

МІСЦЕ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

Хоча в багатьох пацієнтів з COVID-19 це захворювання має легкий перебіг, у низці випадків хвороба швидко прогресує і викликає тяжкі ускладнення. Ключову роль у патогенезі COVID-19 відіграє цитокіновий шторм (1), що обумовлює розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), поліорганної дисфункції і погіршення стану з летальними наслідками (1, 2). Важливо відзначити високу ймовірність розвитку гіперкоагуляції, тромбозів і ураження серцево-судинної системи (3, 4). Специфічної етіологічної терапії COVID-19 на даний час все ще не існує, тому основні зусилля лікарів усього світу в лікуванні пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 зосереджені на синдромних і патогенетичних терапевтичних підходах.

У процесі пошуку оптимальних методів лікування пацієнтів з COVID-19 були досліджені ефекти імунomodulatorів, антагоністів цитокінів і раннього застосування антикоагулянтної терапії. Пентоксифілін, неспецифічний інгібітор фосфодіестерази, що широко використовується для покращання реологічних властивостей крові, має корисні проти-запальні властивості й вірогідно знижує сироваткові рівні прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL) 6, IL-1, фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α), С-реактивний білок та інші імунорегулятори [1, 5]. Також він має антитромботичну, антиоксидантну й антифіброгенну дію. Ці властивості можуть допомогти зменшити запальну реакцію і гіперкоагуляцію, які розвиваються при інфікуванні SARS-CoV-2, і зменшити поліорганну дисфункцію, яка проявляється в першу чергу у вигляді гострого пошкодження легенів. Хоча немає даних про протівірусні властивості пентоксифіліну щодо SARS-CoV-2, встановлено, що *in vitro* пентоксифілін проявляє виражену активність проти ВІЛ, вірусу простого герпесу, ротавірусу й вірусу кліщового енцефаліту [6]. Крім того, пентоксифілін має безпечний профіль побічних ефектів. Усе це робить його оптимальним препаратом для застосування, у тому числі в пацієнтів з COVID-19.

У даному огляді ми наводимо деякі дані про механізми дії пентоксифіліну, що будуть корисні для пацієнтів із COVID-19, оскільки будуть сприяти запобіганню розвитку тяжких ускладнень цього захворювання.

ПРИГНІЧЕННЯ СИНТЕЗУ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (TNF-α, IL-1, IL-6) І ВПЛИВ НА ПАТОГЕНЕЗ ГРДС

Як показано в низці досліджень [7–9], пентоксифілін проявляє протизапальні властивості й має широкий спектр підтверджених імунomodulatory ефектів. Пентоксифілін пригнічує продукцію IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α і С-реактивного протеїну *in vitro* та *in vivo* [7]. Як відомо, IL-6 є прогностичним фактором смертності пацієнтів з COVID-19 [10], а в пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 рівні IL-6 підвищені [11]. Тому в цьому разі очевидна користь застосування пентоксифіліну, який сприяє зниженню рівня IL-6, тим самим бере участь у зменшенні цитокінового шторму, сприяє стабілізації стану пацієнтів з COVID-19 і зниженню рівня смертності.

Крім того, пентоксифілін здатний зменшувати апоптоз, викликаний TNF-α, IFN-δ і оксидом азоту (NO) [12]. У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому клінічному

дослідженні [7] пентоксифілін вірогідно знижував сироваткові концентрації TNF-α і IL-6. На додаток до цього було описано, що пентоксифілін сприяє пригніченню TNF-α і IL-1β, індукованих Toll-подібними рецепторами. Цей ефект пентоксифіліну може мати сприятливий терапевтичний потенціал у пацієнтів з COVID-19, оскільки SARS-CoV-2, індукуючи вироблення TNF-α і IL-1β, також викликає запалення легенів, лихоманку і фіброз [13]. TNF-α завжди бере участь у розвитку тяжкого імунного ураження легень, викликаного SARS-CoV-2, а це дозволяє припустити, що інгібітори TNF-α можуть бути потенційним засобом лікування респіраторних симптомів, викликаних коронавірусами [13].

TNF-α відіграє важливу роль у патогенезі ГДРС у дорослих. Одним із ключових механізмів участі TNF-α в патофізіології ГРДС є інгібування синтезу сурфактанту ізольованими пневмоцитами II типу [14]. У дослідженні J.L. Balibrea-Cantero і співавт. продемонстровано, що цей ефект блокується пентоксифіліном [14].

Дослідження тяжкого ГРДС [15] продемонструвало, що використання пентоксифіліну призвело до покращання симптомів ГРДС, пригнічення TNF-α й підвищувало виживаність пацієнтів. Тому ще у 2003 році пентоксифілін був запропонований для лікування ГРДС, пов'язаного з інфекцією SARS [6].

Отже, дані вищезазначених досліджень щодо імунomodulatory і протизапальної активності пентоксифіліну дозволяють зробити висновок, що даний препарат має потенційну терапевтичну цінність для пацієнтів з COVID-19.

ФІБРИНОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕНТОКСИФІЛІНУ І ЙОГО РОЛЬ У ЗНИЖЕННІ РИЗИКУ ТРОМБОЗІВ

Встановлено, що одним з виражених симптомів у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 є коагулопатія. Приблизно у двох третин пацієнтів, які померли від COVID-19 під час перебування в стаціонарі, розвинулося дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС-синдром) [16]. У всіх випадках COVID-19 рівні D-димеру, продуктів розпаду фібрину/фібриногену, а також рівні фібриногену були вірогідно підвищені, з проявами фази гіперкоагуляції ДВС-синдрому з мікроеваскулярним тромбозом і оклюзією судин [17]. Пентоксифілін є одним з перших відомих медикаментозних засобів, що впливають на гемореологічні властивості крові, він збільшує деформацію еритроцитів і знижує в'язкість крові за рахунок збільшення рівня аденозинтрифосфату в еритроцитах та інших циклічних нуклеотидів. Пентоксифілін пригнічує

тромбоксан, збільшує синтез простагліну, активаторів плазміногену, плазміну й антитромбіну III і знижує агрегацію й адгезію тромбоцитів, рівні фібриногену, альфа-2-антиплазміну, альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну й ризик тромбоемболії [18, 19].

Згідно з даними клінічних досліджень [20, 21], застосування пентоксифіліну запобігає порушенню мікроциркуляції і знижує частоту ДВС-синдрому й синдрому поліорганної дисфункції. Отже, у пацієнтів з COVID-19 призначення ранньої антиагрегантної та антикоагулянтної терапії, у тому числі пентоксифіліну, може допомогти блокувати тромбоутворення й зменшити утворення мікротромбів.

КАРДІОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ПЕНТОКСИФІЛІНУ

Як відомо, у випадку гострої серцево-судинної патології ключову роль відіграє загибель клітин міокарда, асоційована з активацією тромбоцитів і нейтрофілів, а також високим рівнем запальних цитокінів, у першу чергу TNF-α [22]. Хронічна серцева недостатність асоціюється з розвитком системного запалення з підвищенням рівня С-реактивного білка, TNF-α і IL-6 [23]. Як уже згадувалося вище, пентоксифілін пригнічує активацію тромбоцитів і нейтрофілів і знижує рівень TNF-α [6–9, 15], отже, є потенційним засобом зменшення пошкодження міокарда. Даний сприятливий ефект пентоксифіліну був підтверджений у дослідженні Н. Namdar і співавт. [22]: у групі пацієнтів, які отримували на додаток до тромболітичної терапії інфаркту міокарда пентоксифілін, максимальний рівень тропоніну I був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі. За даними метааналізу [23] застосування пентоксифіліну сприяло вірогідному зниженню рівня смертності в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що було обумовлене протизапальними, антиапоптозними, антитромбоцитарними й реологічними ефектами даного препарату.

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ IN VITRO

Незважаючи на те, що пентоксифілін є препаратом, який впливає на циркуляцію і рівень прозапальних цитокінів, у низці досліджень *in vitro* він також продемонстрував високу протівірусну активність щодо певних РНК і ДНК-вірусів — вірусу простого герпесу, ротавірусу, вірусу віспи, вірусу кліщового енцефаліту [24]. Крім того, пентоксифілін також пригнічував експресію вірусу імунodefіциту людини у гостро й хронічно інфікованих клітинах *in vitro*

і в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини [25, 26]. Також була підтверджена здатність пентоксифіліну пригнічувати реплікацію вірусу японського енцефаліту *in vitro* [24].

На даний момент протівірусна активність пентоксифіліну щодо SARS-CoV-2 не досліджувалася [6], але вищеописані результати, отримані раніше щодо впливу пентоксифіліну на низку вірусів, відкривають перспективи для подальших досліджень пентоксифіліну в цьому напрямку.

ПЕНТОКСИФІЛІН У СКЛАДІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19

Досвід українських лікарів з використання пентоксифіліну в пацієнтів з COVID-19 в умовах відділення інтенсивної терапії був наведений в рамках Мечниковських читань — 2020, що відбулися в режимі онлайн 5 листопада. Зокрема, професор В.А. Корсунов (м. Харків) навіс дані власного дослідження центральної гемодинаміки в пацієнтів з COVID-19 і ГРДС. Було доведено, що в понад 50 % із них мав місце синдром малого серцевого викиду, який тільки в 15 % пацієнтів був обумовлений зниженням фракції викиду лівого шлуночка, а в решті виявився наслідком абсолютної гіповолемії. Для корекції волемічного статусу цим пацієнтам призначали збалансовані кристалічні розчини й вітчизняний препарат пентоксифіліну Латрен. Латрен є комплексом пентоксифіліну й розчину Рінгера лактату, що робить цей препарат оптимальним для використання, оскільки Рінгера лактат пом'якшує побічні дії пентоксифіліну й дозволяє зменшити його мінімальну ефективну дозу. Тобто Латрен входить до складу так званого вікна можливостей при COVID-19, яке передбачає пригнічення цитокінового шторму, раннє призначення тромбопрофілактики, лібералізацію інфузійної терапії і корекцію легеневої гіпертензії. У складі комплексної патогенетичної терапії COVID-19 Латрен знижує продукцію прозапальних цитокінів, гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, підвищує еластичність еритроцитів, покращує реологічні властивості крові й активує ендотелій-незалежний механізм вазодилатації.

Отже, з огляду на результати іноземних досліджень із використання пентоксифіліну при COVID-19 і досвід українських лікарів у призначенні Латрену в комплексному лікуванні пацієнтів з COVID-19 і в багаторічній практиці Латрен може бути запропонований як препарат вибору в комплексному лікуванні хворих на COVID-19, оскільки його дія спрямована на пригнічення цитокінів, зниження ризику тромбозів і захист органів-мішеней. Латрен — це підтверджена дослідженнями й перевірена часом ефективність і впевненість у результаті терапії.

Список літератури
знаходиться в редакції

Підготувала Наталія Купріненко ■

ЛАТРЕН – посилена мікроциркуляція

Противірусна активність in vitro

Пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6) і вплив на патогенез ГРДС

Кардіопротективні ефекти

Фібринолітична активність, зниження ризику тромбозів

ЛАТРЕН®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить 0,5 мг пентоксифіліну; допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.

Фарм. властивості. Пентоксифілін є похідним метилксантину. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену в плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Внаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, ЦНС, помірно – у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини.

Показання. Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріт; ангіонейропатії; порушення кровообігу ока; порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху.

Протипоказання. Латрен® протипоказаний: пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифіліну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен®; пацієнтам із масивною кровотечею; пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок; пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда; пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками; пацієнтам із геморагічним діатезом.

Спосіб застосування та дози. Рекомендовані дорослим такі схеми лікування: 1. Внутрішньовенна інфузія 100-600 мг пентоксифіліну 1-2 рази на добу. Тривалість внутрішньовенної крапельної інфузії становить 60-360 хвилин, тобто введення 100 мг пентоксифіліну має тривати щонайменше 60 хвилин.

Упаковка. По 100 мл, або 200 мл, або 400 мл розчину у пляшках скляних. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». РП МОЗ України UA/6388/01/0

