

اثر پنتوکسی‌فیلین خوراکی بر بهبودی زخم‌های پا در بیماران دیابتی

- ستاره سلطانی^۱ (M.D)، جعفر علاوی طوسی^{۲*} (M.D)، مجتبی ملک^۳ (M.D)، حمیدرضا همتی^۱ (M.D)، زهره مقسومی^۴ (M.D)
- ۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمومنین، گروه جراحی
 - ۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان کوثر، گروه پاتولوژی
 - ۳- دانشگاه علوم پزشکی ایران، انستیتو بیماری‌های غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد، گروه داخلی
 - ۴- دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه رباط کریم، گروه داخلی

چکیده

سابقه و هدف: زخم پای دیابتی از عوارض دیابت است که در بسیاری از موارد منجر به آمپوتاسیون اندام تحتانی می‌شود. یکی از داروهایی که به صورت سیستمیک در بهبود زخم‌های مختلف مورد مطالعه است، پنتوکسی‌فیلین می‌باشد. در این مطالعه اثر آن در بهبود زخم‌های دیابتی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه بالینی تصادفی شده دو سوکور، بیماران با زخم دیابتی پا که به کلینیک دیابت بیمارستان فاطمیه شهرستان سمنان مراجعه کردند، بررسی شدند. در یک گروه، پنتوکسی‌فیلین خوراکی، ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز، به مدت ۳ ماه و در گروه شاهد دارونما تجویز گردید. میزان کاهش اندازه زخم و میزان بهبودی کامل آن به‌عنوان معیارهای برآورد بهبودی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۱۱۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۰ بیمار به دلیل سرگیجه غیر قابل تحمل، خون‌ریزی رتین، نیاز به دبریدمان و عدم مراجعه، حذف شدند. در نهایت ۸۰ بیمار در دو گروه ۴۰ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. درصد بهبودی زخم در پایان ماه اول و دوم در گروه پنتوکسی‌فیلین به‌طور قابل توجهی بیش‌تر بود. میزان بهبودی کامل زخم در گروه پنتوکسی‌فیلین بیش‌تر بود ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. به‌علاوه تهوع و سرگیجه در گروه پنتوکسی‌فیلین شیوع قابل توجهی داشت.

نتیجه‌گیری: پنتوکسی‌فیلین با کاهش اندازه زخم در بهبودی زخم پای دیابتی در بیماران بدون بیماری عروق محیطی مؤثر است. ولی به‌دلیل عوارض جانبی احتمالی، باید مصرف آن در بیماران دیابتی با تأمل صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین، پای دیابتی، پنتوکسی‌فیلین، التیام زخم

مقدمه

آن‌ها هزینه‌های زیادی دارد. در آمریکا و انگلیس پای دیابتی شایع‌ترین علت بستری بیماران دیابتی است [۲]. نوروپاتی، آنژیوپاتی، اختلال بهبود زخم و نقص سیستم ایمنی در ایجاد آن‌ها دخالت دارند [۳]. شایع‌ترین عامل نوروپاتی حسی است که عمدتاً حس درد را درگیر می‌کند [۴] به‌طوری‌که بیمار به دلیل نداشتن درد، متوجه زخم پا به‌دنبال تروماها نمی‌شود. نوروپاتی اتونوم باعث از بین رفتن عرق، تغییر جریان خون

زخم دیابتی یا (Diabetic Foot Ulcer) از عوارض مهم دیابت است که در ۱۵٪ بیماران دیابتی دیده می‌شود و علت ۸۵٪ موارد آمپوتاسیون یا قطع اندام تحتانی می‌باشد. دیابت شایع‌ترین علت آمپوتاسیون غیر تروماتیک اندام تحتانی است، به‌طوری‌که احتمال آمپوتاسیون بیماران دیابتی ۱۵ تا ۴۶ برابر بیماران غیر دیابتی می‌باشد. درمان این زخم‌ها و عوارض

مطالعات در مورد تأثیر احتمالی پنتوکسی فیلین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر پنتوکسی فیلین بر زخم‌های دیابتی ثانوی به میکروآنژیوپاتی در بیماران بدون درگیری عروق محیطی، انجام شد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه بالینی تصادفی شده دو سوکور (Double Blind Randomized Clinical Trial) بیماران مبتلا به زخم دیابتی پا که در سال‌های ۱۳۸۶ الی ۱۳۹۱ به کلینیک دیابت بیمارستان فاطمیه شهرستان سمنان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری به صورت تصادفی سیستماتیک با استفاده از نرم‌افزار آماری Epi Info (Version 6.04b, CDC and WHO) انجام گرفت. بیماران به طور کامل در جریان مطالعه قرار گرفته و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی اخذ شد.

بیمارانی وارد مطالعه شدند که مبتلا به دیابت نوع دو و دارای زخم دیابتی پا درجه ۱ یا ۲ بر اساس طبقه‌بندی Wagner بودند. در زخم درجه ۱، درگیری در حد پوست است و در زخم درجه ۲، علاوه بر پوست، چربی زیر جلدی، تاندون‌ها و یا کپسول مفصل می‌تواند درگیر باشد [۴]. در صورت نیاز به دبریدمان ابتدا زخم دبرید شده و در صورت وجود عفونت، بعد از کنترل عفونت بیمار وارد مطالعه می‌شد. در گروه مورد، پنتوکسی فیلین (شرکت داروسازی امین ایران- اصفهان) ۴۰۰ میلی‌گرم خوراکی به صورت کپسول و در گروه شاهد، دارونما (کپسول‌های مشابه پر شده با آرد)، سه بار در روز، به مدت ۳ ماه تجویز گردید [۲۳،۲۰]. علاوه بر این زخم بیماران هر دو گروه روزانه با نرمال سالین شستشو و پانسمان مرطوب می‌شد. به بیماران توصیه می‌شد استراحت نموده و از وارد کردن فشار به پا خودداری کنند. بعد از شروع درمان بیماران هر هفته ویزیت شده و با توجه به این‌که اثر پنتوکسی فیلین ۶-۲ هفته بعد از شروع دارو ظاهر می‌شود [۱۲]، وضعیت زخم در پایان ماه اول، ماه دوم و ماه سوم بررسی می‌گردید [۲۴]. در پایان هر ماه جراح که از نوع داروی مصرفی توسط بیمار (دارونما یا پنتوکسی فیلین) آگاهی نداشت زخم را بررسی می‌کرد. در زخم‌های خطی، طول زخم بر حسب میلی‌متر، در زخم‌های مسطح مساحت زخم بر حسب میلی‌متر مربع، و در زخم‌های غیر خطی دارای عمق، حجم زخم (با ریختن سرم نرمال سالین به وسیله سرنگ به داخل زخم) بر حسب سی‌سی اندازه‌گیری می‌شد [۲۵،۶]. هر زخم با خودش مقایسه می‌شد به طوری که میزان کاهش طول، سطح یا حجم زخم در پایان هر ماه برآورد می‌گردید. میزان

سطحی و میکروسیرکولاسیون، خشک شدن پوست و ترک پا می‌گردد [۵]. اختلال جریان خون ناشی از میکروآنژیوپاتی و اختلال سیستم ایمنی ناشی از هیپرگلیسمی، باعث تأخیر در بهبود زخم (Wound Healing) و عفونت می‌شود [۶]. درمان رایج شامل دبریدمان، کنترل قند خون، آنتی‌بیوتیک، پانسمان روزانه، جلوگیری از فشار روی زخم و بررسی از نظر بیماری عروق محیطی نیازمند جراحی می‌باشد [۲]. تلاش برای یافتن ترکیبی موضعی یا سیستمیک برای بهبود این زخم‌ها، ادامه دارد. فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (Becaplermin) به بهبود کامل و یا تسریع بهبود زخم دیابتی کمک کرده است [۷]. اخیراً استفاده موضعی از فراورده‌های خونی غنی از پلاکت و فاکتورهای رشد (Leucopatch)، باعث کاهش اندازه و بهبودی زخم‌های دیابتیک مزمن مقاوم به درمان شده [۹،۸] و یا اکسیژن با فشار بالا باعث کاهش ریسک آمپوتاسیون و تسریع بهبودی زخم گردیده است [۱۰]. نقش اکسید نیتریک در حال مطالعه است [۱۱]. پنتوکسی فیلین از مشتقات گزانتین، به‌عنوان دارویی سیستمیک در بهبود زخم‌های مختلف مورد بحث است و با مکانیسم‌های گشادکنندگی عروق، تغییر شکل گلبول‌های قرمز، کاهش ویسکوزیته خون، کاهش چسبندگی و تجمع پلاکتی، باعث افزایش جریان خون در بافت‌های ایسکمیک و بهبودی اکسیژناسیون آن‌ها شده است. پنتوکسی فیلین در ترومبوز عروق رتین [۱۲]، بیماری‌های عروق محیطی [۱۳] و عروق مغزی [۱۴] به‌کار رفته و اثر آن بر زخم‌های وریدی مورد مطالعه است [۱۶،۱۵].

اثر آن بر زخم‌های دیابتی، نتایج متفاوتی داشته است. در مطالعات حیوانی اثر آن بر بهبود زخم در حیوان دیابتی بررسی شده، مثلاً در مطالعه‌ای باعث کاهش زمان اپیتلیالیزه شدن کامل زخم، در زخم‌های دارای ضخامت کامل و یا در مطالعه دیگری باعث افزایش بقاء پیوند پوست در موش آزمایشگاهی دیابتی گردیده است [۱۸،۱۷]. در بعضی مطالعات انسانی در زخم‌های دیابتی هم‌راه درگیری عروق محیطی (ماکروآنژیوپاتی) باعث تسریع بهبود زخم، بسته شدن کامل زخم و کاهش نیاز به جراحی شده [۲۰،۱۹]. ولی در مورد زخم‌های دیابتی هم‌راه درگیری عروق کوچک (میکروآنژیوپاتی) و بدون درگیری عروق محیطی هنوز تجارب اندک است. احتمال دارد بر این گونه زخم‌ها نیز مؤثر باشد [۲۲،۲۱].

لذا با توجه به اهمیت زخم‌های دیابتی و این‌که یکی از عوامل اصلی ایجاد این زخم‌ها اختلال در میکروسیرکولاسیون ناشی از آنژیوپاتی است و نیز نتایج امیدوارکننده بعضی

نتایج

در مجموع ۱۱۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۸ بیمار در گروه پنتوکسی‌فیلین از مطالعه حذف شدند که در ۶ نفر از ۵۵ مورد (۱۰/۹٪) به دلیل سرگیجه شدید و غیرقابل تحمل و در ۲ نفر (۳/۴٪) به دلیل خون‌ریزی رتین بود. در مجموع در دو گروه ۱۵ بیمار به دلیل عدم مراجعه و ۷ بیمار به دلیل نیاز به دبریدمان در طی مدت درمان، از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۸۰ بیمار در دو گروه ۴۰ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. در کل بیماران، در ۴۰ مورد سطح زخم $(\text{mean}=1/84\text{cm}^2)$ ، در ۳۵ مورد حجم زخم $(\text{mean}=0/6\text{cc})$ ، و در ۵ بیمار طول زخم $(\text{mean}=0/7\text{cm})$ اندازه‌گیری شد. شایع‌ترین محل زخم انگشت شصت (۲۷ بیمار، ۳۳/۷۵٪) و سر متاتارس‌ها (۲۵ بیمار، ۳۱/۲۵٪) بود. اطلاعات مربوط به متغیرهای دموگرافیک در جدول شماره ۱ قابل مشاهده است. همان‌گونه که در این جدول مشاهده می‌شود جنس، میانگین سنی، سطح FBS و آلبومین در شروع مطالعه در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد و فاقد اثر مخدوش‌کنندگی است. در ضمن دو گروه از نظر درجه زخم (۱ و ۲) جور بودند.

در رابطه با اثر پنتوکسی‌فیلین بر میزان بهبودی زخم، درصد بهبودی زخم در پایان ماه اول و دوم در گروه پنتوکسی‌فیلین بیش‌تر از گروه دارونما بوده و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (جدول شماره ۲).

در مورد اثر پنتوکسی‌فیلین بر بهبودی کامل زخم همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، درصد بهبودی کامل زخم در پایان ماه اول و دوم در گروه پنتوکسی‌فیلین بیش‌تر از گروه دارونما بوده ولی دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. در مورد عوارض پنتوکسی‌فیلین با توجه به جدول شماره ۴ شیوع تهوع و سرگیجه در گروه پنتوکسی‌فیلین به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه دارونما بوده است (p به ترتیب برابر ۰/۰۲۱ و ۰/۰۱۰). شیوع نیاز به دبریدمان در گروه پنتوکسی‌فیلین ۷/۵٪ و در گروه شاهد ۱۰٪ بود که تفاوت معنی‌داری نداشت. در هر دو گروه در طی مدت مطالعه موردی از آمپوتاسیون مشاهده نشد و از این نظر نیز، اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود.

کاهش اندازه هر زخم نسبت به اندازه اولیه (۱۰۰٪) اندازه اولیه / اندازه جدید زخم - اندازه اولیه زخم) و نیز درصد بهبودی کامل زخم به‌عنوان معیارهای برآورد بهبودی (Healing) در نظر گرفته شد. در طی مدت درمان نیاز به دبریدمان یا آمپوتاسیون برای هر بیمار بررسی شده و در صورت دبریدمان یا آمپوتاسیون، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. هم‌چنین در هر ویزیت وجود عوارض پنتوکسی‌فیلین مانند تهوع و استفراغ، سردرد و سرگیجه مورد سؤال قرار می‌گرفت و اگر عوارض شدید و غیر قابل تحمل بود، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

دو گروه از نظر سن، جنس، سطح قند خون ناشتا و سطح آلبومین سرم جور (Match) شدند. هم‌چنین با توجه به این‌که هدف مطالعه بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر زخم‌های دیابتی بدون درگیری عروق محیطی و صرفاً در اثر میکروآنژیوپاتی بود، بیماران مبتلا به بیماری عروق بزرگ محیطی از مطالعه خارج گردیدند؛ بدین منظور با توجه به این‌که ماکروآنژیوپاتی ناشی از دیابت اغلب عروق تیبیال و پروتال را درگیر می‌کند [۱۳]، بیمارانی وارد مطالعه شدند که در معاینه اولیه آن‌ها نبض شریان‌های دورسالیس پدیس و تیبیالیس پوسترور قابل لمس بود. به‌علاوه بیمارانی که داروهای مؤثر بر بهبود زخم مثل گلوکوکورتیکوئیدها یا داروهای مؤثر بر سیستم انعقادی مثل وارفارین مصرف می‌کردند، و هم‌چنین بیمارانی که مصرف پنتوکسی‌فیلین در آن‌ها کنترااندیکاسیون داشت (بیماری ایسکمیک قلب، خون‌ریزی مغزی، خون‌ریزی رتین و انفارکتوس حاد میوکارد) وارد مطالعه نشدند [۲۳]. به همین دلیل در شروع مطالعه از بیماران ECG گرفته شد و از نظر ریتینوپاتی دیابتی توسط چشم پزشکی معاینه شدند. در صورت وجود ریتینوپاتی بیمار وارد مطالعه نمی‌گردید.

روش‌های آماری: تولید بانک اطلاعاتی و انجام تست‌های آماری توسط نرم‌افزار آماری PASW (Version 18, © IBM SPSS Inc) انجام گرفت. جهت مقایسه میانگین درصد بهبودی در دو گروه از آزمون آماری T-test (و در صورت لزوم Mann-Whitney) و جهت بررسی ارتباط پنتوکسی‌فیلین و نیاز به دبریدمان یا آمپوتاسیون از آزمون آماری Chi-square (و در صورت لزوم Fisher exact) استفاده شد. جهت بررسی نقش و در صورت لزوم حذف متغیرهای مخدوش‌کننده از Multivariable Linear regression استفاده گردید. در تمام موارد $\alpha=0/05$ جهت بررسی معنی‌دار بودن آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

جدول ۱. فاکتورهای دموگرافیک و بیوشیمیایی در دو گروه مصرف کننده پنتوکسی فیلین و دارونما در بدو مطالعه

Alb (mg/dL)	FBS (mg/dL)	سن (سال)	جنس مذکر	گروه
۴/۰۳ ± ۰/۳۷	۲۰۷/۸۸ ± ۵۳/۶۱	۵۳/۶۳ ± ۶/۰۳	٪۳۷/۵	پنتوکسی فیلین
۴/۰۵ ± ۰/۴۲	۱۸/۷۵ ± ۴۳/۷۳	۵۴/۵۷ ± ۷/۶۲	٪۲۵	دارونما
> ۰/۰۵	> ۰/۰۵	> ۰/۰۵	> ۰/۰۵	P value

جدول ۲. رابطه میزان بهبودی زخم در ماه اول، دوم و سوم پس از شروع درمان در دو گروه مصرف کننده پنتوکسی فیلین و دارونما

میانگین میزان بهبودی			گروه
در پایان ماه سوم (%)	در پایان ماه دوم (%)	در پایان ماه اول (%)	
۱۰۰	۹۹/۲۱ ± ۲/۲۰	۸۲/۱۴ ± ۱۵/۶۰	پنتوکسی فیلین
۱۰۰	۹۰/۱۰ ± ۲۳/۳۵	۷۳/۳۸ ± ۱۹/۵۰	دارونما
-	۰/۰۱۳	۰/۰۳۹	P values

جدول ۳. رابطه میزان بهبودی کامل زخم در ماه اول، دوم و سوم پس از شروع درمان در دو گروه مصرف کننده پنتوکسی فیلین و دارونما

میزان بهبودی کامل			گروه
در پایان ماه سوم (%)	در پایان ماه دوم (%)	در پایان ماه اول (%)	
۱۰۰	۸۷/۵	۲۵	پنتوکسی فیلین
۱۰۰	۷۵	۱۲/۵	دارونما
> ۰/۰۵			P values

جدول ۴. میزان بروز عوارض در دو گروه مصرف کننده پنتوکسی فیلین و دارونما

سردرد	سرگیجه	تهوع	گروه
٪۰	٪۳۷/۵	٪۵۰	پنتوکسی فیلین
٪۰	٪۱۲/۵	٪۲۵	دارونما
-	۰/۰۱۰	۰/۰۲۱	P values

می‌شود [۱۳]. نشان داده شده که در این بیماران نیز پنتوکسی فیلین بر بهبودی زخم‌های ایسکمیک پا مؤثر می‌باشد [۲۹، ۲۸، ۲۱].

در مطالعه حاضر بیمارانی که بیماری عروق محیطی یا به عبارت دیگر درگیری ماکروواسکولار داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شده و فقط بیمارانی که زخم پای آن‌ها ناشی از درگیری میکروواسکولار بود، مورد بررسی قرار گرفتند. به خصوص که در بعضی مطالعات نتیجه‌گیری درباره اثر پنتوکسی فیلین بر این زخم‌ها را منوط به بررسی‌های بیش‌تر دانسته‌اند [۲۱]. مطالعه حاضر نشان داد که در این دسته از بیماران، درصد بهبودی زخم در پایان ماه اول و دوم در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین، به‌طور معنی‌داری بیش‌تر است و درصد بهبودی کامل زخم گرچه بیش از گروه دارونما بوده ولی اختلاف معنی‌داری نداشته است.

در مطالعه مشابهی روی ۱۲ بیمار با زخم دیابتی پا که علی‌رغم ۳ ماه درمان مرسوم، اندازه زخمشان تغییری نکرده بود، مصرف پنتوکسی فیلین باعث بهبودی کامل زخم در ۸ بیمار و کاهش اندازه آن در یک بیمار شده است [۳۰]. همانند مطالعه ما این مطالعه نشان‌دهنده اثر مثبت پنتوکسی فیلین بر این نوع از زخم‌های مزمن است. ولی بر خلاف مطالعه ما، اثر عمده آن به‌صورت بهبودی کامل زخم می‌باشد در حالی که در

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعات مختلف عمدتاً اثر مثبت این دارو در زخم‌های ایسکمیک پا ثانوی به بیماری‌های عروق محیطی نشان داده شده است [۲۶، ۲۲، ۱۴]. به عنوان مثال در یک مطالعه پنتوکسی فیلین باعث کاهش درد در حال استراحت، کاهش نیاز به داروهای ضد درد و تسریع بهبودی زخم‌های ایسکمیک پا در بیمارانی شده که اعمال جراحی ترمیم عروقی برایشان امکان‌پذیر نبوده [۲۶] و یا در یک گزارش موردی، استفاده از پنتوکسی فیلین وریدی باعث بهبودی پیوند پوست، در زخم‌های ایسکمیک هر دو پای بیماری شده است [۲۷]. در بیماران دیابتی، هم‌راهی بیماری‌های عروق محیطی یعنی درگیری ماکروواسکولر، باعث زخم‌های ایسکمیک پا در سنین پایین‌تر و با روند سریع‌تری نسبت به بیماران غیر دیابتی

از محدودیت‌های مطالعه، یکی می‌توان به مدت مطالعه اشاره کرد. در صورت ادامه مطالعه در مدت زمان بیش‌تر، احتمالاً اثرات دارو بهتر مشخص می‌شد. دوم این‌که در مطالعه حاضر برای رد درگیری عروق محیطی از معاینه بالینی استفاده کردیم. در صورتی‌که اگر امکان اندازه‌گیری فشار انگشت پا (toe pressure) با یک فشارسنج مخصوص در دسترس بود، معیار بهتری برای برآورد وضعیت عروق محیطی بیماران داشتیم [۱۳].

در مطالعه حاضر شایع‌ترین عارضه پنتوکسی‌فیلین، عوارض گوارشی بود که در ۵۰٪ از بیماران در گروه پنتوکسی‌فیلین دیده شد. در مورد شیوع عوارض، مطالعات مختلف نتایج متفاوتی را بیان کرده‌اند. به عنوان مثال در مطالعه‌ای ۱۷/۶٪ [۲۴] و در مطالعه دیگری ۴۳٪ عوارض به‌صورت اختلالات گوارشی بوده است [۱۵]. در مطالعه Jull A و همکاران نیمی از عوارض گزارش‌شده گوارشی بوده [۳۱]، که مشابه یافته مطالعه فعلی می‌باشد. در بسیاری از مطالعات ذکر شده که بیماران دارو را به‌خوبی تحمل کرده و عارضه قابل توجهی نداشتند [۲۱، ۱۶، ۱۴]، با این‌حال در موارد اندکی به‌دلیل عوارض ناخواسته مجبور به قطع دارو شده‌اند [۱۶]. در مطالعه ما نیز علی‌رغم شیوع عوارض، در اغلب بیماران این عوارض خفیف و قابل تحمل بوده و منجر به قطع دارو نشده است. ظاهراً این عوارض در افراد پیر یا بیمارانی که هم‌زمان داروهای دیگر مصرف می‌کنند بیش‌تر دیده می‌شود [۱۴]. به‌طوری‌که مصرف این دارو در دو مورد باعث خون‌ریزی مغزی گردیده که در هر دو مورد هم‌راه با Nicoumalone مصرف شده بوده است [۲۳]. در مطالعه ما در گروه پنتوکسی‌فیلین ۸ بیمار به‌دلیل عوارض از مطالعه خارج شدند که ۲ مورد به‌دلیل خون‌ریزی رتین و ۶ مورد دیگر به‌دلیل سرگیجه شدید بود. همه این بیماران بیش از ۷۰ سال سن داشتند. به‌نظر می‌رسد گرچه عوارض چندان شایع نیست، ولی می‌تواند قابل توجه باشد و مصرف روتین دارو را تحت تأثیر قرار دهد. به‌خصوص که بسیاری از بیماران دیابتی پیر هستند و هم‌زمان داروهای دیگری نیز مصرف می‌کنند.

در کل این مطالعه نشان داد که پنتوکسی‌فیلین با کاهش اندازه زخم در بهبودی زخم پای دیابتی در بیماران بدون بیماری عروق بزرگ محیطی مؤثر است. ولی به‌دلیل احتمال ایجاد عوارض قابل توجه، باید مصرف آن در بیماران دیابتی با تأمل صورت بگیرد.

مطالعه حاضر پنتوکسی‌فیلین عمدتاً باعث کاهش اندازه زخم گردیده است. احتمالاً علت این اختلاف، مدت درمان طولانی‌تر (۶ ماه) در این مطالعه است در حالی‌که در مطالعه ما بیماران ۲ ماه درمان شده‌اند. شاید اگر درمان را به مدت بیش‌تری ادامه می‌دادیم علاوه بر کاهش اندازه زخم، بهبودی کامل زخم نیز معنی‌دار می‌شد.

در مطالعه Chiglashvili روی ۴۶ بیمار در دو گروه، با تکیه بر اثرات پنتوکسی‌فیلین بر میکروسیرکولاسیون و بهبودی جریان خون موضعی، این دارو هم‌راه با داروهای دیگری مثل Sulodexide، آنتی‌اکسیدان‌ها و نیز لیزرتراپی موجب کاهش زمان بهبودی زخم دیابتی یا نسبت به گروه شاهد شده است [۱۹]. در این مطالعه از مجموعه‌ای از اقدامات درمانی برای بیماران استفاده شده در حالی‌که در مطالعه حاضر پنتوکسی‌فیلین به تنهایی به‌کار رفته است. به‌نظر می‌رسد لازم است برای دستیابی به اثر مطلوب در مدت کوتاه‌تر، پنتوکسی‌فیلین با درمان‌های دیگر هم‌راه شود.

در مطالعه Ramani روی ۴۰ بیمار با زخم دیابتی پا، مانند مطالعه ما درصد بهبودی زخم در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی‌فیلین با دوز و مدت درمان مشابه، بیش از گروه شاهد بود. ولی بر خلاف مطالعه ما نیاز به آمپوتاسیون در گروه پنتوکسی‌فیلین کم‌تر از گروه شاهد بوده است [۲۰]. این موضوع می‌تواند یکی به‌دلیل حجم نمونه بیش‌تر در مطالعه ما و دوم، بیماران مورد مطالعه ما باشد که بیماران پای دیابتی درجه ۱ و ۲ بودند که زخم با درگیری نسوج کم‌تری داشته‌اند. در مطالعه Karasoy و همکارانش، اثر تزریق داخل صفاقی پنتوکسی‌فیلین بر زخم‌های دارای ضخامت کامل در دو گروه موش آزمایشگاهی دیابتی و غیر دیابتی مقایسه شده است. مطالعه مشخص کرد که در موش‌های دیابتی پنتوکسی‌فیلین زمان لازم برای اپیتلیالیزه شدن کامل زخم را کاهش می‌دهد [۱۷]. در مطالعه ما اگر چه در گروه پنتوکسی‌فیلین بهبودی کامل زخم در پایان ماه اول و دوم بیش از گروه دارونما بود ولی اختلاف آن‌ها معنی‌دار نبود. شاید به این دلیل که بر خلاف مطالعه Karasoy که زخم‌های یکسان و با ضخامت کامل را بررسی کردند، زخم‌های بیماران ما یکسان نبوده و عمق و اندازه‌های متفاوتی داشته است. در اغلب مطالعات فوق معیار برآورد بهبودی زخم، بهبودی کامل زخم بوده در حالی‌که در مطالعه حاضر، علاوه بر بهبودی کامل زخم، میزان کاهش اندازه زخم در پایان مطالعه نیز، یکی از معیارهای برآورد بهبودی محسوب شده است. در واقع در این مطالعه، از دو معیار استفاده شده که از محاسن مطالعه می‌باشد و باعث شده که اثر پنتوکسی‌فیلین دقیق‌تر مشاهده شود.

تشکر و قدردانی

[14] Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging* 1995; 7: 480-503.

[15] Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systemic review. *Lancet* 2002; 359: 1550-1554.

[16] Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ* 1999; 319: 875-878.

[17] Karasoy A, Kuran I, Turan T, Hacikerim S, Baş L, Sungun A. The effect of pentoxifylline on the healing of full-thickness skin defects of diabetic and normal rats. *Eur J plast Surg* 2002; 25: 253-257.

[18] Isken T, Serdaroglu I, Ozgentas E. Effects of the Pentoxifylline on Survival of the Skin Flaps in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 446-450.

[19] Chiglashvili DS, Istomin DA. Complex treatment of patients with the diabetic foot. *Klin Med* 2004; 82: 66-69.

[20] Ramani A, Kundaje GN, Nayak MN. Hemorheologic approach in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology* 1993; 44: 623-626.

[21] Pampulov L, Todorova S. Treatment of diabetic angiopathy with pentoxifylline. *Vutr Boles* 1982; 21: 83-88.

[22] Gerzic Z, Dukic V, Milicevic M. Drug therapy of chronic tissue ischemia with improvement of microcirculation. *Acta chir lugosl* 1978; 25: 71-86.

[23] Sweetman Sc. Oxpentifylline. In: Martindale The complete drug reference. 33rd ed. London: pharmaceutical press; 2002; P: 950-951.

[24] Shustov SB. Controlled cilinical trial on the efficacy and safety of oral Sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1997; 13: 573-582.

[25] Ferguson MW, Leigh IM. Wound healing. In: Champion RH, editors. *Rook / Wilkinson /Ebling Text book of Dermatology*. 6th ed. London: Black well Scienc Ltd; 2003; P: 337-356.

[26] Strenitzky R, Seige K. Clinical investigation of the effects of pentoxifylline in patients with severe peripheral occlusive vascular disease. *Curr Med Res Opin* 1985; 9: 602-610.

[27] Velanovich V, Fahey MJ. Treatment of ischemic leg ulcers with pentoxifylline: a case report and theoretical considerations. *Ann Plast Surg* 1990; 25: 58-62.

[28] Campbell RK. Clinical update on pentoxifylline for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1099-1105.

[29] Agarwal P, Agrawal PK, Sharma D, Baghel KD. Intravenous infusion for the treatment of diabetic and ischaemic non-healing pedal ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 158-162.

[30] Adler PF. Assessing the effects of pentoxifylline (Trental) on diabetic neurotrophic foot ulcers. *J Foot Surg* 1991; 30: 300-303.

از معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه که هزینه این پروژه

تحقیقاتی را تامین کردند تشکر و قدرانی می شود.

منابع

[1] Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and Molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117: 1219-1222.

[2] Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician* 1998; 57: 1325-1332.

[3] Zahumensky E, Rybka J, Adamikova A. New aspects of pharmacologic and general prophylactic care of the diabetic foot. *Vnitr Lek* 1995; 41: 531-534.

[4] Setter SM, Baker DE. Topical treatment of foot ulcers in patients with diabetes. *Consult Pharm* 1998; 13: 1281-1288.

[5] Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 22-27.

[6] Setter SM, Paton A. Current and Future Therapies of Diabetic Neuropathy. [cited 2005/3/29]. Available from : URL : http://www.uspharmacist.com/old_format.usp=network/files/feat_act_3017.htm

[7] Steed DL. The diabetic ulcer study group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 21: 71-81.

[8] Jørgensen B, Karlsmark T, Vogensen H, Haase L, Lundquist R. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of Leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10: 218-223.

[9] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. the EURODIALE study. *Diabetologia* 2008; 51: 747-755.

[10] Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 175-179.

[11] Schäffer M, Bongartz M, Fischer S, Proksch B, Viebahn R. Nitric oxide restores impaired healing in normoglycaemic diabetic rats. *J Wound Care* 2007; 16: 311-316.

[12] Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, Steigerwalt R, De Sanctis MT, Nicolaidis AN, et al. Treatment of vascular retinal disease with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology* 2002; 53: S31-34.

[13] Pendsey Sh. Peripheral vascular disease: an Indian scenario. *Diabet Clin Res Cent* 1998; 27: 153-156.

Effects of oral pentoxifylline on the healing of foot ulcers in the diabetic patients

Setareh Soltany (M.D)¹, Jafar Alavy Toussy (M.D)^{*2}, Mojtaba Malek (M.D)³, Hamid-Reza Hemmaty (M.D)¹, Zohreh Maghsoomi (M.D)⁴

1 – Dept. of Surgery, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 – Dept. of Pathology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Endocrinology Research Center, Institute of Metabolic and Endocrine Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 – Dept. of Internal Medicine, Hazrat-e-Fatemeh Hospital, Robat-e-Karim, Tehran, Iran

(Received: 4 Jan 2014; Accepted: 10 Jun 2014)

Introduction: Diabetic foot ulcer is the complication of diabetes that commonly led to lower limb amputation. Pentoxifylline is one of the systemic drugs suggested in the healing of different wounds. In the present study, its effect on healing of the diabetic foot ulcer was evaluated.

Materials and Methods: In a double blind randomized clinical trial, patients with diabetic foot ulcer referred to diabetes clinic of Fatemeh hospital, Semnan, Iran, evaluated. In one group oral Pentoxifylline 400 mg, three times a day and in the control group placebo prescribed. Reduction of the wound size and the incidence of complete wound healing considered as the indicators of wound healing.

Results: From 110 patients enrolled in the study, 30 patients excluded because of unbearable dizziness, retinal hemorrhage, need to debridement and loss to follow up. At the end, 80 patients in two groups (each with 40 patients) evaluated. In Pentoxifylline group, the percentage of wound healing at the end of the first and second months was significantly higher. The rate of complete wound healing was higher but not statistically significant. In addition, the prevalence of nausea and dizziness in Pentoxifylline group, was significant.

Conclusion: Pentoxifylline is effective in the healing of diabetic foot ulcer by decreasing the wound size in patients without peripheral vascular diseases. However, because of the probable adverse effects, it should used with caution.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic foot, Pentoxifylline, Wound Healing

* Corresponding author. Fax: +98 23 33437828; Tel +98 9121484677

drtoussy@yahoo.com

How to cite this article:

Soltany S, Alavy Toussy J, Malek M, Hemmaty H, Maghsoomi Z. Effects of oral pentoxifylline on the healing of foot ulcers in the diabetic patients. koomesh. 2014; 16 (1) :8-13

URL http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-201-2&slc_lang=en&sid=1