



# بررسی کاربردهای داروی پنتوکسی فیلین

دکتر شیما خیبری

شرکت داروسازی امین

مانند لوپوس، واسکولیت و آرتریت روماتوئید و بیماری‌های غیرروماتیسمی مثل نفروپاتی دیابتی بیماری‌های عروق محیطی (شریانی و وریدی) ترومبوز شنت در بیماران همودیالیز، شوک سپتیک و هپاتیت الکلی و همچنین در یک مطالعه در درمان ایسکمی عروقی چشمی به کار رفته و نتایج خوبی هم داشته است.

## ■ موارد مصرف

موارد قید شده در برچسب (Label Use)

□ درمان لنگش متناوب ناشی از بیماری مزمن انسداد عروقی  
لنگش متناوب نشانه‌ای از بیماری انسداد عروق

پنتوکسی فیلین از مشتقات گزانتین با اثر همورئولوژیک بوده که خود و متابولیت‌های آن از طریق افزایش انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز و کاهش ویسکوزیته خون، جریان خون مویرگی را بهبود می‌بخشد.

تاریخچه استفاده از این دارو به سال ۱۹۷۲ برمی‌گردد که در بیماری‌های عروقی نظیر تصلب شرایین جهت بهبود وضعیت جریان خون شریانی استفاده می‌شد.

مکانیسم عمل دقیق دارو مشخص نیست، ولی با افزایش انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز، کاهش چسبندگی پلاکت‌ها و بهبود جریان خون عمل می‌کند. این دارو در بیماری‌های روماتیسمی

محیطی است که با خطر بالای مرگ و میر همراه است. پنتوکسی فیلین یکی از داروهایی است که برای درمان این عارضه استفاده می‌شود. این دارو با کاهش ویسکوزیته خون سبب بهبود انعطاف پذیری اربتروسیت‌ها، افزایش جریان میکروسیر کولیشن و غلظت اکسیژن در بافت‌ها می‌گردد. مطالعات زیادی به منظور سنجش اثربخشی دارو در این بیماری انجام گرفته که نتایج آن‌ها حکایت از بهبود معنی‌دار در مسافت طی شده بدون درد (PFWD)<sup>۱</sup> و کل مسافت پیاده‌روی (TWD)<sup>۲</sup> داشت.

مقدار مصرف درمانی: ۴۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز  
**موارد مصرف خارج از برچسب (Off-label use)**

#### □ هپاتیت الکلی

هپاتیت الکلی شدید با مرگ و میر بارزی همراه می‌گردد. در میان درمان‌های متعدد این عارضه کورتیکواستروئیدها به صورت گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. ۴ مورد از ۵ بررسی جامع‌نگر صورت گرفته، اثربخشی این داروها را در بقای بیماران مخصوصاً در نوع شدید بیماری و در انسفالوپاتی نشان دادند. هرچند نقش کورتیکواستروئیدها در بیماران هپاتیت الکلی شدید همچنان بحث‌برانگیز است، درمان با کورتیکواستروئیدها به عنوان بهترین گزینه، به دلیل محدودیت‌های ناشی از مصرف آن‌ها مطرح نمی‌شود.

عوارض جانبی متعددی (تضعیف سیستم ایمنی علیه عفونت‌ها، اثرات آنتی‌آنابولیک و احتمال پیشرفت زخم‌ها) مصرف این دسته داروها را در التهاب‌های کبدی محدود می‌کند. همچنین مصرف آن‌ها در بیماران با مشکلات کلیوی خون‌ریزی‌های گوارشی، التهاب پانکراس و

عفونت‌های فعال منع مصرف دارد. پنتوکسی فیلین یک مهارکننده غیرانتخابی فسفودی استراز است که سبب کاهش تولید  $TNF-\alpha$ ، IL-5، IL-10، IL-12 می‌شود. همچنین سبب افزایش  $TNF-\alpha$  توسط منوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر در بیماران با هپاتیت الکلی می‌گردد. در بیماران با هپاتیت الکلی شدید، پنتوکسی فیلین سبب پیشرفت‌های شاخصی در عملکردهای کبدی و کلیوی و افزایش طول عمر بیماران می‌گردد. به علاوه، پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در کاهش سطح  $TNF$  سرمی در این بیماران مشاهده گردیده است.

در مطالعه صورت گرفته به منظور مقایسه اثربخشی پنتوکسی فیلین با کورتیکواستروئیدها در هپاتیت الکلی شدید، طول عمر بیماران در گروه پنتوکسی فیلین ۳ ماه بالاتر بود. این بهبود طول عمر با بهبود عملکرد کلیه‌ها همراه بود. هرچند مکانیسم آن هنوز به درستی مشخص نیست به نظر می‌رسد اثرات مفید پنتوکسی فیلین در میکروسیر کولیشن، موجب بهبود عملکرد کلیه‌ها می‌شود.

در این زمینه مطالعات، با استفاده از داروی Infliximab یا Etanercept کاهش در میزان مرگ و میر نشان نداد.

در نتیجه، پنتوکسی فیلین در بیماران با هپاتیت الکلی حاد، دارویی است ایمن، با کمترین موارد منع مصرف، که سبب کاهش مرگ و میر می‌گردد.

#### □ بیماری‌های مغزی عروقی

بررسی‌ها نشان داده که مصرف روزانه ۳ عدد قرص پنتوکسی فیلین ۴۰۰ میلی‌گرم سبب کند

بالینی پیشنهاد کردند.

شواهد حاکی از درگیری سیستم ایمنی بدن در پیشرفت CHF بودند. هر دو سری مطالعات In vitro و In vivo نشان از اثرات تعدیل کننده دارو بر سیستم ایمنی داشت که خود نقشی کلیدی در پیشرفت بیماری دارد. از لحاظ تئوری با توجه به قابلیت دارو در مهار رونویسی  $TNF-\alpha$  که موجب جلوگیری از آسیب واسطه‌ها بر میوکارد می‌گردد اثر درمانی آن توجیه می‌گردد، اما بخش اعظم مطالعات بالینی حاکی از بهبود علائم بالینی بدون اثر پنتوکسی فیلین بر  $TNF-\alpha$  بودند که نشان از دیگر خواص مفید کلیدی این دارو می‌باشد.

#### □ دیابت ملیتوس

##### ■ بیماری عروق محیطی ناشی از دیابت

مصرف پنتوکسی فیلین ۸۰۰ میلی گرم در روز در جهت بهبود علائم، در بیماران با دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین، از جمله بهبود مسافت راه رفتن، پارستزی، درجه حرارت پوست و پاسخ‌های کلی فردی به صورت شاخصی موثر است. در بیماران غیردیابتی، تفاوت آماری معنی داری در بهبود زخم پا بین گروه‌های درمان و دارونما مشاهده شد. زمان بهبودی در این افراد، از دو هفته تا شش ماه متغیر است. مطالعات نشان می‌دهد که پنتوکسی فیلین یک جایگزین برای جراحی عروق در مدیریت بیماری عروق محیطی در بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد، به خصوص در کسانی با زخم مزمن اندام تحتانی که با وجود دیگر رژیم‌های درمان، از جمله قطع سیگار، نگهداری رژیم بدون قند، حذف داروهای انقباضی عروق، استفاده از کفش مناسب و سایر مراقبت‌ها التیام نمی‌یابند.

شدن روند بیماری آلزایمر در بیماران با DSM-III<sup>۳</sup> و آن‌هایی که شواهد بالینی و نورورادیولوژیکی ناشی از بیماری مغزی عروقی داشتند می‌گردد. همچنین در مطالعات متعدد صورت گرفته، بهبود عملکردهای شناختی در بیماران تحت درمان با پنتوکسی فیلین مشاهده گردیده است.

با توجه به این که این دارو با ویژگی افزایش دهنده شکل پذیری گلبول‌های قرمز شناخته می‌شود بنابراین به گلبول‌های قرمز با قطر ۷ تا ۸ میکرومتر اجازه عبور از باریک‌ترین مویرگ‌ها با قطر ۵-۳ میکرومتر را می‌دهد. شکل پذیری گلبول‌های قرمز در اشکال مختلف اختلالات مغزی عروقی کاهش می‌یابد. پنتوکسی فیلین در این موارد نه تنها با اصلاح شکل پذیری گلبول‌های قرمز، بلکه با تاثیر بر پارامترهای بالینی و همودینامیکی موثر است.

#### □ نارسایی احتقانی قلبی (CHF)<sup>۴</sup>

سندرم پیش‌رونده نارسایی احتقانی قلب ناشی از مسیری است که می‌تواند توسط عوامل مختلفی از جمله ایسکمی، انفارکتوس میوکارد، فشارخون بالا عفونت ویروسی، حاملگی و غیره به دست آمده باشد. با وجود اتیولوژی گوناگون، یک عامل مشترک در بیماران مبتلا به CHF، افزایش سطح  $TNF-\alpha$  است. این امر به این مفهوم است که  $TNF-\alpha$  به صورت مستقیم در پاتوفیزیولوژی CHF درگیر است و باید موجبات کاهش آن را در این گروه فراهم آورد. پنتوکسی فیلین به عنوان یک مهارکننده  $TNF-\alpha$  با خواص احتمالی (اما نامشخص) گشادکنندگی عروق موجود است.

در چندین کارآزمایی بالینی پنتوکسی فیلین را در CHF به دلیل اثرات مفید روی نشانگرهای متعدد

درمان با پنتوکسی‌فیلین، یک درمان مقرون به صرفه و مناسب با کاهش نیاز به بستری شدن در بیمارستان و جراحی عروق، ارایه می‌دهد.

#### ■ درمان بیماری کلیوی دیابتی

بیماری کلیوی دیابتی (DKD)<sup>۵</sup> با افزایش خطر مرگ و میر در مبتلایان، که عمدتاً مربوط به عوارض قلبی - عروقی می‌باشد، همراه است. مطالعات گسترده‌ای در سال‌های اخیر جهت بررسی التهاب در پاتوژنیسیته DKD صورت گرفت که نشان دادند شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به DKD بالاتر است. طبق تئوری که وجود داشت با توجه به این که پنتوکسی‌فیلین یک مهارکننده فسفودی استراز با اثرات ضدالتهابی مطلوب خواص ایمونورگولاتوری است، می‌توانست در کنترل DKD موثر باشد. با توجه به شواهد به‌دست آمده از مطالعات صورت گرفته، به نظر می‌رسد این دارو دارای اثرات مفیدی در بهبود عملکرد کلیه و کاهش آل‌بومینوری و پروتئینوری، بدون بر جای گذاشتن عارضه جانبی جدی در بیماران DKD است.

#### ■ رتینوپاتی دیابتی

شواهد بسیاری مبنی بر این که انسداد مویرگی نقش مهمی در توسعه رتینوپاتی دیابتی دارد موجود است. در یک مطالعه مصرف ۲۰۰۰ میلی گرم پنتوکسی‌فیلین خوراکی برای تعیین اثرات کوتاه‌مدت دارو در گردش خون شبکیه و خواص رئولوژیک خون مورد بررسی قرار گرفت. درمان با پنتوکسی‌فیلین برای یک روز منجر به بهبود قابل توجهی در سرعت جریان خون مویرگی شبکیه ( $P=0.02$ ) و در ویسکوزیته ( $P<0.01$ ) گردید. این نتایج نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین ممکن

است در درمان رتینوپاتی دیابتی اولیه مفید باشد.

#### □ درمان زخم استاز (Stasis Ulcer)

با توجه به مطالعاتی که صورت گرفته است شواهد قوی مبنی بر افزایش سرعت بهبود زخم‌های استاز عروق انتهایی با حداقل عوارض جانبی با مصرف پنتوکسی‌فیلین به‌دست آمد. این مطالعات تجویز این دارو را (خواه در کنار و یا به جای بانداز) برای تمام بیماران با زخم‌های استاز عروقی به پزشکان پیشنهاد می‌کند که موجب مقرون به صرف شدن درمان و کمک به بهبود شرایط بیماری‌های جانبی مانند بیماری عروق و دیابت می‌گردد.

مقدار مصرف درمانی: ۸۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز

#### □ اختلالات عروقی گوش داخلی

اثربخشی پنتوکسی‌فیلین در بیماری‌های عروقی گوش داخلی (VIED)<sup>۶</sup> در یک مطالعه ۴ هفته‌ای در بیماران با کاهش شنوایی یک طرفه، دارای سرگیجه، گیجی، وزوز گوش و کاهش جریان مجرای حلزونی نسبت به دارونما مورد بررسی قرار گرفت. مصرف ۱۸۰۰ میلی گرم پنتوکسی‌فیلین در روز سبب بهبود جریان حلزونی تا ۲۸۷/۵ درصد نسبت به ۱۶۸ درصد دارونما (اختلاف ۱۱۹۵ درصد) گردید. همچنین پنتوکسی‌فیلین سبب بهبود ۴۴/۱ درصد در درجه شنوایی نسبت به گروه دارونما گردید.

مقدار مصرف درمانی: ۱۸۰۰ میلی گرم در ۲ تا

۴ دوز منقسم در روز

#### □ درمان ناباروری در مردان

به‌طور کلی سه عامل دخیل در ناباروری مردان شامل کاهش تعداد اسپرم، قدرت حرکتی ضعیف و مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم می‌باشد. در حال

از قبیل  $TNF-\alpha$ <sup>۸</sup> در پیدایش و پیشرفت نفروپاتی دیابتی نقش دارند.  $TNF-\alpha$  در آسیب گلوامرولی در این بیماران نقش دارد و در حقیقت باعث افزایش آسیب‌های گلوامرولی توسط سایر عوامل آسیب‌رسان می‌شود. پروتئین اوری عامل آسیب‌رسان بعدی در نفروپاتی دیابتی است.

پنتوکسی فیلین دارویی است که با مهار  $TNF-\alpha$  و با کاهش پروتئین اوری در کند کردن سیر نفروپاتی موثر است. همین ویژگی‌ها پنتوکسی فیلین را به دارویی مفید در پیشگیری از نفروپاتی دیابتی مبدل ساخته است.

#### □ درمان بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان

اسپوندیلیت انکیلوزان یکی از بیماری‌های گروه اسپوندیلو آرتروپاتی می‌باشد که ویژگی آن درگیری ستون فقرات گردن، پستی، کمری و ساکروایلیاک می‌باشد. این بیماری از جمله بیماری‌های التهابی باعلت نامعلوم است که در دهه دوم و سوم زندگی شروع می‌شود. شیوع ۰/۲ درصد دارد و میزان ابتلا به آن در مردان ۳ برابر بیشتر از زنان است. از آنجایی که بیماری باعث درگیری مفاصل محوری و محدودیت شدید حرکتی و مشکل در کارهای روزانه بیمار می‌شود، خط اول درمان شامل مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و بعد از آن داروهای Anti  $TNF\alpha$  از جمله Enbrel، Infliximab، Adalimumab می‌باشد. البته، این داروها بسیار گران هستند و بسیاری از بیماران توانایی خرید آن‌ها را ندارند.

پنتوکسی فیلین به‌عنوان یک داروی ارزان قیمت با خواص آنتی  $TNF\alpha$  شناخته شده است که در این بیماری به‌صورت معنی‌داری سبب بهبود گردید.

حاضر امکان بهبود کیفیت اسپرم از نظر تعداد و مورفولوژی در محیط آزمایشگاه وجود ندارد، در حالی که امکان بهبود کیفیت تحرک اسپرم با استفاده از داروهای افزایش‌دهنده تحرک ممکن می‌باشد. نتایج مطالعات حاکی از آن بود که پنتوکسی فیلین به‌عنوان یک ترکیب مطمئن و ارزان و دارای کاربرد آسان می‌تواند برای بهبود روش‌های درمان ناباروری مردان مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به عملکرد دوگانه آن به‌عنوان افزایش‌دهنده تحرک و مشخص‌کننده حیات اسپرم، با اطمینان می‌توان از آن برای درمان ICSI در موارد استنوازوسپرمی شدید استفاده نمود.

یکی از روش‌های استاندارد جهت افزایش قدرت تحرک اسپرم، به‌کارگیری داروی پنتوکسی فیلین است. این دارو در مرحله اول جهت افزایش جریان خون بیضه مصرف می‌گردد. پنتوکسی فیلین همچنین به‌عنوان مهارکننده آنزیم فسفودی استراز عمل کرده و افزایش سطح CAMP سلولی را به‌دنبال خواهد داشت. این افزایش متعاقباً باعث ازدیاد گلیکولیز سلولی و تولید ATP می‌شود. این افزایش سطح ATP می‌تواند افزایش تحرک اسپرم را ایجاد کند. بدیهی است که هرچه کیفیت حرکتی اسپرم‌ها بهبود یابد درصد موفقیت چرخه درمانی به‌خصوص در روش‌های درمانی IUI و IVF، افزایش می‌یابد.

#### □ کند کردن سیر نفروپاتی دیابتی

نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مرحله انتهایی کلیه (ESRD)<sup>۹</sup> می‌باشد و پروتئین اوری نقش مهمی در تسریع پیشرفت به سمت ESRD دارد. همچنین مشخص شده است که سیتوکین‌ها

واکنش‌های التهابی بسیاری که خود می‌تواند منجر به اختلالات عملکرد قلبی، بعد از عمل جراحی قلب باز گردد، شود. نتایج یک مطالعه با مصرف ۸۰۰ میلی گرم در روز پنتوکسی فیلین ۵ روز قبل از جراحی، حاکی از افزایش کمتر سطح  $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-8 شد. در نتیجه، مصرف پنتوکسی فیلین خوراکی قبل از جراحی قلب مانع آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌گردد.

## منابع

1. Salhiyyah K. Senanayake E. Abdel-Hadi M. Booth A. Michaels JA. Pentoxifyline for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2012 (Jan) 18; 1.
2. Sidhu SS. Goyal O. Singla M. Bhatia KL. Chhina RS. Sood A. Pentoxifyline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. J Assoc Phys India 2012; 60: 20-22.
3. Shan D. Wu HM. Yuan QY. Li J. Zhou RL. Lir GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. Cochrane Database syst Rev 2012 (Feb) 15; 2.

همچنین گزارشاتی از مصرف آن در بیماری‌های روماتیسمی مشاهده می‌شود. در آرتریت روماتوئید، بعضی واسکولیت‌ها مثل بهجت، و گنر گرانولوماتوزیس و نفریت لوپوسی گزارش‌ها و نتایجی وجود دارد که همگی نشان‌گر تأثیر این دارو در این بیماری‌ها می‌باشد.

□ مصرف به منظور کنترل واکنش‌های سیتوکین‌ها در جراحی قلب

بای پس قلبی - ریوی می‌تواند منجر به

## زیرنویس‌ها

1. Pain free Walking Distance
2. Total Walking Distance
3. Criteria for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer's Type
4. Congestive heart failure
5. Diabetic kidney disease
6. Vascular inner ear disease
7. End Stage Renal Disease
8. Tumor necrosis factor-alpha

