

Отдел неврологии
и клинической
нейрофизиологии
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

Доказательные основы эффективного применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологической практике

К. м. н. А.В. Сергеев

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется множество «сосудистых» препаратов, активно применяющихся при различных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. При этом доказательная база эффективности и безопасности использования большинства препаратов в неврологической практике недостаточна. С 1972 года пентоксифиллин (Трентал®) является одним из наиболее часто применяемых вазоактивных лекарственных средств. Открытие новых свойств препарата – ингибирование экспрессии провоспалительных цитокинов, ФНО- α , подавление нейротоксического эффекта глутамата, активация синтеза противовоспалительных цитокинов – позволяет понять широту клинического применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологии. Представляем результаты фармакоаналитического исследования эффективности и безопасности применения пентоксифиллина в практике врача-невролога с позиций доказательной медицины.

В течение длительного времени пентоксифиллин (Трентал®) является одним из самых востребованных препаратов как на международном, так и на отечественном фармацевтическом рынке. Он применяется не только в лечении первичных сосудистых заболеваний, но и при состояниях, сопровождающихся вторичным вовлечением в патологический процесс сосудистого компонента. Трентал® был синтезирован в 1972 году в Германии. В настоящее время его активно используют в клинической практике врачи различных специальностей [4, 5]. Пентоксифиллин является производным метилксантина, его базовое свойство – ингибирование активности фосфоэстеразы с накоплением цАМФ в эритроцитах и тромбоцитах, а также уменьшением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} обеспечивает значительное влияние на микроциркуляцию. Известно, что пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Применение высоких доз пентоксифиллина приводит к усилению коллатерально-

го кровообращения, снижает вязкость крови, увеличивает уровень тканевой оксигенации. Эти известные эффекты пентоксифиллина обуславливают его применение в ангионеврологической практике для лечения и профилактики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [1, 4, 16].

Пентоксифиллин находит применение и в составе комплексной терапии заболеваний периферической нервной системы (радикулопатии, компрессионно-ишемические невропатии, полиневропатии), что обусловлено не только вазоактивным влиянием на периферическую микроциркуляцию, но и способностью препарата ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), ФНО- α , а также блокировать нейротоксичный эффект глутамата. В последние годы данный эффект пентоксифиллина активно используется в экспериментальных моделях лечения различных болевых синдромов [3, 11, 12, 14, 17].

Несмотря на междисциплинарный характер использования пентоксифиллина, степень доказательной базы его применения в неврологии требует дальнейшего подробного фармакоаналитического исследования.

Трентал® улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения*

Показания к применению:



нарушения мозгового кровообращения**



нарушение кровообращения в сетчатке и сосудах оболочки глаза



отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха



нарушение периферического кровообращения:

- атеросклеротического генеза («перемежающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)



* Инструкция по применению препарата.

**Последствия церебрального атеросклероза: нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти; ишемические и постинсультные состояния.

Рег. номера: П № 014229/02 от 02.06.2008, П № 014747/01 от 15.12.2008, П № 014229/01 от 21.05.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Целью подобного анализа является оценка эффективности и безопасности применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологической практике с позиций доказательной медицины по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), пилотных проектов, системных обзоров и метаанализов.

Применение пентоксифиллина (Трентала®) при ишемических инсультах

Herskovits E. с соав. проведено рандомизированное сравнительное исследование пентоксифиллина и комбинации ацетилсалициловой кислоты с дипиридамом при профилактике ишемического поражения головного мозга после перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА). 100 пациентов в течение 6 месяцев после ТИА принимали пентоксифиллин (1200 мг/сутки), группу сравнения составили 108 испытуемых, получавших ацетилсалициловую кислоту и дипиридамол. Установлено, что повторные ишемические эпизоды (ТИА, ИИ) зафиксированы в 14% случаев в группе, получавшей пентоксифиллин, и в 24,1% – у применявших комбинированную антиагрегантную терапию. При этом серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) отмечались лишь у 1% пациентов, проходивших лечение пентоксифиллином [9].

По данным отечественных авторов, в ходе использования пролонгированных форм пентоксифиллина у пациентов с ишемическим поражением головного мозга отмечалась отчетливая положительная динамика по следующим показателям: общая клиническая эффективность – 86%, улучшение субъективной оценки динамики симптомов пациентами – 87%, снижение средней продолжительности стационарного лечения – в 1,5 раза [1].

Таким образом, основываясь на современных сведениях о механизме действия пентоксифиллина и анализируя данные клинических исследований, можно говорить о его доказанной эффективности и благоприятном профиле безопасности в терапии и профилактике ишемических поражений головного мозга.

Оценка эффективности пентоксифиллина (Трентал®) при хронических нарушениях мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция)

В 1995 году Frampton J.E. и Brogden R.N. опубликовали один из первых системных обзоров, посвященных эффективности и безопасности использования пентоксифиллина при хронических нарушениях мозгового кровообращения. В ходе анализа 10 контролируемых клинических исследований авторами показана достоверная эффективность применения пентоксифиллина в дозе 1200 мг/сутки на протяжении 8 недель у пациентов с верифицированным диагнозом сосудистой деменции. Отмечалось статистически значимое снижение скорости прогрессирования когнитивного дефицита, а также достоверно уменьшался риск развития повторных ишемических поражений головного мозга. Средняя частота НЛР составила 3%, наиболее часто встречались гастроинтестинальные проявления. При этом переносимость пентоксифиллина достоверно не отличалась от плацебо. На основании проведенного анализа рекомендовано использовать пентоксифиллин (Трентал®) при хронических цереброваскулярных заболеваниях в эффективной дозировке 1200 мг/сутки в 3 приема в течение 8 недель, при развитии НЛР сократить дозу препарата до 800 мг/сутки [8,15].

Sha M.C. и Callahan C.M. в 2003 году представили отчет о результатах системного обзора исследований фармакологического действия пентоксифиллина при цереброваскулярной патологии, в частности о доказательной базе эффективности его использования при сосудистой деменции. Этот обзор базировался на доказательном опыте 20 РКИ. Авторами установлено, что пентоксифиллин влияет на основные факторы церебральной ишемии (снижение капиллярной перфузии, локальное повреждение мозговой ткани). Пентоксифиллин ингибирует активность фосфодиэстеразы 4 типа, в результате в тромбоцитах и эритроцитах увеличивается содержание циклической 3', 5'-АМФ,

что значительно снижает агрегацию тромбоцитов и способствует нормализации церебральной перфузии. При этом пентоксифиллин снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме крови и усиливает фибринолиз, тем самым препятствуя агрегации тромбоцитов. Во всех анализируемых исследованиях отмечается достоверное улучшение когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией на фоне приема пентоксифиллина. Именно это исследование послужило обоснованием целесообразности применения пентоксифиллина (Трентала®) при хронических нарушениях мозгового кровообращения [16].

В исследованиях, проведенных российскими авторами, подтверждается высокая степень эффективности и надежный профиль безопасности в ходе терапии пациентов с последствиями ИИ. Установлено статистически значимое улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций на фоне приема пентоксифиллина [1, 2, 4].

Резюмируя имеющиеся сведения, можно с позиций доказательной медицины рекомендовать пентоксифиллин для терапии хронических расстройств мозгового кровообращения.

Эффект пентоксифиллина (Трентала®) при сосудистых поражениях в отоневрологии

В настоящее время получены данные, указывающие на высокую эффективность применения пентоксифиллина при ишемических поражениях периферических отделов слухового и вестибулярного анализатора.

Incandela L. и соавторы в 2002 году выполнили открытое плацебо-контролируемое исследование эффективности пентоксифиллина при периферических вестибулопатиях, связанных с ишемическим поражением аппарата внутреннего уха. В исследовании приняли участие 60 человек. Клинические симптомы (снижение слуха, системное головокружение, тошнота, рвота, шум в ушах) оценивались по визуальной-аналоговой шкале. Также анализировался уровень кохлеарного кровообращения по показателям скорости кровотока. Пентоксифиллин приме-



нялся в дозе 1800 мг/сутки¹ в течение 4-х недель. Исследование показало достоверное увеличение скорости кровотока и снижение тяжести всех клинических симптомов в группе пациентов, принимавших пентоксифиллин, в сравнении с плацебо ($p = 0,02$) [10].

Аналогичные данные, показывающие отчетливый положительный эффект высоких доз пентоксифиллина (1200–1800 мг/сутки)¹ при периферических вестибулопатиях, получены Echarri R.M. и Rivera T. При этом все авторы отмечают высокую эффективность и безопасность пентоксифиллина только при сосудистом характере поражения периферических отделов вестибулярного анализатора [7].

Анализ эффективности пентоксифиллина (Трентала®) при заболеваниях периферической нервной системы

В последние годы предметом активного внимания исследователей стала способность пентоксифиллина ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6), глутамата, а также ФНО-α. Эти эффекты наряду с улучшением периферической микроциркуляции обосновывают использование пентоксифиллина в составе комплексной терапии при различных болевых синдромах, включая невропатическую боль, при компрессионно-ишемических невропатиях, радикулопатиях и полиневропатиях.

McCollum P.T. с соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения пентоксифиллина при болях покоя в нижних конечностях. Препарат применялся парентерально в максимальной дозировке 1200 мг/сутки в течение 3 недель. Установлено достоверное снижение интенсивности боли в группе пациентов, получавших пентоксифиллин в сравнении с плацебо. Авторы связывают полученный эффект с увеличением оксигенации в ишемизированных тканях на фоне введения пентоксифиллина [12].

Для оценки противовоспалительного эффекта пентоксифиллина при компрессионно-ишемических радикулопатиях Mulleman D. (2006)

с соавторами провели системный анализ нескольких клинических исследований. Научным основанием использования препарата при данной патологии является способность пентоксифиллина ингибировать основные воспалительные медиаторы, включая ФНО-α. По результатам двух открытых клинических исследований установлено достоверное снижение уровня ишемии в поврежденных тканях с потенцированием общего положительного эффекта от проводимой терапии, включая уменьшение интенсивности болевого синдрома и сокращение сроков пребывания в стационаре [14].

В 2008 году группа врачей под руководством Delanian S. опубликовала отчет клинического наблюдения применения пентоксифиллина в составе комплексной терапии при полирадикулопатии. Отмечается выраженное клиническое улучшение состояния пациентов и регресс как сенсорных, так и моторных неврологических симптомов на фоне длительной терапии с использованием пентоксифиллина [6].

Wei T. с соавт. в 2009 году выполнили экспериментальную работу по изучению влияния пентоксифиллина на процессы ноцицептивной сенситизации при комплексном региональном болевом синдроме (КРБС). Установлено статистически значимое снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, а также процесса периферической сенситизации в экспериментальной модели КРБС. В заключение авторы отметили целесообразность продолжения исследований, направленных на изучение влияния пентоксифиллина при невропатических болевых синдромах [17].

Резюмируя имеющиеся научные и клинические данные, можно сделать вывод об обоснованности и целесообразности применения пентоксифиллина в составе комплексной терапии при заболеваниях периферической нервной системы (радикулопатии, компрессионно-ишемические невропатии, полиневропатии). В то же время следует подчеркнуть необходимость проведения контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности использования пентоксифиллина при данных нозологических формах.

Иммуномодулирующий эффект пентоксифиллина (Трентала®)

Достоверные данные о воздействии пентоксифиллина на экспрессию цитокинов, активность глутаматергических систем и ФНО-α послужили стимулом для изучения иммуномодулирующего эффекта препарата и возможности его использования при таких неврологических заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС). В настоящее время не накоплено достаточно материала, позволяющего утверждать или опровергать эффективность пентоксифиллина при РС или БАС. В то же время имеются данные отдельных открытых исследований, показывающих снижение уровня провоспалительных цитокинов и ФНО-α, а также уменьшение длительности обострений и выраженности неврологической симптоматики при РС на фоне приема пентоксифиллина [3].

В настоящее время проходит 3-я фаза мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования перорального применения пентоксифиллина 1200 мг/сутки при БАС. Предварительные результаты позволяют говорить о высоком уровне безопасности длительного приема пентоксифиллина, однако в настоящее время невозможно утверждать о влиянии препарата на продолжительность жизни при БАС [13].

Таким образом, несмотря на новые перспективы использования пентоксифиллина, его иммуномодулирующий эффект, а также влияние на систему цитокинов и ФНО-α при неврологических заболеваниях требуют дальнейшего изучения.

Резюмируя приведенные данные РКИ, пилотных проектов, системных обзоров, метаанализов, а также многолетний практический опыт отечественных специалистов, можно с уверенностью говорить о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности пентоксифиллина (Трентала®) при хронических сосудистых поражениях головного мозга, ишемических периферических вестибулопатиях, а также в составе комплексной терапии радикулопатий, компрессионно-ишемических невропатий и полиневропатий. ✨

¹ Максимальная суточная доза 1200 мг – согласно инструкции по применению препарата на территории РФ.

неврология

К. м. н. А.В. Сергеев

Доказательные основы эффективного применения пентоксифиллина (Трентала®) в неврологической практике

1. Бойко А.Н., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Коррекция реологических свойств крови – патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью // Врач. 2005. № 6. С. 45–49.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция // Под ред. Н.Н.Яхно. М. 2002. С.85.
3. Евтушенко С.К., Грищенко А.Б., Евтушенко И.С. Иммуностимулирующее и противовоспалительное действие Трентала (научный обзор) // Международный неврологический журнал. 2007. 6 (16)
4. Захаров В.В. Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2010. Том 18. № 9.
5. Кошкин В.М., Богданец Л.И., Наставшева О.Д., Алексеева Е.А. Место Трентала (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений // РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 354–456.
6. Delanian S., Lefaix J.L., Maisonobe T., Salachas F., Pradat P.F. Significant clinical improvement in radiation-induced lumbosacral polyradiculopathy by a treatment combining pentoxifylline, tocopherol, and clodronate (Pentoclo) // J Neurol Sci. 2008. Vol. 275. № 1-2. P. 164-6. Epub. 2008. Sep 19.
7. Echarri R.M., Rivera T., Mate M.A., Cobeta I. Sudden deafness: efficacy of a therapeutic protocol // Acta Otorrinolaringol Esp. 2000. Aug-Sep; 51(6):490-4.
8. Frampton J.E., Brogden R.N. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. Drugs Aging. 1995. Dec; 7(6):480-503.
9. Herskovits E., Famulari A., Tamaroff L., Gonzalez A.M., Viquez A., Dominguez R., Fraiman H., Vila J., Benjamin V., Matera V. Comparative study of pentoxifylline vs antiaggregants in patients with transient ischaemic attacks // Acta Neurol Scand Suppl. 1989;127:31-5.
10. Incandela L., Cesarone M.R., Belcaro G., De Sanctis M.T., Nicolaidis A.N., Griffin M., Geroulakos G., Ramaswami G. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial // Angiology. 2002. Jan-Feb; 53 Suppl 1:19-22.
11. Kalmansohn R.B., Kalmansohn R.W., Markham C.H., Schiff D.L. Treatment of diabetic neuropathy with pentoxifylline: case report // Angiology. 1988 Apr; 39(4):371-4.
12. McCollum P.T., Kent P., O'Driscoll K., Carey D., Stanley S.T., Weil von der Ahe C.A., Moore D.J., Shanik D.G. Intravenous pentoxifylline in the treatment of rest pain: a preliminary report // Ann Vasc Surg. 1989. Jul; 3(3):220-3.
13. Meininger V., Asselain B., Guillet P., Leigh P.N., Ludolph A., Lacomblez L., Robberecht W.; Pentoxifylline European Group. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial // Neurology. 2006. Jan 10; 66(1):88-92.
14. Mulleman D., Mammou S., Griffoul I., Watier H., Goupille P. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II. Evidence supporting treatment with TNF-alpha antagonists // Joint Bone Spine. 2006. May; 73(3):270-7. Epub 2005. Jun 22.
15. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs // J Neurol Sci. 2004. Nov. 15; 226(1-2):67-70.
16. Sha M.C., Callahan C.M. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review // Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003. Jan-Mar; 17(1):46-54.
17. Wei T., Sabsovich I., Guo T.Z., Shi X., Zhao R., Li W., Geis C., Sommer C., Kingery W.S., Clark D.J. Pentoxifylline attenuates nociceptive sensitization and cytokine expression in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome // Eur J Pain. 2009. Mar; 13(3):253-62. Epub. 2008. Jun 12.