

## ИСЧЕРПАНЫ ЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА?

Рассмотрены три этапа экспериментально-клинического изучения пентоксифиллина, который первоначально был предложен в качестве сосудорасширяющего средства. Дальнейшее изучение фармакологических свойств препарата послужило основанием для отнесения его в группу гемореологических средств. В последние годы установлено, что пентоксифиллин обладает выраженной иммуномоделирующей активностью. Обсуждаются «традиционные» и новые показания к назначению пентоксифиллина. Приведены результаты собственных исследований, свидетельствующие об эффективности применения пентоксифиллина как ингибитора продукции фактора некроза опухолей при лечении больных ревматоидным артритом и сепсисом.

**Ключевые слова:** пентоксифиллин, клетки крови, эпителиоциты, фактор некроза опухолей, микроциркуляция, ревматоидный артрит, сепсис.

Three stages of experimental clinical study of pentoxifylline, which originally was used as a vasculardilator, are considered. The further pharmacological investigation referred it to the group of haemoreological preparations. A significant immunomodulating activity of pentoxifylline has been revealed recently. "Traditional" and new indications for pentoxifylline prescribing are discussed. The results of personal research work testifying the efficiency of pentoxifylline application as an inhibitor of tumor necrosis factor production in patients with rheumatoid arthritis and sepsis are described. Key words: pentoxifylline, blood cells, epitheliocytes, tumor necrosis factor, microcirculation, rheumatoid arthritis, sepsis.

Лекарственные препараты, как и все другие продукты человеческой деятельности, имеют свой жизненный цикл, начинающийся с «создания препарата и выведения на фармацевтический рынок», достижения «фазы наибольшего спроса» и завершающийся «уходом с рынка». Продолжительность стадий жизненного цикла для каждого препарата – величина строго индивидуальная, зависящая от сочетания многих факторов, важнейший среди которых – фармакологическая характеристика лекарственного средства. У большинства лекарственных препаратов длительность жизненного цикла относительно небольшая, особенно «рыночный период», однако встречаются и препараты-долгожители. Один из них – широко известный лекарственный препарат пентоксифиллин, который в настоящее время переживает свой ренессанс.

Пентоксифиллин (диметил-оксогексил-ксантин) синтезирован в Германии в 60-х годах XX столетия [11]. Экспериментальными исследованиями, проведенными на ранних этапах изучения препарата, было установлено, что он обладает способностью улучшать кровообращение в тканях подопытных животных [8]. Пентоксифиллин увеличивал скорость кровотока в сосудах изолированного уха кролика, сосудистой оболочки глаза и ресничного тела, а также во внутренних органах, скелетных мышцах, головном мозге собак и крыс. В экспериментальных условиях он уменьшал прессорные эффекты катехоламинов. После успешных клинических испытаний новый лекарственный препарат под названием трентал был разрешен к применению в

качестве средства для лечения больных с нарушениями периферического кровообращения [17].

В течение относительно короткого промежутка времени пентоксифиллин завоевал широкую популярность у врачей как эффективное средство для лечения нарушений периферического кровообращения, обусловленных атеросклерозом [30], сахарным диабетом и воспалительными процессами [16], а также для терапии патологических состояний, связанных с недостаточным кровоснабжением головного мозга [26]. Фармакокинетика пентоксифиллина у человека изучена довольно подробно [49]. Установлено, что после приема внутрь он быстро и почти полностью (95%) всасывается. Биодоступность пентоксифиллина составляет  $19 \pm 13\%$ . С белками плазмы крови препарат связывается мало. При первичном прохождении через печень («ferst-pass») значительная часть препарата (60–70%) подвергается интенсивному метаболизму. Основные метаболиты – 1-(5-гидрокси-гексил)-3,5-диметилксантин и 1-(3-карбоксивопил)-3,7-диметилксантин обладают аналогичной биологической активностью и имеют период полувыведения от 1 до 1,6 часа. Их концентрация в плазме крови в 5–8 раз превышает уровень пентоксифиллина, период полувыведения которого составляет 0,4–0,8 ч. Выводится пентоксифиллин в основном почками (95%) в виде метаболитов. Вследствие большого объема распределения и прочного связывания с эритроцитами фармакокинетика пентоксифиллина при гемодиализе практически не изменяется.

Первоначально полагали, что пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию в тканях только за счет расширения периферических сосудов [40]. Однако широкое применение препарата в клинической практике показало, что высокая терапевтическая эффективность пентоксифиллина не коррелирует с его гемодинамической активностью. Эти факты побудили исследователей к изучению других аспектов механизма действия препарата. В начале 80-х годов U. Naeffner с сотрудниками доказали, что пентоксифиллин не изменяет базальный тонус артерий бедра и основания мозга, периферических вен, однако предотвращает сокращение сосудов под действием вазоконстрикторных стимулов [31]. На основании анализа полученных результатов, а также имеющихся к этому времени литературных данных они усомнились в ведущей роли сосудорасширяющей активности препарата в существенном увеличении кровотока в тканях. Было установлено, что пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию в тканях прежде всего за счет повышения эластичности (деформируемости) и снижения агрегационной активности эритроцитов [36], уменьшения вязкости [16, 19] и улучшения текучести крови [29]. Сосудорасширяющий эффект в препарате выражен в меньшей степени и проявляется в основном на спазмированных сосудах (спазмолитическое действие). Этот аспект действия выгодно отличает пентоксифиллин от большинства вазодилатирующих средств, которые способны вызывать так называемый «синдром обкрадывания» за счет неблагоприятного перераспределения кровотока в ишемизированной зоне. Пентоксифиллин обладает уникальной способностью повышать пластичность клеточной мембраны эритроцитов, что позволяет им проникать в сосуды с измененным просветом (уменьшенным диаметром) и улучшать кровоснабжение в тканях, особенно на фоне гипоксии [3]. У больных с ишемической болезнью сердца, вызванной атеросклерозом, сравнительные ангиографические исследования, проведенные до и после введения пентоксифиллина, показали, что препарат

увеличивает кровоток в капиллярах и улучшает кровообращение в тканях, расположенных дистальнее стеноза [15].

На системное кровяное давление пентоксифиллин существенного влияния не оказывает. Показано, что при внутривенном введении препарата в пределах терапевтического диапазона доз кровяное давление существенно не изменялось. Только после введения пентоксифиллина в дозах 5 мг/кг или 10 мг/кг массы тела наблюдался кратковременный (около 1 минуты) гипотензивный эффект [49].

Пентоксифиллин стал родоначальником новой фармакодинамической группы лекарственных препаратов – гемореологических средств. Механизм действия пентоксифиллина на реологию крови окончательно не выяснен. Установлено, что пластичность эритроцитов, которая в значительной мере определяется вязкостью внутренних структур клетки и клеточной мембраны, играет существенную роль в осуществлении процесса микроциркуляции, особенно при кровоснабжении тканей у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, которые потеряли способность к дилатации. Для поддержания высокой эластичности эритроцитов важное значение имеет содержание в клетке богатых энергией фосфатов, прежде всего АТФ, а также осмолярность и показатели рН крови. Установлено, что повышение осмолярности крови или уменьшение концентрации АТФ и цАМФ в клетке приводит к уменьшению деформируемости эритроцитов. Пентоксифиллин обладает способностью ингибировать активность фосфодиэстеразы и повышать внутриклеточную концентрацию АТФ и цАМФ, а также активировать магний-зависимую протеинкиназу, что сопровождается повышением эластичности эритроцитов [12].

Известно, что в поддержании сферической формы эритроцитов важную роль играют ионы кальция. Поступление их в клетку сопровождается активированием кальций-зависимой трансглутаминазы с последующим образованием перекрестных мостиков между протеинами мембраны и цитоскелета, что приводит к снижению деформируемости эритроцитов [13]. Пентоксифиллин уменьшает поступление кальция в клетку, угнетает активность кальций-зависимой трансглутаминазы и фосфопротеинфосфатазы [48] и ограничивает образование перекрестных мостиков между структурными белками [36]. Под влиянием препарата наряду со снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция увеличивается фосфорилирование мембранных протеинов, что также способствует повышению текучести эритроцитарной мембраны [46].

Содержание воды в эритроцитах является важным фактором, определяющим вязкость цитоплазмы. Показано, что пентоксифиллин ингибирует трансмембранный выход ионов калия (потерю К), препятствуя дегидрированию клеток, что приводит к повышению пластичности эритроцитов [29].

При замедлении скорости кровотока в микроциркуляторном русле повышается способность эритроцитов к агрегации. Пентоксифиллин ингибирует агрегацию эритроцитов, облегчает их проникновение во внесосудистое русло, что способствует увеличению оксигенации тканей.

Скорость кровотока в капиллярах в значительной степени зависит и от уровня фибриногена в крови. Пентоксифиллин обладает способностью угнетать биосинтез фибриногена в печени *b*, понижать вязкость крови [32]. Он угнетает процесс свертывания крови также путем ингибирования биосинтеза тромбина и антиплазмина в сочетании с повышением концентрации активатора плазминогена в сыворотке.

В процессе тромбообразования важную роль играют тромбоциты. Под действием пентоксифиллина наблюдалось уменьшение образования псевдоподий у тромбоцитов, снижение повышенной спонтанной, а также индуцированной АДФ и коллагеном, агрегации тромбоцитов [37]. В экспериментальных условиях пентоксифиллин уменьшал тромбообразование в зоне стеноза [42].

Характерно, что при таком многоплановом вмешательстве пентоксифиллина в процессы, обеспечивающие гемостаз, риск кровотечений не увеличивается.

Согласно имеющимся данным, во взаимодействии сосудистой стенки и тромбоцитов важную роль играют простагландины. Из одного и того же метаболита арахидоновой кислоты – циклического простагландин-эндопероксида – в тромбоцитах образуется тромбоксан А<sub>2</sub>, обладающий сосудосуживающим действием и способствующий агрегации, а в эндотелии сосудов – простагландин PGI<sub>2</sub>, который угнетает агрегацию тромбоцитов и оказывает вазодилатирующий эффект [29]. Пентоксифиллин способствует освобождению из эндотелия сосудов простагландина PGI<sub>2</sub> и ингибирует биосинтез тромбоксана А<sub>2</sub> [44].

Дальнейшее изучение фармакологических свойств пентоксифиллина принесло новые удивительные находки. В 90-е годы внимание исследователей привлекло влияние пентоксифиллина на лейкоциты, которые в последние годы перестали считать фактором исключительно антимикробной резистентности. Согласно современным представлениям лейкоциты рассматриваются как важнейшее звено иммунного гомеостаза, а их реакции, направленные на уничтожение микробов, – как частный, хотя и очень важный, эпизод общей стратегии: защита от эндо- и экзогенных факторов (в том числе – радиационной, химической или стрессорной природы), нарушающих постоянство внутренней среды организма. Нейтрофилы стоят на одной из ключевых позиций в системе гуморально-клеточной кооперации крови и соединительной ткани, что делает их универсальной мишенью и, соответственно, индикатором многочисленных нарушений гомеостаза. Благодаря тому, что кровь непосредственно соприкасается со всеми органами и системами организма, именно в нейтрофильных гранулоцитах, как в зеркале, отражаются малейшие изменения гомеостаза. Являясь вездесущими клетками, нейтрофильные лейкоциты одними из первых распознают сигнал о нарушениях гомеостаза и отвечают на воздействие повреждающих факторов мобилизацией своих бактерицидных, цитотоксических и регуляторных функций, которые осуществляются путем активации хемотаксиса, адгезивности, поглощения, секреторной дегрануляции и интенсификации обменных процессов, получивших название метаболического (респираторного) взрыва [25]. Полиморфноядерные гранулоциты, синтезируя и выделяя во внеклеточную среду большое количество цитокинов, оказывают регуляторные влияния не только на клетки и ткани, но и на весь макроорганизм в целом [52].

Большинство реакций, в которых участвуют нейтрофилы, совершается в тканях. Поэтому адгезивность, характеризующая способность клеток прикрепляться и задерживаться на определенных субстратах, имеет большое значение для оценки функционального потенциала нейтрофила. Рецепторы адгезии находятся как на поверхности цитоплазматической мембраны, так и внутриклеточно в специфических гранулах [4]. Способность к адгезии тесно связана с другими свойствами нейтрофильных гранулоцитов, в частности, со способностью к агрегации, то есть взаимной адгезии.

Установлено, что пентоксифиллин обладает способностью уменьшать адгезию и агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, предупреждать повреждающее действие их на клетки сосудистого эндотелия [6] как за счет ингибирования экспрессии адгезивных молекул LAM-1, MeI-14 на поверхности гранулоцитов, так и ELAM-1 – на клеточной оболочке эндотелиоцитов. [20]. Кроме того, пентоксифиллин угнетает продукцию кислородных радикалов и высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы нейтрофилами [51], а также устраняет стимулирующее влияние фактора активации тромбоцитов на их миграцию [27]. Он выступает и в роли гасителя (scavenger) гидроксильного радикала, который подавляет активность лизоцима [14].

Voogaerts M.A. с соавт. установили, что пентоксифиллин способен восстанавливать нарушенную функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов, и предложили использовать его в терапии заболеваний, характеризующихся резко выраженными изменениями функции гранулоцитов (сепсис, диабетическая ангиопатия и др.) [9].

При воспалении вследствие повреждения эндотелиоцитов активированных нейтрофилам высвобождается аденозин – метаболит адениновых нуклеотидов. Его концентрация в крови больных сепсисом может превышать физиологические значения в пять раз [5]. Аденозин выполняет защитную роль, ингибируя функцию полиморфноядерных лейкоцитов путем активации аденилатциклазы и увеличения синтеза цАМФ. Пентоксифиллин, являющийся неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы, тормозит разрушение цАМФ и усиливает эффекты аденозина.

Пентоксифиллин обладает эндотелийпротекторными свойствами [34]. Он защищает эндотелальные клетки от повреждающего действия нейтрофильных лейкоцитов [38], блокируя активирующее влияние фактора активации тромбоцитов на гранулоциты [27].

Исследованиями последнего десятилетия показано, что пентоксифиллин обладает выраженной иммуномодулирующей активностью. Помимо вышеуказанных биологических эффектов он способен угнетать продукцию ряда цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкинов -1, -2, -6 и гамма-интерферона), которые играют важную роль в развитии воспаления и иммунного ответа [43]. Наибольшее количество работ посвящено изучению влияния пентоксифиллина на продукцию альфа-фактора некроза опухолей (ФНО), который представляет собой относительно небольшой полипептид с молекулярной массой 17 кД [45]. Продуктом ФНО являются активированные макрофаги [47]. Мощным индуктором биосинтеза ФНО является эндотоксин (липополисахарид), являющийся составным элементом клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. ФНО обладает выраженной плеiotропной активностью и участвует в регуляции многих физиологических и патологических процессов в организме. Показано, что ФНО играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита, септического шока, сахарного диабета, ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Установлено, что пентоксифиллин ингибирует продукцию ФНО путем угнетения транскрипции на генном уровне [18]. В опытах *in vitro* на культуре макрофагов мышей, стимулированных эндотоксином грамотрицательных микроорганизмов, он дозозависимо угнетал продукцию ФНО. Пентоксифиллин ингибировал биосинтез ФНО у добровольцев с экспериментальной эндотоксемией, индуцированной липополисахаридом .

В экспериментальных работах, а также в клинических наблюдениях, число которых в настоящее время прогрессивно нарастает, установлено положительное влияние пентоксифиллина на течение ряда заболеваний, в патогенезе которых установлена роль ФНО.

На протяжении ряда лет на кафедре клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета изучается возможность использования пентоксифиллина в качестве ингибитора продукции ФНО при лечении ревматоидного артрита и сепсиса.

В настоящее время основная группа лекарственных препаратов, которые широко используются для фармакотерапии больных ревматоидным артритом, – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Они обладают способностью нивелировать основные клинические симптомы ревматоидного артрита (воспаление, боль) и улучшают качество жизни больных. Существенным недостатком НПВС, ограничивающим возможность длительного применения препаратов, является их побочное действие на желудочно-кишечный тракт. Важное значение в развитии поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта придается основному биохимическому эффекту НПВС – способности ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в цикле превращений арахидоновой кислоты. В результате преобладает липоксигеназный цикл, приводящий к увеличению образования лейкотриенов, обладающих способностью повреждать слизистую оболочку. В последние годы установлено, что существуют две изоформы ЦОГ: конститутивная – ЦОГ-1, участвующая в регуляции основных физиологических функций различных клеток организма, и индуцибельная – ЦОГ-2, продуцируемая под действием провоспалительных стимулов. Показано, что повреждающее действие НПВС на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта связано с угнетением ЦОГ-1 и блокадой образования простагландина E<sub>2</sub>, обладающего цитозащитным эффектом.

Поскольку эффекторное звено НПВС-гастропатии – полиморфноядерные лейкоциты, оказывающие цитотоксическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, то для разработки методов ее профилактики чрезвычайно важно выяснение путей их активации. Было высказано предположение о возможном участии ФНО в этом процессе. Для его проверки были проведены экспериментальные исследования, которые показали, что моноклональные антитела к ФНО способны защитить слизистую оболочку желудка от острых повреждений, вызываемых НПВС [1]. В клинических условиях в качестве ингибитора продукции ФНО был использован пентоксифиллин в суточной дозе 300 мг, который назначали больным ревматоидным артритом совместно с противовоспалительными препаратами (индометацином, диклофенаком и напроксеном).

Установлено, что сочетанное назначение пентоксифиллина с НПВС не только повышает эффективность лечения пациентов с ревматоидным артритом, но и резко снижает частоту и степень выраженности лекарственных гастропатий [2]. Впервые в мире показано, что риск развития НПВП-гастропатий у больных, которым показана длительная (чаще всего пожизненная) фармакотерапия, можно существенно снизить с помощью ингибиторов продукции ФНО. При изучении фармакоэкономических аспектов сочетанной терапии установлено, что добавление пентоксифиллина в общепринятую схему терапии позволяет уменьшить в 2,5-5 раз затраты на лечение больных ревматоидным артритом на популяционном уровне за счет снижения

расходов на фармакологическую коррекцию побочных эффектов НПВП. На основании проведенных исследований пентоксифиллин был рекомендован Министерством здравоохранения Республики Беларусь для использования в комплексной терапии ревматоидного артрита.

Пентоксифиллин был применен для лечения сепсиса, в патогенезе которого ключевую роль играют полиморфноядерные лейкоциты, активированные ФНО. Сепсис, согласно определению, принятому согласительной конференцией Американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины в августе 1991 года, определяется как системный воспалительный ответ на инфекцию (System inflammatory response syndrome – SIRS) [41]. Развитие SIRS обусловлено нарушением балансового принципа цитокинорегуляции в организме. При этом происходит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов с одновременным снижением образования биогенных факторов с альтернативной активностью. Дезорганизация функции иммунной системы, потеря контроля над продукцией медиаторов воспаления приводит к тому, что цитокины вместо ограничения воспалительного процесса и защиты организма оказывают деструктивное, повреждающее действие не только на ткани в очаге инфекции, но и на другие органы и системы.

С целью ингибирования гиперпродукции провоспалительных цитокинов на ранних этапах развития сепсиса использовали сочетанное внутривенное введение пентоксифиллина с метилпреднизолоном, который также угнетает биосинтез ФНО [28]. Установлено, что добавление ингибиторов продукции цитокинов к стандартной лекарственной терапии (противомикробные и дезинтоксикационные средства) значительно (на 26,6%) уменьшало смертность больных сепсисом.

Благодаря выявлению новых аспектов фармакологической активности в настоящее время показания к назначению пентоксифиллина значительно расширились. Появились публикации об эффективности его использования с целью улучшения когнитивных и интеллектуальных способностей у больных с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией [21], для лечения эректильной дисфункции [35] и бесплодия у мужчин с астенозооспермией и идиопатической олигоспермией [52], для профилактики и лечения диабетической нефропатии и периферической нейропатии [23], симптоматического лечения аутизма [24], рассеянного склероза [22], профилактики «синдрома отторжения» пересаженных органов у реципиентов [9], симптоматического лечения лиц, инфицированных ВИЧ-1 [17] и др.

Таким образом, пентоксифиллин – лекарственный препарат с широким спектром фармакологической активности. В настоящей публикации перечислены далеко не все показания к применению пентоксифиллина, однако быстрое увеличение их спектра свидетельствует о том, что потенциальные возможности этого удивительного препарата еще далеко не исчерпаны.

### **Литература**

1. Кевра М.К. Дубовик Б.В. Участие фактора некроза опухолей в патогенезе ulcerогенного действия диклофенака // Тез. докл. VI национ. конгр. «Человек и лекарство». – 1999. – С. 36.
2. Кевра М.К., Дубовик Б.В., Сорока Н.Ф., Чупик В.Н., Кевра Ж.С. Применение пентоксифиллина в терапии ревматоидного артрита. // Акт. вопр. пенитенциарной мед. Матер. научн. конфер. – Мн., 2001. – С. 124–126
3. Angelkort B., Maurin N., Boateng K. Influence of pentoxifylline erythrocyte

- deformability in peripheral occlusive arterial disease // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1979. – № 6. – P. 255–261.
4. Arnavut M.A. Structure and function of the leucocyte adhesion molecule CD11/CD18 // *Blood.* – Vol. 75. – P. 1037–1050.
5. Bardenheuer H., Forst H., Haller M., Peter K. Influence of improved tissue oxygenation on plasma adenosine in septic patients // *Intensive Care Med.* – 1990. – Vol. 16.
6. Barrossa-Aranda J., Schmid-Schonbein G.W. Pentoxifylline pretreatment decrease the pool of circulating activated neutrophils, in vivo adhesion to endothelium and improved survival from hemorrhagic shock // *Biorheol.* – 1990. – № 27. – P. 401–407.
7. Baumann J.C., Muth H.W. Vasoaktive Therapie mit 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimethylxanthin (BL191) bei arteriellen Durchblutungsstörungen // *Med. Welt.* – 1971. – № 22. – S. 1288–1292.
8. Baumann J.C. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Pentoxifyllin an Durchblutungsgestörten und gesunden Experimenttten // *Med. Welt.* – 1975. – № 26. – S. 2103–2106.
9. Beelen D.W., Sayer H.G., France M. et al. Constant intravenous pentoxifylline infusions in allogeneic marrow transplant recipients: results of a dose escalation study // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 12. – P. 363–370.
10. Boogaerts M.A., Malbrain S., Meeus P., van Hove L., Verhoef G.E.G. In vitro modulation of normal and diseased human neutrophil function by pentoxifylline // *Blood.* – 1990. – Vol. 61. – P. 60–65.
11. Bes J., Descotes J. Experimentation du Torental // *Lyon Medical.* – 1973. – № 230. – P. 743–749.
12. Buchanan n., Moodley G.P. The effect of pentoxifylline on human erythrocyte adenosine triphosphate // *IRCS Med. Sci.* – 1977. – № 5. – P. 43–48.
13. Clark M.R., Mohandas N., Feo C., Jacobs M.S. Separate mechanisms of deformability loss in ATP-dependent and Ca-loaded erythrocytes // *J. Clin. Invest.* – 1981. – № 67. – P. 531–539.
14. Crutch S.P.M., Fletcher J. Effect of ingested pentoxifylline on neutrophil superoxide anion production // *Infect. Immunol.* – 1992. – Vol. 60. – P. 4509–4509.
15. Dauber I.M., Lesnefsky E.J., Ashmore R.C. et al. Coronary vascular injury due to ischemia-reperfusion is reduced by pentoxifylline // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – № 280. – P. 1250–1256.
16. Dettelbach H.R., Aviado D.M. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorheologic effect for the treatment of intermittent claudication // *J. Clin. Pharmacol.* – 1985. – № 25. – P. 8–26.
17. Dezube B.J. Pentoxifylline for the treatment of infection with human immunodeficiency virus // *Clin. infect. Dis.* – 1994. – Vol. 1994. – P. 18, 285–287.
18. Doherty G.M., Jensen J.Ch., Alexander N.R. et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription // *Surgery.* – 1991. – Vol. 110, N 2. – P. 192–198.
19. Ehrly A.M. The effect of pentoxifylline on the flow properties of human blood // *Current Medical Research and Opinion.* – 1978. – № 5. – P. 608–613.
20. Elbim C., Lefebvre M., Hacim J., Gouderot-Pocidallo M.A. Effects of pentoxifylline on human polymorphonuclear neutrophil responses to TNF in whole blood // *Eur. Cytokine Network.* – 1995. – № 6. – P. 113–120.
21. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia (EPMID) Study Group: European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study // *Eur. Neurol.* – 1996. – Vol. 36. – P. 315–

321.

22. Freidmann J.E., Zabriskie J. A pilot study of pentoxifylline in multiple sclerosis (letter) // Arch. Neurol. – 1996. – Vol. 53. – P. 956–957.
23. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M., Paniaqua-Sierra J.R. et al. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients // Clin. Nephrol. – 1995. – Vol. 43. – P. 116–121.
24. Gupta S., Rimland R., Shilling P.D., Pentoxiphylline: rrief rewiew and rationale for its possible use in the treatment of autism // J. Clin. Neurol. – 1996. – Vol. 11. – P. 501–503.
25. Halliwell B. Production of superoxyde, hydrogen peroxyde and hydroyyl radicals by phagocytic cells: a cause of chronic inflammatory disease? // Cell. Biol. Inter. Rep. – 1982. – № 6. – P. 529–536.
26. Hammer O., Neuner A. Zur konservativen Therapie der chronischen arteriellen Verschlubkrankheit mit Trental // Med. Wschr. – 1972. – S. 127–132.
27. Hammerschmidt D.E., Kotase D., McCarthy T. et all. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function including granulocytepriming by plateled activating factor // J. Lab. Clin. Med. – 1988. – Vol. 112. – P. 254–263.
28. Han J., Thompson P., Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway // J. Exp. Med. – 1990. – Vol. 172. – P. 391–394.
29. Heidrich H., Schlichting K., Ott M. Changes in blood viscosity due to pentoxifylline // IRCS Med. Sci. – 1976. – Vol. 4. – P. 368–375.
30. Hess H., Franke I., Tauch V. Medikamentöse Verbesserung der Fliesseigenschaften des Blutes // Fortschritt der Medizin. – 1973. – Vol. 91. – S. 743–748.
31. Hoeffner U., Aarhus L.L., Katusic Z.S., Vanhoute M.P. Pharmacology of pentoxifylline in isolated canine arteries and veins // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – № 14. – P. 899–907.
32. Jarrett P.E., Moreland M.M., Browse N.L. The effect of pentoxifylline on fibrinolytic activyiti and plasma fibrinogen levels // Curr. Med. Res. Opin. – 1977. – № 4. – P. 492–498.
33. Kevra M., Dubvovic B., Leonovich S. TNF production inhibitors in the treatment of septic patients // B.J.CP. – 2000, 15–20 July, Florence. – P. 281.
34. Klein C.L., Kohler H., Bittinger F., Wagner M., Hermanns I., Grant K., Lewis J.C., Kirkpatrick C.J. Comparative studies on vascular endothelium in vitro // Pathobiol. – 1994. – Vol. 62. – P. 199–256.
35. Korenmann S.G., Viosca S.P. Treatment of vasculogenic sexual dysfunction with pentoxifylline // J. Am. Geriatr. Soc. – 1993. – Vol. 41, N 4. – P. 363–366.
36. Kramer J.J., Swislocki N.I. Effects of pentoxifylline on membrane protein phosphorylation in erythrocytes // Vascular Medicine. – 1983. – № 1. – P. 159–174.
37. Kusuya E. Influence of pentoxifylline (Trental) on plated aggregation // Gendai No Shinryo. – 1977. – 19. – P. 1576–1582.
38. Lefer A.N., Lefer D.J. Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1993. – № 33. – P. 71–90.
39. Matzky P., Darius H., Schror K. The release of prostacyclin (PG<sub>2</sub>) by pentoxifylline from human vascular tissue // Drug Res. – 1982. – № 32. – P. 1315–1318.
40. Pependiker U., Boxay I., Bollmann V. Zum Pharmacologie der neuen peripheren Gefassdilatators, 3,7-dimethyl-(5-oxohexyl)-xantin // Arzneimittel Forschung. – 1971. – 21. – S. 1160–117.
41. Rangel-Fausto M.S., Pitter D., Costigan M. Et al. The natural history of the syndrome

- inflammatory response (SIRS). A prospective study // JAMA. – 1995. – V. 273. – N 2. – P. 117–123.
42. Sakurai M., Komine I., Goto M. Protective effect of pentoxifylline on experimental Thrombosis induced by stenosis of femoral artery in rabbits // Jap. Pharmacol. Therapeut. – 1985. – 13. – P. 5–138.
43. Schandene L. et al. Different effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T-cells // Immunology. – 1992. – 76. – P. 30–34.
44. Sinzinger H. Pentoxifylline enhances formation of prostacyclin from rat vascular and renal tissue // Prostaglandins Leucotriens Med. – 1983. – Vol. 12. – P. 217–226.
45. Streiter R.M., Remick D.G., Ward P.A. et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production by pentoxifylline // Biochem. Biophys. Res. Com. – 1988. – № 155. – P. 1230–1236.
46. Stuart J., Bilto Y.Y., Player M., Stone P.C., Chalder S.M. Rheological action of drugs that prevent erythrocyte degradation // J. Mal. Vasc. – 1991. – 16. – P. 46–48.
47. Sullivan G.W., Carpet H.T., Novick W.J., Mandel G.L. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor ( $\alpha$ ) on neutrophil function by pentoxifylline // Infection and Immunity. – 1988. – 56. – P. 1722–1729.
48. Swislocki N.I., Tierney J.M. Prevention by pentoxifylline of transient  $Ca^{2+}$  accumulation and transglutaminase activation in rat erythrocytes // J. Clin. Pharmacol. – 1991. – 32. – P. 332–337.
49. Ward A., Clissop S.P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // Drugs. – 1987. – Vol. 34. – P. 50–97.
50. Weiss D.J., Geor R.J., Burris S.M., Smith C.M. Effect of pentoxifylline on equine neutrophil function and flow properties // Can. J. Vet. Res. – 1992. – 5. – P. 331–317.
51. Weiss S.J., Lobuglio A.F. Phagocyte generated oxygen metabolites and cellular injury // Lab. invest. – 1982. – № 47. – P. 5–9.
52. Yovich J.L. Pentoxifylline: actions and applications in assisted reproduction // Hum. Reprod. – 1993. – Vol. 8. – P. 1786–1791.