

(78)

Wpływ pentoksyfiliny na dopplerowskie parametry przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u młodzieży z krótkowzrocznością postępującą

The effect of pentoxifylline on Doppler blood flow parameters in the central retinal artery and the short posterior ciliary arteries in adolescents with progressive myopia

**Beata Urban¹, Andrzej Ustymowicz²,
Alina Bakunowicz-Łazarczyk¹, Małgorzata Krętowska³**

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

²Z Zakładu Radiologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki

³Z Wydziału Informatyki Politechniki Białostockiej

Kierownik: prof. dr hab. Leon Bobrowski

Summary: Purpose: To evaluate the effect of pentoxifylline on blood flow in the central retinal artery and the short posterior ciliary arteries in patients with progressive myopia.

Material and methods: 48 eyes of 24 healthy patients aged between 12 and 18 years (mean 15,1 years) with myopia from -5,0 to -12,75 Dsph (mean -7,56 Dsph), were examined using color Doppler ultrasonography. The examination was performed before and after 10 days of intravenous administration of 200 mg of pentoxifylline. The peak-systolic, end-diastolic flow velocities, pulsatility, resistance and systolic / diastolic ratios were measured.

Results: The use of pentoxifylline significantly increased PSV and EDV in the central retinal artery and in the short posterior ciliary arteries ($p=0,0001$) in patients with progressive myopia and in the same time decreased PI, RI and S / D ($p=0,0001$). There was no correlation between Doppler blood flow parameters and dioptres or axial length.

Conclusions: pentoxifylline increases retinal and choroidal blood flow in young patients with progressive myopia.

Słowa kluczowe: pentoksyfilina, krótkowzroczność, ultrasonografia dopplerowska.

Key words: pentoxifylline, myopia, Doppler ultrasonography.

Pentoksyfilina, podobnie jak kofeina, teobromina czy teofilina, należy do metyloksantyn. W latach 50. wprowadzono ją do leczenia schorzeń naczyń obwodowych. Przydatność terapeutyczna tego leku w schorzeniach okulistycznych jest oparta głównie na wzroście przepływu krwi w narządzie wzroku (6,8,13). Wynika to z jego bezpośredniego działania rozszerzającego na naczynia krwionośne oraz poprawy elastyczności krwinek czerwonych, dzięki czemu mają one zdolność przeciskania się przez naczynia krwionośne o średnicy bliskiej średnicy krwinki (2,5). Kruger i wsp. wykazali, że pentoksyfilina jest skutecznym środkiem powodującym zwiększenie naczy-

niówkowego przepływu krwi, dzięki czemu może być ona przydatna w leczeniu starczych zmian zwyrodnieniowych siatkówki (8). Pentoksyfilina, poprawiając właściwości reologiczne krwi, znalazła zastosowanie również w terapii innych schorzeń okulistycznych (11,12).

Jednym ze schorzeń, pojawiających się często we wczesnym dzieciństwie, jest postępująca krótkowzroczność. Cechuje się ona patologicznym wydłużeniem gałki ocznej, któremu towarzyszą ścieńczenie naczyniówki i spadek naczyniówkowego przepływu krwi (1,4).

Celem podjętych przez nas badań jest ocena wpływu pentoksyfiliny na wartości dopplerowskich parametrów przepływu krwi w łożysku naczyniowym gałki ocznej u młodzieży z postępującą krótkowzrocznością.

Pacjenci i metody

Badania przeprowadzono w Klinice Okulistyki Dziecięcej i Zakładzie Radiologii Akademii Medycznej po uzyskaniu zgody Uczelnianej Komisji Bioetycznej. Grupę 24 pacjentów w wieku 12-18 lat (średnio 15,1 roku) z krótkowzrocznością postępującą wybrano spośród osób znajdujących się pod systematyczną kontrolą przyklinicznej poradni okulistycznej od przynajmniej 3 lat. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badań byli ogólnie zdrowi. Przebadano 10 dziewcząt i 14 chłopców. Wielkość wady wzroku w badanych oczach wahała się od -5,0 Dsph do -12,75 Dsph i wynosiła średnio $-7,56 \text{ Dsph} \pm 2,065$. Wybrano osoby, u których w ciągu ostatniego roku krótkowzroczność zwiększyła się co najmniej o 1 dioptrię sferyczną, a wada wzroku wynosiła $\geq -5,0 \text{ Dsph}$. Obecność podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego stanowiła kryterium wykluczające z dalszych badań. U badanych pacjentów oznaczano wadę refrakcji po cycloplegii oraz mierzono długość osiową gałek ocznych. U wszystkich pacjentów stosowano dożylnie wlewy preparatu pentoksyfiliny (Pentohexal firmy Hexal) w dawce 0,1 g w 250 ml 0,9% NaCl dwa razy dziennie przez 10 kolejnych dni. W żadnym przypadku nie stwierdzono objawów ubocznych po podaniu preparatu.

Badanie dopplerowskie wykonano pierwszego dnia przed rozpoczęciem wlewów oraz dziesiątego dnia bezpośrednio po zakończeniu wlewów. Do badań użyto aparatu ultrasonograficznego Siemens z głowicą liniową o częstotliwości 7,5 MHz. Badanie wykonywano w pozycji leżącej, po naniesieniu odpowiedniej ilości żelu ultrasonograficznego na zamknięte powieki, minimalizując ucisk głowicy. Najpierw uzyskiwano obraz czarno-biały gałki ocznej i struktur oczodołu, na którym identyfikowano nerw wzrokowy. Po włączeniu opcji koloru uzyskiwano obraz przepływu krwi w naczyniach tętnicy środkowej siatkówki i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Na podstawie zarejestrowanego widma prędkości krwi obliczano następujące parametry dopplerowskie: maksymalną prędkość skurczową (PSV), końcową prędkość rozkurczową (EDV), współczynnik skurczowo-rozkurczowy (S/D), oporu (RI) i pulsacji (PI).

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem pakietu SAS STAT 6.12. Analiza porównawcza wyników otrzymanych przed podaniem pentoksyfiliny i po nim została wykonana na podstawie testu Wilcoxon dla par obserwacji. Porównując wartości współczynników PSV, EDV, PI, RI S/D w grupach pacjentów z wadą poniżej 8D oraz 8D i wyższą, stworzono nowe zmienne, pozwalające wyrazić relatywne zmiany powyższych współczynników po podaniu pentoksyfiliny (2) oraz przed jej podaniem (1). Nowe zmienne (z przedrostkiem X) były wyliczone według następującego wzoru: $XZmienne = (Zmienne\ 2 - Zmienne\ 1) / Zmienne\ 1$. Bazując na teście Shapiro-Wilka oraz graficznej reprezentacji danych, odrzucono hipotezę o normalnym rozkładzie cech. Wyniki w tablicach są reprezentowane jako kwartył dolny (Q_1), mediana (Me), kwartył górny (Q_3). Do analizy przyjęto poziom istotności równy 0,05.

Wyniki

Wśród 48 przebadanych gałek ocznych w 27 oczach (56%) krótkowzroczność wynosiła do $-8,0 \text{ Dsph}$, a w pozostałych 21 oczach (44%) – powyżej $-8,0 \text{ Dsph}$. Średnia długość osiowa badanych

gałek ocznych wynosiła $25,5 \text{ mm} \pm 0,93$ (od 24,24 mm do 26,6 mm). U wszystkich osób stwierdzano na dnie oczu rozrzedzenie siatkówki i naczyniówki oraz zanik naczyniówki przy skroniowym brzegu tarczy n. II.

Wartości parametrów dopplerowskich przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich przed leczeniem pentoksyfiliną i po nim przedstawiono w tabelach I i II.

	Przed pentoksyfiliną Before pentoxifylline (Q_1 , Me, Q_3)	Po pentoksyfilinie After pentoxifylline (Q_1 , Me, Q_3)	p
PSV (cm/s)	11,95; 12,5; 13,55	13,2; 14,3; 15,95	0,0001
EDV (cm/s)	3,6; 4,55; 5,3	4,35; 5,2; 6,1	0,0001
PI	1,23; 1,46; 1,68	1,06; 1,21; 1,43	0,0001
RI	0,66; 0,72; 0,76	0,61; 0,65; 0,7	0,0001
S/D	2,81; 3,48; 3,97	2,6; 3; 3,4	0,0001

Tab. I. Wartości parametrów dopplerowskich przepływu krwi w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich przed podaniem pentoksyfiliny i po podaniu.

Tab. I. Values of Doppler blood flow parameters in short posterior ciliary arteries before and after pentoxifylline.

	Przed pentoksyfiliną Before pentoxifylline (Q_1 , Me, Q_3)	Po pentoksyfilinie After pentoxifylline (Q_1 , Me, Q_3)	p
PSV (cm/s)	7,2; 8,4; 9,1	8,25; 9,5; 10,2	0,0001
EDV (cm/s)	2; 2,5; 3	2,3; 2,95; 3,65	0,0001
PI	1,3; 1,51; 1,61	1,5; 1,29; 1,45	0,0001
RI	0,7; 0,75; 0,78	0,65; 0,69; 0,72	0,0001
S/D	3,34; 3,8; 4,16	2,77; 3,35; 3,6	0,0001

Tab. II. Wartości parametrów dopplerowskich przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki przed podaniem pentoksyfiliny i po podaniu.

Tab. II. Values of Doppler blood flow parameters in central retinal artery before and after pentoxifylline.

Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie PSV i EDV po podaniu pentoksyfiliny w obu badanych naczyniach ($p = 0,0001$). Wartości PI, RI i S/D w tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich uległy znamiennej obniżeniu na skutek 10-dniowego podawania pentoksyfiliny ($p = 0,0001$).

Porównano także wartości parametrów PSV, EDV, PI, RI i S/D w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w oczach z wadą poniżej -8 Dsph (27 oczu) oraz w oczach z wadą -8 Dsph i wyższą (21 oczu). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany dopplerowskich parametrów przepływu krwi w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w zależności od wady wzroku. Nie zaobserwowano również zależności pomiędzy wartościami parametrów PSV, EDV, PI, RI i S/D w obu naczyniach przed podaniem pentoksyfiliny i po nim a długością gałek ocznych.

Omówienie wyników i dyskusja

Wprowadzona do diagnostyki okulistycznej ultrasonografia dopplerowska z obrazowaniem przepływu krwi w kolorze umożliwia ocenę łożyska naczyniowego gałki ocznej w sposób nieinwazyjny, precyzyjny i relatywnie tani (14). W krótkowzroczności degeneracyjnej

dochodzi do zaburzeń w krążeniu na skutek wyprostowywania naczyń siatkówkowych oraz ścięnięcia i utraty choriokapilarów. Powiększenie się długości osiowej gałki ocznej powoduje rozciąganie tkanek twardówki, naczyniówki i siatkówki (3,4). Cienienie i miejscowy zanik tkanek naczyniówki i siatkówki mogą powodować spadek zapotrzebowania na tlen i w konsekwencji – zmniejszać krążenie krwi. Dalszą konsekwencją opisanych zmian jest neowaskularyzacja naczyniówkowa (3).

W naszych badaniach zaobserwowaliśmy zwiększenie PSV oraz EDV, zmniejszenie zaś S/D, RI i PI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich oraz w tętnicy środkowej siatkówki po 10-dniowych wlewach pentoksyfiliny. Sonkin i wsp. stwierdzili zwiększenie szybkości przepływu krwi w naczyniach włosowatych siatkówki już po jednym dniu podawania ochotnikom pentoksyfiliny i powrót do wartości wyjściowych po jednym miesiącu od zaprzestania terapii u cukrzyków (12,13). Wynika to przede wszystkim z bezpośredniego działania naczyniorozszerzającego pentoksyfiliny, która poprzez hamowanie fosfodwuesterazy podwyższa stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP (7).

Stosowana przez nas dawka pentoksyfiliny wynosiła 200 mg na dobę w postaci dożylniej przez 10 dni. Schmetterer i wsp. używali dawki od 200 do 400 mg pentoksyfiliny u zdrowych ochotników w celu oceny przepływu krwi (10). Zdecydowanie większe dawki podawano pacjentom z cukrzycą – nawet 2000 mg doustnie na dobę przez 3 miesiące (12). Wlewy pentoksyfiliny przekraczające 400 mg/dobę zwykle wywołują nudności (10).

Liczne badania wykazały, że pentoksyfilina w większym stopniu zwiększa przepływ naczyniówkowy niż siatkówkowy (5,8,10,11). Kruger i wsp., którzy w swoich badaniach stwierdzili takie właśnie działanie Trentalu w starym zwyrodnieniu plamki (AMD), tłumacząc ten fakt redukcją obwodowego oporu naczyniowego i zmniejszeniem lepkości krwi (8).

W badaniach doświadczalnych na kurczakach wykazano, że w doświadczalnej krótkowzroczności wraz z wydłużaniem gałki ocznej dochodzi do cienienia naczyniówki i spadku naczyniówkowego przepływu krwi (4,9). To pogorszenie przepływu naczyniówkowego jest spowodowane zarówno spadkiem miejscowego ciśnienia perfuzji, jak i wzrostem naczyniowego oporu. W naszych badaniach stwierdziliśmy, że PSV oraz EDV były obniżone w oczach z krótkowzrocznością powyżej -8 dioptrii, nie były to jednak różnice istotne statystycznie. Podobnie nie zaobserwowaliśmy znamienych różnic, jeśli chodzi o współczynniki: S/D, RI i PI. Wpływ długości osiowej gałki ocznej na dopplerowskie parametry przepływu krwi również nie był istotny statystycznie. Odmienne wyniki uzyskali Akyol i wsp., którzy u pacjentów z degeneracyjną krótkowzrocznością stwierdzili spadek PSV i EDV oraz wzrost RI, co może wynikać z faktu, że u osób tych stwierdzano retinopatię krótkowzroczną (1). Podobnie Dimitrowa i wsp. stwierdzili pozytywną korelację między parametrami PSV, EDV i RI w tętnicach rzęskowych tylnych a wielkością wady wzroku i tendencją do takiej korelacji, jeśli chodzi o długość osiową gałki ocznej u osób z nowotwórstwem naczyniówkowym i długością gałek ocznych wynoszącą do 31,6 mm (3). Nasi pacjenci nie mieli na dnie oka cech krótkowzroczności degeneracyjnej w momencie włączenia do badań. Dimitrowa i wsp. uważają, że wzrost współczynnika oporu RI odpowiada za dysfunkcję krążenia naczyniówkowego. W naszych badaniach młody wiek pacjentów (średnio 15,1 roku), a tym samym sprawne mechanizmy autoregulacji, a także brak zmian zwyrodnieniowych mogą tłumaczyć brak różnic dotyczących wartości dopplerowskich parametrów przepływu krwi po podaniu pentoksyfiliny w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u osób z krótkowzrocznością powyżej -8 dioptrii.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziliśmy, że pentoksyfilina zwiększa naczyniówkowy i siatkówkowy przepływ krwi i może znaleźć zastosowanie w terapii postępującej krótkowzroczności u dorastającej młodzieży.

PIŚMIENNICTWO: 1. Akyol N., Kukner A. S., Ozdemir T., Esmerligil S.: *Choroidal and retinal blood flow changes in degenerative myopia*. Can. J. Ophthalmol., 1996, 31, 113-119. 2. Ambrus J. L., Anain J. M., Anain S. M.: *Dose response effects of pentoxifylline on erythrocyte filterability: clinical and animal studies*. Clin. Pharmacol. Ther., 1990, 48, 50-56. 3. Dimitrova G., Tamaki Y., Kato S., Nagahara M.: *Retrolbulbar circulation in myopic patients with or without myopic choroidal neovascularisation*. Br. J. Ophthalmol., 2002, 86 (7), 771-773. 4. Fitzgerald M. E., Wildsoet C. F., Reiner A.: *Temporal relationship of choroidal blood flow and thickness changes during recovery from form deprivation myopia in chicks*. Exp. Eye Res., 2002, 74 (5), 561-570. 5. Flower R. W., Lim J. I.: *An ICG angiogram-based clinical method for characterizing the choroidal circulation used to assess the hemorrheologic effects of pentoxifylline*. J. Fr. Ophthalmol., 2000, 23 (8), 756-762. 6. Incandela L., Cesarone M. R., Belcaro G., Steigerwalt R., De Sanctis M. T., Nicolaidis A. N., Griffin M., Geroulakos G., Ramaswami G.: *Treatment of vascular retinal disease with pentoxifylline: a controlled, randomized trial*. Angiology, 2002, 53 (Suppl 1), S31-34. 7. Kamphuis J., Smits P., Thien T.: *Vascular effects of pentoxifylline in humans*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994, 24 (4), 648-654. 8. Kruger A., Matulla B., Wolzt M., Pieh S., Strenn K., Findl O., Eichler H. G., Schmetterer L.: *Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 27-30. 9. Reiner A., Shih Y. F., Fitzgerald M. E.: *The relationship of choroidal blood flow and accommodation to the control of ocular growth*. Vision Res., 1995, 35 (9), 1227-1245. 10. Schmetterer L., Kemmler D., Breiteneder H., Alschinger C., Koppensteiner R., Lexer F., Fercher A. F., Eichler H. G., Wolzt M.: *A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study of the effect of pentoxifylline on ocular fundus pulsations*. Am. J. Ophthalmol., 1996, 121 (2), 169-176. 11. Sebag J., Tang M., Brown S., Sadun A. A., Charles M. A.: *Effects of pentoxifylline on choroidal blood flow in nonproliferative diabetic retinopathy*. Angiology, 1994, 45 (6), 429-433. 12. Sonkin P. L., Kelly L. W., Sinclair S. H., Hatchell D. L.: *Pentoxifylline increases retinal capillary blood flow velocity in patients with diabetes*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111 (1), 1647-1652. 13. Sonkin P. L., Sinclair S. H., Hatchell D. L.: *The effect of pentoxifylline on retinal capillary blood flow velocity and whole blood viscosity*. Am. J. Ophthalmol., 1993, 115 (6), 775-780. 14. Ustymowicz A., Krejza J., Tarasów E., Mariak Z., Zalewska R., Proniewska-Skrętek E., Stankiewicz A.: *Parametry dopplerowskie przepływu krwi w naczyniach krwionośnych oka u chorych na jaskrę*. Klin. Oczna, 1999, 101 (6), 445-449.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.12.2002 r. (170).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr med. Beata Urban
SPDSK Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. Waszyngtona 17
15-274 Białystok