

M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonio, США

Пентоксифиллин для здоровья сосудов: краткий обзор литературы

Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови посредством нескольких взаимодополняющих механизмов. Хотя большинство клинических исследований пентоксифиллина были слишком малы, чтобы показать статистически значимые результаты в отношении жестких конечных точек, обзор имеющейся литературы позволяет предположить, что этот препарат имеет потенциал для замедления прогрессирования атеросклероза, стабилизации атеросклеротических бляшек, снижения риска неблагоприятных сосудистых событий и улучшения их исхода, нормализации мозгового кровотока у больных с цереброваскулярной болезнью, замедления прогрессирования сосудистой деменции и т.д. Этот безопасный и, как правило, хорошо переносимый препарат совершенно отличается по механизму действия от других лекарственных средств для сердечно-сосудистой профилактики и, следовательно, может давать дополнительные клинические преимущества при сочетании с ними.

Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови

Пентоксифиллин в терапевтических дозах (обычно 400 мг 3 раза в сутки) улучшает реологические свойства крови посредством нескольких механизмов: снижение вязкости плазмы и крови в целом, прежде всего за счет сокращения концентрации фибриногена; увеличение эластичности эритроцитов и подавление их агрегации; уменьшение агрегации тромбоцитов; повышение фильтруемости крови за счет подавления активации нейтрофилов.

Активация нейтрофилов делает эти клетки менее эластичными благодаря уплотнению внутриклеточного цитоскелета, а пентоксифиллин улучшает продвижение нейтрофилов по микрососудистому руслу. Такой эффект особенно ценен в тех случаях, когда градиент давления в микрососудах снижается вследствие расположенного выше артериального стеноза. Именно этот механизм опосредует клиническую эффективность пентоксифиллина при синдроме перемежающейся хромоты.

Пентоксифиллин также имеет противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Антиоксидантный эффект связан в первую очередь с подавлением активации нейтрофилов, так как активированные нейтрофилы продуцируют супероксидный анион посредством NADPH-оксидазы. Есть также многочисленные сообщения о том, что по крайней мере в некоторых клинических ситуациях пентоксифиллин снижает уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови, таких как фактор некроза опухоли (TNF) α , интерлейкины (IL) 1 и 6. Поскольку последний цитокин стимулирует синтез фибриногена гепатоцитами, возможно отчасти за счет этого наблюдается снижение уровня фибриногена в плазме во время лечения пентоксифиллином.

Пентоксифиллин: многочисленные потенциальные преимущества для сосудистого здоровья

Перемежающаяся хромота — основное показание для применения пентоксифиллина с наибольшей доказательной базой. Однако небольшая, но очень интересная подборка исследований свидетельствует о том, что этот препарат может более широко применяться для профилактики и лечения сосудистой патологии.

Профилактика атеросклероза

В экспериментальном исследовании на животной модели атеросклероза было показано, что ежедневный пероральный прием пентоксифиллина (40 мг/кг) приводит к уменьшению площади аортальной атеросклеротической бляшки на 38% (K. Prasad, P. Lee, 2007). Препарат не влиял на уровень липидов в сыворотке крови, однако концентрация малондиальдегида (маркер окислительного стресса) в плазме крови и в аорте была на 32 и 37% ниже в группе пентоксифиллина по сравнению с контрольной группой. В связи с тем, что количество нейтрофилов в бляшке было небольшим, авторы

предполагают, что указанные преимущества опосредованы противовоспалительными эффектами в отношении инфильтрирующих моноцитов и, возможно, эндотелиальных клеток.

В 6-месячном контролируемом клиническом исследовании с участием подростков с сахарным диабетом 1 типа было оценено влияние пентоксифиллина на толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (M.E. Atabek et al., 2011). Этот показатель снизился у пациентов, получавших препарат, в то время как у лиц, принимавших плацебо, немного вырос ($p < 0,001$).

Профилактика инсульта и транзиторных ишемических атак

C. Banfi и соавт. (2004) оценили влияние ежедневного перорального приема пентоксифиллина (100 или 200 мг/кг) на риск развития ишемии головного мозга у крыс со спонтанной гипертензией. В контрольной группе, не получавшей никакой профилактики, через 42 дня у всех крыс были отмечены патологические изменения головного мозга по результатам МРТ. В группе, получавшей меньшую дозу пентоксифиллина, такие изменения были обнаружены у 80% подопытных животных через 70 дней. В то же время в группе, которой вводили более высокую дозу пентоксифиллина, через 84 дня ни у одного из животных не были найдены какие-либо отклонения. Пентоксифиллин не оказывал влияния на артериальное давление, но гистологическое исследование мозга крыс показало, что медикаментозное лечение предотвращало активацию микроглии и миграцию Т-лимфоцитов и макрофагов.

В 6-месячном рандомизированном клиническом исследовании E. Herskovits и соавт. (1985) пациенты с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе получали комбинацию аспирина и дипиридамола ($n=73$) или пентоксифиллин ($n=65$). В ходе исследования было зафиксировано 80 ТИА у 19 пациентов в группе аспирина/дипиридамола и 19 ТИА у 9 больных, получавших пентоксифиллин ($p < 0,05$), четыре нефатальных инсульта в первой группе и два во второй. Позже в более масштабном 6-месячном исследовании этих же авторов повторные ТИА были зафиксированы у 14% пациентов, получавших пентоксифиллин, и у 24,1% больных, получавших аспирин/дипиридамол (E. Herskovits et al., 1989).

Лечение острого ишемического инсульта

В 4 контролируемых клинических испытаниях, включивших в общей сложности 763 пациента, оценивали влияние внутривенного пентоксифиллина на раннюю смертность после острого ишемического инсульта. Препарат в суточных дозах от 600 до 1200 мг применяли ежедневно в течение 3–5 дней сразу после развития инсульта. В трех исследованиях внутривенное введение пентоксифиллина в течение 3 дней сменялось пероральным приемом препарата. Метаанализ этих

исследований показал, что относительный риск развития инсульта при применении пентоксифиллина составляет 0,65 (95% ДИ от 0,41 до 1,04) (P.M. Bath, F.J. Bath-Hextall, 2004). То есть была отмечена сильная тенденция (очень близкая к статистической достоверности), позволяющая предположить, что применение пентоксифиллина после инсульта может сократить раннюю смертность примерно на треть.

Замедление прогрессирования сосудистой деменции

По крайней мере в 4 контролируемых клинических исследованиях оценивали влияние пентоксифиллина на прогрессирование сосудистой деменции. Тенденция к замедлению прогрессирования была отмечена во всех исследованиях, а в трех показаны статистически значимые преимущества относительно улучшения когнитивной функции (M.C. Sha, C.M. Callahan, 2003; J. Blume et al., 1992; R.S. Black et al., 1992; K. Ghose, 1987 и др.). Вероятно, этот эффект опосредован улучшением перфузии определенных областей головного мозга.

Неоднократно была показана способность пентоксифиллина в стандартных дозах улучшать мозговой кровоток у больных с цереброваскулярной патологией (S. Passero et al., 1981; A. Hartmann et al., 1981, 1983, 1985, 1988; D.L. Bowton et al., 1989; R. Torigoe et al., 1994).

Сохранение тканей после тромболитической терапии

Миграция активированных нейтрофилов играет ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения тканей. Неудивительно, что есть многочисленные сообщения о том, что в экспериментальных работах применение пентоксифиллина уменьшало ущерб при восстановлении перфузии, в том числе сердца и головного мозга (J.G. Adams et al., 1995; M.B. Carter et al., 1995; N.F. Cerqueira et al., 2008; H. Ustunsoy et al., 2006; M. Zhang et al., 2005; S.C. Gale et al., 2001; B.H. Sirin et al., 1998; T.J. Toung et al., 1994; S. Movassaghi et al., 2012; S.Z. Nadia et al., 2015; A. Vakili, M. Zahedi Khorasani, 2007).

Необходимость дальнейших клинических исследований

Этот краткий обзор показывает, что пентоксифиллин имеет широкий потенциал для защиты сосудистого здоровья и оптимизации тканевой перфузии. Пентоксифиллин сочетает несколько взаимодополняющих эффектов, которые обеспечивают как улучшение реологических свойств крови (с потенциальными клиническими преимуществами при перемежающейся хромоте, стенокардии, сосудистой деменции), так и противовоспалительный эффект, который может лежать в основе замедления атерогенеза, снижения риска разрыва бляшки, уменьшения выраженности сердечной недостаточности, улучшения контроля диабета и результатов лечения после сосудистых событий.

Поскольку механизмы действия пентоксифиллина полностью отличают его от других

лекарственных средств, которые в настоящее время широко используются для сердечно-сосудистой профилактики (статинов, аспирина, антагонистов ангиотензина и др.), он может обеспечивать дополнительные преимущества при использовании в сочетании с этими хорошо известными препаратами.

Изучению клинической эффективности пентоксифиллина не хватает финансовой поддержки в связи с тем, что срок его патентной защиты давно истек. В то же время оценка клинической пользы пентоксифиллина существенно ограничена тем фактом, что проведенные к настоящему времени клинические исследования были малы по размеру, чтобы сделать окончательные выводы. Примечательно то, что в отдельных контролируемых испытаниях этого препарата при хронической сердечной недостаточности не удалось обнаружить статистически значимого сокращения смертности, однако метаанализ этих исследований продемонстрировал существенный и достоверный защитный эффект в этом отношении. Таким образом, необходимы дальнейшие более крупные исследования, которые могли бы подтвердить дополнительные преимущества пентоксифиллина.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

Open Heart. 2016; 3(1): e000365.

Справка 3У

На украинском фармацевтическом рынке одним из наиболее доступных и хорошо известных врачам препаратов пентоксифиллина является Латрен®. Это раствор для инфузий, в котором сбалансированный изотонический раствор электролитов (Рингер-лактат) потенцирует действие пентоксифиллина и благодаря этому оказывает более выраженное положительное действие на микроциркуляцию. Важно также то, что Латрен® — это готовая лекарственная форма, произведенная промышленным способом, исключающим технические ошибки и возможность инфицирования раствора при приготовлении ex tempore. Препарат выпускается во флаконах объемом 100, 200 и 400 мл. Среди показаний к применению препарата Латрен® — церебральный атеросклероз (головокружение, головная боль, нарушения памяти, нарушения сна), дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения и ишемический инсульт.



Латрен p/n NEUA/6388/01/01 от 20.04.12 №290