

Новые перспективы применения известного всем препарата

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире. Состояние окружающей среды и образ жизни современного человека в первую очередь способствуют повреждению эндотелия с последующим развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза. При прогрессирующем сужении просвета артерии в пределах 50-70% появляются клинические признаки атеросклероза (стабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, симптомы мезентериальной ишемии и др.), формируются трофические нарушения. Безусловно, современные методики реконструктивных вмешательств могут существенно улучшить состояние таких пациентов, но они далеко не для всех доступны и не всегда применимы. Какие же возможности медикаментозной терапии мы можем использовать у этих пациентов?

История консервативного лечения перемежающейся хромоты берет начало с применения спазмолитиков. Обоснованность их назначения аргументировалась тем, что в основе патогенеза периферических ангиопатий лежит вазоспазм. К сожалению, такое лечение было малоэффективным и не оправдало возлагаемых на него надежд. Ситуация изменилась в 1972 году после внедрения в клиническую практику препарата пентоксифиллин (диметил-оксогексил-ксантин).

Изначально предполагалось, что он улучшает микроциркуляцию в тканях только за счет расширения периферических сосудов. Однако со временем стало ясно, что высокая терапевтическая эффективность пентоксифиллина не соответствует выраженности его положительного влияния на гемодинамику.

Эти факты побудили исследователей к изучению других аспектов механизма действия препарата. Позже было установлено, что высокая эффективность пентоксифиллина связана в первую очередь с улучшением микроциркуляции в тканях. Сосудорасширяющий эффект препарата выражен в меньшей степени и проявляется в основном на спазмированных сосудах. Этот аспект действия выгодно отличает пентоксифиллин от большинства вазодилатирующих средств, которые способны вызывать так называемый «синдром обкрадывания».

В основе известных эффектов пентоксифиллина лежит угнетение фосфодиэстеразы и накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а также снижение концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов, форменных элементах крови и других клетках. Это приводит к уменьшению агрегационной активности эритроцитов, повышению пластичности их мембран, что улучшает проникновение этих клеток во внесосудистое русло и способствует повышению степени оксигенации тканей. Под влиянием препарата открываются функционально способные коллатерали, благодаря чему улучшается венозный отток.

Пентоксифиллин снижает уровень фибриногена в крови, действует на циклооксигеназный путь, способствуя синтезу простациклина в эндотелии сосудов и уменьшая продукцию тромбоксана A_2 . За счет этих механизмов реализуется его антитромботический эффект.

Кроме этого, пентоксифиллин блокирует токсическое действие фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на клетки эндотелия, защищает их от повреждающего действия активированных нейтрофильных лейкоцитов.

Пентоксифиллин уменьшает адгезию лейкоцитов, угнетает высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы, оказывающих повреждающее действие на ткани.

Следует отметить, что пентоксифиллин угнетает образование свободных радикалов кислорода, синтезирующихся в избыточном количестве при многих заболеваниях периферических сосудов. Считается, что действие свободных радикалов при патологии сосудов является одной из основных причин развития трофических изменений в тканях, поэтому назначение пентоксифиллина у таких пациентов вполне целесообразно.

Ранее пентоксифиллин относился к группе периферических вазодилататоров и использовался практически только при синдроме перемежающейся хромоты, диабетических и окклюзионных поражениях сосудов нижних конечностей. Однако благодаря выявлению все новых и новых свойств препарата стало возможным расширение спектра показаний к его применению. Сегодня пентоксифиллин можно рекомендовать практически при всех заболеваниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляции: трофические язвы, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия, васкулиты, нарушения мозгового кровообращения, профилактика реокклюзий после хирургических вмешательств на артериях, лимфостаз, хроническая почечная недостаточность и др.

Более чем за 40 лет применения пентоксифиллина в клинической практике накоплена солидная доказательная база эффективности и безопасности в лечении целого ряда патологических состояний.

В настоящее время пентоксифиллин является наиболее хорошо изученным лекарственным средством для

лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Он был первым препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), для лечения заболеваний артерий нижних конечностей, и по сей день продолжает занимать достойное место в терапии данной патологии.

Эффективность пентоксифиллина при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей доказана многочисленными клиническими испытаниями. В частности, было показано, что на фоне применения препарата происходит достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы, уменьшение выраженности боли в покое, ускорение репаративных процессов в области трофических нарушений.

Доказательная база по эффективности и безопасности применения пентоксифиллина при перемежающейся хромоте (основной симптом хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей) была суммирована в обзоре Кокрановского сотрудничества, включившего 23 исследования с общим количеством участников 2816 (K. Salhiyyah et al., 2012). Авторы сделали вывод, что пентоксифиллин увеличивает дистанцию безболевого ходьбы и может рассматриваться в качестве дополнительного метода лечения перемежающейся хромоты (в комплексе с изменением образа жизни, физическими упражнениями и препаратами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий).

Микроциркуляторные нарушения часто встречаются при нарушениях венозного оттока вследствие варикоэ или посттромботической болезни вен нижних конечностей. Именно они являются основной причиной формирования венозных трофических язв. Поэтому у пациентов с венозными трофическими язвами в дополнение к местной терапии целесообразно и экономически оправдано назначение препаратов, обладающих венотонизирующим и лимфодрезирующим эффектом, улучшающих реологические свойства крови, а также предотвращающих миграцию, адгезию и активацию лейкоцитов. Этим требованиям в полной мере отвечает пентоксифиллин.

На сегодняшний день эффективность пентоксифиллина в лечении трофических язв подтверждена данными многочисленных клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность его применения (в виде монотерапии или в сочетании с компрессионной терапией) с плацебо или другими способами лечения.

Согласно данным M.T. De Sanctis и соавт. (2002) на фоне применения пентоксифиллина в дозе 400 мг 3 раза в сутки у 88% пациентов удалось добиться заживления венозных трофических язв. В группе плацебо данный показатель составил всего 44% ($p < 0,02$). Среднее уменьшение площади язвы в группах составило 93 и 56% соответственно. Переносимость пентоксифиллина при этом была сопоставима с плацебо.

Если пентоксифиллин применяли в сочетании с компрессионной терапией, то разница между группами была менее существенной. Это подтверждают результаты исследования G. Velasco и соавт. (2002), в котором пентоксифиллин и плацебо применяли в комплексе с эластическим бинтованием. Полное заживление язвы было достигнуто у 67% пациентов группы пентоксифиллина и у 30,7% группы плацебо ($p < 0,02$), а среднее сокращение площади язвы составило 86,7 и 47% соответственно. При этом в группе пентоксифиллина существенно сократились общие затраты на лечение за счет уменьшения расходов на лечение незаживленных ран, подтвердив высокую фармакоэкономическую эффективность пентоксифиллина.

Доказательная база применения пентоксифиллина при венозных язвах суммирована в обзоре Кокрановского сотрудничества A.B. Jull и соавт. (2012), включившего 12 исследований и 864 пациента с венозными язвами. Согласно результатам 11 исследований, в которых пентоксифиллин сравнивали с плацебо, вероятность полного заживления язвы или значительного улучшения была на 70% выше в группе пентоксифиллина. Если лечение применялось в комплексе с компрессией, то пентоксифиллин был эффективнее в 1,56 раза, если без компрессии — в 2,25 раза.

В последние годы усилия исследователей направлены на изучение клинических эффектов выраженной антиоксидантной активности пентоксифиллина. Благодаря его способности активно подавлять продукцию свободных радикалов некоторые авторы предлагают использовать препарат при острых состояниях, патогенез которых связан со «свободнорадикальным взрывом», например, при сепсисе, перитоните, остром панкреатите и др.

В частности, R. Lauterbach и соавт. (1999) провели двойное слепое рандомизированное исследование, в котором пентоксифиллин использовали как вспомогательный препарат для лечения сепсиса у детей в возрасте до 1,5 года. В группе пациентов, получавших пентоксифиллин, уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и ФНО- α) был существенно ниже. С данным эффектом авторы работы связывают определенное снижение смертности этих пациентов по сравнению с группой стандартной терапии.

V.K. Shukla и соавт. (2001) использовали пентоксифиллин в комплексном лечении рентгенологически подтвержденного перфорационного перитонита. В дополнение к хирургическому вмешательству и антибактериальной терапии 18 пациентам был назначен пентоксифиллин (200 мг в сутки в течение 3 дней), 18 пациентов — плацебо. В группе пентоксифиллина отмечалась меньшая средняя продолжительность пребывания в стационаре (8 vs 11 дней; $p = 0,02$), ниже послеоперационный показатель по шкале APACHE II (8 vs 9; $p = 0,02$) и меньше случаев раневых инфекций (6 vs 12; $p = 0,02$).

A.M. Coelho и соавт. (2012) в эксперименте на крысах изучали преимущества использования пентоксифиллина при остром панкреатите. Исследователи показали, что назначение препарата позволяет существенно снизить уровень ФНО- α в брюшной полости, уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и интерлейкин-10) в сыворотке крови и повысить выживаемость подопытных животных.

Проведено несколько работ, демонстрирующих эффективность терапии пентоксифиллином в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ревматоидном артрите (РА). Целесообразность его применения связана со способностью блокировать продукцию ФНО- α , который участвует в патогенезе РА и развитии НПВП-гастропатий.

Б.В. Дубовик и соавт. (2003) провели исследование, включившее 120 пациентов с РА. 42 пациентам назначали индометацин, 38 — диклофенак и 40 — напроксен после еды. С целью профилактики НПВП-гастропатии половина участников получали дополнительно пентоксифиллин. В группе монотерапии НПВП через 70 дней лечения поражения желудочно-кишечного тракта, ЖКТ (диспепсические расстройства, боли в животе, появление «скрытой крови» в кале, изъязвления слизистой оболочки желудка ЖКТ, гастроинтестинальные кровотечения) были отмечены у 31,6% больных. В группе профилактического назначения пентоксифиллина в сочетании с указанными НПВП только у 15% пациентов имели место легкие гастроинтестинальные осложнения. Ни у одного из пациентов, получавших пентоксифиллин, не было зарегистрировано желудочно-кишечных кровотечений, изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ и наличия «скрытой крови» в кале. Таким образом, комбинация НПВП с пентоксифиллином существенно расширяет возможности современной антиревматической терапии, особенно у пациентов с резистентными формами заболевания.

На украинском фармацевтическом рынке одним из наиболее доступных и хорошо известных врачам препаратов пентоксифиллина является **Пентотрен** производства ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница». Препарат выпускается в виде полипропиленовых флаконов с евроколпачком в соответствии с требованиями стандартов GMP (Good Manufacturing Practice). Современная технология производства позволяет осуществить формирование, наполнение и герметизацию флаконов в ходе единого цикла, в стерильных условиях, без вмешательства человека. Полипропиленовая упаковка химически инертна, абсолютно нетоксична, ареактогенна, отвечает требованиям безопасности инфузионной терапии и экологическим нормам. Два стерильных порта евроколпачка позволяют подключать систему для инфузий и дополнительно вводить во флакон лекарственные средства.

Приведенные выше доказательства эффективности при различных патологических процессах открывают совершенно новые перспективы для более широкого применения препарата **Пентотрен** в клинической практике.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**



Pentotren Пентотрен

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



Якість підтверджено
сертифікатом GMP

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ

ПОКРАЩУЄ мікроциркуляцію
ТА ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ¹

У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²



Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Р.П.№ UA/15146/01/01 від 18.05.2016. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилатори. Код АТХ C04A D03. **Показання.** Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, які пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріт; ангіонейропатія (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху. Побічні реакції: Аритмія, тахікардія, стенокардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, відчуття стиснення за грудниною; відчуття жару (припливи), кровотечі, периферичний набряк; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок, гіпофібриногенемія; нудота, блювання, анорексія, метеоризм, атонія кишечника; загострення холециститу, холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судоми; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотоми; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаминаз, підвищення рівня лужної фосфатази; відомо про випадки виникнення гіпоглікемії, підвищеної пітливості, підвищення температури тіла, ознобу. Діти. Досвід застосування препарату дітям відсутній. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 200 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.

2. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynih-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evrokovpachkom[3]

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця