

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Трещинский А.И., Трещинская М.А.
НМАПО им П.Л.Шупика

Одно из первых мест в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всем мире, и особенно на Украине занимает цереброваскулярная патология. Именно поэтому лечению нарушений мозгового кровообращения уделяется много внимания и ведется поиск новых терапевтических подходов, которые могли бы изменить существующую ситуацию. Одними из основных звеньев патофизиологии цереброваскулярной патологии является эндотелиальная дисфункция и изменение реологических свойств крови, которые лежат в основе усиления коагуляционной активности крови. Гемостатическая и гемореологическая составляющие, как результат эндотелиальной дисфункции присутствуют в той или иной мере при всех патогенетических подтипах нарушений мозгового кровообращения [8].

Среди средств, достоверно улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, наиболее изученным и эффективным препаратом является пентоксифиллин.

Пентоксифиллин является производным метилксантина и по химической структуре близок к теобромину, эуфиллину и теофилину [4, 6].

Впервые пентоксифиллин был использован в Германии в 1972 году для лечения пациентов с перемежающей хромотой [2]. Изначально предполагалось, что механизм действия пентоксифиллина заключается только в вазодилатации периферических сосудов. Сейчас известно, что за счет угнетения фосфодиэстеразы и увеличения содержания внутриклеточного циклического аденоzinмонофосфата (цАМФ) в гладкомышечных клетках происходит расслабление сосудистой стенки. Известно, что увеличение количества внутриклеточного цАМФ вызывает уменьшение концентрации кальция в клетке, без которого невозможно сокращение. Увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ в тромбоцитах приводит к угнетению их активности и вызывает антиагрегантный эффект. Уменьшение концентрации кальция цАМФ-опосредованым путем в эндотелиоцитах, обуславливает антикоагулянтный эффект, поскольку кальций является обязательным участником всех фаз гемостаза. Ввиду того, что пентоксифиллин оказывает влияние не только на мышечные клетки сосуда, но и на другие клетки сосудистой стенки и крови, можно предположить о потенциальной возможности других эффектов препарата [35].

Под влиянием пентоксифиллина достоверно увеличивается деформируемость, эритроцитов, уменьшается их агрегационная активность и улучшается текучесть крови [16]. Повышение количества АТФ и энергетического потенциала в эритроцитах одновременно с улучшением эластичности их мембран приводит к повышению текучести крови, что особенно важно в микроциркуляторном русле, поскольку диаметр эритроцита превосходит калибр капилляра [6, 11]. Влияя на взаимодействие между гранулоцитами, тромбоцитами, эритроцитами и эндотелием, пентоксифиллин также улучшает реологические свойства крови в системе микроциркуляции и увеличивает способность отдавать кислород тканям в зоне ишемии [4]. Кроме того, под действием пентоксифиллина наблюдается не только расширение,

но и увеличение количества функционирующих капилляров, ускорение капиллярного кровотока, уменьшение количества участков накопления форменных элементов крови, увеличивается транскапиллярный обмен и микролимфоток [5]. Есть наблюдения, что вязкость крови под влияние препарата уменьшается тем больше, чем значительнее она была увеличена изначально [1]. Эти доказанные свойства пентоксифиллина обуславливают потенциальную способность препарата влиять на реологические характеристики крови [9].

Пентоксифиллин оказывает регулирующее влияние на свертываемость крови за счет ряда эффектов: угнетение вазоконстрикции в микроциркуляторном русле, способствование уменьшению уровня фибриногена и тромбина плазмы, стимуляция фибринолиза, повышение концентрации активатора тканевого плазминогена [6, 9].

Кроме того, пентоксифиллин увеличивает уровень тромбомодулина в ишемизированных тканях и уменьшает коагуляционный эффект гипоксии. Так тромбомодулин, синтезируемый эндотелиоцитами, выполняющий функцию рецептора тромбина, определяет скорость и направление процесса гемостаза [3]. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: вместе с противосвертывающими протеинами С и S образуется антиагрегантный и антитромботический комплекс, который расщепляя V и VIII факторы свертывания, препятствует коагуляции и тормозит фибриногенез.

В низких дозах пентоксифиллин действует так же на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождению простациклина и уменьшению продукции тромбоксана A₂, простагландинов C₁ и H₂, увеличению отрицательного заряда мембран [1]. Простациклин, действуя на мембранные гладких мышц, эндотелиоцитов и тромбоцитов, включает месенджер II типа - аденилатциклазу, увеличивающую в клетке содержание цАМФ, который снижает в клетках уровень Ca²⁺. Таким образом, простациклин действует как вазодилататор, антиагрегант и противосвертывающий фактор, причем механизм действия такой же, как и оксида азота. Простациклин нормализует липидный обмен, предупреждая развитие атеросклероза, тормозит процесс роста [17].

С другой стороны тромбоксан A₂ (TxA₂) способствует быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивает доступность их рецепторов для фибриногена, активирует коагуляцию, сужает кровеносные сосуды, вызывает спазм бронхов. ТхА₂ вырабатывается гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Таким образом, регуляция выделения таких мощных биологически активных веществ лежит в основе антитромботического и антикоагулянтного действия препарата [8].

Кроме того, стимуляция выделения простациклина, «протезирование» его эффектов, запуская цАМФ-обусловленные механизмы в клетках крови и стенке сосуда, пентоксифиллин обладает потенциальным эндотелий-протективным действием, поскольку суть проблемы дисфункции эндотелия состоит именно в недостаточном выделении вазодилататорных, антикоагулянтных и антиагрегантных агентов (оксид азота, простациклин и др.).

В одном из плацебо-контролируемых исследований было установлено, что на фоне приема пентоксифиллина в течение 4 мес в дозе 1200 мг достоверно снижалась выраженность микроальбуминурии и протеинурии у пациентов с сахарным диабетом, что свидетельствует об эндотелийпротективных свойствах препарата [19].

Не менее важным признается воздействие пентоксифиллина на лейкоциты, особенно гранулоциты, и опосредованный этим иммуномодулирующий эффект препарата. Показано, что пентоксифиллин увеличивает деформируемость нейтрофилов и уменьшает их активность что, свою очередь, обуславливает уменьшение образования свободных радикалов, их адгезии и агрегации, освобождение элластазы, уменьшение уровней воспалительных цитокинов в крови, а также увеличивает деформируемость моноцитов [4].

В экспериментальных исследованиях продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты пентоксифиллина, обусловленные угнетением продукции фактора α некроза опухоли (ФНО-α), а также ряда других цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6 [18]. Устранив действие ФНО-α, пентоксифиллин оказывает дополнительное эндотелийпротективное действие. Исследования показали, что пентоксифиллин вызывает снижение адгезии полиморфноядерных нейтрофилов к эндотелию, увеличивает их хемотаксис, редуцирует накопление рибонуклеиновой кислоты и уменьшает продукцию интерлейкина-1 моноцитами и макрофагами в условиях воспаления. Он также защищает клетки от повреждающего действия нейтрофилов путем устранения влияния фактора активации тромбоцитов на гранулоциты [38].

Есть данные, что кроме основной функции лейкоцитов – антимикробной, при воспалительных процессах, большое значение имеет их влияние на кровоток. Обнаружена связь между состоянием лейкоцитов, уровнем вязкости цельной крови и микроциркуляторной перфузии. Регионарная ишемия приводит к активизации, изменению функции и перераспределению полиморфноядерных нейтрофилов, повышая их адгезию к эндотелиальным клеткам, что влечет за собой образование агрегатов и нарушение микроциркуляции. Следствием этого является увеличение сопротивления кровотоку. Кроме того, закупорка агрегатами микроциркуляторного русла обуславливает развитие соответствующих обменных сдвигов с образованием свободных радикалов. Эти и другие промежуточные метаболиты, в том числе провоспалительные медиаторы (например, ФНО-α) могут приводить к повреждению тканей.

Пентоксифиллин также блокирует действие воспалительных цитокинов, которые регулируют функцию клеток сосудистой стенки. Эффекты данного препарата на эритроциты и нейтрофилы частично связаны с ингибированием фосфодиэстеразы и последовательным увеличением внутриклеточной цАМФ, которая играет роль в контроле активации и пролиферации моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Вызываемое пентоксифиллином увеличение уровня цАМФ происходит параллельно со снижением агрегации тромбоцитов, уменьшением образования гранулоцитами кислородных радикалов и моноцитами ФНО-α [10, 20, 27, 36].

Кроме действия пентоксифиллина на аденилатную систему (обмен АТФ, цАМФ, аденоzinовые рецепторы) препарат оказывается регулирующее влияние на уровень ионов калия, натрия, магния, кальция и воды в нервных клетках [28,33]. При отеке мозга препарат уменьшает количество воды и ионов натрия, сохраняя

ионы калия в нейронах, улучшает энергетический потенциал нервных клеток (нормализация биоэлектрической активности головного мозга) [6]. Важной особенностью пентоксифиллина является способность увеличивать количество кислорода в артериальной крови (увеличивается разница в содержании кислорода между артериальной и венозной кровью) [6].

Повышение уровня циклических нуклиотидов под действием пентоксифиллина приводит к нормализации чувствительности тканей к действию биологически активных веществ и восстановлению обмена веществ и функциональной активности сосудов [7].

Фармакокинетика пентоксифиллина

У человека пентоксифиллин интенсивно метаболизируется в эритроцитах и печени, выделяется через почки. Биодоступность препарата составляет 100%, что свидетельствует о его высокой биологической активности [6].

Среди наиболее известных метаболитов пентоксифиллина должен быть назван метаболит 1 - (M-1) - гидроксипентоксифиллин. Он образуется за счет расщепления основного вещества. Метаболиты IV (M-IV) и V (M-V) - это карбоксипентоксифиллины, синтезируемые за счет окисления, M-1 имеет такую же фармакологическую активность, как и исходное лекарство.

Более 90% принятой дозы пентоксифиллина выделяется через почки. Тем не менее, исходное лекарство и M-1 не обнаруживаются в моче в достоверных количествах. Была выявлена достаточная экскреция M-V и небольшое количество M-IV [4].

Установлен синергизм взаимодействия между пентоксифиллином и ионами кальция, что усиливает проявления его фармакологической активности [6].

Исследования влияния курения на фармакокинетику пентоксифиллина показали, что оно приводит к снижению концентрации пентоксифиллина в плазме на 20% после многократного приема пентоксифиллина (400 мг каждые 8 ч) и повышению его клиренса по сравнению с некурящими (0,22 против 0,15 л/мин/кг). Концентрация M-1 в плазме по сравнению с исходным веществом снижается еще в большей степени (в среднем на 50%), в то время как концентрация метаболитов IV и V не изменяется [29].

Экспериментальные исследования на животных показали, что улучшение кровотока под действием пентоксифиллина происходит в 2 этапа:

1. уменьшение гипоперфузии за счет расширения сосудов в первые 15–20 мин;
2. улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции на более позднем этапе (до 3 часов).

Кроме того, исследования показали, что под влиянием препарата улучшается автономная регуляция тонуса сосудов головного мозга и оказывается модулирующее влияние на процессы аэробного и анаэробного гликогенолиза [1].

Потенциальное благоприятное влияние препарата на реологические свойства крови, микроциркуляцию и гемостаз позволило широко применять пентоксифиллин при различной патологии, в основе которой лежит ухудшение перфузии тканей.

Так, пентоксифиллин оказывает влияние на периферическое кровообращение. Показано, что назначение пентоксифиллина внутрь улучшает показатели кровотока в нижних конечностях как в покое, так и при реактивной гиперемии, уменьшая время наступления пика кровотока. Причем это было отмечено у пациентов и с периферическими

окклюзионными, и с диабетическими артериопатиями. Подобные результаты получены также и при внутривенных инфузиях лекарства (1200 мг в день) или в комбинации с пероральным введением (общая доза 1200 мг в день).

В ряде работ показано, что как пероральное [19, 21], так и внутривенное [22] использование пентоксифиллина достоверно увеличивает регионарное и общее церебральное кровообращение у пациентов с хроническим цереброваскулярными заболеваниями. Среднее увеличение кровотока составляет 20% от исходного уровня (7-22%) [19, 21, 34], причем максимальный эффект отмечался в наиболее плохо кровоснабжаемых областях [16, 21, 22]. «Феномен обкрадывания» не наблюдался [16]. Вероятно, физиологическим обоснованием такого действия препарата, является способность пентоксифиллина повышать регионарный кровоток без значительного сосудорасширяющего эффекта, а за счет улучшения реологических свойств крови [6]. Есть данные, что «феномен обкрадывания» при применении данного препарата не возникает еще и потому, что в отличие от миотропных вазодилататоров, пентоксифиллин в интактных областях кровоснабжения головного мозга поддерживает вазоконстрикцию, скорее всего за счет повышения напряжения кислорода и снижения напряжения углекислого газа в артериальной крови [1, 4]. Необходимо подчеркнуть, что вазоконстрикция в данном случае не ухудшает доставку кислорода и транскапиллярный обмен, поскольку увеличивается интенсивность микроциркуляции, обусловленная уменьшением агрегации тромбоцитов, увеличением фибринолиза и уменьшением содержания фибриногена в плазме крови [7]. Положительное влияние пентоксифиллина на внутримозговую гемодинамику усиливается за счет увеличения тонуса мозговых вен и ускорения венозного оттока из черепа [1].

В одном исследовании [26] 90 пациентов с сосудистой деменцией получали пентоксифиллин (1200 мг в день), кодергокрин месилат (6 мг/сут) - алкалоид спорыньи, улучшающий кровоснабжение головного мозга и когнитивные способности человека, или не принимали никаких препаратов в течение 8 недель. Клиническое улучшение было отмечено соответственно в 70, 10 и 0% случаев. Регионарный церебральный кровоток под воздействием кодергокрина месилата в течение всего периода лечения не улучшался, но под воздействием пентоксифиллина улучшился на 16,4%. Были подтверждены уже имевшиеся наблюдения в отношении того, что в регионах мозга, где кровоток был наиболее снижен, имело место большее улучшение кровотока (40%) по сравнению со степенью улучшения в зонах с нормальным исходным кровотоком (13,9%) [4].

Исследование эффективности препарата при хронических цереброваскулярных заболеваниях [23] показало, что внутривенное введение пентоксифиллина в дозе 600 мг в сутки увеличивает мозговой кровоток с церебральным инфарктом на 31%, а у больных с деменцией не сосудистого генеза - на 11%. Основная масса исследований, посвященных эффективности препарата при хронической цереброваскулярной патологии, проводилась при использовании пероральной формы препарата, поскольку предусматривали длительное лечение.

Приведенные выше данные касаются пациентов 60-65 лет. Для анализа влияния пентоксифиллина при сосудистых заболеваниях следует учитывать фактор старения. В связи с этим существенно, что в одном из исследований увеличение церебрального кровотока было обнаружено у пациентов 65-74 лет с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но этого эффекта не было обнаружено у пациентов старше 75 лет [30].

В большом количестве клинических исследований пентоксифиллин использовался для лечения острых цереброваскулярных расстройств. [13,15].

В одном из открытых клиническом исследовании [32] пентоксифиллин применялся при остром ишемическом инсульте. В результате было выявлено клиническое улучшение у 9 из 10 пациентов, получавших внутривенно от 1200 до 1500 мг в день в течение 10 дней. Это улучшение сочеталось с достоверным увеличением деформируемости эритроцитов.

В двойном слепом исследовании при внутривенном введении пентоксифиллина в течение двух и более недель в дозе 400 мг в день или при использовании комбинации гексобендина, этамиvana и этофиллина в процессе лечения 57 пациентов с негеморрагическими нарушениями мозгового кровообращения, полная реабилитация по первоначальным результатам наблюдалась соответственно у 36 и 25% пациентов и у 33 и 20% пациентов в отдаленном периоде [12].

В ряде работ лечение пентоксифиллином проводилось под контролем ОФЭКТ [9, 21]: церебральный кровоток измерялся с использованием клиренса Xe^{133} у 10 пациентов с супратенториальным ишемическим инфарктом. Продленная инфузия 900 мг в день пентоксифиллина проводилась у 5 пациентов, и 5 больным проводилась базисная терапия (контроль). На 2-й и 5-й день после начала инфузии препарата обнаружено последовательное увеличение церебрального кровотока при сравнении с контрольной группой – на 11 и 27% против 4,5 и 8,1% соответственно.

В одном из исследований пентоксифиллин назначался пациентам с острым ишемическим инсультом в виде внутривенной инфузии в течение 3 дней [24]. В других клинических испытаниях период применения препарата был продлен до 5 суток, как в исследовании Chan и Kay в 1993 году, или 7 дней, как в исследовании Huber et al. в 1993 году [14,25].

В последних исследованиях в основном оценивалась смертность в течение 4 недель после инсульта [14, 24, 25, 37]. Исследование, проводимое Chan и Kay в 1993 году показало значительное снижение риска ранней смертности в группе, принимавших пентоксифиллин. Вероятнее всего, положительные результаты клинического исследования обусловлены тем, что базисная терапия пациентов основной и контрольной групп включала аспирин, который может потенцировать антитромбоцитарный эффект пентоксифиллина. Еще одно исследование, в котором сравнивалась эффективность пентоксифиллина и аспирина с монотерапией аспирином, продемонстрировало значимое снижение ранней смертности в группе комбинированной терапии [14].

Два других исследования продемонстрировали статистически недостоверное снижение ранней смертности и ухудшения неврологического дефицита [14, 37]. В своем исследовании Huber et al. в 1993 году на 30 пациентах с острым ишемическим инсультом показал, что между пациентами с острым инсультом, принимавшими пентоксифиллин и нет, достоверной разницы по показателю поздней смертности не выявлено [25].

Приведенные выше данные свидетельствуют о достоверном влиянии пентоксифиллина, особенно в комбинации с аспирином, на ранние исходы и выживаемость пациентов с острым ишемическим инсультом, когда тяжесть пациента обусловлена в большей мере неврологической, а не соматической патологией.

Одно из последних исследований, проведенных Hus et al. продемонстрировало, что пациенты с глубоким неврологическим дефицитом извлекают значительную пользу от лечения пентоксифиллином [24].

Тем не менее, более тщательные, хорошо спланированные исследования эффективности пентоксифиллина у пациентов с острым ишемическим инсультом должны быть проведены для уточнения эффективной дозы, «терапевтического окна», длительности применения, подтипа инсульта и категории больных, которые могут извлечь максимальную пользу от такого лечения.

Пентоксифиллин специально исследовался и в отношении его сочетаемости с другими лекарственными препаратами. При комбинированном применении с симпатолитиками, ганглиоплегиками отмечается снижение артериального давления. Сочетанное применение симпатомиметиков или ксантинов стимулирует центральную нервную систему. Большие дозы пентоксифиллина усиливают эффект инсулина и противодиабетических средств, что может вызвать гипогликемию. Поэтому рекомендуется чаще проводить контроль глюкозы крови и в случае необходимости корректировать противодиабетическую терапию. Повышенная частота геморрагических осложнений отмечается у пациентов при сочетанной терапии антикоагулянтами, антиагрегантными средствами и тромболитиками [17]. Хотя есть данные, что после 2 месяцев лечения пентоксифиллином в дозе 1200 мг в сочетании с аспирином 320 мг в день обнаруживается достоверное увеличение в плазме липопротеидов высокой плотности, что оказывает защитный эффект на ишемизированные ткани [18]. При комбинированном применении с антикоагулянтами необходимо чаще контролировать показатель международного нормализованного отношения. Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме, и тем самым увеличивается вероятность появления побочных эффектов.

Пентоксифиллин может назначаться как перорально, так и внутривенно в достаточно широком диапазоне доз. Эффект пентоксифиллина может наступать в промежутке от 2-й до 4-й недели, но лечение должно продолжаться как минимум 8 недель.

При внутривенном назначении пентоксифиллина эффект наступает быстрее, используются однократные вливания от 200 до 300 мг, но не более 1200 мг в день [4].

Побочные действия. В одной обобщающей работе [31], опубликованной в 1986 г., проанализированы выполненные с применением плацебо исследования, проведенные в США. Оказалось, что побочные эффекты наблюдаются наиболее часто у пациентов, получавших инкапсулированную форму лекарства (при приеме более 24 недель). С меньшей частотой они встречались при использовании таблеток пролонгированного действия (применение более 60 недель) и реже всего при внутривенном введении. Среди побочных явлений превалировали расстройства функции желудочно-кишечного тракта. Кказанному следует добавить, что внутривенное введение или прием пентоксифиллина внутрь, у пациентов с сосудистыми заболеваниями или диабетом не приводят к патологическим обменным сдвигам.

На сегодняшний день компания «Юрия-Фарм» начала производство нового лекарственного препарата – Латрен®. Латрен® – это раствор для инфузий, в котором сбалансированный изоосмолярный раствор электролитов (Рингер-лактатный) потенцирует действие пентоксифиллина. Важно также то, что Латрен® – это готовая лекарственная форма, произведенная промышленным способом, исключающим технические ошибки и возможность инфицирования раствора при приготовлении ex tempore.

Препарат выпускается во флаконах объемом 100, 200 и 400 мл.

Препарат интересен тем, что, обладая свойствами пентоксифиллина оказывает более выраженное действие на микроциркуляцию благодаря наличию сбалансированного раствора электролитов, который дополнительно улучшает реологические свойства крови и нормализует электролитный состав плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетов О.І., Полевик І.В., Ященко І.А. Агапурин у профілактиці і терапії цереброваскулярних порушень (огляд) // Ліки-1999.-№5-6.С.44-47.
2. Виазова О.Е., Венгеровский А. И., Алифирова В. М. Эффективность пентоксифиллина при эндотелиальной дисфункции у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией // Неврол. журн.-2005.-№2-.С.41-45.2
3. Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. // РМЖ.-2006.-№3- С. 14-18.
4. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения //Курн. невр. и психиатр. им Корсаков.-1997.-№9-.С.62-67.
5. Клиническое значение препарата трентала-М., 1977.-С.74-76. 9бек
6. Клініко-фармакологічна активність агапурину / І.С.Чекман, А.С. Свінціцький, В.В.Бондару, М.І. Загородній // Лікоісправаю-1999.-№6-.С.6-11.
7. Михайлів В.В. Основы патологии физиологии - М.: «Медицина».-2001.-704c. 26ек
8. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия М., 2005.4
9. Танашина М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // Атмосфера. Нервные болезни.-2005.-№4-.С.21-24.
10. Andine P, Rudolph KA, Fredholm BB, Hagberg H. Effect of propentofylline (HWA285) on extracellular purines and excitatory amino acids in CA1 of rat hippocampus during transient ischaemia. Br J Pharmacol.1990;100:814-818.427
11. Angelkort B. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 1979. V.6 P.255-261.8
12. Beyreder J. European Neurology 1983; 22: Suppl 5: 116-123. 12 дрозд.
13. Bluhm RE, Molnar J, Cohen MM. The effect of pentoxyfylline on the energy metabolism of ischemic gerbil brain. Clin Neuropharmacol.1985;8:280-285.430
14. Chan YW, Kay CS. Pentoxyfylline in the treatment of acute ischaemic stroke: a reappraisal in Chinese stroke patients. Clin Exp Neurol. 1993; 30:110-116. 433.
15. De Leo J, Schubert P, Kreutzberg GW. Protection against ischemic brain damage using propentofylline in gerbils. Stroke. 1988;19:1535-1539. 431.
16. Dettelbach H.R., Aviado D.M. // J.Clin.Pharmacol. 1985.V.25P8-26.12
17. Dominguez D. et al. // Pharmatherapeutica. 1977.V.3.P.498-506.13
18. Gaur S.P. et al. // Indian J. Physiol. Pharmacol. 1993.V37.P.158-160.15
19. Guerrero-Romero F. et al. // Clin. Nephrol. 1995.V.43.P.116-121. 16
20. Hartmann A, Rommel T, Dettmers C, Tsuda Y, Lagreze H, Broich K. Hemodilution in cerebral infarcts. Arzneimittelforschung. 1991;41:348-351.404
21. Hartmann A. // Curr. Med. Res. Opinion. 1985.V.9.P.475-479. 19
22. Hartmann A. // Eur. Neurol. 1983. V.22. Suppl.1.P.108-115.18
23. Hartmann A. et al. // Acta Neurol. Scand. 1979. V.60 Suppl. 72.P.624-625. 22
24. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, Earnest MP, Scheinberg P, Caplan LR, Karp HR. Pentoxyfylline in acute trial. Stroke. 1988;19:716-722. 432.
25. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WD. Effect of propentofylline on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 1993; 13:526-530. 434.
26. Kamphuis J et al. Cardiovasc Pharmacol 1994; 24: 648-654. 48 др
27. Miyashita K, Nakajima T, Ishikawa A, Miyatake T. Adenosine uptake blocker, propentofylline, reduces glutamate release in gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. Neurochem Res.1992;17:147-150. 428.
28. Muller R. // J. Med. 307-329.-1979.-Vol.10. -P.307-322. 26 чек
29. Murano V.F. et al. J Clin Pharmacol 1992;32: 1054-1058. 55 Дрозд
30. Peter W.L. et al. Pharmacotherapy 1993; 27-37. 78 ліпл
31. Physicians Desk Reference 1986. 63 др
32. Schneider R. et al. // Eur. Neurol. 1983. V.22. Suppl.1. P. 98-104.40
33. Spittel J.A. Pentoxyfylline In Cardiovascular Drug Therapy / Ed. Messirri FM, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.-P.1604-1607. 33 бек.
34. Tsang G.M.K. et al. // Eur. J. Vasc. Surg. 1994.V.8.P.205-208.
35. Verhaeghe R, Verstraete M. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991.V.41.P.507-509. 47
36. Ward A, Clissold SP. Pentoxyfylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs.1987;34:50-97. 429.
37. Wong WJ, HH, Lo YK, Chu FL. A control trial of pentoxyfylline plus glycerine in the treatment of acute ischemic stroke. In: Abstracts of the 7th Asian Congress of Neurology; September 1987. 45. 435.
38. Zheng H. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 142. P. 1073-1080. 49