

استفاده از ویتامین E خوراکی در پیشگیری از عوارض جلدی مخاطی کپسول ایزوترتینوئین (روآکوتان)

دکتر فریده گلروشان: استاد یار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر حمیده عظیمی: استاد یار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Hamideh_Azimi @ Yahoo.com

دریافت: ۸۳/۱۰/۱۴ پذیرش: ۸۳/۱۲/۲۶

چکیده

زمینه و اهداف: آکنه و لگاریس یک بیماری شایع واحد پیلوسباسه می باشد که گاهی در صورت عدم درمان منجر به ایجاد اسکارهای دائمی و تغییرات رنگ پوست و در نتیجه عوارض روحی اجتماعی می شود. بیماری در اغلب موارد به درمانهای متداول پاسخ میدهد ولی در فرم های متوسط و شدید بخصوص در بیمارانی که پوست مستعد به اسکار و تغییرات رنگ دارند، این درمانها همیشه مؤثر نیستند. ایزوترتینوئین خوراکی در سالهای اخیر باعث ایجاد انقلابی در درمان آکنه های مقاوم و شدید شده است. ولی عوارض جانبی نسبتاً شایع آن موجب نارضایتی و گاه عدم تحمل بیماران میشود. براساس یکسری مطالعات محدود موجود ویتامین E خوراکی باعث کاهش عوارض جلدی و مخاطی این دارو شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ویتامین E در کاهش عوارض جانبی ایزوترتینوئین می باشد.

روش بررسی: این مطالعه روی ۶۰ بیمار بالغ مبتلا به آکنه شدید و مقاوم که طی مدت ۶ ماه تحت درمان با روآکوتان بودند انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره آزمون و کنترل تقسیم شدند. بیماران هر دو گروه از نظر سنی، جنسی، شدت آکنه، محل و مدت زمان شروع علائم یکسان بودند. گروه آزمون تحت درمان با ایزوترتینوئین ویتامین E به ترتیب به مقدار 0.5mg/ kg/day و vit 800u/ day گروه کنترل تحت درمان با ایزوترتینوئین با همان دوز و کپسول های cod liver oil قرار گرفتند. بیماران از نظر شیوع عوارض جانبی مخاطی در هفته ۱ و ۶ بعد از شروع درمان تحت معاینات بالینی قرار گرفتند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران ۲۲ سال و نسبت زن به مرد ۳ به ۲ بود. ابتلا صورت در ۴۰٪ موارد به تنهایی و در بقیه موارد بیماران همراه با ابتلا تنه و شانه ها بود. در یک هفته بعد از شروع درمان شایعترین عارضه جلدی مخاطی کیلیت با شیوع ۸۷٪ در گروه آزمون و ۱۰٪ در گروه کنترل و دومین عارضه شایع خون دماغ با شیوع ۳۳٪ در گروه آزمون و ۲۰٪ در گروه کنترل بود. عوارض کمتر شایع دیگر شامل خشکی پوست و خارش، درد اپی گاستر، شکنندگی ناخن، پیگمانتاسیون پوست و عوارض چشمی بودند. شیوع کیلیت در هفته ۶ بطور معنی داری در گروه آزمون کمتر از گروه کنترل بود.

نتیجه گیری: روآکوتان یک داروی مفید در درمان آکنه های شدید و مقاوم به درمان است. ولی عوارض جانبی حاصله در بسیاری از موارد باعث محدودیت مصرف دارو می گردد. ویتامین E خوراکی یک داروی بسیار مفید و مؤثر در کاهش کیلیت بوده و تأثیری در پیشگیری از سایر عوارض ندارد.

کلید واژه ها: آکنه، ایزوترتینوئین، ویتامین E

مقدمه

آکنه یک بیماری شایع پوستی واحد پیلوسباسه است که هر دو جنس را در سن بلوغ مبتلا کرده، در اغلب موارد با اتمام دوران بلوغ فعالیت آن کاهش می یابد. با وجود این شدت و مدت این فعالیت در افراد مختلف متفاوت بوده، اشکال شدیدتر بیماری در مردان و انواع طولانی مدت آن در زنان شایع تر و ممکن است تا دوران یائسگی ادامه پیدا کند (۵-۱).

آکنه در موارد خفیف بدون اسکار خوب شده، ولی انواع شدید آن باعث عوارض دائمی پوست می گردد (۱ و ۶). ضایعات در مناطقی از پوست که غدد سباسه زیادی داشته باشند، شیوع و شدت بیشتری دارد. در سن بلوغ همزمان با تولید سبوم، پروپیونی باکتریوم آکنه در پوست تکثیر یافته و بدنال آن غشاء اپیتلیال فولیکولی دچار تغییر شده، توپیهایی بنام کومدون ایجاد می کند که منشا ایجاد ضایعات بعدی می باشند. درمان های دارویی مؤثر در

آکنه شامل اسیدویتامین A، بنزوئیل پراکسید، آنتی بیوتیکها می باشند. ایزوترتینوئین یک رتینوئید خوراکی وابسته به ویتامین A می باشد که باعث، ایجاد دوره بهبودی بلند مدت می گردد. این دارو بر تمامی عواملی که در ایجاد آکنه نقش دارند، مؤثر بوده. ولی اثرات جانبی زیادی دارد که مهمترین آنها خاصیت تراتوزنی داروست. یک مطالعه در مردان نشان داد که پس از ۴ ماه دریافت دارو، درمورفولوژی، تحرک و تراکم اسپرمها تغییر عمده ای مشاهده نشد (۷). همچنین ایزوترتینوئین موتازن نیست (۱ و ۷). این دارو در آکنه ندولوکیسستیک و التهابی شدید، آکنه متوسط که به درمان مرسوم جواب نمی دهد، بیمارانی که دچار اسکار آکنه می شوند، چرب بودن بیش از حد پوست، فولیکولیت گرم منفی، آکنه فولمینانت، پیودرمافاسیالیس و بالاخره بیمارانی که ترس از بدشکلی دارند اندیکاسیون دارد. دارو را با مقادیر کم شروع و

یافته ها

تعداد کل بیماران ۶۰ نفر که به دو گروه آزمون و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمون ۳۰ نفر (۱۱ مرد، ۱۹ زن) و گروه کنترل ۳۰ نفر (۱۳ مرد، ۱۷ زن) بودند. میانگین سن بیماران ۲۱/۸۸ سال (۲۲/۵۷ سال آزمون، ۲۱/۲۰ سال کنترل) بود که تفاوت معنی داری در بین میانگین سنی در این دو گروه وجود نداشت ($p=0/497$). از نظر شدت آکنه اغلب بیماران مبتلا به آکنه متوسط یا شدید بودند (جدول ۱). محل ضایعات در ۲۴ نفر (۹ مرد، ۵ زن) در صورت، ۸ نفر (۳ مرد، ۵ زن) در صورت و شانه ها و در ۲۸ نفر بصورت منتشر در صورت، شانه، پشت و سینه بود. شایعترین عارضه جلدی مخاطی در هفته های ۱ و ۴ و ۶ بعد از درمان در هر دو گروه کلیت بود. عوارض جانبی بعدی با شیوع کمتر شامل خون دماغ، خارش، خشکی پوست، درد اپی گاستر، پیگماتاسیون پوست، شکنندگی ناخن و عوارض چشمی بودند (جدول ۲). از نظر تغییرات آزمایشگاهی، لیپیدهای سرم در پایان طول دوره درمان افزایش داشتند (جدول ۳).

در پایان مطالعه جواب به درمان با روآکوتان در ۳۹ نفر (۲۲ مورد، ۱۷ کنترل) خیلی خوب و قابل قبول و در ۲۱ نفر (۸ مورد، ۱۳ کنترل) در حد متوسط بود. میانگین مدت زمان شروع علائم در بیماران گروه آزمون ۴/۰۵ سال و در گروه کنترل ۳/۳۳ سال بود. از نظر جنسی تفاوت معنی داری بین دو گروه آزمون و کنترل وجود ندارد ($p=0/93$). تفاوت معنی داری در شیوع عوارض جلدی - مخاطی روآکوتان در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل در ۱۰ هفته بعد از شروع درمان دیده نشد (جدول ۲). شیوع کلیت در هفته ۶ بعد از درمان در گروه آزمون به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل است ($P=0/037$). عوارض جلدی مخاطی در یک هفته بعد از درمان نسبت به ۴ و ۶ هفته بعد از درمان در هر دو گروه از شیوع بالاتری برخوردار است (جدول ۲).

بحث

روآکوتان یک داروی مفید در درمان آکنه های شدید و مقاوم به درمان بوده و در مطالعه ما ۶۰ بیمار بعلا ضایعات آکنه ای تحت درمان با آن قرار گرفته و اثر ویتامین E در کاهش عوارض جانبی دارو مورد بررسی قرار گرفت. حدود ۶۵٪ موارد نتایج درمان با روآکوتان بسیار خوب و قابل قبول بود. در یک مطالعه در استرالیا توسط Cooper و همکاران که جهت بررسی اثرات آن در درمان آکنه انجام شد این دارو را یک فرآورده سالم و بسیار مفید در درمان آکنه های متوسط تا شدید و همچنین آکنه های مقاوم به درمان بیان کرده و تفاوت معنی داری بین نتایج درمان روآکوتان با سایر روشهای درمانی را نشان دادند ($p=0/01$) (۸). در یک مطالعه دیگر که توسط McLan و همکارانش درمان روآکوتان برای آکنه های متوسط تا شدید انجام شد، در ۹۰٪ بیماران بهبودی قابل قبول بدست آمد (۹).

بتدریج افزایش می دهند تا عوارض جانبی پوستی مخاطی کمتر شود. دوز تجمعی مهمتر از مدت درمان بوده و در صورتیکه بیش از ۱۲۰ mg/kg باشد مشخصاً با پسرقت های بلند مدت بیشتری همراه است. تجربیات ۹ ساله در یک مطالعه نشان داده که میزان عود در بیمارانی که مدت ۴ ماه ۱ mg/kg دارو دریافت کردند ۲۰٪ و در بیمارانی که ۵ mg/kg دریافت کرده اند ۴۰٪ بود. در مردان جوان مبتلا به آکنه تنه و پشت، دوز دارو باید بیشتر باشد. مدت درمان بطور استاندارد ۱۶ تا ۲۰ هفته است. در ۸۵٪ بیماران ضایعات برطرف شده و فقط حدود ۱۵٪ نیاز به درمانهای طولانی تر دارند. اثرات جانبی دارو وابسته به دوز بوده و میتوان با کاهش دوز این عوارض را کنترل کرد (۱ و ۷).

قبل از شروع دارو، باید آزمایشات شامل شمارش کامل خونی، تست های عملکرد کبدی، کلسترول و تری گلیسیرید و در زنان تست حاملگی انجام شود. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای ایزوترتینوئین بدون ویتامین E و با ویتامین E خوراکی در درمان آکنه می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (یک سویه کور) است که بمدت ۶ ماه در پائیز و زمستان ۱۳۸۲ در کلینیک تخصصی پوست انجام گرفت. برای انجام مطالعه تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به آکنه با معیارهای زیر انتخاب شدند. بیماران با آکنه های صورت با شدت متوسط به بالا، بیماران با آکنه خفیف که دچار فربی یا اسکار و پیگماتاسیون بعد از التهاب بودند، بیماران با آکنه های مقاوم به درمانهای مرسوم. بیماران در سن زیر ۱۳ سال، خانم های حامله و افراد با آکنه خفیف و بدون اسکار از مطالعه حذف شدند. بیماران مورد مطالعه بطور تصادفی ساده و یک در میان به دو گروه تقسیم شدند. گروه یک تحت درمان با روآکوتان ۵ mg/kg/day و ویتامین E خوراکی با دوز ۸۰۰ واحد قرار گرفتند. گروه دو (گروه شاهد یا کنترل) تحت درمان ۵ mg/kg/day روآکوتان و کپسول های cod liver oil که فاقد ویتامین E است قرار گرفتند. بعد از شروع درمان در هفته های ۱، ۴، ۶ درمان، بیماران از نظر عوارض جلدی مخاطی توسط متخصص پوست ویزیت شده و در پرسشنامه ای که به همین منظور تهیه شده بود ثبت گردید. علاوه بر ویزیت، آزمایشات لازم در آخر ماه اول و دوم انجام و در پرسشنامه درج گردید. پرسشنامه شامل اطلاعات سن، جنس، شدت آکنه و وجود اسکار، محل آکنه، مدت زمان شروع علائم و وزن بیماران بود. ارزیابی پاسخ به درمان در پایان مطالعه به صورت خیلی خوب (در صورت کاهش بیش از ۵۰٪ در اندازه و تعداد ضایعات) و متوسط (در صورت کاهش کمتر از ۵۰٪ در اندازه و تعداد ضایعات) بود. و اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS 11 و تست های آماری تی تست، من ویتی، کای دو آنالیز شد و در موقع لزوم تست فیشد استفاده شد و نتایج بصورت درصد فراوانی و میانگین بیان گردید و مقادیر $P<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

جدول ۱: توزیع فراوانی شدت آکنه و جنس بیماران به تفکیک در دو گروه آزمون و کنترل

خصوصیات بیماری	تعداد (درصد) گروه آزمون	تعداد (درصد) گروه کنترل	تعداد (جمع درصد) کل	P
شدت بیماری				۰/۵۹
خفیف	۶ (۲۰)	۵ (۱۶۷)	۱۱ (۱۸۳)	
متوسط	۱۲ (۴۰)	۱۲ (۴۰)	۲۴ (۴۰)	
متوسط تا شدید	۱۲ (۴۰)	۱۳ (۴۳۳)	۲۵ (۴۱۷)	
جنس				۰/۹۳
مرد	۱۱ (۳۶۷)	۱۳ (۴۳۳)	۲۴ (۴۰)	
زن	۱۹ (۶۳۳)	۱۷ (۵۶۷)	۳۶ (۶۰)	

جدول ۲: درصد شیوع عوارض بالینی ناشی از درمان با روآکوتان به تنهایی و همراه با Vit. E در دو گروه

عوارض	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد	یک هفته بعد
	آزمون	کنترل	P	آزمون	کنترل	P	آزمون	کنترل	P
کیلیت	۸۶۷	۱۰۰	۰/۱۱	۷۳۳	۹۰	۰/۰۹۵	۷۲۳	۹۳۳	۰/۰۳۷
خون دماغ	۲۳/۳	۲۰	۰/۷۵	۲۶۷	۲۰	۰/۵۴	۲۳/۳	۱۶۷	۰/۵۲
خارش	۲۰	۶۷	۰/۲۵	۰	۱۰	۰/۲۳	۶۷	۰	۰/۴۹
خشکی و خارش	۶۷	۳/۳	۱	۳/۳	۶۷	۱	۳/۳	۶۷	۱
خشکی پوست	۳/۳	۱۰	۰/۶۱	۶۷	۱۰	۱	۳/۳	۱۰	۰/۶۱
درد اپی گاستر	۶۷	۶۷	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۱
پیگمانتاسیون پوست	۳/۳	۶۷	۱	۱۰	۳/۳	۰/۶۱	۳/۳	۳/۳	۱
شکستگی ناخن	۰	۳/۳	۱	۰	۳/۳	۱	۱	۳/۳	۱
عوارض چشمی	۳/۳	۰	۱	۰	۳/۳	۱	۱	۳/۳	۱

جدول ۳: بررسی آزمایشگاهی بیماران مبتلا به آکنه تحت درمان ایزوترتینوئین به تنهایی (کنترل) همراه با ویتامین E (مورد) قبل از شروع درمان، یکماه و دومه بعد از شروع درمان

آزمایش	قبل از شروع درمان	یکماه بعد از درمان	دوماه بعد از درمان	آزمایش
	مورد	کنترل	مورد	کنترل
قند خون ناشتا	۷۹/۸۶	۸۱/۱۷	۹۱/۶۹	۸۱/۹۷
تری گلیسیرید	۱۱۳/۵۳	۱۱۶	۱۳۵	۱۴۴/۱۹
کلسترول	۱۶۶/۴۷	۱۶۰/۵۷	۱۷۷/۹۶	۱۸۷/۰۴
L.D.L	۹۷/۵۹	۸۰/۹۶	۱۰۰/۴۵	۹۵/۹۳
H.D.L	۴۳/۶۳	۵۰/۸۶	۴۳/۴۹	۴۲/۶۱
SGOT	۲۱/۳۷	۲۴/۸۳	۲۶	۲۶/۲۹
SGPT	۱۸/۹۷	۲۲/۱	۲۲/۸۵	۱۹/۷۵
آلکالن فسفاتاز	۱۸۰/۳۲	۱۸۶/۰۴	۱۸۰/۱۷	۲۰۹/۴
بیلیروبین کل	۰/۷۵۹	۰/۹۰۴	۰/۷۶۸	۰/۷۷۲
بیلیروبین مستقیم	۰/۲۱۴	۰/۲۳۷	۰/۷۶۸	۰/۲۰۳
هموگلوبین	۱۴/۲۱	۱۴/۲۱	۱۴/۳۶	۱۴/۱
سلولهای سفید خون	۶۸۸۶	۶۰۶۰	۶۷۵۹	۶۶۵۷
ESR	۷/۶۶	۷/۱۵	۸/۵۹	۶/۶۱

سیس رتینوئیک اسید (100 mg/m^2) و ویتامین E قرار گرفتند. از ۶۶ بیمار مورد مطالعه ۴۵ نفر همزمان با ۱۳ سیس رتینوئیک اسید، ویتامین E به مقدار ۸۰۰ واحد دریافت کردند. در بیمارانی که رتینوئیک اسید به تنهایی دریافت کرده بودند ۱۰۰٪ التهاب لب

در مطالعه ما نیز روآکوتان در بیش از ۶۵٪ موارد باعث بهبودی ضایعات در حد عالی و در بقیه موارد بهبودی و پاسخ به درمان در حد متوسط بود. در مطالعه ای که توسط Besa صورت گرفت، بیماران با سندرم میلودیستروفیک تحت درمان با دوز بالای ۱۳

کاهش شدت عوارض جانبی روآکوتان بررسی شد که تفاوت معنی داری در شدت عوارض جانبی ایجاد شده در دو گروه وجود نداشت (۱۲). در مطالعه ما نیز تفاوت معنی داری در شیوع عوارض جانبی در ۴ هفته بعد از درمان وجود نداشت. یکی از علل عدم تغییر در شیوع عوارض جانبی ایجاد شده مقدار روآکوتان مصرفی می باشد که در هر دو گروه مشابه هم بود.

نتیجه گیری

روآکوتان یک داروی بسیار مفید و موثر در درمان ضایعات آکنه ای شدید و مقاوم به درمان بوده و در آکنه های متوسط تا شدید و نیز آکنه های خفیفی که با اسکار همراه است نیز موثر است. مهمترین عارضه این دارو تراتوژن بودن آن است که در خانم های سن باروری باید با احتیاط تمام مصرف شود. شایع ترین عارضه جانبی روآکوتان التهاب و شقاق لبها است که با مصرف توام ویتامین E، شیوع آن در هفته ۶ درمان کاهش معنی داری پیدا می کند.

دیده شد در حالی که در بیمارانی که همراه با رتینوئیک اسید، ویتامین E هم مصرف کرده بودند ۳۱٪ این عارضه دیده شد. هیپرکراتوزیس در ۱۰۰٪ بیمارانی که به تنهایی دارودریافت کرده بودند دیده شد و در بیماران با دریافت ویتامین E ۴۷٪ این عارضه مشاهده شد. خون درماغ در ۱۹٪، ریزش مو در ۱۹٪، خارش پوستی در ۵۷٪، تغییرات ناخن در ۵٪ بیمارانی که اسیدرتینوئیک به تنهایی دریافت کرده بودند دیده شد و در مقایسه بیماران یک به یک همزمان مصرف ویتامین E نیز داشتند این عوارض بترتیب ۲٪، ۰٪، ۶٪ را شامل می شد بر اساس نتایج مطالعه Lebwohl از نیویورک پیشنهاد کرد که ویتامین E (آلفاتوکوفرول) بمقدار ۸۰۰ واحد روزانه ممکن است عوارض ایزوترتینوئین در درمان آکنه یا آسیرتین در درمان پسوریازیس را کاهش دهد. همین نتایج توسط Dimery نیز بدست آمد (۱۰ و ۱۱). براساس مطالعه حاضر نیز در از بیمارانی که همراه روآکوتان ویتامین E نیز دریافت کرده بودند شیوع کلیت فقط در هفته ۶ بعد از درمان در گروه آزمون کمتر از گروه کنترل بوده. و در بقیه موارد هیچ تفاوتی در نتایج دو گروه وجود نداشت. در مطالعه trauss و همکاران اثرات ویتامین E در

References

- Harper JC: An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2004; **51**(1): S 36-8
- Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous Glands In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C: *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Italy Blackwell Science, 2004; PP: 4301-75.
- Cunliffe w, Gollnick H. Acne. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU: *Cutaneous Medicine and Surgery*. USA WB Saunders company. 2000; PP: 461-480.
- Habif TP: *clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and theraphy*. 4th ed. USA Mosby 2004; PP: 162-194
- Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' Disease of the skin, clinical Dermatology*. 9 th ed. USA WB Saunders company, 2000; PP: 284-306.
- Thiboutot D: Acne: 1991-2001. *J Am Acad Dermatol*, 2002; **47**(1): 109-17
- Peck GL, DiGiovanna JJ. The Retinoids in: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed USA Mc Graw – HILL 1999; pp: 2810-20
- Cooper AJ, Treatment of acne with isotretinoin : Recommendations based on Australian experience . *Australas J Dermatol* 2003; **44**(2): 97-105
- McLane J: Analysis of common side effects of Isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 2001 **45**(5): S 188 –94.
- Dimery IW, Hong WK, Lee JJ, Guillory-Perez C, Pham F, Fritsche HA, et al. Phase I trial of alpha – tocopherol effects on 13 – cis – retinoic acid toxicity . *Ann oncol* , 1997; **8**: 85-9.
- Lebwohl M, Clinical peral: Vit E (alpha - tocopherol), 800 IU daily may reduce retinoid toxicity . *J Am Acad Dermatol*, 1999; **41**: 260.
- Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JYM, Leyden JJ, Lucky A, et al. Concomitant administration of Vitamin E dose not change the side effects of Isotretinoin as used in acne vulgaris: A Randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**(5): 777-84.