

پنتوکسی‌فیلین و اثرات فارماکودینامیک متنوع آن

ترجمه: دکتر حسین رستگار

مرکز اطلاعات دارویی و سموم

خلاصه

در این مقاله اثرات فارماکولوژیکی و بالینی پنتوکسی‌فیلین طی ۲۵ سال گذشته مورد ارزیابی قرار گرفته است. پنتوکسی‌فیلین ابتدا به‌عنوان عامل گشاد‌کننده عروقی معرفی شد اما بعد از آن به دلیل اثراتش بر ویسکوزیته خون، به‌عنوان عاملی که به طور قابل ملاحظه‌ای جریان خون را تحت تأثیر قرار می‌دهد شناخته شد. در حال حاضر اثرات این دارو در درمان اختلالات جریان خون مغزی و محیطی مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله با توجه به اثرات پنتوکسی‌فیلین بر لکوسیت، پلاکت و مراحل تولید فیبرینولیزین‌ها امکان مصارف جدید آن مورد بررسی قرار گرفته است. اثرات فارماکودینامیکی جالب پنتوکسی‌فیلین و تحمل خوب نسبت به آن موجب شده است که این دارو جزء داروهایی قرار گیرد که در آینده مصارف درمانی جدیدی برای آن مطرح شود.

مقدمه

بیش از ۲۵ سال از معرفی پنتوکسی‌فیلین (ptx) به عرصه درمانی و استفاده رو به رشد آن می‌گذرد. ptx جزء داروهایی است که غالباً در کشورهای آلمان، ایتالیا و دیگر کشورهای اروپا مرکزی تجویز می‌گردد و در جمهوری چک جزء پر فروش‌ترین داروها می‌باشد. ptx در اواسط دهه ۱۹۶۰ به‌عنوان عامل گشاد‌کننده عروقی در

درمان بیماری‌های اختلالات عروقی ساخته شد. این دارو، از گروه متیل زانتین‌ها بوده و اثرات فارماکودینامیکی جالبی از آن مشاهده شده است. در شروع دهه ۱۹۷۰ با ورود ptx به عرصه درمانی، بررسی در مورد اثرات فارماکودینامیکی و تکمیل مطالعات پیش بالینی و بالینی این دارو ادامه یافت. در آلمان این دارو به نام Trental عرضه گردید. در اسلواکی، ptx به

نام Agapurin در درمان اختلالات جریان خون محیطی و در ادامه در درمان اختلالات جریان خون مغزی مورد استفاده قرار گرفت. بعد از آن تغییر بودن ptx در درمان اختلالات جریان خون چشم و گوش مورد تایید قرار گرفت. اثرات این دارو در درمان اختلالات عروق محیطی بر اساس کاهش ویسکوزیته خون مخصوصاً اصلاح جریان خون در عروق کوچک در نظر گرفته شده است. طی آزمایشات تجربی و بر اساس مطالعات متعدد کنترل شده بالینی مشخص شده که این دارو موجب افزایش شکل پذیری اریتروسیت‌ها و به طور هم زمان کاهش سطوح پاتولوژیک فیبرینوژن پلاسمایی می‌شود. گشاد کننده‌های عروقی کلاسیک طی درمان بیماری‌های اختلالات عروقی به علت اثرات غیر اختصاصی همیشه معایبی را به دنبال داشته‌اند. طی یک دهه گذشته اطلاعات زیادی از اثر ptx بر سیستم ایمنی و فعالیت‌های اندوتلیومی به دست آمده است این اطلاعات موجب شده که مصارف جدیدی برای این دارو در فارماکوتراپی شوک، فراموشی و بیماری‌های دیگر مطرح شود.

اثرات فارماکودینامیک پنتوکسی فیلین اثر بر سیستم قلبی و عروقی

با توجه به شکل ساختمانی پیش بینی شده ptx، این دارو تعدادی از رسپتورها و سیستم‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. قبلاً ptx به‌عنوان داروی قلبی و عروقی موثر بر دیواره عروق معرفی شده بود و مقالات اولیه نیز فقط اثرات گشادکنندگی عروقی آن را مطرح نموده بودند اما به تدریج تأکید بر روی این اثر ptx کمتر شد. سپس مدارکی دال بر اثرات ptx بر روی اجزای

خون به‌عنوان اثرات اصلی فارماکودینامیک دارو ارایه گردید. در اواخر دهه ۸۰ اثر گشاد کنندگی عروقی ptx مجدداً مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق نشان داده شد که ptx اساساً تون پایه سیاهرگ‌ها، عروق فمورال و شریان‌های پایه‌ای را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. همچنین ptx دارای اثرات متفاوتی بر انقباضات عروقی ناشی از عوامل مختلف انقباضی بوده است. طبق نظر محققان ptx به‌طور قابل ملاحظه‌ای موجب کاهش تولید ترومبوکسان و اثراتش بر پاسخ عروقی می‌شود. ptx با تغییر ویسکوزیته خون از طریق افزایش انعطاف پذیری و کاهش تجمع اریتروسیت‌ها موجب تغییر جریان خون می‌گردد. اریتروسیت‌ها مسئول اکسیژن رسانی به بافت‌ها می‌باشند و افزایش انعطاف پذیری آنها موجب بهبود اکسیژن رسانی به بافت‌های ایسکمیک خواهد شد. ptx جریان خون بافتی را بدون انتقال خون از نواحی ایسکمیک به نواحی دیگر افزایش می‌دهد. ptx با اثر مستقیم بر فسفریلاسیون پروتئین‌های غشاء و افزایش سطوح cAMP و cGMP داخلی سلولی موجب افزایش انعطاف‌پذیری اریتروسیت‌ها و کاهش تجمع آنها می‌گردد. ptx بر متابولیسم کلسیم اثر گذاشته و اثر بازدارنده آن بر کلسینوزیس تجربی نشان داده شده است. ptx با کاهش فیبرینوژن افزایش یافته طی روند پاتولوژیکی، موجب کاهش ویسکوزیته خون می‌شود. با استفاده از مدل‌های مختلف تجربی اثرات ذکر شده در مورد ptx بر روی اریتروسیت‌ها و ویسکوزیته خون نشان داده شده و این موضوع طی روند کلینیکی کاملاً مورد تایید قرار گرفته است. به واسطه همین

خواص ptx را جز داروهای موثر بر جریان خون در نظر گرفته‌اند. اثرات عمومی ptx بر جریان خون در ارتباط با کاهش فشارخون سیستولیک یا اثر آن بر روی میزان پالس‌ها نبوده است، اگر چه در بعضی از مقالات کاهش خفیف یا قابل ملاحظه فشارخون طی تزریق داخل عروقی ptx مشاهده شده است. در این حالت هم‌چنین کاهش تون عروق نیز ثبت گردیده است. مساله قابل توجه در مورد ptx انتقال خون از بعضی نواحی به مناطق دیگر (Steal phenomenon) توسط ptx در سطح احشایی یا سیستمیک بوده است. از طرق مختلف عملکرد پلاکت‌ها، فرآیند انعقاد خون و فیبرینولیز و نهایتاً هموستاز خون را تحت تاثیر قرار می‌دهد. آزمایشات *in vitro* و *in vivo* نشان داده که ptx فاقد اثر ضد پلاکتی کامل است. بنابراین ضروری به نظر می‌رسد که ptx را همراه دیگر عوامل ضد پلاکتی تجویز نمود. ptx تشکیل ترومبین در ناحیه آسیب دیده را کاهش می‌دهد. احتمالاً ترومبوژنولیز به طور مستقیم تحت تاثیر اثر کلاژن یا تجمع پلاکتی ناشی از تحریکات آدنوزین یا دیگر فاکتورهای ضد پلاکتی مانند پروستاگلاندین ۱۲ (PGI₂) قرار دارد. تاییدات مکرری مبنی بر تحریک سنتز و آزادسازی PGI₂ و مهار تشکیل ترومبوکسان A₂ توسط ptx به دست آمده است. اثر مهاری ptx در تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن، TNF- α و IL-1 در سلول‌های اندوتلیالی نیز قابل ملاحظه بوده است. ptx با کاهش فیبرینوژن افزایش یافته طی روند پاتولوژیک و با دخالت در مراحل تشکیل ترومبین، مراحل انعقاد خون را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بخشی از مراحل فیبرینولیز تحت تاثیر کاهش فعالیت آنٹی

پلاسمین و افزایش سطح فعال کنندگی‌های پلاسمینوژن قرار دارد. با کمال تعجب علیرغم اثرات ذکر شده در مورد ptx در هموستاز انعقاد خون، وقوع خونریزی با این دارو مشاهده نشده است. تنها یک گزارش در مورد خونریزی ناشی از اولسرپپتیک در بیمار تحت درمان با ptx به دست آمده است. مطالعاتی که پس از عرضه ptx به دست آمده به طور مستندی خونریزی ناشی از این دارو را رد نموده است. مطالعات تجربی و بالینی چه در فاز شدید پیش بالینی و چه در فاز ارزیابی بالینی نیز خطر خونریزی با ptx را تایید ننموده است.

اثر بر سیستم ایمنی

در دهه ۹۰ اکثر مطالعات صورت پذیرفته در مورد ptx به سمت بررسی اثرات این دارو بر لکوسیت‌ها معطوف گشته است. در این زمینه اثرات درمانی ptx در بیماری‌های عروقی از طریق ممانعت از صدمات اندوتلیالی اعمال می‌گردد. این اثرات می‌تواند ناشی از مهار فعالیت لکوسیت‌های متصل به عروق و در نتیجه ممانعت از آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی، تولید رادیکال‌های آزاد و تغییرات غیر قابل برگشت در سطح اندوتلیال و دیواره عروق باشد. اختلال کامل جریان خون در فاز اولیه با اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و به نوبه آن تغییرات در دیواره عروق ایجاد می‌شود. Hammerschmidt و همکاران طی مطالعه *in vitro* مشاهده کردند که ptx بر عکس تئوفیلین در غلظت‌های پایین (تقریباً ۱ میکرومول) قادر است بعضی از فعالیت‌های گرانولوسیت‌ها را مهار نماید. در این مطالعه نشان داده شده است که ptx باعث کاهش

چسبندگی و تجمع لکوسیت‌ها (عمدتاً پلی مرفونوکلئورها)، اصلاح تغییر شکل آنها و مهار فعالیت مونوسیت‌ها می‌شود. چون این اثرات در مورد دیگر متیل زانتین‌ها مشاهده نشده بنابراین، این اثرات در مورد ptx می‌تواند اختصاصی باشد. Boogaerts و همکاران نشان دادند که ptx قادر است اختلال فعالیت لکوسیت را برگرداند. در این زمینه آنها استفاده از ptx را در درمان بیماری‌های مرتبط با اختلال قابل ملاحظه فعالیت گرانولوسیت‌ها پیشنهاد نمودند. مکانیسم پیشنهادی برای ptx در ارتباط با افزایش cAMP داخل سلولی بوده در حالی که پیشنهادات دیگری مبنی بر دخالت ptx بر مکانیسم عمل پروستاگلاندین‌ها و دخالت در مراحل مختلف فعالیت سیستم ایمنی ارایه شده است. گذشته از اثرات ذکر شده فوق، مهار تشکیل TNF- α (tumor necrosis factor) یکی دیگر از اثرات قابل توجه این دارو می‌باشد. TNF- α از ماکروفاژهای فعال شده منشاء گرفته و در کنار دیگر فعالیت‌ها، دارای نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های عفونی و تغییر فعالیت اندوتلیوم عروق می‌باشد. در مطالعات تجربی و مطالعات بالینی نشان داده شده که ptx با اثر بر دوره شوک اندوتوکسین، میزان مرگ در حیوانات آزمایشگاهی را به طور قابل ملاحظه‌ای تحت تاثیر قرار داده است. اثرات ptx در کلینیک قابل ملاحظه بوده و به همین دلیل مصرف آن در شوک اندوتوکسین توصیه گردیده است.

Diperrg و همکاران طی یک مطالعه بالینی کنترل شده در بچه‌های مبتلا به مالاریا تایید نمودند که مصرف همزمان داروهای کلاسیک ضد مالاریا با ptx موجب افزایش درصد بهبودی

این بیماران گردیده است.

با توجه به اثرات پیچیده ptx و اثر مهار آن در تشکیل سایتوکین‌ها و ملکول‌های اتصالی، کاربردهای جدیدی برای ptx مطرح گشته است. ptx در تکنیک پیوند اعضا با کاهش عوارض جانبی مربوط به کاربرد آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD3 مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به وسعت اثرات ptx چشم اندازهای تازه‌ای برای مصارف جدید این دارو در آینده گشوده شده است.

به هر حال بر اساس اثرات فارماکودینامیکی پایه ptx در حال حاضر این دارو در درمان اختلالات جریان خون محیطی و مرکزی مورد استفاده قرار گرفته است.

فارماکوکینتیک

به دلیل شاخص درمانی (Therapeutic Index) وسیع ptx، سنجش سطوح درمانی این دارو مورد ارزیابی قرار نگرفته است. غالباً در مطالعات آزمایشگاهی از روش کروماتوگرافی گاز یا کروماتوگرافی مایع برای سنجش ptx استفاده شده است. ptx تقریباً به طور کامل جذب شده و به طور قابل ملاحظه‌ای تحت تاثیر متابولیسم کبدی قرار می‌گیرد. متابولیت‌های ptx ۳۰ دقیقه بعد از مصرف خوراکی دارو وارد خون می‌شوند. نیمه عمر پلاسمایی دارو ۴ الی ۶ ساعت می‌باشد. ptx به شکل متابولیت از کلیه‌ها دفع شده در حالی که در مدفوع تقریباً ۴ درصد دارو قابل بازیافت می‌باشد. در افراد مسن با توجه به کاهش فعالیت کلیوی، تعدیل مقدار مصرف دارو باید در نظر گرفته شود. ptx در اریتروسیت‌ها و کبد متابولیزه می‌شود و

متابولیت‌های حاصل از ptx دارای ۸۰ درصد اثرات فارماکودینامیکی ptx می‌باشند.

مصارف بالینی پنتوکسی فیلین

در حال حاضر ptx به‌عنوان عامل موثر بر جریان خون با اصلاح جریان خون در عروق کوچک و آسیب دیده در درمان اختلالات جریان خون محیطی و مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. غیر از مصارف ذکر شده مطالعات زیادی در زمینه کاربردهای دیگر این دارو صورت پذیرفته و اثرات ptx در تعدادی از مقالات به‌طور وسیع مورد ارزیابی قرار گرفته است.

۱- اختلالات جریان خون محیطی

ptx در بیماری‌های عروق محیطی با افزایش مسافت پیاده روی، توسط بیمار کاهش درد موقع استراحت، کاهش پارستزی و اسپاسم، بهبود اولسر، کاهش واکنش بین اجزای خون، کاهش ادم و سیانوز و افزایش جریان خون محیطی دارای اثرات درمانی کارآمدی بوده است. ptx با مقادیر ۶۰۰ الی ۱۶۰۰ میلی‌گرم در روز به‌صورت خوراکی به مدت ۶ هفته در ۶۰ الی ۱۰۰ درصد بیماران موجب اصلاح علائم بالینی بیماری شده است. طی مقایسه اثر ptx (با دوز پایین ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز) با دارونما و داروهای دیگر مانند naftidrofuryl (به‌عنوان گشاده کننده عروقی)، ptx دارای اثرات بهتری بوده است. در تعدادی از مطالعات که مقایسه بین ptx با عوامل گشادکننده عروقی مانند flunarizine و buflomedil صورت پذیرفته اختلاف معنی داری در افیکسی آنها وجود نداشته است. ضمناً مطالعات دیگر نیز کارآمدی بالاتر دیگر داروهای مورد استفاده در درمان

اختلالات جریان خون محیطی را نسبت به ptx مورد تایید قرار نداده‌اند و تنها به کارآمدی بالاتر پروستاگلاندین E1 (alprostadil) اشاره نموده‌اند.

علی‌رغم کارآمدی بالاتر آلپروستادیل، باید مشکلات ناشی از تزریقی بودن فرم این دارو مسایل اقتصادی آن در نظر گرفته شود. ptx در بیماران دیابتی موجب اصلاح جریان خون می‌شود. اما در اکثر بیماران اثر آن بر مشکلات ثانویه ناشی از دیابت مانند رتینوپاتی قابل ملاحظه نبوده است. Guerrero - Romero و همکاران طی مقایسه ptx با دارونما تایید نمودند که ptx به‌طور قابل ملاحظه‌ای میکروآلبومینوری و پروتئینوری را در بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ و IDDM و IDDM کاهش می‌دهد. در ۶۱-۸۷ درصد بیماران تحت درمان با مقادیر ۴۰۰ میلی‌گرم ptx در روز یا مقادیر بالاتر، ptx به‌طور قابل ملاحظه‌ای موجب اصلاح یا درمان زخم‌های تروفیک ناشی از صدمات عروق محیطی در اندام‌های تحتانی شده است. ptx طی عمل جراحی عروق مانند by-pass برای جلوگیری از انسداد عروق مورد استفاده قرار می‌گیرد. گرچه طی مقایسه ptx با استیل سالیسیلیک اسید در ممانعت در انسداد عروق نتایج مشابهی حاصله گشته اما تحمل در بیماران مصرف کننده ptx نسبت به بیماران گروه‌های دیگر بهتر بوده است.

۲- اختلالات جریان خون مغزی

گشادکننده‌های کلاسیک عروقی به دلیل اثرات غیر اختصاصی خود موجب پدیده steal phenomenon یا انتقال جریان خون از محل‌های مورد نیاز به محل‌های دیگر می‌شوند. این موضوع باعث شده که از این داروها نتوان در

اختلالات جریان خون مغزی استفاده نمود. طی مقایسه ptx با دیگر داروهای مورد استفاده در اختلالات جریان خون مغزی، ptx با افزایش جریان خون مغزی موجب پدیده steal phenomenon نشده است. کاهش فشار سیستمیک خون توسط ptx قابل ملاحظه نبوده و ptx با اثر بر روی پارامترهای عبور جریان خون، جریان خون عروقی را تحت تاثیر قرار داده است. ptx موجب محدود شدن وسعت ناحیه ایسکمی مغزی، اصلاح انتقالات سیناپسی و متابولیسم مغزی و کاهش تجمع پلاکتی شده است. ptx دارای اثر محافظتی بر اندوتلیوم عروق نیز می باشد. نتایج آزمایشگاهی که موید افزایش جریان خون مغزی توسط فرم خوراکی و تزریقی ptx بوده توسط مطالعات کنترل شده بالینی مورد تایید قرار گرفته است. ptx غیر از افزایش جریان خون شریان های سالم، جریان خون مناطق صدمه دیده را نیز افزایش داده در حالی که دیگر داروهای وازواکتیو مانند نایسروگلین به طور عمده جریان خون شریان های سالم را افزایش می دهند. غیر از مکانیسم های ذکر شده فوق برای ptx، این دارو دارای اثرات دیگری شامل اثرات نروپروتکتیویتی در ارتباط با اثر فیبرینولیتیکی از طریق فعالیت پلاسمینوژن و مهار فعالیت لکوسیت های مرتبط با کاهش آزاد شدن آنزیم های پروتئولیتیک لیزوزومی، کاهش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن α - TNF و دیگر سایتوکین ها (مانند IL - 1 و IL - 6) می باشد.

طی مطالعات آزمایشگاهی اثرات محافظتی ptx در مدل ایسکمی بافتی و سیستمیک نشان داده شده است. بر اساس اصلاح علایم بالینی در

تعداد بالغ بر ۱۲۰۰۰ بیمار، کارآمدی ptx در درمان اختلالات حاد و مزمن جریان خون مغزی مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این ارزیابی اثر محافظتی ptx از طریق کاهش فرکانس ایسکمی در بیمارانی که دارای حملات گذرای ایسکمی بوده اند مورد تایید قرار گرفته است.

از مصارف جدید ptx می توان به استفاده آن در بیماری فراموشی ناشی از اختلال عروقی اشاره نمود. طی مطالعات بالینی در افراد مسن تحت درمان با ptx، پارامترهای نوروسایکولوژیکی به طور قابل ملاحظه ای اصلاح گردیده است. در مطالعات دو سوکور و مطالعات کنترل - دارونما نیز موثر بودن ptx بر فراموش ناشی از اختلال عروقی مورد تایید قرار گرفته است. Black و همکاران دریافتند که ptx با مقدار مصرف ۱۲۰۰ mg در روز به طور قابل ملاحظه ای موجب کاهش پیشرفت بیماری فراموشی ناشی از اختلال عروقی شده است. طی مطالعات صورت پذیرفته در مراکز مختلف اروپایی، مصرف ۱۲۰۰ mg در روز ptx به مدت ۹ ماه موجب اصلاح فعالیت های فکری و تشخیص این بیماران شده است.

۳- مصارف دیگر ptx

مصارف درمانی دیگر ptx شامل بیماری عروق کرونر، آنمی داسی شکل، اختلال مزمن شنوایی با منشا عروقی، اختلالات جریان خون مغزی، انعقاد داخل عروقی در بیماران همودیالیزی، نارسایی مزمن کلیوی و پلی سیتمی می باشد. مصرف ptx همراه با داروهای مورد مصرف برای درمان این بیماری ها موجب نتایج و اثرات اصلاحی متفاوتی گردیده است. این اثرات اصلاحی می تواند مربوط به اثرات مطلوب

ptx بر جریان خون و پارامترهای هماتولوژیک باشد. ptx همچنین با افزایش تحرک سلول‌های اسپرم در درمان ناباوری مردان و در درمان اختلال نعوظ با منشا عروقی مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات زیادی در خصوص مصارف درمانی ptx صورت گرفته و مصارف درمانی جدید دیگری برای ptx پیشنهاد گردیده که می‌تواند در آینده مورد تحقیق و بررسی قرار گیرد.

تحمل به عوارض ptx

ptx در مقایسه با دیگر گشادکننده‌های عروقی خطر کمتری را دارا می‌باشد. طی مطالعات اختصاصی مختلف امکان ایجاد عوارض جانبی با ptx، زیر ۱۰ درصد بوده است و این مقدار غالباً در گروه‌های دارونما-کنترل به دست آمده است. اکثر عوارض ptx شامل عوارض گوارشی مانند تهوع، استفراغ، افزایش فشار معده، سرگیجه و درد می‌باشد. احتمال گرگرفتگی و قرمزی به علت نامنظم شدن جریان خون وجود دارد اما در اکثر موارد احتیاج به قطع درمان نمی‌باشد. عوارض ایدیوسینکرازی با تظاهرات سمی بر ارگان‌های بدن مانند خون، کبد و اعصاب برای ptx شناخته نشده است. ptx به ندرت ممکن است موجب آلرژی (غالباً به شکل تظاهرات پوستی) شود. احتمال ظهور عوارض جانبی شدید با این دارو نادر بوده و در مطالعات صورت پذیرفته در اروپا تعداد افرادی که از مصرف این دارو صرف نظر نموده‌اند برابر با گروه مصرف کننده دارونما بوده است. ptx تحت شرایط حاد مانند خونریزی شدید، انفارکتوس میوکارد و خونریزی داخل مغزی می‌تواند

موجب خطرات شدیدی شود. مصرف همزمان استیل سالیسیلیک اسید با ptx در تعدادی از بیماران ممکن است موجب افزایش زمان خونریزی شود.

نتیجه

بیش از ۲۵ سال از ورود ptx به عرصه درمانی می‌گذرد. نه تنها مصرف ptx به‌عنوان عامل وازواکتیو در درمان اختلالات جریان خون محیطی و مغزی مورد تایید قرار گرفته است بلکه با اثری که این دارو بر سیستم‌های انعقادی، فیبرینولیزینی و به‌طور عمده بر لکوسیت‌ها دارد استفاده از ptx در مواردی مانند پیوند اعضا، فارماکوتراپی شوک سپتیک و به‌عنوان داروی کمکی در درمان بعضی بیماری‌های عفونی مانند مالاریا شروع گردیده است. تحمل بسیار خوب نسبت به ptx و ایمنی بالای دارو در مصرف طولانی مدت آن، موجب عمومیت یافتن مصرف این دارو گردیده است.

منبع:

kriska M, kristova V, Turcani p: Pentoxifylline - a pharmacodynamically Versatile agent. Slovakofarma Revue VIII;1998: 41 - 47.

برای مطالعه بیشتر:

1. Diperrì G, Diperrì IG, Monteiro GB, Bonora S et al: Pentoxifylline as a supportive agent in the treatment of cerebral malaria in children. J Infect Dis; 1995: 1317 - 1322.
2. Graninger W, wensch C: Pentoxifylline in severe inflammat response syndrome. J Cardiovasc Pharmacol; 1995: 134 - 138.
3. Hoffner U, Aarhus LL, Katusic zs, vanhoutte MP: Pharmacology of pentoxifylline in isolated canine in isolated canine arteries and veins. J Cardiovasc Pharmacol; 1989: 889 - 907.