

บทที่ 8 Pentoxifylline

ก. ข้อมูลเบื้องต้น

Pentoxifylline (ชื่อเดิม oxypentifylline) เป็นยาในกลุ่ม hemorheologic¹ (ยาที่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต) และ vasodilator โดยโครงสร้างจัดเป็นยาในกลุ่ม methylxanthine มีโครงสร้างสัมพันธ์กับ caffeine และ theophylline² เชื่อว่ามีคุณสมบัติเพิ่มความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte flexibility)³ โดยการขัดขวางเอนไซม์ phosphodiesterase และเพิ่มการทำงานของ cAMP ในเม็ดเลือดแดง² ลดความหนืดของเลือด (blood viscosity)³ โดยการลดความเข้มข้นของ fibrinogen ในพลาสมา และเพิ่ม fibrinolytic activity² จึงช่วยเพิ่มการไหลเวียนโลหิตในหลอดเลือดฝอย (microcirculation)³ และเพิ่มความเข้มข้นของออกซิเจนในเนื้อเยื่อ³ pentoxifylline ไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม²

"Pentoxifylline reduces blood viscosity and improves erythrocyte flexibility, microcirculatory flow, and tissue oxygen concentrations"

¹ Pentoxifylline Drug Summary in DrugPoints[®] System. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

² Pentoxifylline in Drug Monograph. Clinical Pharmacology CD-ROM Ver 2.18 Gold Standard 2005. **2**

³ Prod Info Trental(R), 2000a. in 4.4 Mechanism of Action/Pharmacology. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

มีจำหน่ายในประเทศไทยในหลายชื่อการค้าเช่น

- Agapurin controlled-release tab
- Elastab tab
- Flexital CR controlled-release tab
- Penlol 100 tab
- Trental 400 controlled-release tab
- Trepal-400 sustained-release tab

ในประเทศไทย pentoxifylline ระบุข้อบ่งใช้ไว้ในเอกสารกำกับยาหลายประการ ดังนี้คือ⁴ "Treatment of peripheral occlusive arterial diseases & circulatory disorders of arteriosclerotic, diabetic, inflammatory or functional origin trophic disorders, lower leg ulcer & gangrene. Circulatory disorders of the eye, functional disorders of internal ears, cerebral blood flow disorders, ischaemic & post-apoplectic states." ในขณะที่ยาเม็ดชนิด 400 มก. controlled release tab เลขทะเบียน 1B 27/40 และ 1C 282/40⁵ ขึ้นทะเบียนภายใต้ข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้⁶ "โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตันและการไหลเวียนเลือดผิดปกติเนื่องจากภาวะเส้นเลือดแข็ง

⁴ Trental 400 Controlled Release tab Monograph in MIMS CliniConsult Thailand 3rd Issue 2005 CD ROM

⁵ ข้อมูลที่น่าสนใจทั่วไปของผลิตภัณฑ์ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ค้นเมื่อ 6 มีค. 2549 ด้วยคำสำคัญ "trental" ค้นจาก <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/consumer/conframe.asp> **5**

⁶ ข้อมูลที่น่าสนใจทั่วไปของผลิตภัณฑ์ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ค้นเมื่อ 6 มีค. 2549 จาก <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/temp/4000282.doc>

โรคเบาหวาน (เช่น INTERMITTENT CLAUDICATION หรือ REST PAIN) และสารอาหารไปเลี้ยงไม่เพียงพอ (เช่น แผลเรื้อรังบริเวณขาส่วนล่างและเนื้อตาย) ภาวะต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในสมอง (อาการที่ตามมาของโรคเส้นเลือดแข็งในสมอง เช่น ไม่มีสมาธิ เวียนศีรษะ ความจำเสื่อม) ภาวะสมองขาดเลือดหลอดเลือด และภาวะหลังเส้นเลือดในสมองแตก การไหลเวียนเลือดผิดปกติบริเวณตา หรือ หูส่วนใน ที่เป็นร่วมกับหลอดเลือดไหลเวียนไม่ดี มีการเสื่อมสภาพเป็นผลให้การมองเห็นภาพไม่ดี และฟังเสียงไม่ชัดเจน" ข้อบ่งใช้ข้างต้นเป็นข้อบ่งใช้เดียวกันกับข้อบ่งใช้ของยานี้ในรูปแบบอื่นที่ขึ้นทะเบียนไว้ตั้งแต่ พ.ศ. 2528⁵

ในสหรัฐอเมริกา pentoxifylline ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนในปี ค.ศ. 1984 (พ.ศ. 2527) เพื่อใช้ใน intermittent claudication² (อาการปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด) ส่วนข้อบ่งใช้อื่น ๆ เช่น acute alcoholic liver disease¹, diabetic complication¹ และ diabetic neuropathy², retinal vascular disorder¹, stasis ulcer¹, vascular disorder of inner ear¹, Kawasaki's disease² และข้อบ่งใช้อีกมากมายหลายประการ เป็นข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติ¹ ทั้งนี้ Micromedex⁷ กล่าวถึงที่ใช้ของยา (Therapeutic Uses) ไว้มากถึง 56 กรณี โดยมี intermittent

claudication เป็นกรณีเดียวที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้อย่างเป็นทางการ

จากฐานข้อมูล UpToDate^{®8} ระบุว่าใช้ของยาใน intermittent claudication และ ระบุว่าใช้ที่เป็น UNLABELED / INVESTIGATIONAL ไว้ดังนี้คือ AIDS patients with increased TNF, CVA, cerebrovascular diseases, diabetic atherosclerosis, diabetic neuropathy, gangrene, hemodialysis shunt thrombosis, vascular impotence, cerebral malaria, septic shock, sickle cell syndromes, and vasculitis

ในประเทศอังกฤษ BNF⁹ จัดยานี้ไว้ในหัวข้อ 2.6.4 Peripheral vasodilators and related drugs กำหนดข้อบ่งใช้ใน peripheral vascular disease; venous leg ulcers [unlicensed indication] โดยระบุว่าในหัวข้อดังกล่าวว่า pentoxifylline ไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพทั้งใน intermittent claudication และ Reynaud's syndrome

"(In intermittent claudication) Inositol nicotinate, **pentoxifylline** (oxpentifylline) and cinnarizine are not established as being effective."
"(In Reynaud's syndrome) Cinnarizine, **pentoxifylline**, prazosin and moxislyte

⁷ Pentoxifylline : Therapeutic Uses In DRUGDEX DRUG EVALUATIONS. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

⁸ Pentoxifylline Drug Information in UpToDate Online 14.1 ©2006 UpToDate[®] Copyright 1978-2005 Lexi-Comp.

⁹ Pentoxifylline in Joint Formulary Committee. British National Formulary. 50 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005.

(thymoxamine) are not established as being effective.”

ในประเทศไทย pentoxifylline เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีปัญหา cerebral ischemia เช่น stroke และ dementia ซึ่ง Micromedex Drugdex Drug Evaluations¹⁰ ระบุว่า pentoxifylline **ไม่มีที่**ใช้สำหรับปัญหาส่วนใหญ่ข้างต้น และต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในกรณี TIA (transient ischemic attacks)

“The available data evaluating **pentoxifylline** in cerebrovascular disorders is not convincing, and at present the drug appears to have **no place in the treatment of most cerebrovascular disorders or dementia**. However, further studies are required to evaluate this drug in transient ischemic attacks.”

เห็นได้ว่าประสิทธิภาพของ pentoxifylline ทั้งในข้อบ่งใช้หลักคือ intermittent claudication และข้อบ่งใช้รอง เช่น cerebrovascular disorders หรือ dementia และข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ที่กล่าวอ้างไว้ในสรรพคุณ**ยังมีข้อสงสัย** และควรได้รับการตรวจสอบจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบันเพื่อนำไปสู่กระบวนการการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุผลต่อไป

ข. ข้อมูลจากหลักฐานต่าง ๆ

¹⁰ Pentoxifylline : Place in Therapy. In DRUGDEX DRUG EVALUATIONS. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006. 9

จากการค้นข้อมูลใน MeSH

database พบคำจำกัดความของ pentoxifylline ดังนี้

”A METHYLXANTHINE derivative that inhibits phosphodiesterase and affects blood rheology. It improves blood flow by increasing erythrocyte and leukocyte flexibility. It also inhibits platelet aggregation. Pentoxifylline modulates immunologic activity by stimulating cytokine production.”

เมื่อค้นข้อมูลของ pentoxifylline[MeSH] ใน Pubmed โดยจำกัดการค้นเฉพาะงานวิจัยชนิด clinical trial พบเอกสารทั้งสิ้น 437 เรื่อง (Search Date 6 มีนาคม 2549) หากจำกัดการค้นเฉพาะงานวิจัยชนิด randomized controlled trials พบเอกสารทั้งสิ้น 249 เรื่อง และหากตัดเอกสารที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ หรือไม่มีบทคัดย่อคงเหลือเอกสารทั้งสิ้น 212 เรื่อง เมื่อค้นโดยกำหนดให้เป็นเอกสารที่มี pentoxifylline ในชื่อเรื่องและเป็นงานวิจัยชนิด systematic[sb] พบเอกสารทั้งสิ้น 17 เรื่อง

1. กรณี intermittent claudication

พบงานวิจัยชนิด RCT ในข้อบ่งใช้ “Intermittent Claudication”[MeSH] ทั้งหมด 30 เรื่อง (โดยงานวิจัยล่าสุดตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2002 จำนวน 6 เรื่อง) และพบงานวิจัยที่มี pentoxifylline ในชื่อเรื่องและเป็นงานวิจัยชนิด systematic[sb] ทั้งหมด 6 เรื่อง

จากการศึกษาล่าสุดโดย Dawson DL และคณะ (2002)¹¹ ให้ข้อมูลโต้แย้งคุณสมบัติการเป็น hemorheologic agent ของ pentoxifylline ในแง่ของการลด viscosity การลด fibrinogen levels และ erythrocyte deformability ทำการศึกษาในผู้ป่วย 49 คน โดยใช้ pentoxifylline 1200 มก. ต่อวันเทียบกับยาหลอก ติดตามผลนาน 24 สัปดาห์ พบว่า pentoxifylline **ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนืดของเลือด ปริมาณของ fibrinogen หรือการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดแดง** ซึ่งกล่าวกันว่าเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยา ในปัจจุบันจึงอาจกล่าวได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

“There were no significant changes in whole blood viscosity for subjects treated with pentoxifylline or placebo. There were no significant changes in erythrocyte deformability, fibrinogen, or erythrocyte sedimentation rate. A trend toward improved walking distances was noted for pentoxifylline in comparison with placebo. This trend was not correlated with changes in any underlying rheologic parameter. **Pentoxifylline did not modulate viscosity or red cell deformability, a finding at variance with its putative mechanism of action. Different mechanisms of action for this medication should be considered.**”

ผลการวิจัยประสิทธิผลของยามีทั้งกรณีที่ได้ผลและกรณีที่ไม่ได้ผลหรือได้ผลในผู้ป่วยจำนวนน้อย เช่น รายงานของ Green

¹¹ Dawson DL, Zheng Q, Worthy SA, Charles B, Bradley DV Jr. Failure of pentoxifylline or cilostazol to improve blood and plasma viscosity, fibrinogen, and erythrocyte deformability in claudication. *Angiology*. 2002 Sep-Oct;53(5):509-20.

และ McNamara (1988)¹² ซึ่งศึกษาผู้ป่วย 130 รายที่มีอาการปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือดมานานไม่น้อยกว่า 18 เดือน โดยได้รับยา pentoxifylline ในขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง ระยะเวลาติดตามผลเฉลี่ย 8-10 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 71 อาการไม่ดีขึ้น ร้อยละ 10 อาการดีขึ้นในช่วงแรกและมีอาการดีขึ้นอยู่เพียง 2-3 เดือน มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19 ที่มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน การศึกษานี้ไม่มีการเปรียบเทียบเทียบกับยาหลอกจึงไม่สามารถระบุได้ว่าในผู้ป่วยร้อยละ 19 ที่มีอาการดีขึ้นนั้น มีส่วนของผลจากยาหลอก (placebo effect) ปะปนอยู่มากน้อยเพียงใด ดังนั้น **ประสิทธิผลที่แท้จริงของยาในการศึกษานี้จึงต่ำมาก**

Girolami และคณะ (1999)¹³ รวบรวมงานวิจัยทั้งสิ้น 12 งานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิผลของการรักษาวิธีต่าง ๆ ในผู้ป่วยปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด วัดประสิทธิผลการรักษาจาก ระยะทางที่เดินได้โดยไม่มีอาการปวด (pain free) ร่วมกับระยะทางทั้งหมดที่ผู้ป่วยสามารถเดินได้ (total distance) ซึ่งสรุปข้อมูลได้ว่า การทำ

¹² Green RM, McNamara J. The effects of pentoxifylline on patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 1988 Feb;7(2):356-62.

¹³ Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Buller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999 Feb 22;159(4):337-45.

กายภาพบำบัด (physical training) เพิ่ม pain Free และ total Distance ได้ 139.0 เมตร (95% CI 31.0-246.9 เมตร) และ 179.1 เมตร (95% CI 60.2 - 298.1 เมตร) การหยุดสูบบุหรี่ ไม่มีผลต่อ pain free และ total distance ส่วน pentoxifylline เพิ่ม pain Free และ total Distance ได้ 21.0 เมตร (95% CI, 0.7 - 41.3 เมตร) และ 43.8 เมตร (95% CI, 14.1 - 73.6 เมตร) ตามลำดับ ซึ่งเห็นได้ว่า pentoxifylline มีประสิทธิภาพต่ำกว่าการทำกายภาพบำบัด และประสิทธิภาพที่ได้ค่อนข้างต่ำ ทำให้ผู้วิจัยตั้งข้อสงสัยถึงประโยชน์ทางคลินิกของยา

Hood SC และคณะ (1997)¹⁴ ทำการศึกษาชนิด meta-analysis โดยการรวบรวมงานวิจัยชนิด RCT 11 เรื่องระหว่างปี 1976-1994 ที่ศึกษา pentoxifylline เทียบกับยาหลอก พบว่ากรณี pain free walking distance (วิเคราะห์จากผู้ป่วย 612 คน) ยาเพิ่มระยะทางได้ 29.4 เมตร [95% confidence interval (CI) 13.0 ถึง 45.9 เมตร] ส่วนกรณี absolute claudication distance (วิเคราะห์จากผู้ป่วย 511 คน) ยาเพิ่มระยะทางได้ 48.4 เมตร [95% confidence interval (CI) 18.3 ถึง 78.6 เมตร] ทั้งสองกรณีข้างต้นความแตกต่างจาก

¹⁴ Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 1996 Oct 15;155(8):1053-9.

ยาหลอกมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้สรุปไว้ว่า ยังไม่สามารถประมาณประโยชน์ที่แท้จริงของยาจากงานวิจัยที่รวบรวมมา เนื่องจากยังต้องการงานวิจัยที่มีกระบวนการถูกต้องเหมาะสมเพิ่มเติม

“CONCLUSION: Pentoxifylline therapy may be efficacious in improving the walking capacity of patients with moderate intermittent claudication. However, **properly conducted clinical trials are required** to provide a true estimate of the benefit”

Frampton JE และคณะ (1995)¹⁵ ทำการวิจัยชนิดทบทวนเอกสาร (review) และระบุว่าผู้ป่วยปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด ได้รับประโยชน์สูงสุดจาก pentoxifylline ในกรณีที่มีอัตราส่วนของความดันโลหิตระหว่างข้อเท้าและแขน (ankle/arm blood pressure ratio) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.8 และมีประวัติเป็นโรคมานานกว่า 1 ปี

เนื่องจากมีการศึกษาจำนวนไม่น้อยที่พบว่า pentoxifylline ช่วยเพิ่มระยะทางการเดินของผู้ป่วยที่เป็นโรค intermittent claudications ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้เดียวที่ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ดังนั้น Micromedex¹⁶ จึงจัดให้ pentoxifylline

¹⁵ Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. Drugs Aging. 1995 Dec;7(6):480-503.

¹⁶ Pentoxifylline : Therapeutic Uses AC) Intermittent claudication. In DRUGDEX DRUG EVALUATIONS. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ (effective) แนะนำให้ใช้ได้ในผู้ป่วยส่วนมาก (Recommendation Class IIa) ด้วยหลักฐานที่มีความน่าเชื่อถือสูง (Strength of Evidence Category A) อย่างไรก็ตาม ภายใต้วัดเดียวกัน Micromedex กล่าวว่า

ก. ยามีประสิทธิภาพต่ำกว่า physical training

ข. ประโยชน์ของยาทางคลินิกยังเป็นที่น่าสงสัย เนื่องจากยาช่วยเพิ่มระยะทางการเดินของผู้ป่วยได้เพียงเล็กน้อย

ค. ถึงแม้ผลการศึกษพบว่า ระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลอาจไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ง. ยาอาจให้ผลดีในระยะสั้น (เช่นไม่เกิน 12 สัปดาห์ในบางการศึกษา) ในระยะยาวอาจได้ผลระหว่าง 20-30% ของผู้ป่วย

จ. ในผู้ป่วยที่ใช้ยาระยะยาว ควรทดลองลดยาและหยุดยาในที่สุด เพื่อค้นหาผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องใช้ยาอีกต่อไป เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 60 ที่สามารถหยุดยาได้ ซึ่งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายและความเสี่ยงจากการใช้ยาซึ่งไม่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอีกต่อไป

Less effective than physical training.

◆ The clinical relevance of these modest increases in walking distance is questionable. ◆ Many investigators have stated that even though a statistically significant increase in treadmill walking distance may occur, this may not correlate to a clinically significant improvement. ◆ Results at 1 and 8 weeks indicated pentoxifylline allowed more rapid improvement in both total and pain-free walking times than

exercise alone. However, by week 12, both these measures were improved in each group and were no longer statistically different between therapies.

◆ Long-term effectiveness in 20% to 30%. ◆ A trial weaning is recommended to identify patients no longer requiring pentoxifylline, which will both reduce costs to the patient or provider as well as reduce the iatrogenic risk of interaction or adverse reaction in these patients typically on polypharmacy regimens

Gey DC และคณะ (2004)¹⁷ ทำการทบทวนวิธีการต่าง ๆ ในการรักษาโรคปวดขาเป็นระยะเหตุขาดเลือด สรุปว่า pentoxifylline มีประสิทธิภาพต่ำกว่า antiplatelet agents ถึงแม้ยาอาจจะมีผลเล็กน้อยต่อระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้ แต่ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้ยานี้อย่างกว้างขวาง

"Pentoxifylline is less effective than cilostazol. Two meta-analyses and two systematic reviews of pentoxifylline concluded that although the drug may have a small effect on walking ability, the data are insufficient to support its widespread use."

Bachoo (2004)¹⁸ ทบทวน pentoxifylline ในข้อบ่งใช้ peripheral arterial disease ตีพิมพ์ใน BMJ Clinical Evidence ระบุว่าไม่มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ pentoxifylline กับยาหลอก และจัดให้ pentoxifylline จัดอยู่ในกลุ่ม Unknown Effectiveness ในขณะที่ antiplatelet

¹⁷ Gey DC, Lesho EP, Manngold J. Management of peripheral arterial disease. Am Fam Physician. 2004 Feb 1;69(3):525-32. Review. Erratum in: Am Fam Physician. 2004 Apr 15;69(8):1863.

¹⁸ Bachoo P. Peripheral arterial disease. Clin Evid. 2004 Dec;(12):144-58.

agents และ exercise จัดเป็นการรักษาที่มีประโยชน์ (beneficial)

“One systematic review and one subsequent RCT found **insufficient evidence** to compare pentoxifylline versus placebo.”

ดังนั้นประโยชน์ที่แท้จริงของยาใน intermittent claudication จึงยังเป็นที่ยัง **สงสัย** คณะทำงานคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สาขาประสาทวิทยา จึงมีมติให้คัดยานี้ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของ Seventh American College of Chest Physician (ACCP) Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (2004)¹⁹ ซึ่งระบุว่าไม่แนะนำให้ใช้ pentoxifylline ใน intermittent claudication (แนะนำให้ใช้ aspirin เป็นยาหลัก และแนะนำให้ใช้ cilostazol เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เข้าข่ายทุพพลภาพที่การรักษาอื่นไม่ได้ผลหรือไม่ควรทำเท่านั้น)

“For patients with chronic limb ischemia, we recommend lifelong aspirin therapy (Grade 1A). For patients with disabling intermittent claudication who do not respond to conservative measures (risk factor modification and exercise therapy) and who are not candidates for surgical or catheter-based intervention, we suggest cilostazol (Grade 2A). We suggest that clinicians not use cilostazol in patients with less-disabling claudication (Grade 2A). **We recommend against the use of pentoxifylline (Grade 1B)**”.

¹⁹ Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-626S.

การที่ pentoxifylline ไม่ได้รับการสนับสนุนการใช้ในข้อบ่งใช้หลัก ทั้งที่ได้รับการอนุมัติโดย US FDA และเป็นข้อบ่งใช้ที่มีงานวิจัยเกิดขึ้นมากที่สุด ส่งผลให้เกิดความเคลือบแคลงสงสัยในประสิทธิภาพที่แท้จริงของยาในข้อบ่งใช้อื่น ๆ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

2. กรณี ischemic stroke (cerebrovascular accident)

พบงานวิจัยชนิด RCT ในข้อบ่งใช้ "Cerebrovascular Disorders" [MeSH] ทั้งหมด 18 เรื่อง ทั้งหมดเป็นงานวิจัยระหว่างปี ค.ศ. 1976-1997 และพบงานวิจัยชนิด systematic[sb] จำนวน 3 เรื่อง

Hsu CY และคณะ (1988)²⁰ ศึกษา pentoxifylline I.V. infusion ในขนาด 16 มก.ต่อกก.ต่อวัน ขนาดยาสูงสุด 1,200 มก. ให้ยาภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิด ischemic stroke โดยให้ยาฉีดนาน 3 วัน ตามด้วยยา กินในขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง จนครบ 28 วัน เป็นการศึกษาชนิด multicenter, double-blind, randomized and placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 297 คน การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่าง functional impairment และอัตราการตาย ตลอดจน

²⁰ Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, Earnest MP, Scheinberg P, Caplan LR, Karp HR. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. Stroke. 1988 Jun;19(6):716-22.

neurologic deficit scores ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยากับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก ยกเว้นในช่วงแรก ๆ ของการรักษาเป็นระยะเวลาสั้น ๆ

“Although pharmacologic effects were present during the first few days, the **clinical benefits were small and not sustained.**”

จากการศึกษาชนิด Cochrane Systematic Review โดย Bath และคณะ (2004)²¹ (ปรับปรุงข้อมูลจากการ review ในปี 2000) ซึ่งทบทวนงานวิจัย 4 เรื่อง จำนวนผู้ป่วย acute ischaemic stroke จำนวน 763 คน พบว่ายาไม่ช่วยลดอัตราการตายทั้งระยะสั้นและระยะยาว ข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาต่อความพิการและ neurological impairment ไม่อยู่ในรูปแบบที่สามารถวิเคราะห์ได้ ส่วนข้อมูลด้านคุณภาพชีวิต การกลับเป็นซ้ำ ภาวะล้มเหลวหลุดหลุดหลุด และภาวะเลือดออก ไม่มีรายงานในงานวิจัยเหล่านั้น ผู้วิจัยสรุปว่า **มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาภายหลังการเกิด acute ischaemic stroke**

“REVIEWERS’ CONCLUSIONS: There is **not enough evidence** to assess adequately the effectiveness and safety of methylxanthines after acute ischaemic stroke.”

ข้อสรุปข้างต้นจาก Cochrane review สอดคล้องกับข้อสรุปจาก

²¹ Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD000162.

Micromedex²² ซึ่งประเมินการใช้ pentoxifylline ในกรณี cerebrovascular accident ไว้ดังนี้ “หลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยายังไม่ชัดเจน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้เนื่องจากการใช้ยาได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นอันตราย ยานี้ไม่ลดความพิการหรืออัตราตายจาก stroke”

Efficacy : Evidence is **inconclusive**. Recommendation: Adult Class III (Not recommended, treatment has been proven to be **harmful**, and **should be avoided** in all cases. Summary: **Does not reduce morbidity or mortality** associated with stroke.

a) A variety of studies have evaluated the use of pentoxifylline in treating cerebrovascular accidents and have shown an improvement in cerebral blood flow. However, the use of this agent has **not reduced morbidity or mortality** associated with strokes (Bowton et al, 1989; Hsu et al, 1988; Janaki, 1980).

b) Pentoxifylline 1200 milligrams for 28 days produced clinical benefits in 139 patients with ischemic STROKE; however, **benefits were generally observed for only 1 to 2 days** and mortality rates were identical to those in the placebo-treated group. (Hsu et al, 1988).

3. กรณี vascular dementia

จากการศึกษา European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study (1996)²³ ศึกษาผู้ป่วย 289 คน โดยให้ pentoxifylline 400 มก. วันละ 3 ครั้ง เทียบกับยาหลอก นาน 9 เดือน วัดผลทุก 3 เดือนด้วย Gottfries, Brane, Steen (GBS) scale พบว่า total GBS score **ไม่แตกต่าง**

²² Pentoxifylline : Therapeutic Uses M) Cerebrovascular accident. In DRUGDEX DRUG EVALUATIONS. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

²³ European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. Eur Neurol. 1996;36(5):315-21.

กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มยาหลอกเมื่อวัดผลแบบ intention to treat analysis ในกลุ่มผู้ป่วย 269 คนที่สามารถติดตามผลการรักษาได้ โดยมีคะแนนแตกต่างกัน 2.1 คะแนน ($p = 0.065$)

Sha MC และคณะ (2003)²⁴ ทำการทบทวนเอกสารแบบ systematic review จากเอกสารที่พบ 20 เรื่อง แต่เหมาะสมที่จะนำมาวิเคราะห์ได้เพียง 4 เรื่อง ซึ่งสรุปว่ามีแนวโน้มที่ยาอาจมีประสิทธิภาพในการปรับปรุง cognitive function ในผู้ป่วยที่เป็น vascular dementia ทั้งนี้ผู้วิจัยสรุปว่าการศึกษานี้มีจำนวนน้อยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก และการศึกษาส่วนใหญ่วิจัยในผู้ป่วยจำนวนน้อยและมีระเบียบวิธีวิจัยที่มีข้อจำกัด

“However, few studies met the quality criteria for inclusion in this systematic review, and most of these studies were **small and had methodologic limitations.**”

จาก evidence-based review ของ American Academy of Neurology (2001)²⁵ ในแนวทางการรักษา ischemic

²⁴ Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003 Jan-Mar;17(1):46-54.

²⁵ Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards

vascular dementia ไม่แนะนำให้ใช้ pentoxifylline ในกรณีนี้

“Pharmacotherapy in Ischemic Vascular Dementia: oxiracetam, cyclandelate, flunarizine, and **pentoxifylline are considered but not recommended.**”

4. กรณี transient ischemic attack (TIA)

Herskovits E และคณะ (1981)²⁶ ศึกษาเปรียบเทียบ pentoxifylline 1200 มก. ต่อวัน เทียบกับ ASA (1050 มก.) + dipyridamole (150 มก.) ต่อวัน ในผู้ป่วย 66 คน ระยะเวลาติดตามผลนาน 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pentoxifylline มีอัตราการเกิด recurrent TIA ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือพบ 10% เทียบกับ 28% ($p < 0.05$)

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในการศึกษานี้จัดว่ามีจำนวนน้อย ดังนั้น Micromedex⁹ จึงระบุว่ายังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

Guidelines ล่าสุดของ American Heart Association (2006)²⁷ เพื่อการ

Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001 May 8;56(9):1154-66. [175 references]

²⁶ Herskovits E, Vazquez A, Famulari A, Smud R, Tamaroff L, Fraiman H, Gonzalez AM, Vila J, Matera V. Randomised trial of pentoxifylline versus acetylsalicylic acid plus dipyridamole in preventing transient ischaemic attacks. *Lancet.* 1981 May 2;1(8227):966-8.

²⁷ Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association; American

ป้องกัน stroke ในผู้ป่วย TIA ไม่ได้กล่าวถึง pentoxifylline แต่อย่างใด ซึ่งเป็น guidelines ที่ให้คำแนะนำแนวทางการป้องกันโรคดังกล่าวไว้อย่างสมบูรณ์ ทันสมัย และเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์

"The aim of this new statement is to provide **comprehensive** and **timely evidence-based recommendations** on the prevention of ischemic stroke among survivors of ischemic stroke or **transient ischemic attack**. Evidence-based recommendations are included for the control of risk factors, interventional approaches for atherosclerotic disease, antithrombotic treatments for cardioembolism, and the use of antiplatelet agents for noncardioembolic stroke. Further recommendations are provided for the prevention of recurrent stroke in a variety of other specific circumstances, including arterial dissections; patent foramen ovale; hyperhomocysteinemia; hypercoagulable states; sickle cell disease; cerebral venous sinus thrombosis; stroke among women, particularly with regard to pregnancy and the use of postmenopausal hormones; the use of anticoagulation after cerebral hemorrhage; and special approaches for the implementation of guidelines and their use in high-risk populations."

5. กรณี venous leg ulcers

Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006 Feb;37(2):577-617.

BMJ Clinical Evidence (2004)²⁸
ทบทวน pentoxifylline ในข้อบ่งใช้ venous leg ulcers ระบุว่า pentoxifylline จัดเป็นยาที่มีประโยชน์ (beneficial) เช่นเดียวกับ compression bandage และ stockings โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมกับ compression มีสัดส่วนการหายของแผลร้อยละ 64 เทียบกับร้อยละ 47 ในกลุ่มยาหลอก คิดเป็น relative risk 1.30 (95% CI 1.10 ถึง 1.54) และมี NNT เท่ากับ 6 (95% CI 4 ถึง 14) เมื่อเทียบผลการรักษาที่ 6 เดือน และพบผลข้างเคียงใกล้เคียงกับยาหลอก ส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารคือ อาหารไม่ย่อย อาเจียน และท้องเดิน (โปรดอ่าน Cochrane review กรณี leg ulcer ในหัวข้อ ค. ความคุ้มค่าจากการใช้ pentoxifylline)

Prodigy Guidance²⁹

(สหราชอาณาจักร) ระบุว่ายังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะแนะนำให้ใช้ pentoxifylline เป็น routine treatment สำหรับ venous leg ulcers

"Pentoxifylline should be reserved for ulcers that do not heal with compression bandaging. A systematic review of eight randomized controlled trials suggests that pentoxifylline is more effective than

²⁸ Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. Clin Evid. 2004 Dec;(12):2774-92. Update in: Clin Evid. 2005 Jun;(13):2507-26.

²⁹ Venous leg ulcer in Prodigy Guidance. <http://www.prodigy.nhs.uk/ProdigyKnowledge/Guidance/WholeGuidanceView.aspx?GuidanceId=37415> August 2004 - written. Validated in September 2004 and issued in November 2004.

placebo in reducing time to complete healing, and gives additional benefit to compression. However, **further studies are required** before pentoxifylline can be recommended as a routine treatment for venous leg ulcers”

6. กรณี Circulatory disorders of the eye

Pentoxifylline ระบุสรรพคุณไว้ ประการหนึ่งเกี่ยวกับ “การไหลเวียนเลือด ผิดปกติบริเวณตา ที่เป็นร่วมกับหลอดเลือดไหลเวียนไม่ดี มีการเสื่อมสภาพเป็นผลให้การมองเห็นภาพไม่ดี”

Micromedex³⁰ ประเมินการใช้ pentoxifylline ในกรณี acute macular degeneration (AMD) ไว้ดังนี้ “หลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยายังไม่ชัดเจน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้เนื่องจากการใช้ยาได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นอันตราย ยานี้ไม่เพิ่มความชัดในการมองเห็น และไม่ลดความรุนแรงของการเกิดโรค”

Efficacy : Evidence is **inconclusive**. Recommendation: Adult Class III (Not recommended, treatment has been proven to be **harmful**, and **should be avoided** in all cases. Summary: Choroidal blood flow increase of 28% noted after 3 months treatment in 20 patients. **No notable increase in visual acuity or change in the severity of AMD** was noted during this small, short trial.³¹ Long-term benefit requires clarification

³⁰ Pentoxifylline :Therapeutic Uses AG) Macular degeneration. In DRUGDEX DRUG EVALUATIONS. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006.

³¹ Kruger A, Matulla B, Wolzt M, Pieh S, Strenn K, Findl O, Eichler HG, Schmetterer L. Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1998 Jan;116(1):27-30.

7. กรณี functional disorders of internal ears

Pentoxifylline ระบุสรรพคุณไว้ ประการหนึ่งเกี่ยวกับ “การไหลเวียนเลือด ผิดปกติบริเวณหูส่วนใน ที่เป็นร่วมกับหลอดเลือดไหลเวียนไม่ดี มีการเสื่อมสภาพเป็นผลให้การฟังเสียงไม่ชัดเจน” อาการดังกล่าวอาจหมายถึง hearing loss, tinnitus, vertigo หรือ dizziness ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยจำนวนมากซึ่งอาจมีสาเหตุจากเหตุอื่น ๆ อีกเป็นจำนวนมากซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับเหตุจากหูชั้นใน เช่นกรณี vertigo มีคำจำกัดความใน Pubmed MeSH ดังนี้

“An illusion of movement, either of the external world revolving around the individual or of the individual revolving in space. Vertigo may be associated with disorders of the inner ear (EAR, INNER); VESTIBULAR NERVE; BRAINSTEM; or CEREBRAL CORTEX. Lesions in the TEMPORAL LOBE and PARIETAL LOBE may be associated with FOCAL SEIZURES that may feature vertigo as an ictal manifestation. (From Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp300-1)”

นอกจากนี้ vertigo ยังอาจมีสาเหตุจาก³² Meniere's disease, acute labyrinthitis, ototoxic drugs, benign

³² Vertigo : Classification by site of lesion in GP Notebook – a UK medical encyclopaedia on the world wide web. Available at <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-294977533>

positional vertigo, cervical spondylosis หรือ ear infections เป็นต้น

ไม่พบเอกสารใด ๆ เมื่อค้น Pubmed ด้วย search term "Vertigo"[MeSH] AND pentoxifylline โดยจำกัดเอกสารชนิด randomized controlled trial

เมื่อเลื่อน MeSH categories ขึ้นไปสู่ Labyrinth Diseases ซึ่งครอบคลุม Meniere's disease, Vestibular Diseases และ Vertigo พบเอกสาร 2 เรื่อง ได้แก่ 1. Controlled clinical trial of pentoxifylline versus cinnarizine in the treatment of labyrinthine disorders. (1988)³³ และ 2. Need for rheologically active, vasoactive and metabolically active substances in the initial treatment of acute acoustic trauma. (1986) เนื่องจากเอกสารฉบับที่สองเป็นเอกสารใน ภาษาเยอรมัน จึงไม่สามารถสรุป ประสิทธิภาพของยาได้ สำหรับเอกสารฉบับ ที่หนึ่งสรุปได้ว่าเป็นการศึกษาในผู้ป่วย 66 คนที่มีปัญหาของห้องหูชั้นใน (labyrinth) ซึ่งมีสาเหตุจากการไหลเวียนโลหิต (vascular origin) โดยใช้ pentoxifylline 400 มก. วัน ละ 3 ครั้ง เทียบกับ cinnarizine 75 มก. วัน ละ 3 ครั้ง ไม่พบความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองในการบรรเทาอาการ tinnitus และ

hearing loss แต่ pentoxifylline มีผลต่อ อาการเวียนศีรษะเหนือกว่า cinnarizine

"No significant differences were observed between the two drugs in respect of **tinnitus** and **hearing loss** therapy. Statistical analysis of the results showed pentoxifylline to be globally superior to cinnarizine and especially to have a **more intense antivertiginous effect.**"

เนื่องจากการศึกษาในกรณีนี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อย เพียงประมาณ 33 คน ในแต่ละกลุ่ม และไม่มีการเปรียบเทียบ กับยาหลอก ผลด้านประสิทธิภาพของยาจึงยังไม่ชัดเจน และเป็นงานวิจัยที่ทำตั้งแต่ปีค.ศ. 1988 โดยไม่มีผู้ใดทำซ้ำเพื่อยืนยันผล การศึกษา จาก therapeutic uses ของ pentoxifylline จำนวน 56 ประการที่กล่าวไว้ใน Micromedex ไม่มี vertigo ปรากฏอยู่ใน รายการ

เมื่อเลื่อน MeSH categories ขึ้นไป เป็น Ear Diseases ซึ่งรวม Hearing Disorders (hearing loss และ tinnitus) และ Vertigo ตลอดจน Labyrinth Diseases ได้เอกสารเพิ่มขึ้น 8 เรื่อง (เฉพาะที่เป็น randomized controlled trial)

Probst R และคณะ (1992)³⁴ ศึกษาประสิทธิภาพของ pentoxifylline infusion ร่วมกับ dextran 40 ซึ่งกล่าวว่าเป็น วิธีการรักษา acute acoustic trauma หรือ

³³ Gananca MM, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH, Ito YI. Controlled clinical trial of pentoxifylline versus cinnarizine in the treatment of labyrinthine disorders. *Pharmatherapeutica*. 1988;5(3):170-6.

³⁴ Probst R, Tschopp K, Ludin E, Kellerhals B, Podvinec M, Pfaltz CR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 1992;112(3):435-43.

sudden hearing loss ที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยแบ่งผู้ป่วย 382 คนออกเป็น 3 กลุ่มคือ (a) dextran-40 + pentoxifylline (b) saline infusions + pentoxifylline และ (c) saline infusions + ยาหลอก มีผู้ป่วย 331 คนที่สามารถประเมินผลการรักษาได้ พบว่าการได้ยินเสียงกลับคืนมาเท่า ๆ กันในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม

“It is concluded that there were, in fact, **no clinically relevant differences** in hearing gains of sudden hearing loss or acute acoustic trauma between treatments with saline infusions together with **placebo** medication and treatment with **dextran-40** and/or **pentoxifylline**.”

Incandela L และคณะ (2002)³⁵ และ Cesarone MR และคณะ (2002)³⁶ และตีพิมพ์งานวิจัยลักษณะเดียวกันลงในวารสารฉบับเดียวกันโดยกลุ่มผู้วิจัยเดียวกัน (ผู้วิจัยหลักเป็นชาวอิตาลี) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ pentoxifylline ใน vascular inner ear disease ซึ่งเป็นผู้ป่วยมีอาการ sudden loss of hearing ของหูข้างใดข้างหนึ่งเพียงข้างเดียว โดยมีอาการ

³⁵ 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.

³⁶ Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, De Sanctis MT, Nicolaidis AN, Griffin M, Geroulakos G, Ramaswami G. Treatment of vascular inner ear disease in vascular patients with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology*. 2002 Jan-Feb;53 Suppl 1:S23-6.

vestibular symptoms (vertigo, tinnitus, dizziness) ร่วมด้วย และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี cochlea blood flow ลดลง (วัดด้วยวิธี color Doppler duplex imaging) นาน 4 สัปดาห์ ใช้ยาในขนาด 1800 มก.ต่อวัน (เม็ดละ 600 มก.วันละ 3 ครั้ง) ศึกษาในผู้ป่วย 60 คน ในการศึกษาของ Incandela และผู้ป่วย 40 คน ในการศึกษาของ Cesarone หมายเหตุ ขนาดยาในประเทศไทย สหรัฐอเมริกาและอังกฤษคือเม็ดละ 400 มก. ทั้งสองงานวิจัยพบว่า pentoxifylline สามารถเพิ่ม cochlea blood flow ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เอกสารทั้งบทความย่อและเอกสารฉบับเต็มของงานวิจัยทั้งสองฉบับนี้มีความบกพร่องและสับสนมากกล่าวคือ

ก. จากบทความย่อของงานวิจัยทั้งสองให้ผลลัพธ์ของการศึกษาที่ไม่แตกต่างกัน ซึ่งไม่น่าเป็นไปได้เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไม่เท่ากัน

Incandela และคณะ “The cochlear flow increase was 287.5% in the PXF group vs 168% in the placebo group (119.5% difference; $p < 0.02$).”

Cesarone และคณะ. “The cochlear flow increase was 287.5% in the PXF group vs 168% in the placebo group (119.5% difference; $p < 0.02$).”

ข. ในงานวิจัยของ Incandela และคณะ ระบุไว้ในบทนำ (Introduction) ของเอกสารฉบับเต็ม (ทั้งชนิด Full Text และ Page Image -PDF file) ว่า เป้าหมายในการวิจัยคือผลของ pentoxifylline ใน

intermittent claudication และใน Patients and Methods ก็กล่าวถึงแต่โรค intermittent claudication ในส่วนของผลลัพธ์ซึ่งแสดงลักษณะของผู้ป่วยในรูปของตารางที่ 1 ก็เป็นข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยในโรค intermittent claudication จนกระทั่งตารางที่ 2 จึงกลับมาเป็นข้อมูลของผู้ป่วยโรคหู จึงมีความสับสนในขนาดยาด้วยว่าใช้ยาในขนาดใด ระหว่าง 1800 มก.ต่อวัน กับ 1600 มก. ต่อวัน

Abstract/Headnote “The aim of the study was to study the effect of PXF (1800 mg/day) in VIED (vascular inner ear disease) considering clinical outcome and cochlear flow.”

Introduction “The aim of this study was to evaluate the effect of PXF (1600 mg daily) in patients with intermittent claudication.”

Patients and Methods “We studied intermittent claudication in a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial.”

Results “All included patients (Table I) completed the study. The groups were comparable for age, sex distribution, cochlear blood flow, and for symptoms at inclusion (Table II). No side effects were reported. “

ค. ในงานวิจัยของ Cesarone และคณะระบุไว้ในบทคัดย่อ และบทนำ (Introduction) ของเอกสารฉบับเต็ม ว่าใช้ยาในขนาด 1600 มก. ต่อวัน แต่ในส่วนของ Trial Design and Treatment Plans กลับระบุว่าใช้ยาในขนาด 1800 มก. ต่อวัน จึงมี

ความสับสนในขนาดยาด้วยว่าใช้ยาในขนาดใดระหว่าง 1800 มก.ต่อวัน กับ 1600 มก. ต่อวัน เช่นเดียวกับกรณี ข. ข้างต้น

Abstract “The aims of the study were to study the effects of PXF (1600 mg daily) in VIED (vascular inner ear disease) considering clinical outcome and cochlear flow.”

Introduction “The aim of this study was to evaluate the effect of PXF (1600 mg daily) in patients with vascular disease and VIED (vascular inner ear disease) in a 4-week trial, evaluating clinical outcome and cochlear flow parameters.”

Trial Design and Treatment Plans “Patients were randomized into two treatment plans. PXF (1800 mg, three 600-mg tablets daily in three doses) or equivalent placebo were administered for 4 weeks.”

ง. การเปรียบเทียบผลของยาต่ออาการและอาการแสดง (hearing loss, vertigo, tinnitus และ dizziness) ด้วยตารางที่ 3 ของงานวิจัยทั้งสอง ไม่สามารถทำความเข้าใจได้ว่าตัวเลขในวงเล็บ มีความสัมพันธ์อย่างไรกับตัวเลขที่ไม่ได้อยู่ในวงเล็บ ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์/วิจารณ์ผลของการรักษาที่เป็น clinical endpoints ที่สำคัญได้

จ. Micromedex ซึ่งประเมิน therapeutic uses ของ pentoxifylline ในหัวข้อ BC) Vascular disorder of inner ear โดยการอ้างอิงเอกสารทั้งสองที่กล่าวมาข้างต้น ก็มีความสับสนในรายละเอียด กล่าวคือ Micromedex กล่าวว่างานวิจัยของ

Incandela มีผู้ป่วย 59 คน ในขณะที่เอกสารฉบับเต็มระบุว่าผู้ป่วยทั้ง 60 คน completed the study และระบุว่างานวิจัยของ Cesarone มีผู้ป่วย 40 คน ในขณะที่เอกสารฉบับเต็มระบุว่าผู้ป่วยหยุดการรักษาไป 1 คนในกลุ่มยาหลอกเนื่องจากความร่วมมือในการรักษาต่ำ (One dropout in the placebo group was due to low compliance.) จึงมีผู้ป่วยเพียง 39 คนให้วิเคราะห์ผล นอกจากนี้ Micromedex ยังสืบค้นกับขนาดยาโดยระบุว่างานวิจัยของ Incandela ใช้ยาในขนาด 1800 มก. ต่อวัน ส่วนงานวิจัยของ Cesarone ใช้ยาในขนาด 1600 มก. ต่อวัน

"In 2 studies of patients with sudden unilateral hearing loss, tinnitus, vertigo, or dizziness, improvement was greater with pentoxifylline (PXF) treatment than with placebo treatment. Both studies were randomized and double-blind. In one study (Incandela et al, 2002a), **59 patients** were treated with PXF **1800 milligrams (mg) per day** or placebo for 4 weeks. In the other study (Cesarone et al, 2002), **40 patients** with vascular disease, arterial stenoses, plaques, and blood flow reduction were treated with PXF **1600 mg/day** for 4 weeks. In both studies, cochlear blood flow increased with placebo treatment by approximately 70%. Cochlear blood flow tripled with PXF treatment. Improvements in hearing, vertigo, tinnitus, and dizziness were statistically significant over the study period with both treatments (p less than 0.05 for both treatments) but greater with PXF (p less than 0.02 in comparison to placebo). No adverse effects were reported."

สรุป มีงานวิจัยชนิด RCT ขนาดใหญ่ 1 เรื่องที่ระบุว่า pentoxifylline ไม่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มี hearing loss ในขณะที่งานวิจัยชนิด RCT ขนาดเล็ก 2 เรื่องที่ใช้เป็นฐานในการระบุประสิทธิภาพของยา ใน functional disorders of internal

ears มีความบกพร่องและสืบค้นในรายละเอียดทั้งในแง่ขนาดยาที่ใช้ (1600 หรือ 1800 มก.ต่อวัน) จำนวนผู้ป่วย (60 หรือ 59 และ 40 หรือ 39) โรคที่วิจัย (VIED หรือ intermittent claudication) ผลการรักษา (cochlea blood flow change) ที่ออกมาเหมือนกันทุกประการโดยบังเอิญ และผลการรักษาทางคลินิก (vestibular symptoms) ที่ไม่สามารถทำ ความเข้าใจได้

หากขนาดยาที่ถูกต้องคือ 1800 มก. ต่อวัน ก็ไม่สามารถปฏิบัติเช่นนั้นได้ในประเทศไทย เนื่องจากต้องใช้อยาในขนาด 400 มก. จำนวน 4.5 เม็ด ต่อวัน หรือ 1.5 เม็ด วันละ 3 ครั้ง แต่ไม่สามารถแบ่งเม็ดยาได้เพราะเป็นยาในรูปแบบ controlled released

ดังนั้นจึงไม่สามารถสนับสนุนการใช้ pentoxifylline ในข้อบ่งใช้ functional disorders of internal ears ได้

8. กรณีข้อบ่งใช้อื่น ๆ

ดังได้กล่าวแล้วว่า Micromedex ระบุให้ pentoxifylline มี therapeutic uses มากถึง 56 กรณี ซึ่งกรณีที่ได้รับการประเมินว่ายาอาจมีประสิทธิภาพ (evidence favor efficacy) นอกเหนือจากที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ประกอบด้วย 1) alcoholic hepatitis 2) anemia of chronic renal failure 3) congestive heart failure 4) Diabetes mellitus; Adjunct 5) Endometriosis -

Female infertility; Adjunct 6) Impotence และ 7) Male infertility นอกนั้นจัดเป็นข้อบ่งใช้ที่มีหลักฐานไม่ชัดเจน (evidence is inconclusive) หรือ ไร้ประสิทธิภาพ (ineffective)

จากหลักฐานต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว ในหัวข้อ 1-7 อาจอนุมานได้ว่า ข้อบ่งใช้อื่น ๆ ของ pentoxifylline ที่เข้าข่ายว่าอาจจะมีประสิทธิภาพนั้น น่าจะตั้งอยู่บนหลักฐานที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย ประสิทธิภาพที่ไม่เด่นชัดหรือมียาอื่นที่ดีกว่าใช้ เป็นการศึกษาเก่าที่ไม่ได้รับการยืนยันประสิทธิภาพจากการศึกษาใหม่ ๆ กระบวนการวิจัยมีข้อบกพร่อง หรือยังไม่ได้รับคำแนะนำให้ใช้ใน treatment guideline ที่เป็น evidence-based guideline ใด หรือมีงานวิจัยที่โต้แย้งประสิทธิภาพของยา ซึ่งมีผลให้ไม่สามารถสนับสนุนการใช้ pentoxifylline ในข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ดังกล่าวได้ในปัจจุบัน

ค. ความคุ้มค่าจากการใช้ pentoxifylline

Jull และคณะ (2000)³⁷ ทำการวิจัยชนิด Cochrane Systematic Review ซึ่ง BMJ Clinical Evidence ใช้อ้างอิงในกรณี venous leg ulcers ข้างต้น ระบุว่าปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการวิเคราะห์ประสิทธิผลในการใช้ต้นทุนของ pentoxifylline ในการใช้เป็นยาเสริม (adjunct therapy) กับ compression

³⁷ Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001733.

bandage ในการรักษา venous leg ulcers ดังนั้นกรรมาธิการสาธารณสุขจึงอาจจะบ่งชี้ให้ยานี้ไม่ใช่ยาที่ต้องใช้เสริมเป็นประจำ (routine adjunct therapy) หมายถึงควรมีขั้นตอนหรือระบบการเบิกจ่ายยานี้เพื่อควบคุมให้การใช้ยาเป็นไปอย่างคุ้มค่า หากจะมีการบรรจุยานี้ไว้ภายใต้ระบบการสนับสนุนโดยรัฐ

“REVIEWER'S CONCLUSIONS: Pentoxifylline appears to be an effective adjunct to compression bandaging for treating venous ulcers. **There was no cost effectiveness data available and healthcare commissioners may therefore conclude that it not be considered a routine adjunct.** Pentoxifylline in the absence of compression may be effective for treating venous leg ulcers, although the evidence should be cautiously interpreted.”

Pentoxifylline จัดเป็นยาที่มีราคาแพง หากผู้ป่วยต้องซื้อยาเองน่าจะมีความคุ้มค่าจ่ายไม่ต่ำกว่า 800 บาทต่อเดือน (ราคาจัดซื้อเฉลี่ยของกระทรวงสาธารณสุข³⁸ ราคา ยา generic เท่ากับ 7.48 บาทต่อเม็ด ราคา ยา original เท่ากับ 8.15 บาทต่อเม็ด ราคาขายโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์³⁹ (Trental[®]) เท่ากับ 9.40 บาทต่อเม็ด) ในการศึกษาโดย Green และ McNamara¹¹ ระบุไว้ใน

³⁸ ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข <http://dmsic.moph.go.th/price/prepare.php?data=pentoxifylline&method=drug&name=PENTOXIFYLLINE%20DRAGEE%20400%20MG> และ <http://dmsic.moph.go.th/price/prepare.php?data=pentoxifylline&method=drug&name=PENTOXIFYLLINE%20FILM-COAT%20TB%20400%20MG>

³⁹ เภสัชตำรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2547 ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

งานวิจัยว่ามีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่หยุดยา
เองเนื่องจาก**ไม่เห็นประสิทธิภาพของยา**
ในการรักษา intermittent claudication และ
ทนค่ายาไม่ไหว ทั้งนี้กลุ่มผู้ป่วยเป็น
ประชากรชาวนิวยอร์ก สหรัฐอเมริกา และ
ผู้วิจัยกำหนดให้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัย
จ่ายค่ายาด้วยตนเอง ซึ่งมีค่าใช้จ่ายระหว่าง
\$28-\$35 ต่อเดือน

“Intermittent claudication did not
improve in 88 patients (71%) followed for
7.2 ± 1 month. Thirty-six of these
patients stopped the drug themselves
**because there was no benefit and the
expense of pentoxifylline was a
hardship.**”

ดังนั้นหากรัฐจะเป็นผู้จ่ายค่ายานี้
แทนผู้ป่วยเช่นกรณีโครงการหลักประกัน
สุขภาพถ้วนหน้า จำเป็นต้องคำนึงถึง
ประสิทธิผลในการใช้ต้นทุนว่ามีความคุ้มค่า
มากน้อยเพียงใด รวมทั้งต้องคำนึงถึงความ
สูญเปล่าที่เกิดขึ้นเมื่อมีการนำยานี้ไปใช้ใน
ข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่ไม่ได้ระบุไว้ในเงื่อนไขอีก
ประการหนึ่งด้วย