

Pentotren Пентотрен

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



ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ



ПОКРАЩУЄ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ ТА
ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ
РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
КРОВІ¹

У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ПЕНТОТРЕН. Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилататори. 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 ендартеріїт; 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, скотома; анафілактичні реакції, анафілактоїдні 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 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Реєстраційне посвідчення** UA/15146/01/01. **Наказ МОЗ** №347 від 24.02.2021

Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу



Ще більше інформації про лікарський засіб на сайті www.darnitsa.ua

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.

2. <https://www.darnitsa.ua/ru/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom>

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua.

Судинний ендотелій і мікроциркуляція як мішені COVID-19: чого вчать патофізіологія та клінічний досвід першого року пандемії?

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена коронавірусом гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), – стійка загроза світовому здоров'ю. Основними клітинами для проникнення та реплікації SARS-CoV-2 вважають епітеліоцити дихальних шляхів – від носоглотки до легеневи альвеол. Тяжкість захворювання визначається як прямою ушкоджувальною дією вірусу, так і характером імунної відповіді організму хазяїна [1].

Альвеолярні макрофаги відіграють важливу роль, оскільки їх активація спричиняє т. зв. цитокінний шторм – феномен масивного вивільнення фактора інгібування міграції макрофагів, фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкінів 1, 2R, 6, 8 і 10, які приваблюють нейтрофіли, котрі, своєю чергою, вивільняють лейкотрієни, окислювальні ферменти та протеази. Усі перелічені фактори здатні спричинити гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що зумовлює тяжкість перебігу COVID-19 і потребу в госпіталізації [1]. Проте в клінічній практиці не можна ігнорувати інші численні ураження органів і систем, асоційовані з коронавірусною інфекцією; вони пов'язані з системною запальною відповіддю, порушенням функцій судинного ендотелію та станом гіперкоагуляції, що спричиняють порушення мікроциркуляції в різних судинних басейнах. Концепція ендотеліальної дисфункції, котру ми звикли розглядати як наслідок низки генетичних і середовищних факторів ризику, що зумовлюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань, отримала логічне продовження в контексті патогенезу COVID-19 (рис.) [2, 3].

COVID-19 як тригер серцево-судинних катастроф

Щоб потрапити до клітини-хазяїна, SARS-CoV-2 своїм S-глікопротеїном прикріплюється до рецептора ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2) на поверхні клітин. Рецептори АПФ-2 широко представлені в серці, нирках, мозку та шлунково-кишковому тракті, тому COVID-19 може мати численні позалегеневі прояви [1]. Наприклад, клітинами-мішенями для вірусу в міокарді можуть бути перичити капілярів, які в значній кількості експресують рецептори АПФ-2. У результаті ураження ендотелію капілярів з'являється порушення кровопостачання міокарда за типом мікрovasкулярної дисфункції [4].

На додачу до системного запалення й ендотеліальної дисфункції SARS-CoV-2 зумовлює розлади коагуляції, котрі також можуть відігравати роль у декомпенсації фонових захворювань, спричиняти ішемічні катастрофи [5]. Індикатором тривалого утворення тромбів є підвищений протромбіновий час. Підвищені рівні D-димеру, продуктів розпаду фібрину та феритину також корелюють із гіперкоагуляцією. Маркерами запалення є підвищені рівні С-реактивного білка й інтерлейкіну-6, які обидва асоціюються зі збільшенням тяжкості перебігу COVID-19. Підвищений рівень креатиніну в плазмі є показником дисфункції ендотеліальної бар'єра та пов'язаний зі зниженням функції нирок у пацієнтів із COVID-19 [3].

Отже, коронавірусна інфекція може наблизити своїх жертв до серцево-судинних катастроф різними шляхами: внаслідок системної запальної відповіді, протромботичного порушення каскаду згортання крові, мікрovasкулярної дисфункції міокарда, стресової кардіоміопатії, ураження міокарда, що з'являється внаслідок невідповідності постачання

і потреб кисню, а також нестабільності атеросклеротичних бляшок, що спричиняє гострий коронарний синдром [1].

З іншого боку, прогноз перебігу COVID-19 також залежить від серцево-судинних факторів ризику. Старший вік – найбільш згадуваний у публікаціях фактор ризику смерті від COVID-19. Гіпертензія, ожиріння та цукровий діабет також часто згадуються як обтяжливі чинники перебігу COVID-19; всі вони патогенетично пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [1]. Li та співавт. установили, що частки пацієнтів із гіпертензією, цереброваскулярною патологією, діабетом були відповідно вдвічі, втричі та вдвічі вищими серед тих, кого довелося госпіталізувати до відділення інтенсивної терапії (порівняно з тими, хто хворів на COVID-19 у легкій формі) [6].

Докази прямого ураження ендотелію вірусом і його клінічні наслідки

Ендотеліальні клітини разом із респіраторним епітелієм нещодавно були віднесені до основного типу клітин, які беруть участь в ініціації та розповсюдженні руйнівних ефектів SARS-CoV-2, зокрема ГРДС і серцево-судинних ускладнень [2, 3].

Наразі існують численні прямі докази інфікування ендотеліоцитів вірусом SARS-CoV-2. Так, Ackermann і співавт. на секційному матеріалі пацієнтів, які померли від COVID-19, виявили внутрішньоклітинні та позаклітинні віріони SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах мікросудин легеневої тканини [7]. Використовуючи електронну мікроскопію, Paniz-Mondolfi та співавт. описали міжклітинну міграцію вірусоподібних частинок із мікросудинних ендотеліальних клітин головного мозку до навколишніх нейронів у зразку від пацієнта після смерті від COVID-19 [8]. Ще одне посмертне дослідження зразків ендотелію 14 пацієнтів із COVID-19 задокументувало вірусні частинки SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах нирок [9].

На підтвердження концепції про ключову роль ендотелію в патогенезі COVID-19 Varga та співавт. представили три клінічні випадки, що мають спільну рису залучення ендотеліальних клітин через судинні русла різних органів у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями [10]. Залучені пацієнти (2 чоловіки й 1 жінка, вік – 58-71 рік) мали різні фонові стани: артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та діабет. Після зараження SARS-CoV-2 всі пацієнти потребували госпіталізації через розвиток дихальної недостатності, двобічні легеневі інфільтрати та мезентеріальну ішемію. Два пацієнти померли від ускладнень, спричинених інфекцією. Перший пацієнт (чоловік віком 71 рік) помер через мульти-системну органну недостатність на 8-й день госпіталізації. Другий пацієнт (жінка віком 58 років) помер через гостру оклюзію правої коронарної артерії. Посмертний аналіз обох пацієнтів виявив лімфатичний ендотеліт із набором запальних клітин і надзвичайно великою кількістю апоптотичних тіл у багатьох органах. Окрім того, накопичення запальних клітин в ендотелії спричинило тромбоз дрібних судин легень. Третій пацієнт

(чоловік віком 69 років) пережив інфекцію, але в нього розвинулися фібриляція передсердь і дилатація лівого шлуночка із систолічною дисфункцією. Гістологічний аналіз резектованої частини тонкої кишки в цього хворого виявив виражений ендотеліт підслизових судин і наявність апоптотичних тіл. Автори зазначили, що присутність вірусу в ендотеліальних клітинах (разом зі зміненою запальною реакцією) спричиняє ендотеліт і загибель клітин у багатьох органах, що зумовлює порушення мікроциркуляції. Отже, головним висновком цього дослідження є те, що ендотеліальні клітини безпосередньо інфікуються SARS-CoV-2; це може призводити до прогресування захворювання та летальних наслідків [10].

Запропоновані підходи до лікування

Varga та співавт. надають обґрунтування того, що, крім пригнічення реплікації вірусу, ключовою метою запобігання тяжкому перебігу COVID-19 має бути стабілізація ендотелію за допомогою протизапальних та/або антицитокінових препаратів, інгібіторів АПФ та/або статинів. Ця стратегія може бути особливо актуальною для вразливих пацієнтів із наявною дисфункцією ендотелію, котра асоціюється з курінням, гіпертензією, діабетом, ожирінням і діагностованими серцево-судинними захворюваннями [10].

Новий інтерес зумовлює давно відома мультифункціональна молекула з властивостями покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові – пентоксифілін. За походженням і біохімічною активністю пентоксифілін є похідним метилксантину, неселективним інгібітором фосфодіестерази, що каталізує розщеплення циклічних нуклеотидів – цАМФ і цГМФ. Пентоксифілін підвищує гнучкість еритроцитів за рахунок підвищення рівня АТФ еритроцитів і рівня циклічних нуклеотидів; він зменшує в'язкість крові, пригнічуючи агрегацію еритроцитів і стимулюючи фібриноліз. Усі ці ефекти посилюють здатність крові протікати через периферичні судини (гемореологічна дія). Крім того, пентоксифілін пригнічує синтез тромбосану та збільшує синтез простагліцину, що сприяє зменшенню агрегації тромбоцитів. У пацієнтів із порушеннями кровообігу пентоксифілін продемонстрував ефект зниження адгезії тромбоцитів до стінки судини [11].

Пентоксифілін схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для симптоматичного лікування переміжної кульгавості, пов'язаної з хронічними оклюзійними порушеннями периферичних судин нижніх кінцівок. У таких пацієнтів препарат покращує перфузію тканин, полегшує симптоми ішемічного болю [12].

Клінічні дослідження продемонстрували роль проти-запальних, антифібротичних і гемореологічних властивостей пентоксифіліну при різних захворюваннях. У проспективному плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні в кандидатів на шунтування коронарних артерій із фракцією викиду (меншою чи рівною 30%) попереднє лікування пентоксифіліном протягом 3 днів до процедури було пов'язане зі зниженням рівня TNF, інтерлейкіну-6, покращенням фракції викиду лівого шлуночка, зменшенням часу перебування у відділенні інтенсивної терапії, часу вентиляції легень і потреби в інотропних засобах і переливанні крові [13].

У пацієнтів із діабетичною нефропатією, котрі приймали інгібітори АПФ або блокатори ангіотензинових рецепторів протягом понад 6 міс, додавання терапії пентоксифіліном зменшувало протеїнурію, покращувало контроль глюкози та резистентності до інсуліну [14].

Розпочинається набір пацієнтів для залучення до клінічного дослідження ефективності пентоксифіліну як допоміжної терапії в пацієнтів із COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04433988). Як основний регулятор метаболізму цАМФ фосфодіестераза-4 відіграє ключову роль у прозапальних та імунних клітинах.

Отже, гіперкоагуляція та тромботичні ускладнення є одними з провідних факторів обтяженого перебігу COVID-19. Завдяки здатності покращувати мікроциркуляцію й антиагрегантним властивостям пентоксифілін може знижувати ризик тромбозів, а також сприяти покращенню як ранніх, так і віддалених наслідків інфекції. Враховуючи унікальний вплив на імунну систему, фібриноліз і окислювальний стрес, пентоксифілін може становити багатоцільову та загалом безпечну ад'ювантну терапію для пацієнтів із COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко