

Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы)

М.М. Танащян, М.А. Домашенко

Высокая доля цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в структуре заболеваемости и смертности населения, значительные показатели временных трудовых потерь и первичной инвалидности обуславливают приоритетность изучения различных аспектов этой проблемы. Наиболее актуальными из них признаются вопросы лечебной стратегии. Одним из центральных звеньев патофизиологии цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови. Гемореологическая и гемостатическая составляющая присутствует в той или иной мере при всех патогенетических подтипах нарушений мозгового кровообращения (НМК) [4].

Среди средств, направленных на улучшение кровотока по сосудам в области ишемического поражения мозга при лечении как острых, так и хронических ишемических НМК, одно из ведущих мест занимает пентоксифиллин (Трентал), улучшающий реологические свойства крови и церебральную микроциркуляцию.

Трентал был впервые использован в 1972 г. в Германии как препарат для лечения больных с перемежающейся хромотой [2]. И если исходно предполагали, что механизм действия Трентала связан с расширением периферических сосудов (за счет расслабле-

ния гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем увеличения содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата), то в последующие годы было показано, что высокая терапевтическая эффективность препарата не может быть объяснена только его гемодинамической активностью. Это послужило толчком для более детального и тщательного изучения его фармакологических свойств, и прежде всего воздействия на систему гемореологии и гемостаза [47].

Описанные на сегодняшний день вариации действий Трентала достаточно многогранны. Было показано [29] увеличение деформируемости (эластичности) эритроцитов и уменьшение их агрегационной активности, уменьшение вязкости [12] и улучшение текучести крови. Вызываемое препаратом изменение пластичности клеточной мембраны эритроцитов обуславливает их лучшее проникновение в сосуды с уменьшенным просветом, приводя к повышению концентрации кислорода в тканях [8]. Таким образом, Трентал стал первым лекарственным средством с доказанным воздействием на реологические свойства крови. Этот факт обуславливает широкое применение препарата при заболеваниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляторного звена сосудистого русла: диабетической ангиопатии и полиневропатии [5], дискогенной радикулопатии, а также при хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [3].

Однако действие Трентала не ограничивается гемореологическими изменениями. Препарат угнетает вазоконстрикцию в микроциркуляторном русле, способствует уменьшению

уровня фибрина плазмы, стимулирует фибринолиз. В низких дозах пентоксифиллин действует также на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простаглицина и уменьшая продукцию тромбоксана. Этим механизмом обусловлено антиагрегационное действие препарата [4].

Не менее важным признается воздействие Трентала на лейкоциты и опосредованный этим иммуномодулирующий эффект препарата. Показано, что пентоксифиллин увеличивает деформируемость нейтрофилов и уменьшает их активность, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение образования свободных радикалов, их адгезии и агрегации, освобождение эластазы, уменьшение уровней воспалительных цитокинов в крови, а также увеличивает деформируемость моноцитов. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты пентоксифиллина, обусловленные угнетением продукции фактора α некроза опухоли (ФНО- α), а также ряда других цитокинов (ИЛ-1, -2, -6) [15]. Устраняя действие ФНО- α , Трентал проявляет эндотелий-протективное действие. Он также защищает клетки эндотелия от повреждающего действия нейтрофилов путем устранения влияния фактора активации тромбоцитов на гранулоциты [49].

Мультифункциональные характеристики препарата объясняют его широкое использование в ангионеврологии для лечения различных ЦВЗ. рядом работ показано, что пероральное [16, 18, 19] и внутривенное [18] использование пентоксифиллина достоверно увеличивает регионарное и общее церебральное кровообращение у

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, ученый секретарь ГУ НИИ неврологии РАМН, ведущий науч. сотр. отделения острых нарушений мозгового кровообращения.
Максим Алексеевич Домашенко – аспирант.

пациентов с хроническими ЦВЗ. Среднее увеличение кровотока достигает в среднем 20% от исходного уровня (колебания от 7 до 22%) [16, 18, 19, 46], причем эффект максимален в наиболее плохо кровоснабжаемых областях [12, 18, 19]. Феномен обкрадывания в этом случае при использовании пентоксифиллина не обнаруживается [12]. Более того, в одном из исследований по церебральной ишемии комбинация перорального и парентерального введения пентоксифиллина привела к перераспределению крови из здоровых областей в зону инфаркта [34]. Приведенные выше данные касаются пациентов 60–65 лет. К сказанному следует добавить, что внутривенное введение или прием пентоксифиллина внутрь у пациентов с сосудистыми заболеваниями не приводят к патологическим метаболическим изменениям, что немаловажно, поскольку в последние годы довольно часто цереброваскулярная патология протекает на фоне обменных нарушений и прежде всего метаболического синдрома. Так, после 2 мес лечения пентоксифиллином в дозе 1200 мг в сутки в сочетании с аспирином 320 мг в день было показано достоверное увеличение содержания липопротеидов высокой плотности в плазме крови, что оказывает защитное действие на ишемизированные ткани [10, 15]. Более того, в одном из плацебоконтролируемых исследований приема пентоксифиллина внутрь (1200 мг в день в течение 4 мес) было установлено снижение микроальбуминурии и протеинурии у пациентов с сахарным диабетом [16, 46]. Однако стоит отметить, что малочисленность таких наблюдений делает необходимой их проверку и подтверждение.

Высокая эффективность Трентала при сосудистой патологии мозга продемонстрирована в открытом многоцентровом исследовании на 10 423 пациента с различными ЦВЗ [26]. Лечение пентоксифиллином проводилось в дозе от 300 до 600 мг в день в течение 8 нед. Оценивались в процентах как субъективные, так и объективные сдвиги в проявлениях болезни. Общая

клиническая эффективность составила 86%. По субъективной оценке больными имевшейся у них симптоматики (шум в ушах, головная боль, головокружение) улучшение оценивалось от 76 до 87%, по нарушениям памяти, снижению настроения и наличию бессонницы – от 64 до 78% и по речевым нарушениям – около 65% [32].

Рядом работ показана эффективность Трентала при транзиторных ишемических атаках (ТИА). В двух исследованиях оценивалась профилактическая эффективность пентоксифиллина и комбинированной антиагрегантной терапии при ТИА [24, 25]. В обоих исследованиях использовались пентоксифиллин для приема внутрь (1200 мг в день) или антиагрегантная терапия – аспирин (1050 мг в день) в сочетании с дипиридамолом (150 мг в день). Обнаружено, что новые ишемические эпизоды в течение 12-месячного наблюдения в первом и втором исследованиях отмечены у 10 и 13% пациентов, леченных пентоксифиллином, и у 28 и 31% больных в группе, получавшей комбинированную антиагрегантную терапию. Смертность больных была достоверно ниже при использовании пентоксифиллина (14,2 против 32,5%). Показатель эпизодов НМК за 12-месячный период в обеих группах был менее 5%, что достоверно ниже, чем у пациентов до лечения.

В другом сравнительном исследовании ТИА показано, что лечение с помощью пентоксифиллина (общая доза от 500 до 700 мг в день) приводило к более раннему улучшению настроения и большому снижению показателей двигательного и речевого дефицита, чем лечение ксантинол-никотинатом (общая доза от 2250 до 3150 мг в день) [37].

В одном из проспективных исследований также наблюдались пациенты с локальным транзиторным неврологическим дефицитом вследствие ЦВЗ. В этом случае пентоксифиллин использовался в дозе 1200 мг в день, а контрольной группе проводилась только антигипертензивная или антиаггегретическая терапия. После 38 мес лечения ишемические эпизоды в основ-

ной и контрольной группах возникли в 7 и 38% случаев соответственно [30].

Делались попытки применить пентоксифиллин и при острых цереброваскулярных нарушениях. В большом количестве клинических исследований пентоксифиллин использовался для лечения острых цереброваскулярных расстройств. Так, в одном из открытых исследований [40] клиническое улучшение было выявлено у 9 из 10 пациентов, получавших внутривенно пентоксифиллин в дозе от 1200 до 1500 мг в день в течение 10 дней. Это улучшение сочеталось с достоверным увеличением деформируемости эритроцитов. Лечение пентоксифиллином в дозе от 300 до 600 мг в день при остром инсульте проводилось более 7 нед. По использованной авторами шкале результатов у пациентов, получавших лечение пентоксифиллином, отмечено наиболее выраженное улучшение (с 29 до 65 баллов), в то время как в контрольной группе без лечения оно было менее заметным (с 28 до 49 баллов) [46]. Действие пентоксифиллина оценивалось и по средней продолжительности пребывания в стационаре – в случае использования этого препарата отмечалось снижение времени госпитализации с 7,5 до 4,8 нед [14].

Особенно интересен вопрос клинической эффективности препарата в зависимости от основного патогенетического механизма развития НМК. При свежих лакунарных НМК лечение пентоксифиллином в дозе 800–1200 мг в день в течение 3 мес [41] привело к полному или частичному регрессу неврологического дефицита у 34 пациентов из 40. При этом обнаруживалось улучшение показателей деформируемости эритроцитов, а также снижение агрегации и вязкости плазмы крови [41].

В ряде работ лечение пентоксифиллином проводилось под контролем некоторых физиологических показателей, например церебрального кровотока, с помощью ОФЭКТ [21]: церебральный кровоток измерялся с использованием клиренса ^{133}Xe у 10 пациентов с супратенториальным ишемическим инфарктом. 5 пациен-

тов получали продленную внутривенную инфузию пентоксифиллина в дозе 900 мг в день в дополнение к другой терапии, другим 5 пациентам пентоксифиллин не назначался (контроль). На 2-й и 5-й день после начала инфузии пентоксифиллина обнаружено последовательное увеличение церебрального кровотока при сравнении с контрольной группой – соответственно, на 11 и 27 против 4,5 и 8,1%.

Остановимся теперь на результатах лечения хронических ЦВЗ. При терапии пентоксифиллином с его назначением внутрь в большом количестве открытых исследований было отмечено улучшение общего состояния у 60–90% пациентов с хроническими ЦВЗ [6, 7, 28, 30, 42, 48]. Хотя положительные сдвиги имелись со стороны всех симптомов у большинства пациентов, они были более выраженными при головокружениях, головных болях и нарушениях памяти; менее выраженный ответ на лечение отмечался в отношении нарушений зрения. Другие исследования [21] показали, что внутривенное введение пентоксифиллина в дозе 600 мг в день увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральными инфарктами на 31%, а у больных с деменцией несосудистого генеза – на 11%, в то время как при атеросклеротической деменции отмечено отсутствие положительного эффекта. В аналогичном исследовании регионарного мозгового кровотока [22] пентоксифиллин в дозе 1200 мг в день внутрь в течение 4 нед увеличивал его у пациентов с деменцией (на 15,9 против 1,7% в контрольной группе). Особенно выраженные положительные сдвиги имели место в регионах сниженного кровоснабжения – на 20,1%, в зонах нормального кровоснабжения – на 15,9%, а в зонах увеличенного кровоснабжения – на 8,6%. S. Takamatsu et al. [43] сообщили об улучшении клинического состояния пациентов с хроническими цереброваскулярными нарушениями при назначении им пентоксифиллина в дозе 300 мг в день. Это улучшение сочеталось с достоверным снижением уровня фибриногена и α_1 -антитрипсина.

В другой работе этих же авторов [44] в течение 2 лет изучалась концентрация в крови фибриногена, α_1 -антитрипсина, антитромбина III, а также содержание АТФ в эритроцитах и деформируемость эритроцитов. В основной группе больных, леченных пентоксифиллином, положительные сдвиги выступали особенно отчетливо, что достоверно отличало ее от группы сравнения (без лечения). A. Hartmann [17] исследовал влияние пентоксифиллина на церебральный кровоток, сравнивая его с показателями у нелеченных пациентов при атеросклеротической деменции. После 4-недельного периода без лечения пациенты основной группы принимали пентоксифиллин 1200 мг в день в течение 4 нед, в то время как в контрольной группе препарат не назначался. Активная терапия приводила к достоверному увеличению кровотока в правом и левом полушариях (наибольшее увеличение наблюдалось в зонах сниженного кровотока).

Наиболее достоверными следует признать результаты анализа эффективности препарата, полученные в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. В одном из таких исследований [35] было показано, что различные неврологические и нейропсихологические симптомы достоверно уменьшались при использовании пентоксифиллина по 600 мг в день у пациентов старческого возраста (по сравнению с динамикой в группе плацебо). Подсчет общего количества симптомов в этих двух группах показал уменьшение с 428 до 273 (38%) и с 376 до 314 (16%) соответственно. В другом исследовании [33] субъективные и психологические количественные показатели при 8-недельном лечении пентоксифиллином также свидетельствовали о значительном улучшении состояния больных при активном лечении по сравнению с плацебо. L. Parnetti et al. [31] лечили пентоксифиллином в дозе 1200 мг в день 30 пациентов с интеллектуальными нарушениями; 30 аналогичных пациентов получали плацебо. Терапия проводилась в течение 2 периодов по 12 нед с перерывом между ними в 4 нед. При

сравнении с плацебо пентоксифиллин достоверно улучшал не только психоинтеллектуальные возможности (по данным психометрических тестов), но и реологические свойства крови (имело место снижение вязкости крови, увеличение фильтруемости эритроцитов). Улучшение было наиболее отчетливо после второго периода лечения. По мнению авторов, это доказывает, что для получения оптимальных результатов необходима длительная терапия.

Другие плацебоконтролируемые исследования в течение 2- и 4-месячных периодов также показали, что пентоксифиллин в дозе 600–1200 мг в день эффективен при лечении цереброваскулярных расстройств. Важно, что количественные показатели оказались сходными в разных исследованиях: общее улучшение достигнуто у 96% леченных пентоксифиллином больных против 15% при использовании плацебо [11], у 95 против 15% [27] и у 93 против 21% [23]. Наиболее выраженное улучшение было отмечено по таким показателям, как “социальная изолированность”, “нарушения сна” и “общая дисфункция” по шкале Плутчека. Еще в одном плацебоконтролируемом исследовании с использованием двойного слепого метода пентоксифиллин приводил к значительному уменьшению беспокойства, возбудимости, субъективных жалоб и улучшению практических навыков [13].

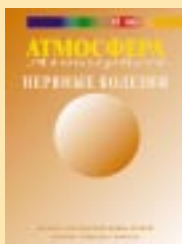
В работе отечественных авторов [1] на 97 пациентах с дисциркуляторной энцефалопатией продемонстрировано эндотелипротективное действие Трентала. Авторы также отмечают, что применение Трентала повышает эффективность базовой терапии в 1,5–2 раза в зависимости от степени тяжести заболевания.

Индивидуальная чувствительность к препаратам является одной из основных проблем при анализе эффективности лекарственных средств. Нарушенная восприимчивость к тем или иным дозировкам одного и того же препарата, возможно на фармакогенетическом уровне, резко ухудшает шансы больного на выздоровление. В разработан-

ной в НИИ неврологии РАМН универсальной модели тромбоцитарной тест-системы было показано, что в опытах *in vitro* Трентал в дозе 100 мг обладает тромбоцитарным антиагрегантным эффектом и уменьшает вязкость крови у больных с ишемическим инсультом. Однако удовлетворительное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50% от исходного и более) было отмечено лишь у 25% больных [4]. По-видимому, это закономерно: как известно, тромбоцитарная дезагрегация не является основным механизмом терапевтической активности Трентала. В связи с этим в мире и в нашей стране продолжается поиск оптимальных дозировок препарата, а также уточняются пути и способы его введения. В настоящее время проводится открытое исследование Трентала-400 у больных с хроническими ЦВЗ, которое призвано ответить на некоторые из поставленных вопросов.

Список литературы

1. Вязова О.Е. и др. // Неврол. журн. 2005. № 2. С. 41–45.
2. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. <http://medi.ru/doc/071301.htm>
3. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. // Врач. 2005. № 8. С. 54–56.
4. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. М., 2005.
5. Ушкалова Е.А. // Трудный пациент. 2005. № 7–8. С. 54–62.
6. Эниня Г.И. и др. // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1986. Т. 86. С. 50–52.
7. Adisasmito N.A. et al. // Singapore Med. J. 1979. V. 20. Suppl. 1. P. 20–25.
8. Angelkort B. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 1979. V. 6. P. 255–261.
9. Aste J. et al. // Sem. Med. 1980. V. 157. P. 827–833.
10. Bihari-Varga M. et al. // Atherosclerosis. 1981. V. 40. P. 337–340.
11. Buckert D. et al. // Farmaco. 1976. V. 31. P. 264–274.
12. Dettelbach H.R., Aviado D.M. // J. Clin. Pharmacol. 1985. V. 25. P. 8–26.
13. Dominguez D. et al. // Pharmatherapeutica. 1977. V. 3. P. 498–506.
14. Don R.G. // Singapore Med. J. 1979. V. 20. Suppl. 1. P. 13–19.
15. Gaur S.P. et al. // Indian J. Physiol. Pharmacol. 1993. V. 37. P. 158–160.
16. Guerrero-Romero F. et al. // Clin. Nephrol. 1995. V. 43. P. 116–121.
17. Hartmann A. // La Ricerca in Clin. Laboratorio. 1981. V. 2. Suppl. 1. P. 243–246.
18. Hartmann A. // Eur. Neurol. 1983. V. 22. Suppl. 1. P. 108–115.
19. Hartmann A. // Curr. Med. Res. Opinion. 1985. V. 9. P. 475–479.
20. Hartmann A. // Clinical Haemorrhology: a New Approach to Cerebrovascular Disease. N.Y., 1986. P. 65–73.
21. Hartmann A. et al. // Acta Neurol. Scand. 1979. V. 60. Suppl. 72. P. 624–625.
22. Hartmann J.F. et al. // Neurology. 1979. V. 27. P. 77–84.
23. Harwart D. // Curr. Med. Opin. 1979. V. 6. P. 73–84.
24. Herskovits E. et al. // Eur. Neurol. 1985. V. 24. P. 73–81.
25. Herskovits E. et al. // Proc. of Conference on Blood Rheology and Microcirculation. Capri, 1980.
26. Katsunuma H. et al. // J. New Remedies and Clinics. 1982. V. 31. P. 1845–1851.
27. Kellner H. // Munchener Medizinische Wochenschrift. 1976. Bd. 118. S. 1399–1402.
28. Kiesewetter H. et al. // Therapiewoche. 1986. Bd. 36. S. 50–55.
29. Kramer J.J., Swislocki N.I. // Vasc. Med. 1983. V. 1. P. 159–174.
30. Ott E. et al. // Clin. Hemorrhology. 1986. V. 6. P. 35–40.
31. Parnetti L. et al. // Pharmatherapeutica. 1986. V. 4. P. 617–627.
32. Physicians Desk Reference, 1986.
33. Pricladnitzki A. // Rev. Brasil. Med. 1979. V. 36. P. 309–314.
34. Rames A. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 1990. V. 47. P. 354–359.
35. Rizzo G., Ariano R. // Policlin. Sezione Med. 1979. V. 86. P. 147–153.
36. Samlaska C.P., Winfield E.A. // Amer. Acad. Dermatol. 1994. V. 30. P. 603–621.
37. Sen S., Chakravarty A. // Angiology. 1977. V. 2. P. 340–345.
38. Schafe M.K. // Munchener Medizinische Wochenschrift. 1973. Bd. 115. S. 1745–1749.
39. Schandene L. et al. // Immunology. 1992. V. 76. P. 30–34.
40. Schneider R. et al. // Eur. Neurol. 1983. V. 22. Suppl. 1. P. 98–104.
41. Schneider R. et al. // Medizinische Welt. 1986. Bd. 37. S. 1340–1343.
42. Schnidler H. // Pharmatherapeutica. 1978. V. 2. Suppl. 1. P. 66–73.
43. Takamatsu S. et al. // Pharmatherapeutica. 1979. V. 2. P. 165–172.
44. Takamatsu S. et al. // Proc. of 28th Intern. Congress of Physiol. Sci. Tubingen, 1980.
45. Tjahjadi P. et al. // Singapore Med. J. 1979. V. 20. Suppl. 1. P. 6–10.
46. Tsang G.M.K. et al. // Eur. J. Vasc. Surg. 1994. V. 8. P. 205–208.
47. Verhaeghe R., Verstraete M. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991. V. 41. P. 507–509.
48. Wackenheim A. // Medicine Actuelle. 1976. Bd. 3. S. 190.
49. Zheng H. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 142. P. 1073–1080. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 81610.

АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Астма и Аллергия”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.