

Эффективное лечение трофических нарушений нижних конечностей: новый взгляд на пентоксифиллин

Пентоксифиллин – препарат с длительной историей применения и высокой терапевтической эффективностью в лечении заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения. Благодаря своей безопасности и хорошей переносимости, а также протекторному действию на сердечно-сосудистую систему он очень популярен у врачей различных специальностей. Более чем за 40 лет существования пентоксифиллина было проведено множество клинических и экспериментальных исследований, которые помогли открыть новые свойства препарата и расширили возможности применения. Особенно перспективно его использование при диабетической ангиопатии и посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС) – тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях, сложно поддающихся лечению.

Место пентоксифиллина в терапии ПТФС

Доля ПТФС среди всех венозных поражений внушительна – 30%. Пусковым механизмом в развитии этого состояния становится острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей с последующим развитием патологического тока крови к поверхностным венам и клапанной недостаточностью. Отмечается постепенное варикозное расширение поверхностных вен, что дополнительно ухудшает отток венозной крови с развитием отека, липосклероза, местного воспаления и часто некроза. Таким образом, спустя 3–5 лет после острого тромбоза, а иногда и в более отдаленном периоде у большого числа пациентов с ПТФС развиваются трофические язвы. При этом 70–90% всех трофических язв голени – это результат хронической венозной недостаточности (ХВН), которая поражает не только пациентов преклонного возраста, но и трудоспособное население. При ХВН, в свою очередь, формируется порочный круг с вовлечением в патологический процесс разных уровней поражения, к которым добавляются и воспалительные изменения.

Патологические процессы при ХВН

- Ишемия и гипоксия тканей из-за ретроградного тока крови и застойных явлений с развитием отека.
- Нарушение микроциркуляции с микротромбозами.
- Активация адгезивных свойств лейкоцитов, за счет которых они «перекатываются» по эндотелию (так называемый «роллинг лейкоцитов»), приводя к его поражению. Эндотелиальная дисфункция усугубляется действием лизосомальных ферментов, токсических метаболитов и свободных радикалов, выделяемых лейкоцитами, которые запускают весь каскад патологических процессов. Именно активация лейкоцитов считается ведущим механизмом развития трофических нарушений, что было доказано экспериментальным путем (Coleridge Smith Ph., 1998).
- При длительном и тяжелом течении ХВН возникают не только локальные, но и системные изменения с повышением уровня свертывающих факторов крови и ее вязкости.

Следует отметить, что большое количество пациентов с ухудшением трофики нижних конечностей на фоне ПТФС страдают и сочетанной артериальной патологией, что усугубляет течение заболевания и требует комплексного лечения, направленного на общие звенья патогенеза – на улучшение микроциркуляции, устранение воспалительной реакции и болевого синдрома. И именно такими свойствами обладает пентоксифиллин (Hamer J., 1999).

На заре применения пентоксифиллина предполагалось, что его терапевтический эффект обусловлен лишь периферическим сосудорасширяющим действием. Однако со временем было обнаружено, что он влияет и на текучесть крови, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Механизмы действия пентоксифиллина

- Улучшение реологических свойств крови обусловлено прежде всего подавлением фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тканях. За счет этого повышается уровень простагличина в крови, который обладает антиагрегантным действием благодаря угнетению синтеза тромбосана А2 в эндотелии. Дополнительно на фоне применения пентоксифиллина улучшается пластичность эритроцитов и их деформируемость – они значительно легче проникают через суженные просветы сосудов, улучшая перфузию тканей. Важным свойством препарата является способность подавлять агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижать уровень фибриногена и усиливать фибринолиз. Все это способствует повышению текучести крови и улучшению микроциркуляции.

- Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие реализуется через подавление синтеза фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ряда других провоспалительных цитокинов (g-интерферона, интерлейкинов-1, -2 и -6), которые принимают непосредственное участие в нарушении функции эндотелия. Но этим не ограничивается протекторное действие пентоксифиллина. Он оказывает и антиоксидантный эффект, угнетая активацию нейтрофилов, а соответственно, и синтез свободных радикалов (Crouch S. et al., 1992), играющих одну из главных ролей в повреждении сосудистой стенки.

Механизм действия пентоксифиллина дает основание использовать его как патогенетическое лекарственное средство в лечении трофических язв, особенно смешанной этиологии. Поскольку эта группа пациентов очень сложна, хирургическое лечение не всегда эффективно, а возможности консервативной терапии ограничены.

Способность пентоксифиллина улучшать периферическое кровообращение, независимо от этиологии, была доказана в большом количестве исследований. Так, по данным J.J. Dale и соавт. (1995), а также М.Т. де Сантис и соавт. (2002), он оказался достоверно более эффективным в лечении трофических язв по сравнению с плацебо – 88% против 44% соответственно. Схожие данные были получены М.Р. Colgan – заживление ран на фоне пентоксифиллина было отмечено у 64% пациентов, тогда как в группе плацебо – лишь у 34%.

Перспективы применения пентоксифиллина у пациентов с диабетической ангиопатией

Поражение периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом встречается в 25–50% случаев и является предиктором сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Риск развития гангрены у них увеличивается в десятки раз по сравнению с общей популяцией, что не только приводит к инвалидизации больных, но и увеличивает риск смерти в ближайшие 5 лет после ампутации.

Этиология диабетической ангиопатии носит смешанный характер. Микро- и макрососудистые нарушения в сочетании с полинейропатией приводят к трофическим изменениям тканей нижних конечностей в высоком проценте наблюдений. Так, частота развития синдрома диабетической стопы встречается у 15% пациентов. А 85% незаживающих язв становятся причиной смерти больных.

В формировании сосудистого поражения на фоне гипергликемии принимает участие целый каскад воспалительных и иммунных реакций, которые потенцируют друг друга, усиливая свое негативное действие. Но основная роль все же отводится хроническому воспалению. Повышенный уровень глюкозы ассоциируется с повышением уровня С-реактивного белка, который, в свою очередь, оказывает повреждающее действие на эндотелий, стимулирует синтез прокоагулянтного тканевого фактора, угнетает фибринолиз и синтез оксида азота, ответственного за тонус сосудов.

Также гипергликемия оказывает стимулирующее действие на продукцию интерлейкинов и ФНО-α.

На фоне всех этих изменений увеличивается агрегация форменных элементов крови, снижаются пластические свойства эритроцитов, развивается устойчивость к действию простациклина и повышается вязкость крови, что способствует тромбообразованию и микроциркуляторным нарушениям.

Пентоксифиллин эффективно влияет на все звенья патогенеза диабетической ангиопатии. Как было указано выше, он улучшает реологические свойства крови, подавляет синтез провоспалительных цитокинов, оказывая иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Кроме того, было обнаружено также и положительное влияние данного препарата на соединительную ткань, что также способствует более быстрому ранозаживлению.

Наибольшее число работ по изучению эффективности пентоксифиллина в улучшении периферического кровообращения посвящено его применению при перемежающейся хромоте, и именно для лечения этой нозологии он был одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

Пентоксифиллин увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (ДХБ) и максимально проходимое расстояние по сравнению с плацебо, что было показано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 7 медицинских центрах (Porter J.M. et al., 1982), а в дальнейшем подтверждено метаанализом 26 исследований в 2012 году среди больных с перемежающейся хромотой (Stevens J.W. et al., 2012) – эффективность пентоксифиллина оказалась несколько ниже, чем у цилостазола, но достоверно выше, чем у плацебо. При этом переносимость пентоксифиллина была гораздо выше, что особенно важно у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией. Поэтому при уровне доказательности 2В этот препарат может быть использован у пациентов с перемежающейся хромотой.

Эффективность пентоксифиллина в лечении язвенных поражений на фоне сахарного диабета и венозных нарушений также подтверждена многочисленными исследованиями, и убедительные доказательства приведены в коокрановском метаанализе 2002 года А.В. Jull и соавт.

Также заслуживает внимания исследование В.Г. Мишалова и соавт. (2016), которые провели сравнительную оценку эффективности инфузионного раствора пентоксифиллина (Пентотрен раствор для инфузий 0,5 мг/мл по 200 мл во флаконе четыре раза в сутки в течение 10 дней) со стандартной терапией у больных с сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями периферических артерий. По завершении исследования ДХБ в основной группе увеличилась почти на 50% от исходной (по сравнению с контрольной – на 7,8%), а проявления нейропатии уменьшились на 40% от исходной (по сравнению с 6,5% в контрольной группе). Таким образом, внутривенная инфузия Пентотрена может быть рекомендована пациентам с заболеваниями периферических артерий при перемежающейся хромоте на стадии клинических проявлений.

Пентотрен – инфузионный препарат пентоксифиллина в оптимальной дозировке и удобной упаковке

Современный препарат Пентотрен, выпускаемый ФФ «Дарница» (Украина), содержит раствор для инфузий пентоксифиллина 0,5 мг/мл во флаконах по 200 мл, что позволяет оптимально его дозировать в зависимости от тяжести клинических проявлений.

В состав Пентотрена дополнительно включены электролиты, усиливающие действие основного вещества. Пентотрен выпускается в полипропиленовых флаконах, что соответствует стандартам GMP (Good Manufacturing Practice) и обеспечивает целый ряд преимуществ:

- сохранение герметичности и стерильности;
- сохранение качества раствора за счет инертности упаковки и отсутствия токсичности;
- удобство при эксплуатации и транспортировке.

Пентоксифиллин в виде раствора для инфузий более предпочтителен по сравнению с пероральными формами за счет более высокой биодоступности и быстрого наступления клинического эффекта. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом исходя из тяжести заболевания. При необходимости дополнительно может быть назначена таблетированная форма для длительного приема.

Доказанные многочисленные эффекты Пентотрена на микро- и макроциркуляцию позволяют использовать этот препарат при различных патологических состояниях, связанных с нарушением кровообращения на разных уровнях: ишемический церебральный инсульт; дисциркуляторная энцефалопатия; нарушения периферического кровообращения различного генеза; трофические нарушения в тканях, обусловленные как артериальной, так и венозной недостаточностью; облитерирующий эндартериит; болезнь Рейно; ретинопатии; нарушения слуха, связанные с сосудистыми поражениями; некоторые другие заболевания.

Таким образом, пентоксифиллин – это эффективный, хорошо переносимый и достаточно изученный препарат. Его применение патогенетически обосновано при артериальных и венозных нарушениях периферического кровообращения.

Подготовила **Ирина Чумак**

Pentotren

Пентотрен

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



* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

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. РП.Н.№ 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 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. 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, судороги; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотоми; анафілактичні реакції, анафіктоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаміназ, 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 °C. Не заморожувати. 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 призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюджується виключно на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:

- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.
- www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom[3]

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