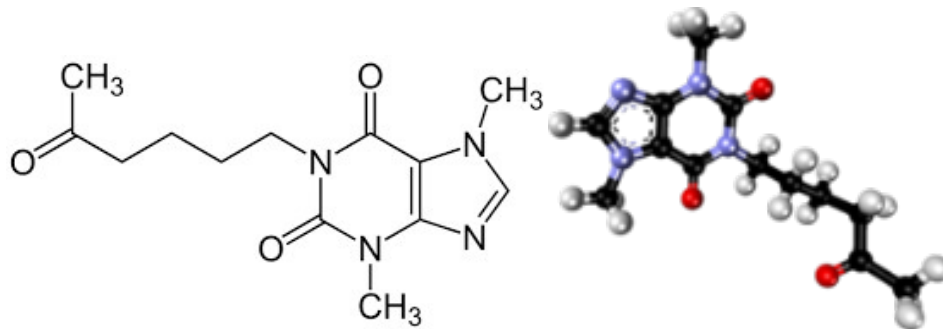


3. A pentoxifillin helye a központi idegrendszeri keringési zavarok kezelésében

A pentoxifillin régóta ismert, évtizedek óta használt és jól bevált, keringésjavító hatóanyag. Az utóbbi időben kissé háttérbe szorult a használata, pedig a perifériás és centrális érbetegség magas száma, és a másik oldalról a pentoxifillin hatóanyag különleges farmakológiai tulajdonságai, kiváló tolerálhatósága, kevés gyógyszerinterakciója és költséghatékonysága miatt alkalmazása ma is sok páciens esetében jó terápiás lehetőséget kínál, és a betegek számára nagyfokú egészségnyereséggel járhat. Célszerű újra felfedezni a pentoxifillin helyét, és érdemes beépíteni a használatát a terápiás rutinunkba.

Régóta ismert hatóanyag a keringési zavarok kezelésében

A pentoxifillin évtizedek óta ismert hatóanyag, 1972 óta van patikai forgalomban Európában, a hemorreológiai szerekként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik.



Pentoxifillin molekulaszerkezet. Forrás: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. Retrieved February 11, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline>. (1)

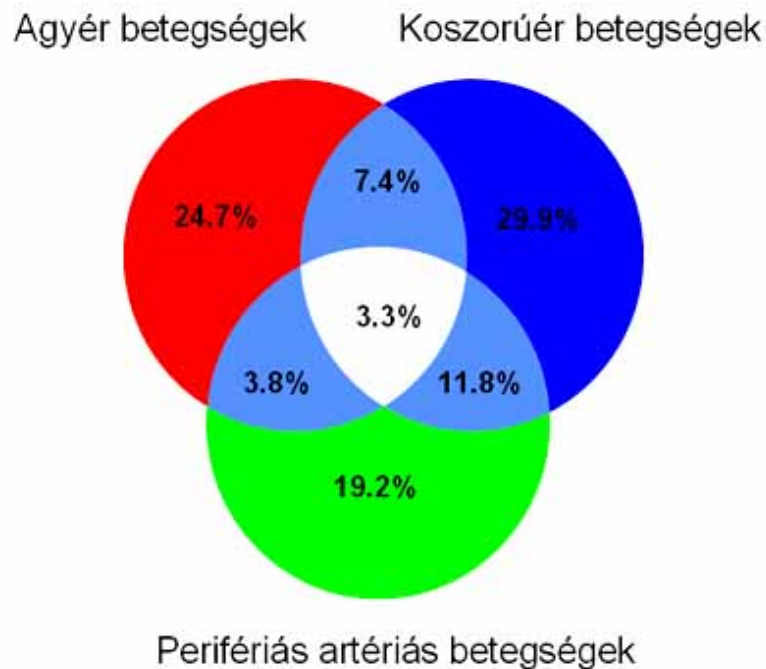
A pentoxifyllin egy xantin-derivátum, melyről vizsgálatok sora bizonyította be, hogy a vér sejtjes elemeinek az áramlásban történő adaptációját javítja. Keringésjavító hatását úgy fejtí ki, hogy javítja a vörösvértestek flexibilitását, rugalmasságát, ezáltal megkönnyíti a szűkült artériákon keresztül történő véráramlást, mindemellett csökkenti a vér viszkozitását, gátolja a thrombocyták aggregációját, ezáltal fokozza a károsodott keringésű területek mikrocirkulációját. Minimális értágító (vazodilatátor) és enyhe pozitív inotróp hatást is tulajdonítanak neki, de valójában nem értágító. Az alkalmazási előírás szerinti fő indikációs területei közül kiemelten kell említenünk a perifériás obliteratív érbetegségeket, ezen belül az arteriosclerotikus vagy diabeteses eredetű arterio-venosus megbetegedéseket. A másik fontos javallati területe a cerebrális keringési zavarok, például a cerebrális arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentráció csökkenés, vertigo, memória zavarok, cerebrális iszkémiás állapotok. Hasznos hatóanyag a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, illetve hallászavart okozó vérkeringési zavarai esetén. Farmakológiai tulajdonságai miatt azonban elmondható, hogy az érszűkülettel járó betegségek szinte minden formájában hasznos lehet az adása. (2)

Az érszűkület, mint generalizált betegség

Magyarországon, hasonlóan a világ más fejlett országaihoz, a szív-és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. Kockázati tényezői, úgymint a dohányzás, a diabetesz, a dyslipidaemia vagy a hypertonia elősegítik a kórképnek, valamint az egyéb atheroscleroticus eredetű betegségeknek a kialakulását és progresszióját. Az érrendszeri betegségek leggyakoribb oka az érszűkület. Az érszűkület rendszerbetegségként kezelendő. Akár a koszorúerekben, akár az alsóvégtagi artériákon, akár az agyi erekben, a szem artériáin vagy a vesében fordul elő, feltételezhető, hogy az egész szervezetben jelen van az atherosclerosis, ezért mind a megelőzés,

mind a kezelés komplex életmódváltoztatással és szükség esetén gyógyszeres kezeléssel támogatható és támogatandó.

A CAPRIE vizsgálat adatai szerint jelentős átfedés van a három leggyakoribb artériás betegségcsoport (cardiális, cerebro-vaszkuláris, alsóvégtagi érbetegség) között. (3)



Az érlemezésedés következtében kialakuló szív- és érrendszeri betegségek egymáshoz való viszonya a CAPRIE vizsgálat alapján, CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-1339. (3)

Kiemelten veszélyeztetettek, akik dohányoznak, magas a koleszterinszintjük, cukorbetegségben vagy magasvérnyomás-betegségben szenvednek, illetve akinek családjában gyakran fordul elő érbetegség. Mivel Magyarországon az összes halálozás több mint a feléért a szív- és érrendszeri megbetegedések a felelősek, ezért ezen kórképek megelőzése, szűrése és gondozása kiemelt népegészségügyi feladat.

Az érszűkület kezelésében elsődleges szempont az életmódváltoztatás, melyben a dohányzás elhagyása, a rendszeres testmozgás, a testsúlykontroll, az egészséges táplálkozás a legfontosabbak, de a rizikótényezők csökkentése, mint a hypertonia, hyperlipidaemia és a diabétesz megelőzése és kezelése is alapvető a progresszió megállítására. Preventív gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, amelyek erős evidenciaértékkel bírnak az atherosclerosis előrehaladásának csökkentésére, ilyenek a sztatinok, egyes antihypertenzív szerek, vagy a thrombocytáaggregáció-gátló készítmények. Mindemellett segítségünkre lehetnek olyan vazoaktív gyógyszerek is, amelyek keringésjavító hatásukkal hozzájárulnak a panaszok csökkentéséhez, késleltetik a szövődmények kialakulását és javítják az életminőséget. Ilyen hatóanyag a pentoxifillin, amely különleges hatásmechanizmusa révén a szervezet minden pontján képes az artériás keringés javításával a szövetek oxigenizációját javítani, ezáltal az érszűkület okozta tüneteket csökkenteni.

Pentoxifillin és a cerebrovaszkuláris betegségek

Különleges hemorheológiai hatása révén a pentoxifillin előnyös lehet a központi idegrendszeri mikrovaskulátúra károsodott véráramlásának javítására. Ezt az állítást számos kísérleti és klinikai adat támasztja alá, amelyek igazolják a hatékonyságot különböző indikációkban, mint például agyi keringési zavarokban, melynek tünetei lehetnek a cerebrális arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentrációcsökkenés, vertigo, memóriazavarok, cerebrális

iszkémiás állapotok. Hasznos keringésjavító hatóanyag a szem vagy a belső fül degeneratív eredetű látás-, illetve hallászavart okozó vérkeringési zavarai esetén. Az in vitro és in vivo eredmények azt mutatják, hogy a hatékonyság hemorheológiai hatásokon alapul, mint például a helyi hiperviskozitás javítása, a vörösvérsejtek fluiditása, ami az érintett szövetek jobb oxigénellátását eredményezi. A pentoxifillin hatásmechanizmusának alapja, hogy javítja a vörösvérsejtek rugalmasságát, ezáltal a deformálhatóságuk nő, így lehetővé teszi a 7-8 mikrométer átmérőjű eritrociták átáramlását a legkeskenyebb, 3-5 mikrométer átmérőjű kapillárisokon, ezáltal kedvezően befolyásolja a mikrocirkulációt. Ezen különleges farmakológiai hatása egyedülálló, hiszen teljesen más módon javítja az erek véráramlását, mint más keringésjavító készítmények, amelyek elsősorban értágító hatásúak. A pentoxifillin számtalan potenciális előnnyel bír a teljes érrendszer egészségére is, hiszen ez a hatás az egész szervezetre kiterjedő, generális jellegű. A claudicatio intermittens tüneteivel járó perifériás érszűkület egyértelműen a legjobban dokumentált indikáció a pentoxifillinre, de számos tanulmány utal arra, hogy ennek a hatóanyagnak szélesebb spektruma lehet a szív- és érrendszeri egészség előmozdítására. A központi idegrendszeri keringésjavító hatásaival kapcsolatos klinikai vizsgálatok viszonylag régebbi keletűek, és kevés az igazán nagy esetszámú elemzés, de a vizsgálati eredmények meggyőző hatásúak annyira, hogy a pentoxifillin hatóanyag alkalmazási előiratába bekerülhetett a cerebrális, szemészeti és fül-orr-gégészeti keringésjavító indikáció.

A meglévő irodalmi adatok áttekintése azt sugallja, hogy a pentoxifillin potenciálisan lassíthatja az atherosclerosis progresszióját, plakkstabilizáló hatású, javítja a vaszkuláris események kimenetelét, lassítja a vaszkuláris demencia progresszióját.

Ez a biztonságos és általában jól tolerálható gyógyszer más, szív- és érrendszeri védelemre gyakrabban használt gyógyszerektől eltérő módon fejti ki hatását, és ezért kiegészítő előnyökkel járhat, ha ezekkel együtt alkalmazzák. Érszűkület esetén a preventív gyógyszerek adása feltétlenül javasolt, így a sztatinok, a thrombocytáaggregáció-gátló készítmények vagy egyes antihipertenzív szerek (ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók), melyek érvédő hatása magas evidenciaszinttel igazolt. Megfelelő statisztikai erejű klinikai vizsgálatokra lenne még szükség a pentoxifillin által nyújtott előnyök körének megerősítéséhez is. Az orális pentoxifillin standard dózisokban való azon képességét, hogy fokozza az agyi véráramlást cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeknél, számos tanulmányban igazolták. (4-13)

Akut iszkémiás stroke kapcsán történő pentoxifillin-kezelésről is rendelkezésünkre áll metaanalízis. Egy 2004-ben végzett Cochrane áttekintésben négy kontrollos vizsgálat adatelemzése történt, összesen 763 beteg bevonásával, amely értékelte az intravénás pentoxifillin hatását az akut iszkémiás stroke utáni korai mortalitásra. Az alkalmazott napi adagok 600 és 1200 mg között változtak, és közvetlenül a stroke fellépését követően 3-5 napig adták őket. Három vizsgálatban, amelyekben 3 napon keresztül intravénás pentoxifillint adtak, ezt orális pentoxifillinnel követték. E vizsgálatok metaanalízise 0,65 (95%-os CI 0,41-1,04) kockázati arányt számolt ki a pentoxifillint kapók esetében, ami erős tendenciára engedett következtetni, és a statisztikai szignifikancia alig hiányzott, de végül nem erősítette meg a pentoxifillin klinikai indikációját akut stroke esetében, mégis elgondolkodtató eredmény, hogy a stroke után adott pentoxifillin egyharmadával is csökkentheti a korai halálozást. Jelenleg azt mondhatjuk, hogy akut stroke vagy TIA (transiens ischaemias attack) esetében a pentoxifillin pozitív hatása egyértelműen nem volt igazolható, de a kemény végpontokat értékelő tanulmányok különösen fontosak lennének még a későbbiekben. (14)

A vaszkuláris demencia progressziójának lassításával kapcsolatban is legalább négy kontrollos klinikai vizsgálat értékelte a pentoxifillin hatását. Valamennyi vizsgálatban megfigyelték a lassult progresszió irányába mutató tendenciát, és három vizsgálatban statisztikailag

szignifikáns javulást találtak a kognitív funkciók tekintetében. Ennek a háttérben valószínűsíthetően a pentoxifillin szuboptimálisan perfundált agyi régiók fokozott perfúziójára, valamint vér viszkozitására és a mikrocirkulációra gyakorolt hatása állhat. (15-19)

A vesztibuláris diszfunkció okozta szédülés, egyensúlyzavar, fülzúgás és hirtelen fellépő halláscsökkenés szintén a pentoxifillin lehetséges indikációja, hiszen a betegség leggyakoribb oka a belső fül véráramlásának csökkenése vagy elégtelensége. Acut esetben a pentoxifillint általában infúziós formában használják a neurológiai és a fül-orr-gégészeti gyakorlatban, úgynevezett rheológiai infúziós séma szerint, a belső fül véráramlásának javítására. Összességében csak néhány érdemi tanulmány áll rendelkezésre a fülzúgás és a hirtelen halláscsökkenés gyógyszeres terápiájának hatékonyságáról, de a hatóanyag jó tolerálhatósága, kevés interakciója, a klinikai tapasztalat szerinti effektivitása és költséghatékonysága miatt elterjedt a használata az orvosi gyakorlatban. (20)

A pentoxifillin használatát számos szemészeti betegség kezelésére is javasolják. A gyógyszer lehetséges terápiás értéke elsősorban a szem véráramlásának növekedésén alapul, amelyet egészséges alanyoknál, diabéteszben szenvedő betegeknél és centrális retinavéna elzáródásban szenvedő betegeknél figyeltek meg. A nyugati országokban az életkorral összefüggő makuladegeneráció a vakság egyik leggyakoribb oka, ebben a kórképben a napi 3-szor 400 mg-os orális pentoxifillin 3 hónapos kezelés hatására növelte az érhártya véráramlását, de a látás javulásában nem hozott meggyőző eredményeket. Cochrane metaanalízis történt a diabéteszes retinopátia pentoxifillin-kezelésével kapcsolatban. A kapillárisok elzáródása a diabéteszes retinopátia patogenezisének korai eseménye. Bizonyíték van a pentoxifillin rheológiai hatásaira, a pentoxifillinnel kezelt cukorbeteg esetében a retinavérzés gyorsabb felszívódására, és a neovaszkuarizáció szignifikánsan alacsonyabb megjelenése is igazolható volt több tanulmányban. Ezek az előzetes eredmények azt sugallták, hogy a pentoxifillin hatékony lehet diabéteszes retinopátia kezelésében, azonban a metaanalízis nem igazolta egyértelműen ezt a hipotézist, így megalapozott vizsgálatok hiányában a lézeres fotokoaguláció maradt továbbra is az ilyen klinikai állapotok elsődleges kezelési módszere. A pentoxifillin szemészeti, keringésjavító indikációkban való használata a gyakorlatban ennek ellenére elterjedt, hiszen a klinikai vizsgálatokban leírt effectivitás, a hatóanyaggal való évtizedes jó tapasztalat és a kiváló tolerálhatóság meggyőző érvek ahhoz, hogy ezt a lehetőséget felkínáljuk a pácienseknek a javulásuk érdekében. (21,22,23,24)

Irodalom:

1. Pentoxifillin molekul szerkezet. Forrás: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. Retrieved February 11, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline>.
2. Országos Gyógyszerészeti Intézet, Chinotal 400 mg filmtabletta Alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=59736, Nyilvános Értékelői Jelentés: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/ph_0000059736.pdf
3. CAPRIE. A Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *The Lancet*. 1996, 348: 1329-1339.
4. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016 Feb 8;3(1):e000365. doi: 10.1136/openhrt-2015-000365. PMID: 26870389; PMCID: PMC4746528.
5. Passero S, Nardini M, Battistini N. Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *J Int Med Res* 1981;9:211–14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] PMID: 7238996.
6. Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Pharmatherapeutica* 1981;2:528–31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] PMID: 7255509.

7. Müller R, Lehrach F. Haemorheology and cerebrovascular disease: multifunctional approach with pentoxifylline. *Curr Med Res Opin.* 1981;7(4):253-63. doi: 10.1185/03007998109114271. PMID: 7014106.
8. Marcel GA, George C. Pentoxifylline and cerebrovascular diseases. *Eur Neurol.* 1983;22 Suppl 1:89-97. doi: 10.1159/000115656. PMID: 6350013.
9. Ott E, Lechner H, Fazekas F. Hemorheological effects of pentoxifylline on disturbed flow behavior of blood in patients with cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol.* 1983;22 Suppl 1:105-7. doi: 10.1159/000115658. PMID: 6884401.
10. Müller R. Pentoxifylline -- a biomedical profile. *J Med.* 1979;10(5):307-29. PMID: 393789.
11. Hartmann A. Comparative randomized study of cerebral blood flow after long-term administration of pentoxifylline and co-dergocrine mesylate in patients with chronic cerebrovascular disease. *Curr Med Res Opin* 1985;9:475-9. 10.1185/03007998509109621 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bowton DL, Stump DA, Prough DS et al.. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1989;20:1662-6. 10.1161/01.STR.20.12.1662 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Torigoe R, Hayashi T, Anegawa S et al.. Effect of propentofylline and pentoxifylline on cerebral blood flow using 123I-IMP SPECT in patients with cerebral arteriosclerosis. *Clin Ther* 1994;16:65-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000162 10.1002/14651858.CD000162.pub2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:46-54. 10.1097/00002093-200301000-00006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Blume J, Ruhlmann KU, de la Haye R et al.. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med* 1992;23:417-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Black RS, Barclay LL, Nolan KA et al.. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:237-44. 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02075.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. No authors listed]. European pentoxifylline multi-infarct dementia study. *Eur Neurol* 1996;36:315-21. 10.1159/000117279 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Ghose K. Oxpentifylline in dementia: a controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:19-26. 10.1016/0167-4943(87)90035-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Nicolaidis AN, Griffin M, Geroulakos G, Ramaswami G. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial. *Angiology.* 2002 Jan-Feb;53 Suppl 1:S19-22. PMID: 11865830.
21. Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, Moça Trevisani VF. Pentoxifylline for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;2008(2):CD006693. doi: 10.1002/14651858.CD006693.pub2. PMID: 18425965; PMCID: PMC7390486.
22. Iwafune Y, Yoshimoto H. Clinical use of pentoxifylline in haemorrhagic disorders of the retina. *Pharmatherapeutica.* 1980;2(7):429-38. PMID: 6163165.
23. Park CH, Scott AW, Fekrat S. Effect of oral pentoxifylline on cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina.* 2007 Oct;27(8):1020-5. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180603071. PMID: 18040238.
24. Kruger A, Matulla B, Wolzt M, et al. Short-term Oral Pentoxifylline Use Increases Choroidal Blood Flow in Patients With Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(1):27-30. doi:10-1001/pubs.Ophthalmol.-ISSN-0003-9950-116-1-eog7186