

اثر مصرف همزمان ویتامین E در کاهش عوارض ناشی از آسیترین

دکتر علی اصلیان^۱، دکتر محمد رضا امید قائمی^۲، دکتر علی مؤمنی^۳، دکتر فربیا ایرجی^{*}

۱- استاد، ۲- دستیار، ۳- استادیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان

به تنهایی قرار گرفتند. عوارض ناشی از تجویز آسیترین در دو گروه بعد از سه ماه مصرف، بررسی و با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: ۲۱ بیمار تحت درمان با آسیترین به تنهایی و ۱۸ بیمار تحت درمان توأم قرار گرفتند. پس از سه ماه درمان میزان بروز عوارض جانبی ناشی از آسیترین در دو گروه اختلاف قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: برخلاف نتایج حاصل از درمان توأم ویتامین E و ایزووترینوئین، ویتامین E با میزان ۱۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه نمی‌تواند در کاهش عوارض ناشی از مصرف آسیترین مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: رتینوئید، ویتامین E، آسیترین

مقدمه: درمان با آسیترین (شوئیگازون) همراه با عوارضی است که معمولاً به مقدار مصرف دارو بستگی دارد. در مطالعات اخیر نشان داده شده که مصرف توأم ویتامین E، همراه با ایزووترینوئین می‌تواند عوارض جانبی ناشی از این دارو را کاهش دهد.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف توأم ویتامین E و آسیترین در کاهش عوارض ناشی از آسیترین است.

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی، ۳۹ بیمار تحت درمان با آسیترین، بصورت تصادفی ساده در دو گروه تحت درمان همزمان آسیترین و ویتامین E به میزان ۱۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه و یا آسیترین

دکربوکسیلاز است. همچنین رتینوئیدها باعث تعدیل در مراحل تکمیل کراتین‌های اپiderم و افتراق آنها می‌شوند. اثرات ضدالتهابی این داروها ناشی از کاهش کموتاکسی پلی مورفونوکلئارها است^(۵).

علاوه بر این ثابت شده است که رتینوئیدها اثرات تعدیل کتنده‌ای بر روی افتراق سلولهای اپیتلیال داشته و تغییرات نتوپلاستیک با منشأ اپiderمی را مهار می‌کنند. به همین دلیل در جلوگیری از ایجاد تومورهای پوستی مثل کارسینومای سلول اسکوآموس (۱۱-۶) و نیز در جلوگیری از پیشرفت سندرم میلودیپلاستیک (۱۲) موثر بوده‌اند. مصرف این داروها نسبتاً بی خطر است ولی گاهی با عوارض جانبی مختصر همراه می‌باشد. اکثر این عوارض پوستی مخاطی می‌باشند^(۱۳). علاوه بر آن عوارض

مقدمه
رتینوئیدها داروهایی هستند که در درمان موارد شدید بیماری پسوریازیس نوع پلاک، پوسجولار و اریترودرمیک پسوریازیس (۱) و تیز در درمان پیتریازیس روبرایلاریس (۲)، اپiderمودیپلازی و روسی فورمیس (۳)، ایکتیوزیس لاملاز و بیماری داریر (۴) بکار رفته و مؤثر بوده‌اند.

این دارو ساخته شدن DNA در اپiderم بیماران پسوریازیسی را کاهش می‌دهد. این اثر احتمالاً از طریق کاهش تولید پلی آمین‌های پوستی و منع فعالیت اریتین

مؤلف مسئول: دکتر محمد رضا امید قائمی - اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان، مرکز پزشکی الزهرا

استرونیدی و نرم کننده‌ها و سایر داروها که تداخل شناخته شده‌ای با آسیترین نداشتند منعی نداشت. همچنین برای تمام بیماران رژیم کم کربوهیدرات و کم چربی توصیه شد. بیماران بطور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول آسیترین را با مقدار ۱/۷ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز دریافت نمودند. گروه دوم همراه با همان مقدار آسیترین، روزانه ویتامین E را به مقدار ۱۳ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز مصرف کردند. طول مدت درمان سه ماه بود و تمام بیماران قبل از شروع درمان توسط پزشک متخصص یا دستیار رشته پوست معاينه شده و آزمایشات تکمیلی شامل شمارش کامل گلوبولهای خون، اوره، کراتینین، آنزیمهای کبدی (شامل گلیسریرید و ALK.Ph)، تری گلیسریرید و کلسترول انجام شد. از بیماران زن متأهل تست حاملگی بعمل آمد. در طول مدت درمان تمام بیماران به فاصله هر ۱/۵ ماه مجدداً مورد معاينه قرار گرفتند و آزمایشات فوق برای آنها تکرار گردید. در هر معاينه، بیماران از نظر عوارض پوستی مخاطی ناشی از مصرف دارو مورد معاينه دقیق قرار گرفتند و نتایج ثبت گردید.

عارض جانبی که بیماران در هر زمان در طول درمان پیدا کرده بودند بعنوان نسبت بروز اثرات جانبی در نظر گرفته شد. نسبت بروز عوارض جانبی در دو گروه درمانی با قدرت مطالعه ۸۰٪ (با یکدیگر مقایسه شدند). شدت عوارض جانبی مورد بررسی قرار نگرفت. داده‌های جمع آوری شده پس از اتمام درمان تحت نرم افزار SPSS (با استفاده از آزمونهای آماری تست دقیق فیشر، تست تی زوجی و کای مربع) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۵۵ بیمار که در ابتدای مطالعه در نظر گرفته شدند،

عضلاتی استخوانی (۱۴)، تغییرات آنزیمهای کبدی و افزایش چربیهای سرم (۱۵) در بیماران گزارش شده است. بعضی از این عوارض می‌تواند ساعت کاهش تحمل بیمار شده و مجبور به قطع دارو گردد.

آفای بسا و همکاران گزارش کردند که مصرف توأم ویتامین E با ایزووترینوئین (۱۰۰ میلیگرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن در روز) مسمومیت و عوارض ناشی از رتینوئیدها را کاهش می‌دهد (۱۶). آنها دریافتند که درمان با ویتامین E بسیاری از واکنشهای سمی ناشی از مقادیر بالای رتینوئیدها را در بیماران مبتلا به سندروم میلودیپلاستیک و بدخیمی‌های دیگر کاهش داده است.

هدف اصلی این تحقیق بررسی میزان تأثیر مصرف توأم ویتامین E در کاهش عوارض جانبی ناشی از مصرف آسیترین در مقادیر معمولی بوده است.

روش اجرا

روش این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی بوده است. ۵۵ بیمار نیازمند درمان با آسیترین (۴۹ بیمار پسوریازیس، ۲ بیمار مبتلا به پیتریازیس روبرا پیلاریس، ۲ بیمار ایکتیوزلامالار، یک بیمار داریر و یک بیمار اپیدرمودیپلازی و روپیفورمیس) وارد مطالعه شدند. بیماران زن که در سنین باروری بودند (در صورتی که ازدواج نموده بودند) همراه با درمان، دارو یا روش مؤثر پیشگیری از حاملگی (از یکماه قبل تا دو سال بعد از اتمام درمان) را استفاده نمودند. همچنین شرط ورود به مطالعه عدم سابقه هیرلیسمی و حساسیت به ویتامین E و A یا مشتقات آنها بود. بیمارانی که قبل از آسیترین، ایزووترینوئین، داروهای ضد انعقادی مثل وارفارین یا انتاگونیستهای ویتامین K درمان شده بودند از مطالعه حذف شدند. به بیماران توصیه شد که داروهای دیگر را همزمان مصرف نکنند، ولی استفاده از پمادهای موضوعی

یک بیمار بخاطر افزایش شدید آنزیمهای کبدی (تا ۶ برابر) مجبور به قطع دارو شدیم. همه بیمارانی که آسیترین را به تنهایی مصرف کرده بودند عوارض پوستی مخاطی پیدا کردند ولی ۱۵ نفر از ۱۸ بیمار که درمان توأم با ویتامین E دریافت کرده بودند دچار عوارض جانبی پوستی مخاطی شدند که این اختلاف معنی دار نبود (جدول >P< ۰/۰۵) (جدول شماره ۲).

عارض کبدی و افزایش چربیهای خون پس از درمان در بیماران مورد مطالعه در دو گروه نیز تفاوت معنی داری از نظر آماری نداشت (جدول شماره ۳).

۱۶ نفر به دلایل مختلف غیر از عوارض دارو از ادامه درمان منصرف گردیدند و یا مقدار مصرف دارو را به حدی کاهش داده بودند که از حداقل مقدار در نظر گرفته شده در این مطالعه کمتر بود. از ۳۹ بیمار باقیمانده ۲۱ نفر (۱۸ مرد و ۳ زن با میانگین سنی ۳۵/۹ سال و با میانه سنی ۳۵ سال) داروی آسیترین را به تنهایی مصرف کرده بودند و ۱۸ نفر (۱۳ مرد و ۵ زن با میانگین سنی ۴۰/۳۸ سال و با میانه سنی ۳۷ سال) درمان توأم آسیترین و ویتامین E را دریافت نموده بودند. تعداد بیماران به تفکیک نوع بیماری و داروی مصرفی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در گروه بیماران تحت درمان با آسیترین به تنهایی، در

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی بیماران تحت درمان با آسیترین به تفکیک نوع بیماری و داروی مصرفی

جمع	آسیترین + ویتامین E		آسیترین		نوع بیماری	مجموعه درمانی
	زن	مرد	زن	مرد		
۳۳	۵	۱۲	۳	۱۳	پسوریازیس	
۱	۰	۰	۰	۱	بیماری داریور	
۲	۰	۰	۰	۲	ایکتیوزلاملا	
۲	۰	۱	۰	۱	پیتویازیس روبراپیلاریس	
۱	۰	۰	۰	۱	اپیدرمودیسپلازی وروسیفورمیس	
۳۹	۰	۱۳	۳	۱۸	جمع	

جدول شماره ۲- شیوع عوارض بالینی ناشی از درمان با آسیترین به تنها بی و درمان توأم آسیترین و ویتامین E

مقدار P	آسیترین + ویتامین E (بیمار)	آسیترین (بیمار)	گروه درمانی عوارض
۰/۸۰۲	(۰/۳۸/۹)۷	(۰/۴۲/۹)۹	خشکی مخاط
۰/۶۸۱	(۰/۴۴/۴)۸	(۰/۵۲/۴)۱۱	خشکی پوست
۰/۸۳۷	(۰/۸۳/۳)۱۵	(۰/۸۵/۷)۱۸	خشکی لب
۰/۷۴۲	(۰/۳۳/۴)۶	(۰/۲۸/۵)۶	ریزش مو
۰/۶۴۳	(۰/۵/۶)۱	(۰/۹/۵)۲	التهاب ملتحمه
-	-	-	کراتیت
۰/۸۳۷	(۰/۱۶/۷)۳	(۰/۱۴/۳)۳	خون دماغ
۰/۳۴۸	-	(۰/۴/۸)۱	درد عضلانی
-	-	-	درد مفاصل
۰/۸۰۷	(۰/۲۲/۲)۴	(۰/۱۹)۴	پارونیشی
۰/۰۸۸	(۰/۴۴/۴)۸	(۰/۷۱/۴)۱۵	التهاب لب

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی عوارض جانبی آزمایشگاهی ناشی از دارو (افزایش آنزیمهای کبدی و تغییرات چربی خون) به تفکیک نوع درمان

مقدار P (آزمون فیشر)	ننوتیگازون + ویتامین E (بیمار)	ننوتیگازون (بیمار)	گروه درمانی اختلال آزمایشگاهی
۰/۴۴۱	۲	۱	ALT
۰/۷۱۷	۱	۱	AST
۰/۰۰۹	۱	۲	ALK.Ph.
۰/۴۲۶	۳	۲	کلسترول بالاتر یا مساوی ۲۵۰ میلیگرم در دسی لیتر
۰/۰۰۸	۴	۴	تری گلیسرید بالاتر یا مساوی ۲۵۰ میلیگرم در دسی لیتر

این داروها بخصوص در درمان بیماران مبتلا به پسوریازیس شدید نوع پلاک، پوسچولار و اریترودرمیک پسوریازیس (۱)، بیماری داربر (۴)، آکنه شدید (۱۷)، لیکن

بحث ترکیبات رتینوئید از جمله داروهایی هستند که مصرف آنها در بیماریهای پوستی روز به روز در حال افزایش است.

میلگیرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز (حداکثر ۵۰ میلگرم در روز) توانسته است بطور محسوسی در کاهش عوارض پوستی مخاطی ناشی از آسیترین مؤثر باشد. گرچه تعداد بیماران مبتلا به عوارض در گروهی که دارو را توأم با ویتامین E مصرف کرده بودند نسبت به بیمارانی که دارو را به تنها بی مصرف کرده بودند کاهش داشت، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$). این یافته‌ها احتمالاً می‌توانند ناشی از تعداد کم بیماران ما باشد. از طرف دیگر در مطالعات قبلی ویتامین E را در بیمارانی که تحت درمان با میزان بالای ایزووترینوئین (۱۰۰ میلگرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن) بودند، مصرف کرده بودند که با توجه به اینکه قد و وزن متوسط بیماران به ترتیب ۱۵۸ سانتیمتر و ۵۰ کیلوگرم بوده است مقدار فوق معادل ۳ میلگرم به ازای هر کیلوگرم باز است. این مقدار از دارو فقط در کمoterابی یا پیشگیری از بد خیمی استفاده می‌شود. این میزان بالای دارو می‌توانسته است عوارض شدیدی در پسی داشته باشد و مصرف توأم ویتامین E توانسته است به نحو محسوسی باعث کاهش این عوارض شود.

با بررسی این مطالعه و مطالعات قبلی به نظر می‌رسد گرچه مصرف توأم ویتامین E می‌تواند تا حدی باعث کاهش عوارض پوستی مخاطی ترکیبات رتینوئید شود ولی چون این کاهش معنی دار نیست به نظر نمی‌رسد بطور معمول برای تمام بیماران تحت درمان با ترکیبات رتینوئید مصرف همزمان ویتامین E پیشنهاد شود.

قدر دانی

با تشکر از آقای دکتر آبین حیدر زاده دستیار محترم رشته پژوهشکی اجتماعی که ما را در بررسیهای آماری این مطالعه یاری نمودند.

پلان (۱۸)، ایکتیوزلامالار (۴)، پیتریازیس روبرا پیلازیس (۲)، اپیدرمودیسپلازی و روسمیفورمیس (۳) و پیشگیری از بیماریهای بد خیم پوستی (۱۱-۶) مصرف می‌شوند. از جمله مواردی که مصرف این داروها را محدود می‌کند عوارض جانبی از قبیل عوارض پوستی مخاطی، کبدی و نیز تغییر در میزان چربی خون است. مصرف این داروها در دوران حاملگی منوع است و به همین دلیل در بیماران زن بایستی مطمئن بود که بیمار حامله نبوده و تا دو سال بعد از قطع دارو هم حامله نگردد (۱۹).

موارد متعددی برای کاهش میزان این عوارض ذکر شده است از جمله رژیم‌های مخصوص غذایی (رژیم کم چربی و کم کربوهیدرات) و داروهای پایین آورنده چربی خون (۲۰). از مواردی که برای کاهش میزان عوارض این داروها پیشنهاد شده است مصرف توأم ویتامین E همراه با این ترکیبات می‌باشد. در مقاله‌ای از آقای بسا و همکاران، مصرف همزمان ویتامین E با ایزووترینوئین، مسمومیت و عوارض رتینوئیدها را به نحو محسوسی کاهش داده است (۱۶). در مقاله دیگری (۲۱) ویتامین E را توأم با ایزووترینوئین در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس بکار برده‌اند و دریافت‌داند که ویتامین E (با مقدار ۸۰۰ واحد در روز)، توأم با ایزووترینوئین (به مقدار یک میلگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز) تغییری در شدت و طول مدت عوارض ناشی از ایزووترینوئین نداشته است. به نظر می‌رسد مصرف توأم ویتامین E با آسیترین ناکلون مطالعه نشده است و این مطالعه برای اولین بار اثرات مصرف توأم این دو دارو را در کاهش عوارض ناشی از آسیترین نشان می‌دهد.

همانطور که نشان داده شد، مصرف ویتامین E به میزان ۱۳ واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز (حداکثر ۱۰۰ واحد در روز) توأم با آسیترین با مقدار ۷۰ تا ۱

- 1- White SI, Marks JM, Shuster S. Etretinate in pustular psoriasis of pulm and soles. Br J Dermatol 1985; 113: 581-85.
- 2- Blanchet-BB Bardon C, Nazzaro V, Rogisin C, et al. Acitrecin in treatment of severe disorders of keratinization: Results of an open study. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 982-86.
- 3- Orfanus CE, Ehlert R, Gollmich K. The retinoids: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1987; 34: 459.
- 4- Mary L EW, P Boit L. In: Arndt KA, LE Boit PE. Robinson JK, (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 1687,1701.
- 5- Ellis CN, Kang S, Grekin RC, et al. Etretinate therapy reduced polymorphonuclear leukocyte chemotaxis-enhancing properties of psoriatic serum. J Am Acad Dermtol 1985; 13: 437-43.
- 6- Kraeme KH, Digiovanna JJ, Moshel AN, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med 1988; 318: 1633-37.
- 7-Shaklar G, Maresat P, Kornhauser a, et al. Retinoid inhibition of lingual carcinogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1980; 49: 325-32.
- 8-Burge-Bottenbley A, Shklar G, Retardation of experimental oral cancer development by retinylacetate. Nutr Cancer 1983; 5: 121-29.
- 9-Bettram JS, Kolonei LN, Meyskens FL Jr. Rationale and startegies for chemoprevention of cancer in humans. Cancer Res 1987; 47: 3012-31.
- 10-Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: A community clinical oncology program chemoprevention study. J Nati Cancer Inst 1993; 85:44-47.
- 11-Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1990; 323: 795-801.
- 12-Dimery L, Shirinian K, Heyne K, et al. Reduction in toxicity of high dose 13-cis-retinocic acid(13-cRA)with alpha-tocopherol (AT) [abstract A399]. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 145.
- 13-Glenick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 458-69.
- 14-Albin RL, Silverman AK, Ellis CN, et al. A new syndrome of axial muscle rigidity associated with etretinate therapy, Movement Disord 1988; 3: 70-76.
- 15-Ellis CN, Swanson NA, Grekin RC, et al. Etretinate therapy causes increases in lipid level in patients with psoriasis. Arch

- Dermatol 1982;118: 559-62.
- 16-Besa EC, Abraham JL, Bartholomew MJ, et al. Treatment with 13-cis-retinoic acid in transfusion – dependent patient with myelodysplastic syndrome and decreased toxicity with addition of alpha-tocopherol. Am J Med 1990; 89: 739-47.
- 17-Cunliffe WJ, Layton AM.Oral isotretinoin: Patient selection and management. J Dermatol treat 1993; 4(suppl.2): 510-15.
- 18-Oliver GF, Winkelmann RK. Treatment of LP. Drugs 1993; 45(1): 56-65.
- 19-Murray HI, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: Results of Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 598-602.
- 20-Robert S Wu, S and J. Psoriasis. In: Arndt KA, Le Boit PE, Robinson JK (eds). Cutaneous Medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996: 310.
- 21-Strauss JS, Gottlieb AB, et al. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A clinical trial. J Am Dermatol 2000; 43: 777-84.