว่า 20 มวนต่อวัน
- 5). ผู้ที่เป็นหรือเคยเป็นโรคมะเร็งที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศ อาจมีส่วนทำให้เซลล์มะเร็งเจริญขึ้นได้ (เช่น ที่หน้าอก หรืออวัยวะสืบพันธุ์)
- 6). ผู้ที่มีเลือดออกทางช่องคลอดโดยไม่ทราบสาเหตุ
- 7). ผู้ที่เป็นโรคไตซ่าน(ตัวเหลือง) หรือโรคตับขั้นรุนแรง
- 8). ผู้ที่ตั้งครรภ์ หรือคิดว่าอาจตั้งครรภ์
- 9). ผู้ที่แพ้ส่วนประกอบของยาเม็ดคุมกำเนิด
- 10). ผู้ที่มีประวัติเป็นไมเกรนร่วมกับอาการมองเห็นที่ผิดปกติ การปวดที่ผิดปกติ หรือมีอาการอ่อนเพลีย หรือชาที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย
- 11). ผู้ที่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งส่งผลให้มีการทำลายของผนังหลอดเลือด
- 12). ผู้ที่เป็นหรือเคยเป็นโรคตับอ่อนอักเสบ ร่วมกับระดับไขมันในเลือดเพิ่มสูงขึ้น
- 13). ผู้ที่เป็นหรือเคยเป็นเนื้องอกในตับชนิดไม่ร้ายแรง หรือร้ายแรง
- 14). ผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง หรือภาวะไตวายอย่างเฉียบพลัน

คำแนะนำเพิ่มเติม

- หากไม่คุ้นเคยกับการรักษาด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด แนะนำให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางสูตินรีเวชวิทยา เพื่อทำการตรวจเต้านม / ตรวจภายในหากมีข้อบ่งชี้ อย่างไรก็ตามก็ดีการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดในผู้หญิงที่มีอายุน้อยที่สุขภาพแข็งแรง มักไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง

การรักษาเสริม (adjunctive therapy)

Intralesional steroid

การออกฤทธิ์ ลดการอักเสบของผิวหนัง

ข้อบ่งชี้ ฉีดในรอยที่ตุ่มผิวหนังอักเสบที่เกิดขึ้น ไม่เกิน 2 สัปดาห์ เพื่อลดการอักเสบและลดการเกิดแผลเป็น⁴⁹⁻⁵²

ขนาดและผลิตภัณฑ์ยา crystalline suspension of triamcinolone acetonide ในประเทศไทยมีใช้ใน 2 ขนาดความเข้มข้น คือ 10 mg และ 40 mg/ml สำหรับการฉีดในบางกรณีอาจต้องเจือจางด้วย normal saline หรือ 1% lidocaine เพื่อให้ได้ความเข้มข้นที่เหมาะสม

วิธีใช้ ใช้ crystalline suspension of traimcinolone acetonide ขนาดที่ใช้ 1 – 10 mg./ ml.^{53,54} ฉีดเข้า
 ตุ่มละไม่เกิน 0.25 ml.^{53,54}

ข้อควรระวังและผลข้างเคียง

ฉีดไม่เกิน 20 mg. ต่อเดือน⁵⁵ เพื่อกัน systemic side effect

Laser therapy and Light therapy

ขณะนี้ได้มีเครื่องมือเช่น แสง IPL, LEDs , blue & red light, คลื่นวิทยุ และเลเซอร์ (585nm, 595
 nm pulsed dye laser, 1450 erbium yag, 1320nm, diode laser) มาเสริมในการรักษาสิวอักเสบ โดยมี
 กลไก ลด sebum production, ฆ่าเชื้อ *P. acne*, และลด การอักเสบ เป็นต้น แต่มีค่าใช้จ่ายสูง และ
 มักจะต้องทำหลายรอบ ผลการวิจัยโดยการใช้เครื่องมือ ดังกล่าวเพื่อรักษาสิวอักเสบยังเป็นเพียง
 เริ่มต้น โดยผลลัพธ์ที่ได้แตกต่างกันออกไป ปัจจุบันยังไม่สามารถประเมินถึงประสิทธิภาพ และ
 ผลการรักษาระยะยาว แต่คาดว่าในอนาคต เลเซอร์ และแสงจะมีการพัฒนา สู่บทบาทในการรักษา
 สิวเพิ่มขึ้น

Modality	Comment	References
MAL-PDT/ IPL	*no significant improvement of moderate inflammatory acne compared with the control group (Asian skin). However, there was a delayed effect on non-inflammatory lesions, with significant reductions in both the PDT and IPL groups.	<u>Lasers Surg Med.</u> 2007 Jan;39(1):1-6
IPL/PDT/ infrared/ KTP	controlled clinical trials indicates a short-term efficacy from optical treatments for acne vulgaris with the most consistent outcomes for PDT. - optical treatments today are not included among first line treatments	<u>J Eur Acad Dermatol Venereol.</u> 2008 Mar;22(3):267-78.
Modality	Comment	References
PDT	PDT could be an alternative treatment of acne lesions. The lowest possible light dose should be used for minimal side-effects.	<u>Acta Derm Venereol.</u> 2007;87(4):325-9

Modality	Comment	References
ELOS; laser; pulsed light; RF	combination of optical and RF energies may be an alternative nonablative modality for treatment of moderate acne. Clinical improvement may be partly due to reductions in both perifollicular inflammation and sebaceous gland areas	<u>Journal of Cosmetic and Laser Therapy</u> , Volume 7, Issue 2, June 2005 , pages 63 – 68
IPL	530- to 750-nm filter for inflammatory acne treatment did not affect inflammatory acne lesion counts on the skin of Asian	<u>Dermatol Surg.</u> 2007 Jun;33(6):676-9
ALA/IPL	topical ALA and IPL or IPL alone showed beneficial effect in treatment of inflammatory facial acne; however, degree of improvement was better and remained longer with the combined regimen.	<u>Dermatol Surg.</u> 2006 Aug;32(8):991-6; discussion 996-7
LED	Blue and red light combination LED phototherapy is an effective, safe and non-painful treatment for mild to moderately severe acne vulgaris, particularly for papulopustular acne lesions	<u>Lasers Surg. Med.</u> 39:180–188, 2007
RF	Nonablative radiofrequency appears to be a new safe and effective treatment alternative for moderate to severe acne vulgaris.	<u>Dermatologic surgery</u> 2003, vol. 29, n ^o 4, pp. 333-339
595nm pulse-dye /1450nm diode	Combination of the 595-nm pulsed-dye laser and the 1,450-nm diode laser is safe and effective for the treatment of inflammatory facial acne (mild-to-moderate inflammatory facial acne), acne scarring, and postinflammatory erythema..	<u>Lasers Surg. Med.</u> 38:177-180, 2006
Smooth-beam	Low-energy, double-pass 1,450 nm laser treatment effectively reduces acne counts 2 months post treatment, and dramatically reduces the pain associated with treatment.	<u>Lasers Surg. Med.</u> 39:193–198, 2007

Modality	Comment	References
1,450-nm diode	the 1,450-nm diode laser may be based, at least in part, on its effects on sebaceous glands, with subsequent reduction in sebum production.	Lasers Surg. Med. 39:189–192, 2007.
LED(415 nm)	open-label study suggests the therapeutic efficacy of high-intensity LED pure blue light in the treatment of acne vulgaris with no reported side effects	Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2006; 8: 31–33
LED	Combination blue and red LED therapy appears to have excellent potential in the treatment of mild to severe Acne. Side-effect-free	Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2006; 8: 71–75
1,450-nm diode	1,450 nm laser is effective, well tolerated, and safe for treating facial acne.	Dermatol Surg 2006;32:249–255
	This study shows that red light phototherapy alone can be a new therapeutic option for acne vulgaris.	Dermatol Surg 2007;33:1228–1233
1,450-nm diode	The most developed and studied therapies are blue or blue/red light combinations, 1,450-nm diode laser, and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or indocyanine green	Dermatol Surg 2007;33:1005–1026
1540nm erbium:glass	Treatment of inflammatory facial acne with the 1,540-nm erbium:glass laser is effective and relatively painless. Papules, pustules, and nodules all respond well to therapy	Dermatol Surg 2007;33:810–817 <i>Quantel Medical (France) supplied funding and equipment for the study.</i>
1450 diode laser	clinical improvement seen in all patients and was generally dramatic, even in those refractory to previous treatment with oral isotretinoin.	Dermatol Surg 2004;30:147–151

Modality	Comment	References
NA-PDL (NliteV_; Chromogenex Light Technologies, Llanelli,U.K)585nm pulse duration350 µs, spot diameter 7 mm	TGF-b is known potent stimulus for neocollagenesis and a pivotal immunosuppressive cytokine which promotes inflammation resolution. Its upregulation by NA-PDL provides a possible unifying molecular mechanism linking stimulation of dermal remodelling in photorejuvenation with inhibition of inflammation in acne. Damage to P. acnes or sebaceous glands cannot explain the effect of this device in acne	British Journal of Dermatology 2006 155, pp748–755 A.C.C. acts as a consultant for the device manufacturers. The other authors have no conflicts of interest.
420 nm UV-free blue light (MultiClear™)	Targeted blue light phototherapy with MultiClear™ is effective for the treatment of inflammatory acne lesions.	Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007; 23: 32–34
(Curelight, PhotoCure ASA) or a LED light source (Actilight, Galderma)	PDT may be toxic not only to P. acnes but also to Staphylococcus aureus as well as to gram-negative bacteria, often being the causative microorganisms of folliculitis in acne patients after long-term antibiotic treatment. Our observation suggests that MAL-PDT may be clinically effective in chronic recalcitrant folliculitis.	Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007; 23: 145–147

References

1. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds Revised Acne Grading System. *Dermatol Treat* 1998;9:215–220.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Acne (Evidence Report/Technology Assessment No. 17: Prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center under Contract No.290–97–006). Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality, September 2001.[AHRQ Publication No. E01–E019].
3. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004;292:726-35.

4. Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxide lotion in the treatment of acne vulgaris. *Curr Med Res Opin* 1977;5:266–8.
5. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O’Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.
6. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1%gel versus tretinoin 0.025%gel in patients with acne vulgaris:A meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):48–56.
7. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*1999;63:349–54.
8. Pierard-Franchimont C, Henry F, Fraiture AL, Fumal I, Pierard GE. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1% adapalene and 0.05% tretinoin in facial acne. *Dermatology* 1999;198:218–22.
9. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590–5.
10. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis* 1984;16(Suppl. 43):71–5.
11. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin v blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981;117:551–3.
12. Chalker DK, Shalita A, Smith JG, Jr, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:933–6.
13. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol* 1996;134:107–13.
14. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis* 1981;28:556–8.

15. Roth HL. Acne vulgaris: evaluation of a medicated cleansing pad. *Calif Med* 1964;100:167.
16. Graupe K, Zaumseil RP. Skinoren – a new local therapeutic agent for the treatment of acne vulgaris. In: Macher E, Kolde G, Brecker EB eds. *Jahrbuch de Dermatologie*. Zlpich: Biermann. 1991:159–69.
17. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57(Suppl.1):S20–35.
18. Zaenglein AL et al. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Dermatology in General Medicine* 7th ed. New York: McGraw-Hill 2008:p.696
19. Belknap BS. Treatment of acne with 5% benzoyl peroxide gel or 0.05% retinoic acid cream. *Cutis* 1979;23:856-9.
20. Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxide lotion in the treatment of acne vulgaris. *Curr Med Res Opin* 1977;5:266-8.
21. Montes LF. Acne vulgaris: treatment with topical benzoyl peroxide acetone gel. *Cutis* 1977;19:681-5.
22. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:165-8.
23. Cunliffe WJ, Dodman B, Ead R. Benzoyl peroxide in acne. *Practitioner* 1978;220:479-82.
24. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986;172:263-7.
25. Schutte H, Cunliffe WJ, Forster RA. The short-term effects of benzoyl peroxide lotion on the resolution of inflamed acne lesions. *Br J Dermatol* 1982;106:91-4.
26. Yong CC. Benzoyl peroxide gel therapy in acne in Singapore. *Int J Dermatol* 1979;18:485-8.
27. Smith EB, Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Benzoyl peroxide lotion(20 percent) in acne. *Cutis* 1980;25:90-2.
28. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5% and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25:664-7.

29. Gollnick et al. Treatment and management of acne (Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S35-37.
30. Katsambas et al. Guidelines for treating acne. Clinics in Dermatology 2004;22:439-443.
31. Gollnick et al. Topical retinoids (Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003; 49(Suppl):S9.
32. Rigopoulos et al. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. Clinics in Dermatology 2004;22:408-410.
33. Gollnick et al. Topical retinoids (Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S5-S9.
34. Gollnick et al. Treatment of acne during pregnancy (Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S36.
35. Gollnick et al. Topical treatment in acne: current status and future aspects. Dermatology 2003;206:32.
36. Krauthaim A, Gollnick HPM. Acne: topical treatment. Clinics in Dermatology 2004;22:401-402.
37. Gollnick et al. Topical treatment in acne: current status and future aspects. Dermatology 2003;206:33-34.
38. Gollnick et al. Antimicrobial therapy(Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S16-17.
39. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clinics in Dermatology 2004;22:412-414.
40. Gollnick et al. Antimicrobial therapy(Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S15-19.
41. Zouboulis ChC. Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. Dermatology 2003;206:39-41.
42. Sonia Bata R. Acne. In : Arndt KA, Hsu JT, eds. Manual of dermatologic therapeutics 7th ed. Philadelphia:2007;3-17.
43. Gollnick et al. Oral retinoids (Management of Acne, a report from a global alliance to improve outcomes in acne). J Am Acad Dermatol 2003;49(Suppl): S26-29.

44. Zouboulis ChC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206:41-44.
45. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clinics in Dermatology* 2004;22:414-415.
46. Arndt KA. Acne. In: Arndt KA, ed. *Manual of dermatologic therapeutics*. Boston: Little, brown and Company : 3-13
47. Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Guest F et al. *Contraceptive Technology*. 17th rev.ed. New York: Ardent Media, 1998.
48. World Health Organization. *Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Geneva. World Health Organization;1996:13-26.
49. Cunliffe WJ, Gollnick H. *Acne: Diagnosis and management*. London: Martin Dunitz, Ltd,2001.
50. Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea* 3rd ed. New York: Springer-Verlag,2000
51. Callen JP. Intralesional corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:149-51.
52. Levine RM, Rasmussen JE. Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. *Arch Dermatol* 1983;119:480-1.
53. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne Vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier 2008; 507.
54. Zaenglein AL et al. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Dermatology in General Medicine* 7th ed. New York: McGraw-Hill 2008; 699.
55. Werth VP. Systemic Glucocorticoids. In: Freedberg IM, Eissen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003; 2384.