

того, в первой группе было диагностировано четыре случая нефатального инсульта и два – во второй. Позже в более масштабном исследовании той же группы ученых (Herskovits E. et al., 1989) были получены аналогичные результаты: повторные ТИА имели место у 14 % пациентов, получавших пентоксифиллин, и у 24,1 % – ацетилсалициловую кислоту/дипиридамола.

В исследовании регионарного кровотока (Hartmann A. et al., 1979) пентоксифиллин в дозе 1200 мг/сут внутрь в течение 4 нед увеличивал его у пациентов с деменцией на 15,9 против 1,7 % в контрольной группе. Особенно выраженные положительные изменения имели место в зонах сниженного кровоснабжения – на 20,1 %, в зонах нормального кровоснабжения – на 15,9 %, а в зонах увеличенного кровоснабжения – на 8,6 % (рис. 1).

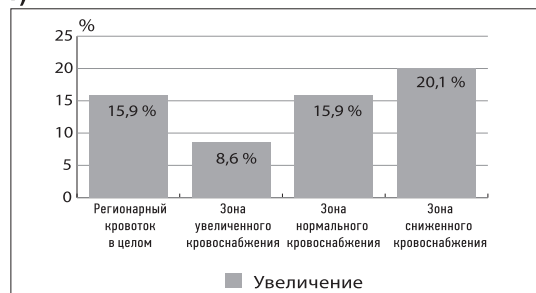


Рис. 1. Динамика регионарного кровотока на фоне терапии пентоксифиллином

В проспективном исследовании E. Ott et al. (1986) наблюдали больных с локальным транзиторным неврологическим дефицитом вследствие цереброваскулярных заболеваний. В группе лечения пентоксифиллин использовался в дозе 1200 мг/сут, а в контрольной назначались только антигипертензивные или антидиабетические средства. После 38 мес терапии ишемические эпизоды в основной и контрольной группах возникли в 7 и 38 % случаев соответственно (рис. 2).

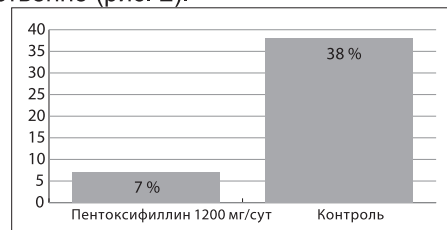


Рис. 2. Влияние пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сут на частоту транзиторных ишемических эпизодов

Лечение острого ишемического инсульта

В четырех контролируемых исследованиях с участием в общей сложности 763 больных изучалось влияние внутривенного введения пентоксифиллина на раннюю смертность после острого ишемического инсульта.

Суточные дозы препарата варьировались от 600 до 1200 мг, терапию назначали в течение 3-5 дней сразу после развития инсульта. В трех исследованиях внутривенные инфузии пентоксифиллина в течение 3 дней сменялись пероральным его приемом. Метаанализ этих исследований (Bath P. M., Bath-Hextall F. J., 2004) показал, что отношение шансов ранней смерти (в течение 4 нед после развития инсульта) на фоне такой терапии составило 0,64 (95 % доверительный интервал: 0,41-1,02).

Таким образом, была отмечена сильная тенденция (почти со статистической значимостью), предполагающая, что назначение пентоксифиллина после инсульта может снизить раннюю смертность примерно на треть. Поэтому, основываясь на современных сведениях о механизме действия пентоксифиллина и анализируя данные клинических исследований, можно констатировать его доказанную эффективность и

благоприятный профиль безопасности в терапии и профилактике ишемических поражений головного мозга.

Замедление прогрессирования сосудистой деменции

По меньшей мере в четырех контролируемых клинических исследованиях (Ghose K., 1987; Blume J. et al., 1992; Black R. S. et al., 1992; Sha M. C., Callahan C. M., 2003) ученые оценивали влияние пентоксифиллина на прогрессирование сосудистой деменции. Тенденция к его замедлению была отмечена во всех испытаниях, а в трех из них показаны статистически значимые преимущества относительно улучшения когнитивной функции. Вероятно, этот эффект объясняется увеличением перфузии недостаточно кровоснабжаемых участков головного мозга ввиду воздействия пентоксифиллина на вязкость и фильтруемость крови. В частности, M. C. Sha и C. M. Callahan (2003) представили отчет о результатах систематического обзора исследований эффективности пентоксифиллина при сосудистой деменции. Этот обзор базировался на доказательном опыте 20 рандомизированных контролируемых исследований.

Авторами было установлено, что пентоксифиллин влияет на основные факторы церебральной ишемии, а именно на снижение капиллярной перфузии и локальное повреждение мозговой ткани. Препарат ингибирует активность фосфодиэстеразы 4-го типа, в результате чего в тромбоцитах и эритроцитах повышается содержание цАМФ, что значительно уменьшает агрегацию тромбоцитов и способствует нормализации церебральной перфузии. При этом пентоксифиллин снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме крови и усиливает фибринолиз, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов. На фоне такой терапии у лиц с сосудистой деменцией отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций.

Во многих исследованиях неоднократно была доказана способность пероральной терапии пентоксифиллином в стандартных дозах улучшать мозговой кровоток у пациентов с цереброваскулярной патологией (Passero S. et al., 1981; Hartmann A. et al., 1981, 1983, 1985, 1988; Bowton D. L. et al., 1989; Torjog R. et al., 1994).

Так, D. L. Bowton et al. (1989) в своем исследовании определяли немедленный эффект пентоксифиллина на мозговое кровообращение у десяти пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Четверо из них получали препарат по 400 мг и шестеро – по 800 мг перорально. Регионарный мозговой кровоток оценивали до и через 2, 4 и 6 ч после введения пентоксифиллина посредством радионуклидного метода с ксеноном-133 при помощи 16 датчиков (по восемь на каждом полушарии). В результате глобальный мозговой кровоток в процентах от исходного показателя значительно возрос после применения 800 мг (но не 400 мг) пентоксифиллина ($p = 0,017$ и $p = 0,29$ соответственно). Регионарный мозговой кровоток в процентах от исходного показателя на детекторе с наиболее низким исходным значением существенно увеличился через 2 ч после введение препарата в дозах как 400 мг, так и 800 мг ($p = 0,038$ и $p = 0,010$ соответственно).

Цереброваскулярная реактивность на углекислый газ была сохранена, несмотря на увеличение мозгового кровотока. Ученые пришли к выводу, что лечение пентоксифиллином улучшает мозговое кровообращение и не вызывает синдрома внутримозгового обкрадывания у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

О положительном эффекте пентоксифиллина свидетельствуют и результаты самого большого по числу включенных пациентов исследования (EPMD Study Group, 1996).

При приеме препарата по 1200 мг/сут отмечалось

улучшение памяти и других когнитивных функций (по данным нейропсихологического исследования) у больных с выраженными сосудистыми когнитивными нарушениями, вызванными мультиинфарктной деменцией.

В исследование вошло 289 участников, которые в течение 9 мес принимали пентоксифиллин или плацебо. Когнитивные функции оценивали каждые 3 мес. Уже через первые 3 мес было отмечено достоверное преимущество в группе лиц, принимавших пентоксифиллин, в сравнении с группой плацебо (рис. 3). Положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций имел место через 6 и 9 мес лечения.

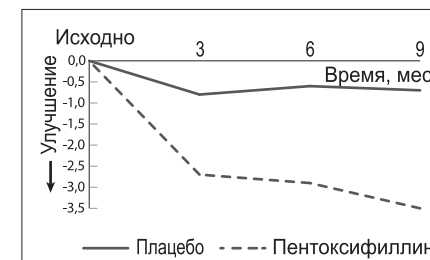


Рис. 3. Динамика когнитивных функций у пациентов с выраженными сосудистыми когнитивными нарушениями (мультиинфарктная деменция), принимавших пентоксифиллин или плацебо в течение 9 мес

Уменьшение воспаления после процедуры искусственного кровообращения

Синдром системного воспалительного ответа, как правило, наблюдается после операций с применением искусственного кровообращения и может вызывать органную дисфункцию, а также повышение послеоперационной заболеваемости и смертности.

Ряд исследователей ввиду наличия у пентоксифиллина противовоспалительных свойств изучали исходы его применения в прединтраоперационном периоде в качестве вспомогательного средства при кардиологических хирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения (Boldt J. et al., 2001; Cagli K. et al., 2005; Iskesen I. et al., 2009; Barkhordari et al., 2011).

Пентоксифиллин назначали перорально в стандартных клинических дозах в течение нескольких дней до операции или же посредством внутривенных инъекций во время таковой в различных дозировках (например 5 мг/кг в виде болюса, затем 1,5 мг/кг/ч в виде непрерывной инфузии до 3 ч после прекращения искусственного кровообращения).

Многие из авторов этих исследований пришли к выводу, что терапия пентоксифиллином уменьшала проявления синдрома системного воспалительного ответа после процедуры искусственного кровообращения с учетом сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и интерлейкин 6.

Также на фоне применения пентоксифиллина отмечались снижение активации нейтрофилов (в соответствии с уровнем эластазы полиморфно-ядерных лейкоцитов в сыровотке крови) и уменьшение общего количества лейкоцитов (Boldt J. et al., 2001; Cagli K. et al., 2005). Кроме того, такое лечение положительно сказывалось на маркерах активации эндотелия (растворимые факторы адгезии), а также функциях печени, легких и почек (креатинин в сыровотке крови).

В исследовании S. Mansourian et al. (2015) с участием пациентов с левожелудочковой дисфункцией установили, что пентоксифиллин улучшает фракцию выброса левого желудочка. I. Golbasi et al. (2006) сообщают о снижении гемолиза (гемоглобин в сыровотке крови) в группе приема пентоксифиллина. В двух исследованиях (Boldt J. et al., 2001; Heinze H. et al., 2007) у больных, получавших пентоксифиллин, наблюдалось уменьшение продолжительности послеоперационной вспомогательной вентиляции, а также периода пребывания в реанимации.

По данным H. Ustunsoy et al. (2006) добавление пентоксифиллина в кардиоплегический раствор способствовало уменьшению воспаления миокарда.

Таким образом, вышеуказанные исследования

позволяют предположить, что пентоксифиллин как вспомогательное средство при проведении процедуры искусственного кровообращения может значительно подавлять послеоперационную воспалительную реакцию, что очевидно снизит послеоперационную летальность.

Оптимизация контроля сахарного диабета

В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании S. J. Han et al. (2015) оценивали исходы терапии пентоксифиллином (400 мг три раза в день) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 6 мес.

Согласно его результатам, отмечалось статистически значимое ($p=0,012$) снижение частоты развития протеинурии (23 %) на фоне приема этого препарата по сравнению с группой плацебо (4 %). Кроме того, в группе лиц, получавших пентоксифиллин, диагностировано умеренное снижение уровней глюкозы натощак (-10 мг/дл), гликированного гемоглобина (-0,34), а также индекса HOMA-IR (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) (-0,79) в отличие от относительно небольшого повышения этих показателей в группе плацебо.

Поскольку воспаление в жировой ткани может негативно отразиться на системной чувствительности к инсулину, благоприятное влияние пентоксифиллина на контроль гликемии в этом исследовании, возможно, было обусловлено его противовоспалительной активностью.

Заключение

Обзор вышеуказанных клинических исследований дает основание утверждать, что пентоксифиллин имеет широкий потенциал для защиты сердечнососудистой системы и оптимизации тканевой перфузии. Препарат обладает несколькими взаимодополняющими эффектами, связанными с улучшением реологии крови (потенциальные клинические преимущества при сосудистой деменции, стенокардии), а также противовоспалительными свойствами, препятствующими процессу атерогенеза, снижающими риск разрыва бляшки, улучшающими контроль сахарного диабета и исходы сосудистых событий и операций с использованием искусственного кровообращения.

Поскольку механизмы действия пентоксифиллина полностью отличаются от таковых других лекарственных средств, широко используемых в настоящее время с кардиоваскулярной протективной целью (статины, ацетилсалициловая кислота, антагонисты ангиотензина), такой категории больных целесообразно назначать сочетанную терапию этими хорошо известными препаратами.

Подготовила Марина Малей
По материалам: M. F. McCarty, J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Heart 2016; 3: e000365.