

## ПЕНТОКСИФИЛЛИН ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Острый панкреатит – остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции. Несмотря на применение современных методик консервативного и оперативного лечения, летальность при данном заболевании остается очень высокой и может достигать 40-70% при деструктивных формах. Поэтому поиск новых эффективных подходов и методов лечения острого панкреатита продолжается.

### Последние достижения в области лечения острого панкреатита

Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость острым панкреатитом постоянно растет – с 31,7 до 67,1 случая на 100 тыс. населения в год в период между 1984 и 2009 годами по данным D.C. Moffatt и соавт. (2013). Одной из вероятных причин такого положения является увеличение потребления алкоголя. В то же время, согласно данным тех же авторов, благодаря совершенствованию подходов к лечению в настоящее время наблюдается снижение смертности при данной патологии.

Что касается факторов риска острого панкреатита, то не вызывает сомнений роль алкоголя и курения (S. Munigala et al., 2013), а также патологии желчного пузыря. Также имеются данные о том, что индуцировать развитие этого заболевания могут ряд препаратов, в частности, омепразол, гидрохлоротиазид, лизиноприл, метформин, симвастатин (B.U. Wu et al., 2013), а также такие хирургические вмешательства, как эндоскопическая ретроградная панкреатография (M. Idrees et al., 2013; I. Vasim et al., 2013) и бариатрические операции (A. Zelisko et al., 2013).

Основным прогностическим фактором при остром панкреатите является наличие панкреатического некроза.

Его раннюю диагностику позволяет проводить перфузионная компьютерная томография (начиная с третьего дня заболевания, поскольку в более раннем периоде возможны ложнонегативные результаты). С худшим исходом заболевания также ассоциируется дефицит витамина D (P. Nair, B. Venkatesh, 2012; D.K. Bhasin et al., 2013).

Полезными прогностическими маркерами могут быть нейтрофильный ассоциированный с желатиназой липокалин и остеопонтин, уровень которых является предиктором развития тяжелого острого панкреатита, острой органной недостаточности и смерти (P.K. Siddappa et al., 2013; R. Chalapathi et al., 2013).

Факторами, связанными с большей секвестрацией жидкости при остром панкреатите, являются алкогольная этиология заболевания, повышенный гематокрит и наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа; скопление жидкости ассоциируется с ухудшением исхода заболевания (E. De-Madaria et al., 2013). Лечение острого панкреатита является достаточно сложной задачей. Важная роль в этом случае отводится инфузионной терапии, хотя ее тактика и объем все еще остаются предметом дискуссии. Так, результаты метаанализа A. Choudhary и соавт. (2013) продемонстрировали, что ранняя и агрессивная инфузионная терапия ассоциируется с более высокой смертностью и тенденцией к более частому развитию респираторных осложнений.

Получение энтерального питания давно стало стандартом в ведении пациентов с острым панкреатитом. Согласно данным метаанализа O.J. Vakker и соавт. (2013) энтеральное питание, начатое в течение 24 ч после госпитализации, значительно улучшает результаты терапии острого панкреатита (снижает риск инфицирования некроза поджелудочной железы, органной недостаточности и/или смертность) по сравнению с более поздним его началом.

До недавнего времени не было лекарственных средств, которые бы способствовали улучшению прогноза острого панкреатита, модулируя воспалительный ответ. В связи с этим перспективным является применение пентоксифиллина, который блокирует фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ассоциированный с развитием мультиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. В двойном слепом рандомизированном исследовании S.S. Vege и соавт. (2013) прием пентоксифиллина способствовал уменьшению продолжительности пребывания пациентов с острым панкреатитом в стационаре и реанимационном отделении, а также реже возникала необходимость перевода больных в отделение интенсивной терапии.

В другом исследовании R. Wang и соавт. (2013) было показано, что сочетанное назначение октреотида и целекоксиба снижает частоту развития тяжелого панкреатита и органной недостаточности по сравнению с одним только октреотидом. Пациенты с легким панкреатитом через сутки после госпитализации могут проходить дальнейшее лечение в амбулаторных условиях, что позволяет сократить расходы на лечение данного заболевания (A.T. Ince et al., 2013).

E. de-Madaria. Latest advances in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct; 36 Suppl 2: 98-102.

### **Пентоксифиллин в лечении острого панкреатита: патофизиологическое обоснование**

В дополнение к своим гемореологическим эффектам пентоксифиллин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя активацию NF- $\kappa$ B и образование TNF- $\alpha$ .

A.M. Coelho и соавт. (2012) изучили эффективность пентоксифиллина в экспериментальном исследовании с индуцированным таурохолатом острым панкреатитом у самцов крыс Wistar. Физиологический раствор или пентоксифиллин вводили через 1 ч после индукции заболевания. Через 3 ч после этого определяли перитонеальный уровень

TNF- $\alpha$  и сывороточные уровни интерлейкинов (IL-) -6 и -10 (с помощью иммуносорбентного анализа с ферментным связыванием – ELISA). Кроме того, определяли активность легочной миелопероксидазы, проводили гистологическое исследование легочной ткани и поджелудочной железы и анализ смертности.

Применение пентоксифиллина обеспечило значительное снижение перитонеального уровня TNF- $\alpha$  и сывороточных уровней IL-6 и IL-10 по сравнению с группой физиологического раствора, а также наблюдалось снижение смертности в группе пентоксифиллина. Авторы пришли к выводу, что использование пентоксифиллина при остром панкреатите снижает уровни провоспалительных цитокинов, что улучшает прогноз при данном заболевании.

Похожее экспериментальное исследование было проведено A.S. Matheus и соавт. (2009). Животные были разделены на три группы: контрольную, индуцированного панкреатита с применением пентоксифиллина и без получения данного препарата. Выраженность воспалительного ответа оценивали с помощью гистологического исследования и определения уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, -10 и TNF- $\alpha$ ), а также анализировали показатели смертности и частоту инфицирования панкреонекроза. В группе животных, получавших пентоксифиллин, наблюдалось статистически значимое снижение уровней воспалительных цитокинов, повреждения поджелудочной железы по данным гистологического исследования, частоты панкреатической инфекции, что в итоге привело к значительному снижению смертности.

Le Campion и соавт. на основании полученных ранее данных предположили, что пентоксифиллин способен уменьшить поражение поджелудочной железы и почек, а также системный воспалительный ответ при ишемически реперфузионных повреждениях поджелудочной железы. Модель ишемии-реперфузии поджелудочной железы воспроизводили на крысах Wistar, переживая в течение 1 ч сосуды селезенки.

Животные, которых подвергали ишемии-реперфузии, были разделены на две группы. Крысы первой группы (n=20; контроль) получали физиологический раствор, вводимый внутривенно через 45 мин после ишемии.

Животные второй группы (n=20) получали пентоксифиллин в дозе 25 мг/кг внутривенно через 45 мин после ишемии. После этого определяли уровни амилазы, креатинина, TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10, панкреатического малондиальдегида (маркер окислительного стресса), легочной миелопероксидазы, а также выполняли гистологическое исследование тканей поджелудочной железы. В группе пентоксифиллина было отмечено достоверное снижение сывороточных уровней TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 по сравнению с контрольной группой.

Результаты гистологического анализа были существенно лучше у животных, которые получали пентоксифиллин, что указывает на менее серьезное повреждение поджелудочной железы. Авторы подчеркивают, что уменьшение почечной дисфункции и ишемических и реперфузионных повреждений поджелудочной железы на фоне применения пентоксифиллина может быть использовано при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе.

A.M. Coelho et al. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? *Acta Cir Bras.* 2012 Jul; 27 (7): 487-93.

A.S. Matheus et al. Do the effects of pentoxifylline on the inflammatory process and pancreatic infection justify its use in acute pancreatitis? *Pancreatology.* 2009; 9 (5): 687-93.

E.R. Le Campion et al. Effects of intravenous administration of pentoxifylline in pancreatic ischaemia-reperfusion injury. *HPB (Oxford).* 2013 Aug; 15 (8): 588-94.

**Лечение пентоксифиллином при остром панкреатите: результаты пилотного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования**

Как отмечалось ранее, при остром панкреатите TNF- $\alpha$  ассоциируется с полиорганной недостаточностью, а на животных моделях его блокада с помо-

щью введения пентоксифиллина улучшала исходы заболевания. Эффективность пентоксифиллина в лечении тяжелого острого панкреатита у людей изучалась в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании S.S. Vege и соавт. (2015). В него были включены 28 пациентов с прогнозируемым тяжелым острым панкреатитом, которые в течение 72 ч после постановки диагноза были рандомизированы для получения пентоксифиллина или плацебо. Основные исходные характеристики пациентов в обеих группах были сходными. Средняя продолжительность госпитализации в группе пентоксифиллина составила 3 дня, а в группе плацебо – 5 дней (p=0,06).

В группе пентоксифиллина сократилась частота длительного пребывания в стационаре (более 4 дней) по сравнению с группой плацебо (p<0,05). И наконец, ни одному из пациентов в группе пентоксифиллина не понадобилась госпитализация в отделение интенсивной терапии по сравнению с 4 больными в группе плацебо.

В группе плацебо развитие панкреонекроза констатировано у 2 пациентов, органной недостаточности – у 3, рецидив – у 1 больного, в то время как в группе пентоксифиллина ни одного такого случая не зафиксировано. При этом у пациентов, получавших пентоксифиллин, не наблюдалось никаких побочных эффектов.

Авторы пришли к выводу, что пентоксифиллин, вводимый в течение 72 ч после постановки диагноза прогнозируемого тяжелого острого панкреатита, позволяет уменьшить тяжесть заболевания.

S.S. Vege. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2015 Aug; 149 (2): 318-20.e3.

<http://health-ua.com/article/31422-pentoksifillin-otkryvaet-novyie-vozmozhnosti-v-lechenii-ostrogo-pankreatita>

Последняя редакция: 11.12.2017 р.

# ПЕНТОКСИФІЛІН-Н

розчин для ін'єкцій 20 мг/мл по 5 мл №5

## ПРЕПАРАТ

## ПЕРЕВІРЕНИЙ РОКАМИ



ВИРОБЛЕНО  
В ЄВРОПІ

### ✓ ПОКРАЩЕННЯ РЕОЛОГІЇ КРОВІ<sup>1</sup>

(ГАЛЬМУЄ АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ ТА ЕРИТРОЦИТІВ,  
ПІДВИЩУЄ ЇХ ЕЛАСТИЧНІСТЬ, ЗМЕНШУЄ РІВЕНЬ ФІБРИНОГЕНУ  
В ПЛАЗМІ)

### ✓ ЗБІЛЬШУЄ ОКСИГЕНАЦІЮ ТКАНИН<sup>2</sup>

(ЗБІЛЬШЕННЯ КРОВОТОКУ НА 20% ВІД ВИХІДНОГО)

### ✓ ВОЛОДІЄ АНТИОКСИДАНТНИМИ, МЕТАБОЛІЧНИМИ, ЕНДОПРОТЕКТИВНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ<sup>3</sup>

Література.

1. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // drugs. — 1987. — vol. 34. — p. 50-97.
2. Bacher A., Eggensperger E., Koppenssteiner R. Et al. Pentoxifylline attenuates the increase in whole blood viscosity after transfusion // acta anaesthetiol. Scand. — 2006. — vol. 49. — p. 41-46.
3. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // Украинский неврологический журнал. — 2007. — № 2. — с. 62-67.

## Nikopharm®

**Склад:** діюча речовина: пентоксифілін; 1 мл розчину містить пентоксифіліну 20 мг, допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Периферичні вазодилатори. Код АТХ С04А D03. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Пентоксифілін є похідним метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов'язують із пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підвищує фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін чинить слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний іототропний ефект. Внаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, центральній нервовій системі, помірно – у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини. **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 ендартерит; ангіонейропатії (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. **Протипоказання.** Пентоксифілін протипоказаний пацієнтам: з підвищеною чутливістю до пентоксифіліну, до інших метилксантинів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Пентоксифілін-Н; з масивною кровотечею (ризик посилення кровотечі); з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок (ризик посилення кровотечі). Якщо під час лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити: у гострий період інфаркту міокарда; з виразкою шлунка та/або кишковими виразками; з геморагічним діатезом. **Діти.** Не застосовувати. **Передозування.** **Симптоми.** Початковими симптомами гострого передозування пентоксифіліном є нудота, запаморочення або зниження артеріального тиску. Крім того, можуть розвиватися такі симптоми, як гарячка, збудження, відчуття жару (приливи), тахікардія, втрата свідомості, арефлексія, аритмія, тоніко-клонічні судоми та блювота кольору кавової гуші як ознака шлунково-кишкової кровотечі. **Лікування.** З метою лікування гострого передозування і попередження виникнення ускладнень необхідне загальне і специфічне інтенсивне медичне спостереження і запровадження терапевтичних заходів. **Побічні реакції.** **Кардіальні порушення:** аритмія, тахікардія, стенокардія. **Судинні розлади:** зниження або підвищення артеріального тиску; відчуття жару (приливи), кровотечі, периферичний набряк. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоцитопенія з тримобітопенією пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), з можливо летальним наслідком, лейкопенія/нейтропенія. Неврологічні розлади: запаморочення, головний біль, асептичний менингіт, тремор, парестезія, судоми. **Шлунково-кишкові розлади:** відчуття тиску у шлунку, метеоризм, нудота, блювання або діарея, запор, гіперсалівація. З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, почервоніння шкіри і кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, висипання. З боку імунної системи: анафілактичні реакції, бронхоспазм, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції. **Розлади гепатобілярної системи:** внутрішньопечінковий холестаз; підвищення рівня трансаміназ. **З боку органів зору:** порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки. **Психічні розлади:** збудження та порушення сну, галюцинації. **Загальні порушення:** гіпоглікемія, підвищена пітливість, підвищення температури тіла. **Категорія відпуску** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ ПОШИРЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИЦІ.

За більш детальною інформацією звертайтеся:  
Україна, 04070, г. Київ, ул. Боричев Тік, 35А, 3-й поверх

тел.: (044) 498-28-80,  
e-mail: office@nikopharm.com.ua

nikopharm.ua