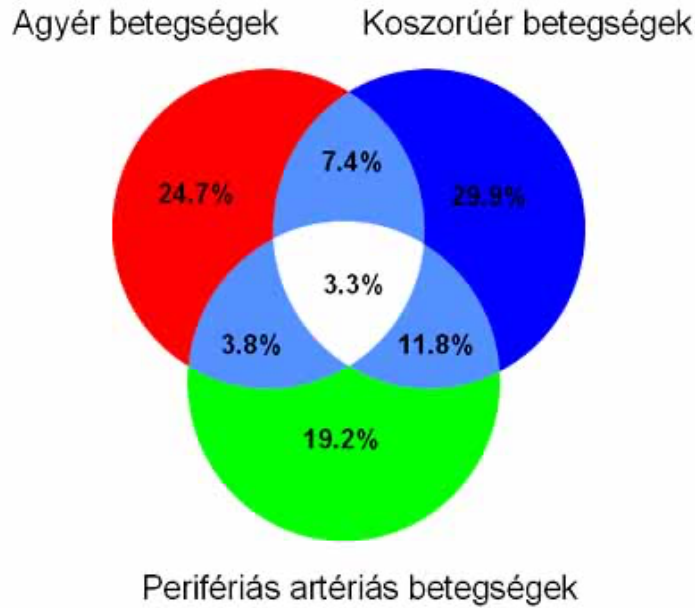


2. A Pentoxifillin helye a perifériás érbetegek terápiájában

A pentoxifillin régóta ismert, évtizedek óta használt és jól bevált keringésjavító hatóanyag. Az utóbbi időben kissé háttérbe szorult a használata, pedig az érbetegek nagy száma, az érszűkület miatti amputációk rekord magas aránya, 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 egészségnyeréssel járhat. A házi orvosok a prevenció tevékenységük révén egyre több érbeteget tudnak korai stádiumban felismerni, és megfelelő életmódváltoztatással, valamint adekvát gyógyszeres terápia beállításával sok esetben megelőzhető lehet a betegségek progressziója és a súlyosabb szövődmények kialakulása. Célszerű újra felfedezni a pentoxifillin helyét, és érdemes beépíteni a használatát a terápiás rutinunkba.

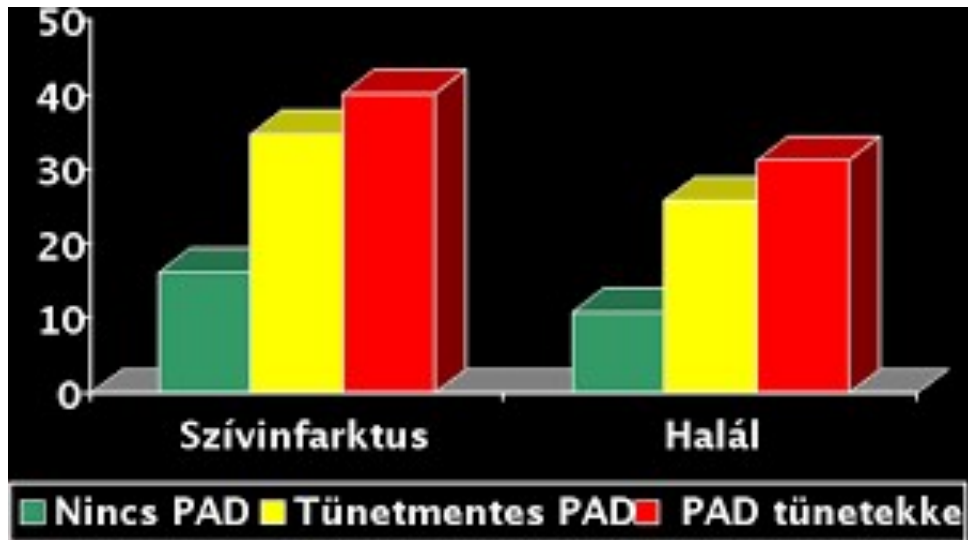
A perifériás érbetegségek megközelítése

Az alsóvégtagi verőérbetegség az egész szervezetet érintő, generalizált atherosclerosis egyik megjelenési formája. A prevalenciája a korral nő, nagy populációs vizsgálatok alapján a 30-35 éves korcsoportban kb. 1%, míg 65 év feletti korosztályban eléri a 20%-ot. Az érszűkület sokáig nem okoz panaszt és sok esetben csak akkor kerül felismerésre, amikor a romló vérrellátás következtében a járás erősen korlátozottá válik vagy a lábon nem gyógyuló seb, fekély, gangréna alakul ki. Több nagy epidemiológiai vizsgálat is igazolta, hogy az alsóvégtagi verőérbetegség nagy kardiovaszkuláris mortalitással jár együtt, mely a claudicatio intermittensben szenvedő és a tünetmentes betegekben is 5 év alatt elérheti a 30%-ot. Ez a nagy mortalitás a perifériás verőérbetegek több mint 60%-ában egyidejűleg fennálló coronaria- és carotis-szűkület okozta elváltozásokkal függ össze. Az érszűkület súlyos esetben akár a végtag amputációjához is vezethet, mégsem csak az alsó végtag sorsa jelenti a legnagyobb egészségügyi problémát, hanem az, hogy ezen betegeknek a nemzetközi statisztikák szerint kétszer nagyobb esélyük van a szívinfarktus vagy stroke bekövetkezésére, mint egészséges társaiknak. A CAPRIE vizsgálat adatai szerint jelentős átfedés van a három leggyakoribb artériás betegségcsoport (kardiális, cerebro-vaszkuláris, alsóvégtagi érbetegség) között. A lappangó betegség felismerése és időben elkezdett kezelése nélkül a betegek közel harmada 5 éven belül meghal. A felmérések szerint a perifériás érbetegség jelenleg mintegy 400 ezer embert érint hazánkban. Magyarországon évente mintegy négyezer lábamputációt végeznek az alsó végtag érszűkülete miatt, ez rekord magas szám Európában lakosságárányos összehasonlításban, pedig az amputációk nagy része megelőzhető lenne. Kiemelten veszélyeztetettek, akik dohányoznak, magas a koleszterinszintjük, cukorbetegségben vagy magasvérnyomás-betegségben szenvednek, illetve akinek családjában gyakran fordul elő érbetegség. Ha ehhez még hozzávesszük azt, hogy Magyarországon az összes halálozás több mint a feléért a szív- és érrendszeri megbetegedések a felelősek, akkor nem lehet eléggé hangsúlyozni a perifériás érbetegség prediktor funkciójának fontosságát, valamint azt, hogy ez a betegség ma már egyszerű műszeres vizsgálattal kimutatható. (1,2,3)



Az érelmeszesedés következtében kialakuló szív- és érrendszeri betegségek egymáshoz való viszonya a CAPRIE vizsgálat alapján, CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-1339. (3,4)

Epidemiológiai vizsgálatok tanúsága szerint a tünetes alsó végtagi érszűkületes betegek éves kardiovaszkuláris eredetű mortalitási rátája 4–6%, ami kritikus alsó végtagi iszkémia esetén elérheti a 25%-ot, amputáción átesett betegeknél pedig a 45%-ot. Más adatok szerint a diagnózis utáni 5 évben a teljes mortalitás elérheti a 30%-ot, 15 év alatt pedig a 70%-ot. A perifériás obliteratív érbetegség nemcsak tünetekkel járó esetekben, hanem tünetmentes állapotban is a kardiovaszkuláris iszkémiás események független előrejelzője, ezért felderítése és megfelelő kezelése a kardiovaszkuláris halálozás csökkentésének egyik fontos eszköze. (4,5)



Az aszimptomatikus perifériás érszűkület (PAD) a kardiovaszkuláris (CV) morbiditás és mortalitás szignifikáns prediktora. Elsődleges végpont: Nem halálos CV események + halálozás %-ban. n = 3649 Átlagéletkor: 64 év; Követési idő: 7.2 év. (Hooi JD, et al. J Clin Epid. 2004;57:294–300.)

Az érszűkület kezelésében elsődleges szempont az életmódváltoztatás, melyben a dohányzás elhagyása, a rendszeres testmozgás, a testsúlykontroll, az egészséges táplálkozás a legfontosabbak, de a rizikótényezők, mint a hipertónia, hyperlipidaemia csökkentése 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 vazodilatív 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. (2,3,4,5)

Perifériás érbetegségek szűrése a háziorvosi praxisban

Az 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet szabályozza a felnőtt háziorvosi praxisban minden páciensnél az időszakosan elvégzendő szűrővizsgálatokat. Ez a rendelet rendszeres kardiovaszkuláris rizikófelbecslést ír elő minden páciensünk esetében. Az utóbbi években a praxisközösségi pályázatok révén sok praxis tulajdonába került boka-kar index mérő eszköz, ami hasznos lehetőség az alsó végtagi érszűkület szűrésére akár még tünetmentes állapotban is. A boka-kar index (BKI) mérése az első választandó szűrőmódszer az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség diagnosztikájában. Mivel tudjuk, hogy az alsó végtagi érszűkület egy generalizált arteriosclerosis részjelensége, ezért a kiszűrt páciensek minden szív-érrendszeri paraméterét tünetmentes esetben is fokozottan kell monitorozni, hiszen az alsó végtagi érszűkület együtt járhat a szív, a vese, az agy és más szervek ereinek károsodásával is.

A 2023. januártól hatályba lépett háziorvosi indikátorrendszer a háziorvosok által végzett prevenciók, gyógyító, gondozási és gyógyszerrendelési tevékenységek teljesítmény alapú monitorizálása, melynek finanszírozási konzekvenciája is van. A felnőtt és vegyes praxisú háziorvosi szolgáltatók 12 indikátorpont eredményei alapján kerülnek értékelésre, melyből 9 indikátorpont mutat összefüggést a szív-érrendszeri betegségekkel, mivel valamennyi kardiovaszkuláris és diabéteszes szűrési és gondozási tevékenység a primer, szekunder vagy tercier kardiovaszkuláris prevenciót szolgálja, tehát az érbetegségek megelőzését, felismerését és gondozását tartja szem előtt.

A szoros praxisközösségekben történő prevenciók rendelések jó alkalmat szolgáltatnak a páciensek komplex, egyénre szabott egészségi állapotfelméréséhez, egészségterv készítéséhez, egyénre szabott életmód-tanácsadáshoz, a tervezett és ütemezett gondozáshoz és a szervezett szűrésekre való mozgósításhoz. A szűrések során állapotfelmérés történik kérdőívek alapján, antropometriás paraméterek meghatározása történik, műszeres vizsgálatokat végzünk, laboratóriumi vizsgálatokat rendelünk el. A közelmúltban lezajlott eszköztámogatási pályázat révén több, nagy értékű eszköz is kerülhetett a praxisokba, így távmonitoringra is alkalmas mérőeszközök, Holter-készülékek és ágy melletti diagnosztikára alkalmas műszerek, boka-kar index mérő is segíti a munkánkat. A praxisközösségi prevenciók szakmai tevékenységekkel kapcsolatban megjelent az „Egészségügyi szakmai irányelv a praxisközösségekben végzett, felnőtteket érintő prevenciók rendeléséről” elnevezésű irányelv, amely minden háziorvos számára elérhető iránymutatást nyújt. (6)

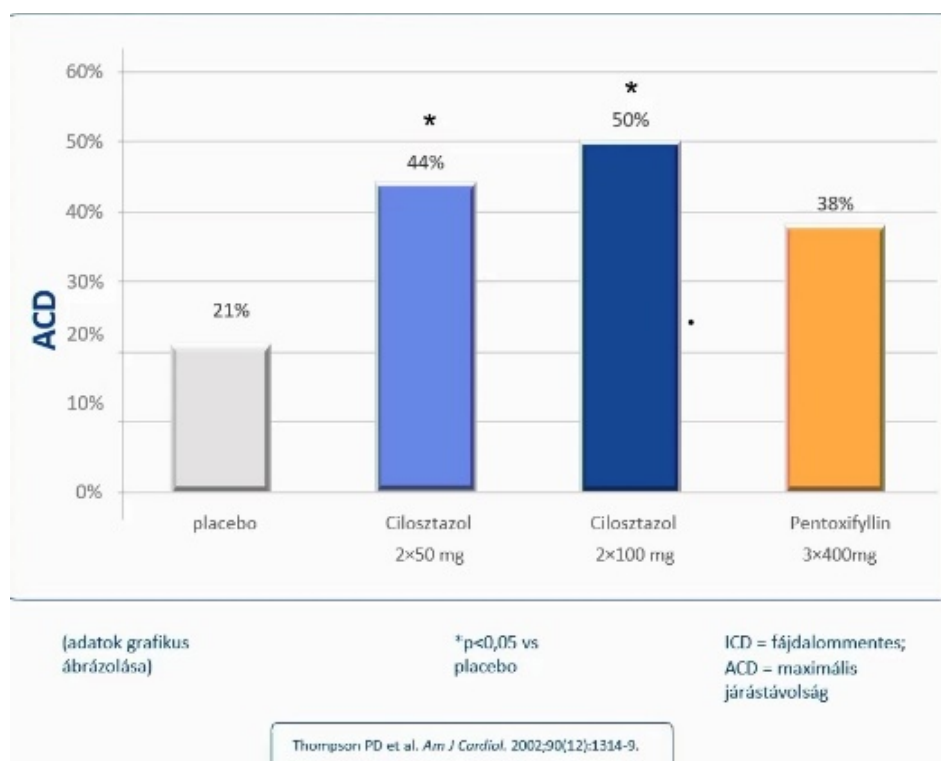
A perifériás érbetegségek ellátása az érvényben lévő szakmai irányelv alapján

A 2022-ben megjelent, 2025. 02. 20-ig érvényes protokoll, az „Egészségügyi szakmai irányelv - A perifériás verőér megbetegedések ellátásáról” összefoglalja azokat a legfontosabb szempontokat, melyeket a perifériás érbetegségek szűrésénél és gondozásánál figyelembe kell vennünk, támpontot ad a háziorvosoknak is az érbetegségek szakszerű ellátásában. A jelenlegi igen rossz végtagamputációs statisztika javítása a betegség korai felismerésével kezdődik, ebben kulcsszerepe van a családorvosnak a veszélyeztetett betegek szűrése, illetve az alsó végtagi panaszok idejében történő felismerése révén. Az alsóvégtagi verőérbetegség diagnózisa

után szakterületi szakorvoshoz (belgyógyász, angiológus, érsebész) utaljuk a pácienseket, és ő tesz javaslatot az alkalmazandó terápiára (konzervatív, endovaszkuláris, sebészi). Az alsó végtagi érbetegek gondozása a háziorvos önálló betegellátási feladatkörébe tartozik, de időszakos szakorvosi konzílium is szükséges a progresszió megítélésére, illetve szakorvosi javaslatot igénylő terápia eldöntése céljából. A szakmai protokoll felsorolja a perifériás érbetegségek prevenciójával, diagnózisával, terápiájával kapcsolatos evidenciákat és iránymutatást ad a betegutak szervezésével kapcsolatban is. Részletezi a sebészi kezelések, például a revaszkularizációs technikák indikációját, módszereit és kiegészítő gyógyszeres kezeléseinek irányelveit is. (1)

A pentoxifillin alkalmazása perifériás artériás érbetegségekben

A pentoxifillin évtizedeken keresztül elsőként választandó vazóaktív szer volt a perifériás obliteratív terápiában, elsősorban a claudicatio intermittens tüneteivel jellemezhető fázisban. Az utóbbi években alkalmazása kissé visszaszorult, mivel a cilosztazol hatóanyag megjelenése után megfontolást igényel az alkalmazása. A cilosztazol egy foszfodiészteráz-3-gátló szer, vazodilatátor és vérlemezkegátló hatású dihidro-kinolinon származék. A placebohoz képest a betegek járástávolságának javulásában szignifikáns eredményeket hozott, használata azonban jelentős mellékhatásokkal is járhat, mint például fejfájás, hasmenés, szédülés, palpitációk, tachycardia, amelyeket a terméktájékoztató is tartalmaz. Manifeszt szívelégtelenség, instabil angina, fél éven belüli szívinfarktus vagy coronariaintervenció és súlyos tachyarrhythmia, valamint kettős thrombocytagátló kezelést vagy vérlemezkegátló és antikoaguláns kezelést igénylő kórképek esetén nem adható. Ezek több páciens esetében a cilosztazol hatóanyag szedésének ellenjavallatát vagy felfüggesztését is szükségessé teszik. A cilosztazol-szedés kockázataira, a mellékhatásokra és interakciókra való tekintettel cilosztazolt csak a szakterület szakorvosa által kiadott javaslat alapján írhatja fel a kezelőorvos. A pentoxifillin viszont – speciális hatásmechanizmusa, csekély potenciális mellékhatása és interakciója miatt - minden típusú érbetegnek adható, akiknél a mikrocirkuláció javításával terápiás előnyre számíthatunk, sőt cilosztazol adása mellett is várható további tüneti javulás a használatával. Nem szükséges hozzá szakorvosi javallat, a háziorvos saját indikációja alapján felírhatja. A klinikai vizsgálatok alapján a pentoxifillin hatása jól dokumentált, a járástávolságot szintén növeli, bár némileg csekélyebb mértékben, mint a cilosztazol. (7,8,9)



Maximális járástávolság (ACD) növekedése. 8 vizsgálat metaanalízise, n=2702, követési idő: 24 hét
 Thompson PD et al, *Am J Cardiol.* 2002 Dec 15;90(12):1314-9. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02869-2. PMID: 12480040. (16)

A jelenleg érvényes szakmai protokoll elsődleges kezelésnek a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés módszereit nevezi meg, így az életmód-változtatást és a dohányzásról való leszoktatást, ami mellett a lipidcsökkentő, vérnyomáscsökkentő (elsősorban ACE-gátlók, ARB-k, kalcium-antagonisták), antidiabetikus és thrombocytáaggregáció-gátló (ASA és/vagy Clopidogrel) kezelés is alapvető szerepet játszik, szükség esetén alvadásgátló terápia is szóbajön. Ezen preventív intézkedéseken felül is elsődleges a fizikai tréning, lehetőleg szakember által irányított formában, és csak ezek után jön szóba a cilosztazol adása a claudicatiós tünetek enyhítésére és a járástávolság növelésére, amennyiben kontraindikáció (például szívelégtelenség) nem áll fenn, és a beteg tolerálja a kezelést. Cilosztazol-intolerancia vagy ellenjavallat fennállásakor a szakmai protokoll javasolja claudicatio intermittens esetén a pentoxifillin szedését. Szintén szerepel a szakmai irányelvben, hogy a cilosztazol-kezelést fel kell függeszteni, ha kezelés ellenére 3 hónapon belül nem javulnak a tünetek. Amennyiben érszűkület igazolható, a preventív szerek indikálása mellett azonnal szóbajön a tünetek javítására vazoaktív szerekkel történő kiegészítő kezelés. A pentoxifillin az egyik legrégebben használt hatóanyag a perifériás érszűkület terápiájában. Fokozza a vörösvértestek flexibilitását, gátolja a vörösvértestek és a vérlemezkék aggregációját, csökkenti a plazma fibrinogénszintjét, gátolja a leukocyták adhézíóját az endotheliumhoz, a leukocyták aktiválódását és az ennek következtében kialakuló endotheliumkárosodást, valamint csökkenti a vér viszkozitását. A vér viszkozitásának csökkentése révén és antithromboticus hatása következtében fokozza a károsodott területek nutritív mikrocirkulációját, javítja a szöveti perfúziót és oxigenizációt. Alkalmazásakor minimális értágító és enyhe pozitív inotrop hatást is leírtak. A klinikai vizsgálatok során placebóval összehasonlítva szignifikánsan növelte mind a fájdalom nélküli, mind a maximális járástávolságot. Ernst és munkatársai randomizált, kettős vak vizsgálatában például a napi 1200 mg pentoxifillin 8 hetes kezelés után szignifikánsan növelte a teljes megtett járástávolságot, valamint szignifikánsan csökkentette a vér viszkozitását a placebóhoz képest. Porter és munkatársai szintén kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban mérték fel a pentoxifillin hatékonyságát intermittens

claudicatióban. A pentoxifillin 24 hét után szignifikánsan javította mind a claudicatio jelentkezéséig megtett távolságot, mind a maximális járástávolság értékét, miközben a kezelést a betegek jól tolerálták. Lingarde és munkatársai szintén kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatot végeztek közepesen súlyos érbetegek részvételével. A pentoxifillin napi 1200 mg-os adagja a 16. hétre szignifikánsan, 31%-kal javította a járástávolság értékét. Roekaerts és Deleers kettős vak, randomizált, 6 hónapos vizsgálatában a pentoxifillin szignifikánsan javította mind a fájdalommentes, mind a maximális járástávolságot a kiindulási értékhez és placebohoz viszonyítva. A Di Perri és Guerrini által végzett randomizált, kettős vak, keresztezett vizsgálatban Fontaine II-es stádiumú érbetegek vettek részt. Mindkét pentoxifillin-csoportban a szer 1200 mg-os napi adagja szignifikánsan növelte az átlagos fájdalommentes járástávolságot, miközben nem okozott mellékhatásokat. Egy metaanalízis eredményei szerint, amelyben 11, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat eredményeit összesítették, a pentoxifillin szignifikánsan javította a fájdalommentes járástávolságot és a maximális járástávolság értékét. (7,8,9,10,12,13) Egy Cochrane áttekintés szerint a pentoxifillin hatékony volt a vénás fekélyek kezelésében is. (11) Jó betegcompliance csak akkor érhető el, ha a javasolt kezelés hatékonyan csökkenti a tüneteket, ugyanakkor jól tolerálható. A pentoxifillin-kezelés mindkét kritériumnak megfelel.

Az alsó végtagi érszűkület kezelése és gondozása komplex feladat, a betegség szűrésében és a gondozásában a háziorvosoknak és a szakterület szakorvosainak is alapvető szerepe van. A pentoxifillin hatóanyag egy újra felfedezendő potenciált ad a kezelésben az orvosoknak, hiszen nemcsak alsóvégtagi érszűkületben, hanem különleges farmakológiai tulajdonsága miatt a szervezet minden pontján javítja az artériás keringést. A panaszmentes formában vagy claudicációs tünetekkel rendelkező pácienseknél, de a súlyosabb érszűkület esetén is szerepe lehet a betegség progressziójának a csökkentésében, az életminőség javításában és a súlyosabb szövődmények elkerülésében.

Irodalom:

1. Emberi Erőforrások Minisztériuma - Egészségügyi szakmai irányelv - „A perifériás verőér megbetegedések ellátásáról” Érvényes: 2025.02.20-ig. Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>
2. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases, European Heart Journal (2011) 32, 2851–2906 doi:10.1093/eurheartj/ehr211
3. CAPRIE. A Randomised, blinded, trial of clopidrogel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). The Lancet. 1996, 348: 1329-1339.
4. Kenneth Ouriel: Peripheral arterial disease. The Lancet, 2001, 358:1257–1264.
5. Criqui, M.H.–Langer, R.D. end al.: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N.Engl.J.Med. 1992, 326:381–386.
6. Egészségügyi szakmai irányelv - A praxisközösségekben végzett, felnőtteket érintő prevenciók rendeléséről (2023.04.05.), érvényes 2026. március 31-ig. Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>
7. 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.
8. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, Reich T, Reichle FA, Scogin JT, Strandness DE. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. Am Heart J. 1982 Jul;104(1):66-72. doi: 10.1016/0002-8703(82)90642-1. PMID: 7046409.

9. Roekaerts F, Deleers L. Trental 400 in the treatment of intermittent claudication: results of long-term, placebo-controlled administration. *Angiology*. 1984 Jul;35(7):396-406. doi: 10.1177/000331978403500702. PMID: 6380348.
10. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub4.
11. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline vénás lábszárfekély kezelésére. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. december 12.; 12 (12): CD001733.
12. Gey CD, Lesho EP, Manngold J. Management of Peripheral Arterial Disease. *Am Fam Physician*. 2004;69:525–32.
13. Cassar K. Peripheral arterial disease. *Clinical Evidence*. 2009;11:211.
14. Jaffery Z, Greenbaum AB, Siddiqui MF, et al. Predictors of mortality in patients with lower extremity peripheral arterial disease: 5-year follow-up. *J Interv Cardiol*. 2009;22(6):564–70.
15. Tjon JA, Riemann LE. Treatment of Intermittent Claudication with Pentoxifylline and Cilostazol. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(6):485–93.
16. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol*. 2002 Dec 15;90(12):1314-9. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02869-2. PMID: 12480040.