

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, V. Venkatesh, 2012; D.K. Bhasin et al., 2013).

Полезными прогностическими маркерами могут быть нейтрофильный ассоциированный с желатиназой липокалин и остеоопонтин, 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 α (TNF- α), 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 цефалоспоринов 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- κ B и образование TNF- α .

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- α 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 уровня перитонеального уровня TNF- α 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.

Похуже 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- α), 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, пережимая 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- α , IL-6 и IL-10, панкреатического малондальдегида (маркер окислительного стресса), легочной миелопероксидазы, а также выполняли гистологическое исследование тканей поджелудочной железы. В группе пентоксифиллина было отмечено достоверное снижение сывороточных уровней TNF- α , 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? Pancreatol. 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- α ассоциируется с полиорганной недостаточностью, а на животных моделях его блокада с помощью 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.

Справка 3У

На отечественном фармацевтическом рынке одним из новых, но уже хорошо зарекомендовавших себя препаратов пентоксифиллина является Пентотрен производства фармацевтической фирмы «Дарница».

Пентотрен выпускается в виде готовой инфузии пентоксифиллина в полипропиленовых флаконах с евроколпачком согласно требованиям стандартов GMP (Good Manufacturing Practice). Современная технология производства позволяет осуществить формирование, наполнение и герметизацию данных флаконов в ходе единого технологического цикла, в стерильных условиях, без вмешательства человека. Полипропиленовый коллапсирующий флакон химически инертен, абсолютно не токсичен, ареактогенен, а также не требует применения вентиляционной иглы.

Подготовила **Наталья Мищенко**



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 (посттромбофлебійний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартерит; 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 стискання 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, скотома; 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-infuziiv-uz-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom[3]

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця