

Е.В. Супрун  
ТОВ «Фармасел»

## КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ ВАЗИТРЕН

**Резюме.** В оглядовій статті розглянуто результати досліджень клінічного застосування пентоксифіліну при облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок і переміжній кульгавості, судинних мозкових порушеннях, цукровому діабеті, хронічній нирковій недостатності, хронічній серцевій недостатності, неалкогольній жировій дистрофії печінки, ревматоїдному артриті та при COVID-19. Аналіз досліджень показав, що пентоксифілін є ефективним препаратом для лікування як гострих, так і хронічних захворювань. Це зумовлено не тільки численними клінічними дослідженнями, але й доброю переносимістю, універсальністю дії й економічною доступністю препарату.

**Ключові слова:** пентоксифілін, мікроциркуляція, метилксантини, вазодилатація, Вазитрен.

Молекула пентоксифіліну добре відома та вивчається вже понад 40 років, однак і сьогодні є актуальною в клінічній практиці. Її діюча речовина пентоксифілін є похідним метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов'язують із пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладенької мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, знижує підвищену концентрацію фібриногену в плазмі крові та посилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові й поліпшує її реологічні властивості [1]. Крім того, пентоксифілін має слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір і має позитивний іотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну поліпшується мікроциркуляція і постачання тканин киснем, найбільше — у кінцівках, центральній нервовій системі, помірно — у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини.

Пентоксифілін має також антиоксидантну та протизапальну дію.

Антиоксидантні властивості пов'язані насамперед зі зниженням активації нейтрофілів унаслідок генерування супероксиду за допомогою НАДФН-оксидази активованими нейтрофілами [2]. Окрім цього, наявні повідомлення про те, що пентоксифілін (Вазитрен) сприяє зниженню плазматичного рівня прозапальних цитокінів, насамперед фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкінів-1 і -6 [3].

У клітинах мозку препарат має позитивний ефект на рівні іонів натрію, калію і води. При набряку мозку пентоксифілін зменшує кількість іонів натрію і води в нервових клітинах при одночасному збереженні калію, покращуючи енергетичний потенціал нервових клітин та їх функцію [4, 5].

Також пентоксифілін значно знижує загальний периферичний опір за рахунок міотропної судинорозширювальної дії.

Унаслідок застосування пентоксифіліну поліпшується мікроциркуляція і постачання тканин киснем. Пентоксифілін розслабляє гладком'язові клітини, у тому числі судинної стінки, за рахунок збільшення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ. Завдяки цій властивості його і відносять до групи вазодилаторів [7].

Отже, унікальні властивості пентоксифіліну (Вазитрен) віднаходять широке клінічне застосування в лікуванні багатьох захворювань.

**Облітерувальний атеросклероз судин нижніх кінцівок і переміжна кульгавість.** Ефективність пентоксифіліну у хворих із порушеннями периферичного кровообігу різного генезу була показана у великій кількості клінічних випробувань. Пентоксифілін є добре вивченим лікарським засобом при переміжній кульгавості. До недавнього часу це був єдиний препарат, схвалений FDA для лікування цього захворювання [8, 9].

Хворим з атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок пентоксифілін призначають у середньому від 600-1200 мг/добу. Його терапевтична ефективність високо оцінюється пацієнтами. Вони відзначають, що можуть пройти

більшу відстань, ніж раніше, без виникнення болю в ногах, відсутність парестезій та судом у ногах, швидке усунення набрякlostі ніг і загоєння трофічних виразок. Наведене є ознаками того, що пентоксифілін збільшує кровотік і покращує мікроциркуляцію в уражених кінцівках [5, 10].

Так, у плацебо-контрольованих дослідженнях загальні показники ефективності були значно кращими при застосуванні пентоксифіліну (від 59 до 74%), ніж при прийомі плацебо (від 5 до 29%). Самопочуття поліпшилося в більшості пацієнтів — це стосувалося ходьби, болю в спокої, парестезій, судом, загоєння виразок, набряків, ціанозу. Також покращувалися об'єктивні вимірювання: реактивна гіперемія, а також осцилографічні, термографічні, плетизмографічні, сцинтиграфічні та ультразвукові тести [11].

**Судинні мозкові порушення.** Порушення мозкового кровообігу є однією з основних причин виникнення ішемії головного мозку і його віддалених наслідків. Зниження церебрального кровотоку є серйозним симптомом, який призводить до загибелі клітин головного мозку внаслідок церебральної ішемії. Інші фактори, такі як атеросклероз, тромбоз, і низка судинних і гемолітичних змін також можуть зменшити кровотік і тим самим призвести до ішемії головного мозку.

Пентоксифілін збільшує капілярну перфузію і регіонарний церебральний кровотік, що зумовлено переважно гемореологічними властивостями препарату, який знижує в'язкість крові, покращує гнучкість еритроцитів і перешкоджає агрегації тромбоцитів [12].

У подвійному сліпому дослідженні застосування внутрішньовенної інфузії в дозуванні 200 мг/добу пентоксифіліну двічі на день у 25 пацієнтів з ішемічним інсультом мало переваги порівняно з 32 хворими групи порівняння. У подальшому було проведено 2-річне ретроспективне дослідження для порівняння результатів у пацієнтів з інсультом, які отримували або не отримували пентоксифілін. Одна третина пацієнтів, які отримували пентоксифілін, була майже повністю відновлена порівняно тільки з однією п'ятою пацієнтів, які отримували інші види парентерального лікування. Ці результати показують, що, крім поліпшення серцево-судинного статусу і зменшення набряку мозку, фармакологічне поліпшення кровотоку є багатообіцяючим терапевтичним принципом у лікуванні ішемічного інсульту [13]. Проведено дослідження включення пентоксифіліну в лікування черепно-мозкової травми в дозі 2-3 мг/кг/добу. Як результат — зниження летальності на 10% у цій важкій категорії пацієнтів [29].

Ефективність пентоксифіліну при судинній патології мозку продемонстрована у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 10 423 пацієнтів із різними цереброваскулярними

захворюваннями. Лікування пентоксифіліном проводилося в дозі від 300 до 600 мг/добу впродовж двох місяців. Оцінювали як суб'єктивні, так і об'єктивні зрушення в проявах хвороби. Загальна клінічна ефективність становила 86%. За суб'єктивною оцінкою, у хворих, які скаржилися на шум у вухах, головний біль, запаморочення, поліпшення становило до 87%, у пацієнтів із порушеннями пам'яті, зниженням настрою і наявністю безсоння покращення відзначалося в 78%, із порушеннями мови — у близько 65% [14].

**Застосування при цукровому діабеті.** Ефективність пентоксифіліну підтверджує проведення у 2015 році подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Загалом 174 пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та альбумінурією (>30 мг/г креатиніну) були кваліфіковані для отримання пентоксифіліну (1200 мг/добу, щодня; n=87) або плацебо (n=87) протягом 6 місяців. Клінічну ефективність препарату оцінювали за рівнем протеїнурії, функції нирок і контролю глюкози. Встановлено зниження протеїнурії порівняно з вихідним рівнем у групах пацієнтів, які отримували пентоксифілін, і в групі плацебо на 23 і 4% відповідно (p=0,012). Крім того, значне зниження рівня глюкози в плазмі натще, глікозильованого гемоглобіну і резистентності до інсуліну за залишковою оцінкою моделі гомеостазу спостерігалось в групі хворих, які отримували пентоксифілін, порівняно з групою плацебо. Отже, пентоксифілін є терапевтично ефективним для лікування цукрового діабету і діабетичної нефропатії [15].

**Застосування пентоксифіліну при хронічній нирковій недостатності.** З метою визначення ефективності лікування анемії при хронічній нирковій недостатності проводили багатоцентрове рандомізоване дослідження. У групу були включені 53 хворих з анемією, які отримували пентоксифілін (400 мг/добу; n=26) або відповідно плацебо (контроль; n=27) впродовж 4 місяців. Як результат — застосування пентоксифіліну значно підвищувало ефективність лікування анемії [27].

Антипротеїнуричний ефект терапії пентоксифіліном у пацієнтів із мембранозним гломеруло-нефритом вивчено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Пацієнти без цукрового діабету, з гістологічно підтвердженим гломерулонефритом і екскрецією білка із сечею >500 мг/добу становили групу дослідження, яке тривало впродовж 6 місяців. У результаті в групі хворих, які отримували 800 мг/добу пентоксифіліну, значно покращилася клубочкова фільтрація і зменшився рівень білка в сечі [28].

**Використання пентоксифіліну (Вазитрен) при хронічній серцевій недостатності (СН).** Для вивчення ефективності пентоксифіліну при СН було проведено метааналіз рандомізованих

контрольованих досліджень, у яких пентоксифілін порівнювався із плацебо. Для аналізу включено шість рандомізованих досліджень за участю 221 пацієнта зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ( $\leq 40\%$ ).

Хворі отримували препарат у дозі 1200 мг/добу. У результаті встановлено, що летальність серед пацієнтів, які отримували пентоксифілін, була майже в чотири рази нижчою, ніж у групі плацебо (5,4% проти 18,3%). Окрім цього, кращими виявились показники оцінки задишки і ФВ ЛШ у пацієнтів, які отримували пентоксифілін [16].

**Застосування при неалкогольній жировій дистрофії печінки.** Неалкогольна жирова дистрофія печінки (НАЖДП) діагностується часто і трапляється в людей будь-якого віку й будь-якої етнічної групи, вважається серйозною проблемою охорони здоров'я. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тісно пов'язана з ожирінням та інсулінорезистентністю і являє собою печінкову маніфестацію метаболічного синдрому [17]. Нещодавні дослідження показали, що пентоксифілін може впливати на різні фізіологічні зміни на клітинному рівні, транскрипцію гена циклічного АМФ і фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), множинні етапи шляху цитокін/хемокін, які всі пов'язані з механізмом НАЖДП.

У 2014 році були опубліковані цікаві дані про ефективність пентоксифіліну при НАЖДП. Із 1997 року по липень 2013 року був проведений метааналіз, що включав п'ять досліджень (3 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження і 2 проспективних когортних дослідження з одночасним контролем) за участю 147 пацієнтів; доза пентоксифіліну коливалася від 800 до 1200 мг/добу. Після дослідження були зроблені висновки, що терапія пентоксифіліном значно знижує масу тіла, АЛТ, АСТ, глюкозу і фактор некрозу пухлини  $\alpha$ . Пентоксифілін також знижував показник активності НАЖДП і поліпшував лобулярне запалення в пацієнтів із НАЖДП. Таким чином, пентоксифілін може бути включений у терапію лікування хворих із НАЖДП [18].

**Застосування пентоксифіліну у хворих із цирозом печінки.** З огляду на те, що пентоксифілін є інгібітором фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , виник інтерес до застосування даного препарату у хворих із цирозом печінки. Із цією метою провели рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження в 335 пацієнтів із цирозом печінки (клас С за Чайлдом — П'ю). Пацієнти були розподілені на групи, що одержували або пентоксифілін (1200 мг/добу;  $n=164$ ), або плацебо ( $n=171$ ) протягом 6 місяців. Первинною кінцевою точкою була смертність через 2 місяці. Вторинними кінцевими точками були смертність через 6 місяців і розвиток ускладнень, пов'язаних

із цирозом печінки. Під час дослідження були отримані такі результати: у групі пентоксифіліну було значно менше ускладнень цирозу печінки (бактеріальна інфекція, ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія або шлунково-кишкові кровотечі) порівняно з групою плацебо через 2 місяці (78,6% проти 63,4%;  $p=0,006$ ) і 6 місяців (66,8% проти 49,7%;  $p=0,002$ ). Були зроблені висновки, що пентоксифілін істотно знижує ризики ускладнення цирозу печінки у хворих [19].

**Застосування в дерматології.** У лікуванні псоріазу застосування пентоксифіліну в терапевтичних дозах пригнічувало активність циркулюючих мононуклеарів, нейтрофілів і Т-лімфоцитів, а також знижувало синтез прозапальних цитокінів. У літературі описано дослідження застосування пентоксифіліну в 30 пацієнтів при вульгарному псоріазі, які отримували пентоксифілін у дозі 600 мг/добу в комплексі фотохіміотерапії, порівняно з пацієнтами, що отримували традиційну терапію, але без пентоксифіліну. Результати дослідження показали, що у хворих після прийому пентоксифіліну зменшилися терміни перебування в стаціонарі, збільшився термін ремісії захворювання, покращилися суб'єктивні відчуття (відсутність свербіння шкірних покривів) [20].

**Застосування пентоксифіліну при ревматоїдному артриті.** Можливість пригнічувати фактор некрозу пухлин і здатність пригнічувати запалення викликало інтерес у дослідників для застосування пентоксифіліну в комплексному лікуванні ревматоїдного артриту. З метою з'ясування ефективності проведено 8-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване одноцентрове дослідження. Сорок дев'ять пацієнтів були розділені на дві групи: перша на тлі основної терапії отримувала пентоксифілін у добовій дозі 800 мг/добу, друга група — плацебо. Висновки: пентоксифілін істотно знизив біль у суглобах, набрякність суглобів, ранкову скутість. Покращились суб'єктивні відчуття хворих. Пентоксифілін значно знижував прозапальні маркери (TNF, hsCRP), тривалість ранкової скутості і серцево-судинний ризик. Це свідчить про те, що пентоксифілін може бути багатообіцяючою і корисною стратегією для зниження системного запалення, серцево-судинної захворюваності і смертності, які спостерігаються в пацієнтів із ревматоїдним артритом [26].

**Застосування при COVID-19.** Клінічний прояв COVID-19 може варіювати від безсимптомних або грипоподібних симптомів до системних уражень, які проявляються як сепсис, септичний шок і синдром поліорганної недостатності. Загрозливими є розвиток дихальної недостатності, респіраторного дистрес-синдрому (ARDS), які потребують механічної вентиляції і лікування у відділенні інтенсивної терапії. З огляду на унікальний вплив

пентоксифіліну на імунотимізацію, гомеостаз, фібриноліз і його підтримувальний вплив на окислювальний стрес при недостатності органів, препарат може являти собою багатоцільову і загалом безпечну ад'ювантну терапію для пацієнтів із COVID-19 [21].

За даними огляду літератури 1995-2020 рр., пентоксифілін виявляв вплив на імунотимізацію, гемореологію, окислювальний стрес і поліорганну недостатність. Дослідження показало потенційний протівірусний ефект пентоксифіліну в боротьбі із запаленням і пов'язаними з ним ускладненнями, такими як легеневий фіброз, ГРДС, поліорганна недостатність, сепсис. Дослідження показують ефективність пентоксифіліну в лікуванні органів-мішеней, включаючи серце, нирки, печінку і головний мозок. Пентоксифілін допомагає більш ефективно контролювати сепсис, знижуючи смертність у дорослих і новонароджених [22-24].

Таким чином, пентоксифілін може бути застосований як допоміжна терапія для COVID-19 на підставі індивідуальних особливостей пацієнтів, клінічних міркувань і протипоказань [21].

### Висновки

Таким чином, пентоксифілін (Вазитрен) має такі лікувальні властивості:

1. Судинний, гемореологічний, імунотимізуючий і протизапальні ефекти.
2. Виявляє протівірусну активність, фібринолітичну дію.
3. Сприяє нормалізації ліпідного обміну [25].

Сподіваємося, що пентоксифілін (Вазитрен) посяде гідне місце серед препаратів для лікування пацієнтів як із гострими, так і хронічними захворюваннями. Це зумовлено не тільки численними клінічними дослідженнями, але й доброю переносимістю, універсальністю дії та економічною доступністю препарату.

### Список використаної літератури

1. Інструкція препарату Вазитрен. Режим доступу: <http://nikopharm.ua/ru/nproduct/pentoxifylline/>
2. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature // *Open. Heart.* — 2016. — 3. — P. e000365.
3. Доказанная эффективность пентоксифиллина в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией // *Практична ангіологія.* — 2017. — 1 (76). — С. 42-46.
4. Barton M.H., Moore J.N., Norton N. Effects of pentoxifylline infusion on response of horses to in vivo challenge exposure with endotoxin // *Am. J. Vet. Res.* — 1997. — № 11 (9). — P. 1300-1307.
5. Кузнецова С.М., Петлицкая В.В. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskyi.* — 2018. — Т. 6, № 2.
6. Porter J.M., Cutler B.S., Lee B.Y., Reich T., Reichle F.A., Scogin J.T., Strandness D.E. Pentoxifylline Efficacy in the Treatment of Intermittent Claudication: Multicenter Controlled Double-Blind Trial With Objective Assessment of Chronic Occlusive Arterial Disease Patients.
7. Пентоксифиллин в лечении различных проявлений атеросклероза // *Клінічна ангіологія.* — 2007. — 5 (10). Режим доступу: <https://angiology.com.ua/ru-issue-article-104>
8. Colgan M.P., Dormandy J.A., Jones P.W. et al. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg // *BMJ.* — 1990. — 300. — P. 972-975.
9. Кошкин В.М. Место Трентала® (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений. Режим доступу: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-trentala-pentoksifillina-v-programme-lecheniya-hronicheskikh-obliteriruyuschiy-zabolevaniy-arteriy-konechnostey-i-razlichnyh>
10. Moher D., Pham B., Aulsebrook M. et al. Pharmacological management of intermittent claudication: a metaanalysis of randomised trials // *Drugs.* — 2000. — № 59 (5). — P. 1057-1070.
11. Ward A. Pentoxifylline. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic Efficacy. Drug Evaluation Published: 23 October 2012.
12. Zhang M. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases // *Exp. Clin. Cardiol.* — 2004. — 9 (2). — P. 103-111.
13. Beyreder J. Treatment of Acute Cerebrovascular Insufficiency // *Eur. Neurol.* — 1983. — 22. — P. 116-123
14. Танашян М.М. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1885>
15. Han S.J., Kim H.J. Effects of pentoxifylline on proteinuria and glucose control in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind multicenter study // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2015. — 7. — P. 64. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546105/#:~:text=Pentoxifylline%20therapy%20reduced%20proteinuria%20and,treating%20diabetes%20and%20diabetic>
16. Champion S., Lapidus N., Cherié G., Spagnoli V., Oliary J., A.C. Solal. Pentoxifylline in Heart Failure: A Meta-Analysis of Clinical Trials. Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1755-5922.12076>
17. Bugianesi E., McCullough A.J., Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease // *Hepatology.* — 2005. — 42. — P. 987-1000.
18. Du J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2014 Jan 14. — 20 (2). — P. 569-577.
19. Lebrech D., Thabut D. Pentoxifylline Does Not Decrease Short-Term Mortality but Does Reduce Complications in Patients With Advanced Cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2010 May. — 138 (5). — P. 1755-62.
20. Марцинковский Д.А. Способ лечения псориаза // 2394575 Изобретение относится к медицине, дерматологии и может быть использовано для лечения псориаза. Режим доступу: <https://findpatent.ru/byauthors/411241/>

21. Seirafianpour F. Treatment of COVID -19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.13733>.
22. Champion S., Lapidus N., Cherié G., Spagnoli V., Oliary J., Solal A.C. Pentoxifylline in heart failure: a meta-analysis of clinical trials // *Cardiovasc. Ther.* — 2014. — 32 (4). — P. 159-162.
23. Yang S.K., Duan S.B., Pan P., Xu X.Q., Liu N., Xu J. Preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced acute kidney injury in hypercholesterolemic rats // *Exp. Ther. Med.* — 2015. — 9 (2). — P. 384-388.
24. Dong J., Yuan X., Xie W. Pentoxifylline exerts anti-inflammatory effects on cerebral ischemia reperfusion-induced injury in a rat model via the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // *Mol. Med. Rep.* — 2018. — 17 (1). — P. 1141- 1147.
25. Bernard C. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*—1995. — Vol. 25 (Suppl. 2). — P. 30-33.
26. Mohammed S.I., Gorial F.I., Majeed I.A. Pentoxifylline as Adjuvant Therapy to Etanercept in Patients with Moderately to Highly Active Rheumatoid Arthritis. Режим доступу: <http://pubs.sciepub.com/ajps/1/4/4/index.html>
27. Johnson D.W. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Anemic Patients With CKD: The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) Trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2015 Jan. — 65 (1). — P. 49-57.
28. Badri S., Dashti-Khavidak S. Effect of Add-on Pentoxifylline on Proteinuria in Membranous Glomerulonephritis: A 6-month Placebo-controlled Trial. Published: 08 February 2013.
29. Черний В.И. Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // *Український хіміотерапевтичний журнал.* — 2008. — № 1-2 (22).

Надійшла до редакції 04.09.2020 р.

---

#### CLINICAL USE OF THE DOMESTIC MEDICINAL PRODUCT VAZITREN

**E.V. Suprun**

##### **Abstract**

The article gives a review of research results regarding clinical use of pentoxifylline to treat the following diseases: lower limb vessels arteriosclerosis obliterans and remittent limp, cerebral vessel disorders, diabetes, chronic renal disease, chronic cardiac disease, non-alcoholic fatty liver disease, rheumatoid arthritis and COVID-19. Research analysis showed that pentoxifylline is an efficient product to treat both acute and chronic diseases. It is based not only on numerous clinical investigations but also on the product's good tolerance, its versatile activity and economical availability.

**Keywords:** pentoxifylline, microcirculation, methyl xanthine, vasodilation, Vazitren.