

УДК 616.831-008.6-08

ДУБЕНКО О.Е.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## СОСУДИСТЫЕ И ДРУГИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

**Резюме.** В статье приведен анализ современных исследований, посвященных фармакологическим и клиническим эффектам пентоксифиллина. Освещены исследования по применению пентоксифиллина при перемежающейся хромоте, ишемической болезни сердца, разных формах цереброваскулярной патологии, а также в онкологии. Показан потенциал пентоксифиллина как препарата, влияющего на мозговой кровоток, восстановление неврологических функций, а также обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

**Ключевые слова:** пентоксифиллин, Вазонит, атеросклероз, цереброваскулярная патология.

Пентоксифиллин (ПТФ) является одним из ведущих препаратов в терапии различных сосудистых расстройств, развивающихся при многих болезнях. Препарат был синтезирован в Германии и с 1970-х годов по настоящее время используется в клинической практике в разных отраслях медицины, спектр его применения постоянно расширяется. ПТФ — производное метилксантина, он улучшает реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной активности эритроцитов, улучшения их пластических свойств, повышения деформируемости, что способствует снижению вязкости крови, улучшению оксигенации тканей, также он снижает уровень фибриногена и стимулирует фибринолиз. ПТФ оказывает слабовыраженное миотропное сосудорасширяющее действие, незначительно снижает общее периферическое сопротивление и обладает положительным инотропным эффектом. Вследствие применения данного лекарственного средства улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом. ПТФ расслабляет гладкомышечные клетки, в том числе сосудистой стенки, за счет увеличения содержания внутриклеточного цАМФ. Благодаря этому свойству его и относят к группе вазодилататоров [1, 2]. В последние годы установлены также антиоксидантные, метаболические и эндотелийпротективные свойства ПТФ [3].

### Клиническое применение

На сегодняшний день наибольшая доказательная база по применению ПТФ и его положительному влиянию на течение и исходы заболеваний накоплена при лечении

атеросклероза периферических артерий и цереброваскулярной патологии. При перемежающейся хромоте ПТФ является наиболее хорошо изученным лекарственным средством [4]. О терапевтической эффективности препарата при нарушениях периферического кровообращения свидетельствует увеличение расстояния, которое может пройти больной, уменьшение интенсивности боли в покое, парестезий, снижение спазмов, заживление трофических язв, уменьшение отечности, цианоза, улучшение локального кровотока [5–8].

В исследованиях, проведенных в последние десятилетия, были выявлены новые свойства препарата, значительно расширяющие возможности его клинического применения в неврологии. Так, было установлено, что ПТФ в терапевтических дозировках способен ингибировать активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также угнетать синтез провоспалительных цитокинов. Понимание механизмов действия ПТФ вышло на новый виток после выявления у него способности снижать уровень провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ),

Адрес для переписки с автором:  
Дубенко Ольга Евгеньевна  
61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58  
Харьковская медицинская академия последипломного образования  
E-mail: olgadubenko@mail.ru

© Дубенко О.Е., 2016  
© «Международный неврологический журнал», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

который является основным медиатором воспалительных реакций, и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9–11]. Есть все основания предполагать, что с этими свойствами может быть связано защитное действие препарата по отношению к различным тканям, в том числе головного мозга и сосудов.

Указанные сведения представляют большой интерес в свете современных представлений о взаимосвязи между стенозирующим атеросклерозом, воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Широко распространено мнение, что воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза, его прогрессировании и развитии осложнений. Дисфункция эндотелия — первый шаг к появлению атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [12, 13]. В ряде исследований показано, что провоспалительные цитокины могут играть центральную роль в патогенезе атеросклероза. Повышение в плазме уровня ИЛ-6 как маркера хронического воспаления ассоциируется с прогрессированием атеросклероза у больных с сосудистыми факторами риска и может быть потенциальной терапевтической мишенью [14, 15].

Накоплено немало данных об успешном применении ПТФ при атеросклерозе не только сосудов нижних конечностей, но и другой локализации, в том числе коронарном. Так, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором 64 пациента получали ежедневно в течение 6 мес. по 400 мг ПТФ, было получено уменьшение выраженности системного воспалительного ответа, обусловленное способностью препарата снижать концентрацию в плазме крови провоспалительных медиаторов ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка и одновременно повышать выработку противовоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина-10 [16]. В другом исследовании у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной диффузным и постинфарктным атеросклерозом и метаболическим синдромом, под влиянием терапии ПТФ 400 мг в день и/или эналаприлом 20 мг происходило достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [17].

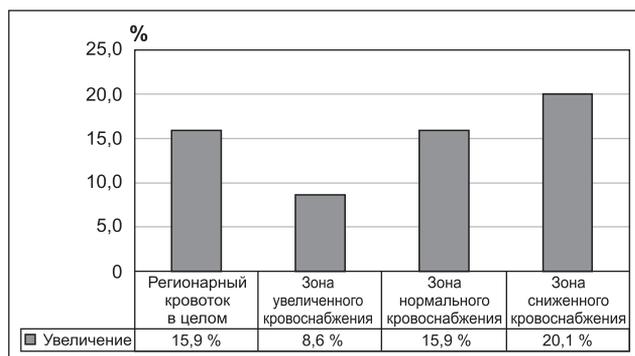
В ходе нескольких последних исследований установлено благоприятное влияние ПТФ на показатели сердечной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (144 участника) сравнивали результаты использования ПТФ и плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии (идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, 3 исследования; ишемическая кардиомиопатия, 1 исследование). Благоприятное воздействие ПТФ на показатели сердечной функции при сердечной недостаточности были отмечены при всех классах тяжести и вне зависимости от этиологии. Все четыре исследования показали тенденцию к снижению уровня смертности, но этот эффект не был статистически установлен. Таким образом, ПТФ может благоприятно

воздействовать при различных функциональных классах сердечной недостаточности по NYHA, улучшать фракцию выброса и снижать показатель смертности, но проведенные исследования являются недостаточными для того, чтобы сделать окончательные выводы. Необходимо проведение больших плацебо-контролируемых исследований с участием разнообразных групп пациентов относительно применения ПТФ при сердечной недостаточности [18].

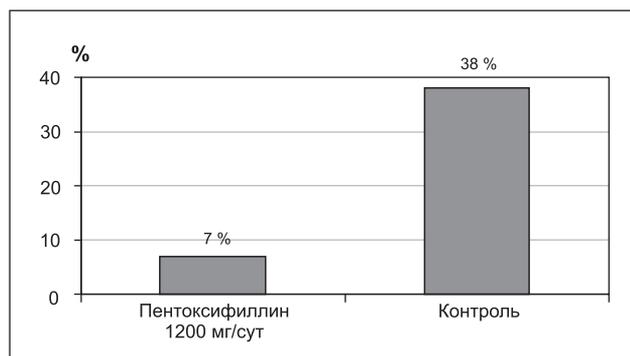
В небольшом, но двойном слепом рандомизированном пилотном клиническом исследовании больные с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом были рандомизированы в группы ПТФ 400 мг 3 раза в день или плацебо в течение двух месяцев. Через два месяца отмечено достоверное уменьшение количества сосудистых клеток молекул адгезии (VCAM-1), межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) и ИЛ-18 [19]. Недавние экспериментальные и клинические исследования подтвердили способность ПТФ оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, подавлять факторы пролиферации в сосудистой стенке при каротидном атеросклерозе [20, 21].

Роль аутоиммунных и воспалительных реакций является несомненной при таком распространенном демиелинизирующем заболевании, как рассеянный склероз. Инициаторами главного патологического процесса — поражения миелина — являются иммунокомпетентные Т1-лимфоциты, секретирующие провоспалительные цитокины — ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ , которые участвуют в механизмах активации патологического процесса. Поэтому ПТФ в настоящее время рассматривают как одно из средств комплексного лечения рассеянного склероза [22]. Кроме этого, результаты нескольких исследований последних лет подтвердили наличие сосудистых нарушений у больных рассеянным склерозом [23]. Описано несколько типов сосудистых нарушений при рассеянном атеросклерозе, в первую очередь это эндотелиальная дисфункция, вызванная сочетанием воспалительной реакции и оксидативного стресса [24, 25], а также глобальная церебральная гипоперфузия, которая может быть связана как с уменьшением притока крови на фоне периваскулярного воспалительного поражения, так и с повышением уровня эндотелина-1 [26, 27]. Применение ПТФ у больных с резистентными формами рассеянного склероза, не принимавших глюкокортикоиды, показало снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), уменьшение длительности обострений, симптомов головокружения, атаксии и улучшение кровотока по мозговым артериям по данным ультразвуковой доплерографии [28].

Однако спектр применения ПТФ не ограничивается неврологическими и сосудистыми расстройствами. Он широко исследуется в онкологии. В ряде работ показана возможность использования ПТФ в комбинации с витамином Е для лечения фиброзного повреждения



**Рисунок 1. Динамика регионарного кровотока под влиянием терапии пентоксифиллином**



**Рисунок 2. Влияние пентоксифиллина в дозе 1200 мг на частоту транзиторных ишемических эпизодов**

мягких тканей после радиационного облучения при раке различной локализации (легких, молочной железы). У пациентов, получавших ПТФ по 400 мг 3 раза в сутки и витамин Е 100 мг, улучшалась мышечная сила, уменьшались боли и отеки конечностей. Эти эффекты связывают с блокированием ПТФ молекулярных сигнальных путей, ответственных за развитие фиброза, уменьшением циркулирующего фактора роста фибробластов 2 [29, 30]. Новые механизмы действия ПТФ на раковые клетки связывают с его способностью индуцировать сенситизацию клеток, резистентных к винкристину, за счет снижения Р-гликопротеина, стимуляции апоптоза и редукции высвобождения матриксных металлопротеиназ из раковых клеток [31].

## Пентоксифиллин при цереброваскулярной патологии

ПТФ, улучшающий реологические свойства крови и церебральную микроциркуляцию, занимает одно из ведущих мест среди средств, направленных на улучшение кровотока по сосудам в области ишемического поражения мозга при лечении как острых, так и хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения [32]. Для клинической практики особенно большое значение имеют данные о том, что пероральное и внутривенное использование пентоксифиллина достоверно улучшает регионарное и общее церебральное кровообращение у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Среднее увеличение кровотока достигает в соответствующих случаях 20 % от исходного уровня (колебания от 7 до 22 %), причем эффект максимален в наиболее плохо кровоснабжаемых областях. Феномен обкрадывания и в этом случае при использовании ПТФ не обнаруживается. Более того, в одном из исследований церебральной ишемии комбинация перорального и парентерального введения пентоксифиллина привела к перераспределению крови из здоровых областей в зону инфаркта [33]. В исследовании регионарного кровотока ПТФ в дозе 1200 мг в день внутрь в течение 4 недель увеличивал его у пациентов с деменцией на 15,9 % против 1,7 % в контрольной груп-

пе. Особенно выраженные положительные изменения имели место в регионах сниженного кровоснабжения — на 20,1 %, в зонах нормального кровоснабжения — на 15,9, а в зонах увеличенного кровоснабжения — на 8,6 % (рис. 1) [34].

В одном из проспективных исследований наблюдались пациенты с локальным транзиторным неврологическим дефицитом вследствие ЦВЗ. В группе лечения пентоксифиллин использовался в дозе 1200 мг в день, а в контрольной группе проводилась только антигипертензивная или антидиабетическая терапия. После 38 месяцев лечения ишемические эпизоды в основной и контрольной группе возникали в 7 и 38 % случаев соответственно (рис. 2) [35].

В исследовании Е. Herskovits изучена сравнительная эффективность ПТФ (1200 мг/сут) и аспирина у больных с транзиторными ишемическими атаками. Частота повторных эпизодов в группах больных, принимавших ПТФ в монотерапии и в комбинации с аспирином, была ниже, чем в группах больных, принимавших только аспирин или аспирин с дипиридамолом [36].

Улучшение познавательных функций и памяти под влиянием ПТФ было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований [37, 38]. Клинические исследования также демонстрировали улучшение мнестических функций и нейропсихологических показателей у больных с интеллектуальными нарушениями (мультиинфарктная деменция) при приеме ПТФ 1200 мг в сутки 12 недель [39]. М. Sha и соавт. провели метаанализ 20 рандомизированных, контролируемых, двойных слепых исследований среди больных с сосудистыми когнитивными расстройствами. Проведенные исследования позволили установить положительный эффект препарата, причем выраженность и достоверность отличий возрастали при использовании более жестких критериев диагностики сосудистой деменции [40]. При остром ишемическом инсульте ПТФ достаточно широко применялся в 1980–1990-е годы. Анализ результатов четырех наиболее крупных исследований, включавших 763 больных, был опубликован в Кокрановском обзоре [41]. Была

выявлена тенденция к уменьшению смертности, особенно ранней, после ишемического инсульта, однако было сделано заключение, что недостаточно данных об эффективности ПТФ. Поэтому в последних рекомендациях АНА/ASA по ведению больных с острым инсультом сделан вывод о том, что в настоящее время недостаточно данных об эффективности производных метилксантина, в частности ПТФ [42]. Однако в этих исследованиях не были приведены данные о неврологических исходах, качестве жизни пациентов, перенесших инсульт. Одним из предикторов исходов ишемического инсульта является эффективность коллатерального кровотока. Коллатеральный кровоток может влиять на формирование размеров очага инфаркта мозга, ограничивать увеличение зоны инфаркта, так как перфузия через альтернативные обходные пути может компенсировать недостаток кровоснабжения и предотвратить потенциальное повреждение головного мозга [43, 44]. Установлено также, что на риск развития повторных инсультов при атеросклерозе интракраниальных артерий влияет степень коллатерального кровообращения. В исследовании Lau et al. показано, что хорошо развитые коллатерали защищали от развития инсульта [45, 46]. Терапевтическую пользу могут принести вмешательства, направленные на стабилизацию кровотока через коллатеральные сосуды, однако крупных рандомизированных контролируемых исследований средств, направленных на поддержание коллатерального кровотока, не проводилось. Такими потенциальными средствами могут быть ПТФ и повышение системного артериального давления [47].

Развитие сосудистой деменции тесно связано с лакунарными инфарктами головного мозга, которые являются ее морфологической основой. Они могут иметь клинические проявления в виде острого лакунарного инсульта, но могут быть и клинически «немыми», однако всегда свидетельствуют о сосудистом повреждении мозга в результате поражения мелких глубоких перфорирующих артерий. Важность их выявления и лечения связана с тем, что немые лакунарные инфаркты ассоциированы с высоким риском развития в будущем инсульта или деменции [48]. В последние десятилетия сформировалась гипотеза о ведущей роли эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению гематоэнцефалического барьера, в развитии лакунарных инфарктов. Первым этапом формирования лакунарных инфарктов и поражения белого вещества является повреждение эндотелия артериол, сопровождающееся экстравазацией компонентов крови в сосудистую стенку, вследствие чего развивается ее поражение, периваскулярное повреждение нейронов и глиальных клеток [49]. Свидетельством эндотелиальной дисфункции у больных с лакунарным инсультом является повышение плазменных маркеров эндотелиальной активации (молекул адгезии, тромбомодулина) [50]. С наличием «немых» лакунарных инфарктов, независимо от тради-

ционных факторов риска, ассоциировано повышение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и ИЛ-6, которые оказывают прямое влияние на функцию эндотелия [51]. Таким образом, эндотелийпротективные и иммуномодулирующие свойства ПТФ делают его применение патогенетически обоснованным при лакунарных инфарктах. Наш собственный опыт применения ПТФ у больных в ранний восстановительный период лакунарного инсульта свидетельствует о том, что препарат положительно влияет на неврологический дефицит, способствует общему функциональному восстановлению пациентов и улучшению их познавательной деятельности. В нашем исследовании 26 пациентов, перенесших лакунарный инсульт, на фоне базисной терапии (антигипертензивные и антитромбоцитарные препараты) получали Вазонит (таблетки с контролируемым выделением ПТФ) 600 мг в сутки (по 300 мг каждые 12 часов) в течение 5 недель. Группой сравнения служили 25 пациентов, получавших аналогичную терапию без включения препарата Вазонит [52]. В группе, получавшей Вазонит, большее количество больных достигли полной независимости по индексу Бартел, улучшение когнитивных и высших интегративных функций мозга заключалось в большем приросте баллов в тесте рисования часов и батарее тестов на лобную дисфункцию.

Согласно данным обзора исследований, ПТФ обладает несомненным терапевтическим эффектом при цереброваскулярных расстройствах, таких как транзиторные ишемические атаки, последствия церебрального тромбоза и сосудистой деменции, хронической цереброваскулярной недостаточности.

Терапевтические возможности ПТФ многогранны, он продолжает использоваться и исследоваться в различных отраслях медицины. Оптимальной терапевтической дозой на современном этапе считается 1200 мг в сутки. Оптимальной лекарственной формой ПТФ является препарат Вазонит («Валеант Фармасьютикалз»). Специальная форма пролонгированного высвобождения из таблетки обеспечивает стабильную концентрацию действующего вещества на терапевтическом уровне в течение 12 часов при приеме 2 раза в сутки. Препарат также имеет хорошую переносимость, клинически эффективен и безопасен в применении.

## Список литературы

1. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // *Drugs*. — 1987. — Vol. 34. — P. 50-97.
2. Bacher A., Eggenberger E., Koppensteiner R. et al. Pentoxifylline attenuates the increase in whole blood viscosity after transfusion // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2006. — Vol. 49. — P. 41-46.
3. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // *Український неврологічний журнал*. — 2007. — № 2. — С. 62-67.
4. Кошкин В.М., Богданец Л.И., Наставшева О.Д., Алексеева Е.А. Место трентала (пентоксифиллина) в програм-

ме лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений // *Международный неврологический журнал*. — 2011. — № 3 (41). — С. 101-104.

5. DeSanctis M.T. Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month randomized trial // *Angiology*. — 2002. — № 53, Suppl. 15. — P. 13-17.

6. Cesarone M.R. et al. treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline: a 40-weeks, controlled, randomized trial // *Angiology*. — 2002. — № 53, Suppl. 1. — P. S7-12.

7. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) // *Circulation*. — March 21, 2006. — P. 513.

8. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к диагностике и лечению облитерирующего атеросклероза нижних конечностей // *PMЖ*. — 2014. — № 30. — С. 2130-2135.

9. Schandene L., Vandenbussche P., Crusiaux et al. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 by monocytes and T-cells // *Immunology*. — 1992. — Vol. 76. — P. 30-34.

10. Marques L.J., Zheng L., Poulakis N., Guzman J., Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 1999 February. — Vol. 159, № 2. — 508-511.

11. Hohenberger P., Latz E., Kettelhack C. et al. Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan // *Annals of Surgical Oncology*. — 2003. — 10. — 562-568.

12. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.

13. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352 (16). — P. 1685-1695.

14. Okazaki S., Furukado S., Abe Y. et al. Association of inflammatory markers and carotid intima-media thickness with the risk of cardiovascular events in high-risk patients // *Cerebrovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 30. — P. 180-187.

15. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K. et al. Association of Interleukin-6 with the progression carotid atherosclerosis (a 9-year follow-up study) // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45 (10). — P. 2924-2929.

16. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease — a randomized placebo-controlled study // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196 (1). — P. 434-442.

17. Шушляпин О.И., Тучинская М.А., Кононенко Л.Г., Сапричева Л.В. Ключевая роль пентоксифиллина и эналаприла в регуляции воспалительных цитокинов при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца, с метаболическим синдромом // *Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация*. — 2010. — № 22 (93), вып 12. — С. 117-121.

18. Batchelder K., Mayosi B.M. Pentoxifylline for heart failure: a systematic review // *S. Afr. Med. J.* — March 2005. — Vol. 95 (Suppl. 3). — P. 171-175.

19. Mohammadpour A.H., Falsoleiman H., Shamsara J., Allah-Abadi G., Rasooli R., Ramezani M. Pentoxifylline decrease serum

level of adhesion molecules in atherosclerosis patients // *Iran Biomed. J.* — 2014. — Vol. 18 (1). — P. 23-27.

20. Широков Е.А. Второе пришествие пентоксифиллина в превентивную кардионеврологию // *PMЖ*. — 2013. — № 5. — С. 1-3.

21. Kavata A., Aykut K., Sisli E. et al. Pentoxifylline inhibit intimal hyperplasia and vascular smooth muscle cell proliferation in a rabbit carotid artery anastomosis model // *Afr. J. Pharm. and Pharmacol.* — 2013. — № 5. — P. 1-3.

22. Евтушенко С.К., Грищенко А.Б., Евтушенко И.С. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие трентала (научный обзор) // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 6 (16). — С. 13-18.

23. D'haeseller M., Cambon M., Vanopdenbosch L., DeKeyse J. Vascular aspects of multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 657-666.

24. Aksungar F.B., Topkaya A.E., Yildiz Z., Sahin S., Turk U. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis // *J. Clin. Neurosci.* — 2008. — Vol. 15. — P. 393-397.

25. Sheremata W.A., Horstman L.L., Alexander J.S., Minagar A. Evidens of platelet activation in multiple sclerosis // *J. Neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — P. 27.

26. Wuerfel J., Paul F., Zipp F. Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 259. — P. 16-20.

27. DeKeyser J., Steen C., Mostert J.P., Koch M.W. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1645-1651.

28. Грищенко А.Б., Евтушенко С.К. Трентал как ангиопротектор и иммуномодулятор в реабилитации больных рассеянным склерозом // *Український вісник психоневрології*. — 2007. — Т. 15, 1 (50). — С. 38-40.

29. Okunieff P., Augustine E., Hicks J.L. et al. Pentoxifylline in treatment of radiation-induced fibrosis // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22 (11). — P. 2207-2213.

30. Magnusson M., Huglund P., Johansson K. et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial (Ptx-5) // *Eur. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 45 (14). — P. 2488-2495.

31. Barancik M., Bohacova V., Gibalova L. et al. Potentiation of anticancer-drugs: effect pentoxifylline on neoplastic cell // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13 (1). — P. 369-382.

32. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2 (12). — С. 107-110.

33. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения // *Журн. невро. и психиатр. им. Корсакова*. — 1997. — № 9. — С. 62-67.

34. Hartmann A., Alberti E., Lange D. Effect of pentoxifylline on regional CBF and CBV in dementia. // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 1979. — Vol. 60 (Suppl. 72). — P. 624-625.

35. Ott E., Fazekas F., Valetitsch H. et al. The rationale of rheological pharmacological therapy // *Clinical Hemorheology*. — 1986. — Vol. 6. — P. 35-40.

36. Herskovits E., Famulari A., Tamaroff L. et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized

trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants // *Eur. Neurol.* — 1985. — № 24 (1). — P. 73-81.

37. Cunha G., Bezerra P., Saldanha M. et al. Pentoxifylline improves learning and memory in glutamate-lesioned rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2000. — Vol. 66 (4). — P. 687-694.

38. Eun B., Liu X., Barks J. Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats // *Pediatr. Res.* — 2000. — Vol. 47 (1). — P. 73-78.

39. The European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia (EPMID) Study Group: European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia Study // *Eur. Neuro.* — 1996. — Vol. 36. — P. 315-321.

40. Sha M., Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2003. — Vol. 17. — P. 46-54.

41. Bath P. M.W., Bath-Hextall F.J. The Cochrane Data base of systematic reviews. Pentoxifylline, propentofylline and penfillyne for acute ischaemic stroke // *Review.* — 2005. — Vol. 1. — S. 1-18.

42. Lauch E.S., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the Early Management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44. — P. 870-947.

43. Maas M.B., Lev M.H., Ay H. et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 3001-3005.

44. Lima F.O., Furie K.L., Silva G.S. et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel

intracranial occlusion // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 2316-2322.

45. Liebeskind D.S., Costonis G.A., Saver J.L. et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis // *Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 69. — P. 963-974.

46. Lau A.Y., Wong E.H., Mok V.C., Leung T.W., Wong K.S. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis // *Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 33. — P. 517-524.

47. Shuaib A., Butcher K., Mohammad A.A. et al. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a potential therapeutic target // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10 (11). — P. 909-921.

48. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 611-619.

49. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S. et al. Is breakdown of blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoariosis, and dementia? // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 806-812.

50. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoariosis // *Brain.* — 2003. — Vol. 126. — P. 424-432.

51. Yoshida M., Tomitory H., Machi Y. et al. Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 203. — P. 557-562.

52. Дубенко О.Е., Кульгейко В.В., Сараєва О.В. и др. Вазоніт в терапії лакунарного інсульту // *Український неврологічний журнал.* — 2008. — № 3. — С. 75-80.

Получено 12.09.15 ■

Дубенко О.Е.

Харківська медична академія післядипломної освіти

## СУДИННІ ТА ІНШІ КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ ПЕНТОКСИФІЛІНУ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)

**Резюме.** У статті наведений аналіз сучасних досліджень, присвячених фармакологічним і клінічним ефектам пентоксифіліну. Висвітлені дослідження по застосуванню пентоксифіліну при переміжній кульгавості, ішемічній хворобі серця, різних формах цереброваскулярної патології та в онкології. Показаний потенціал пентоксифіліну як засобу, що впливає на мозковий кровотік, відновлення неврологічних функцій, а також має протизапальну та імуномодулюючу дію.

**Ключові слова:** пентоксифілін, вазоніт, атеросклероз, цереброваскулярна патологія.

Dubenko O.Ye.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,  
Kharkiv, Ukraine

## VASCULAR AND OTHER CLINICAL EFFECTS OF PENTOXIFYLLINE (SCIENTIFIC REVIEW)

**Summary.** The article provides an analysis of modern studies on the pharmacological and clinical effects of pentoxifylline. The researches on the use of pentoxifylline in intermittent claudication, ischemic heart disease, various forms of cerebrovascular pathology, as well as in oncology, are covered. It shows the potential of pentoxifylline as the drug influencing the brain blood flow, recovery of neurological functions, as well as having anti-inflammatory and immunomodulatory properties.

**Key words:** pentoxifylline, Vasonit, atherosclerosis, cerebrovascular pathology.