

PENTOXIFYLLINE И НЕГОВИТЕ НОВИ ХОРИЗОНТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ В МЕДИЦИНАТА**Ж. Бочева, Д. Ангелов**

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ – София

PENTOXIFYLLINE AND THE NEW HORIZONS FOR ITS ADMINISTRATION IN MEDICINE**G. Bocheva, D. Angelov**

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

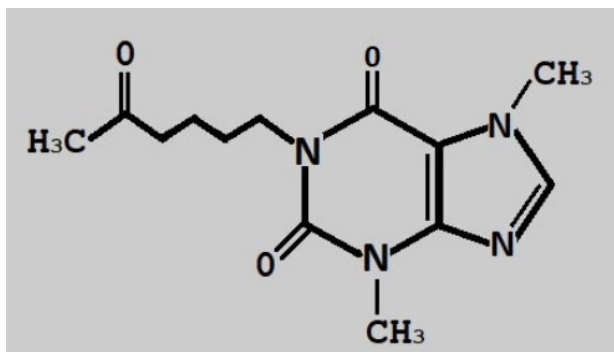
Резюме:	Pentoxifylline е метилксантиново производно, което се прилага от десетилетия в клиничната практика за лечение на периферни съдови заболявания. Освен добре познатите му хемореологични свойства в последните години се разширява спектърът на неговите ефекти и се разкриват нови индикации за приложението му. Със своето анти-TNF- α действие, Pentoxifylline проявява още имуномодулаторни и противовъзпалителни ефекти, както и активира фибробластните колагенази. Многообразните му ефекти разкриват нови хоризонти и възможности за използването му в комплексната терапия на много заболявания, в това число – мозъчносъдова болест, диабет и диабетна нефропатия, заболявания, протичащи с фиброза и др. Pentoxifylline е показал добър ефект при остър респираторен дистрес синдром чрез подобряване на микроциркулацията и тъканната оксигенация и чрез намаляване на белодробната хипертония. Тези ефекти върху белия дроб, заедно със способността да потиска възпалителните цитокини, водещи до т.нар. „цитокинова буря“, правят Pentoxifylline потенциално адювантен медикамент, който би могъл да доведе до по-добър клиничен изход за пациентите с COVID-19.
Ключови думи:	Pentoxifylline (PTX), anti-TNF- α , имуномодулаторен, противовъзпалителен, антиоксидантен, антифибротичен
Адрес за кореспонденция:	<i>Доц. д-р Жоржета Бочева, e-mail: bocheva_georgeta@yahoo.com</i>
Abstract:	Pentoxifylline is a methylxanthine derivative that has been used for decades in clinical practice for the treatment of peripheral vascular disease. Besides its well-known hemorheological properties, in recent years the spectrum of its effects has expanded and new indications for its use have been revealed. With anti-TNF- α action, Pentoxifylline also exhibits immunomodulatory and anti-inflammatory effects, and increases fibroblast collagenases. Its diverse effects open new horizons and opportunities for its use in the complex therapy in wide range of medical conditions, including cerebrovascular disease, diabetes and diabetic nephropathy, fibrosis and others. Pentoxifylline has been shown to have a good effect in acute respiratory distress syndrome by improving microcirculation and tissue oxygenation, and by reducing pulmonary hypertension. These effects on the lungs, along with the ability to suppress inflammatory cytokines leading to the so-called "cytokine storm" make Pentoxifylline a potentially adjuvant drug that could lead to a better clinical outcome for patients with COVID-19.
Key words:	Pentoxifylline (PTX), anti-TNF- α , immune modulator, anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrosis
Address for correspondence:	<i>Assoc. prof. Georgeta Bocheva, MD, e-mail: bocheva_georgeta@yahoo.com</i>

ХИМИЧНА СТРУКТУРА

Pentoxifylline (PTX) е отдавна известен неселективен фосфодиестеразен инхибитор, който клинично се използва повече от 30 години в терапията на периферни съдови заболявания. Той

предизвиква разнообразни физиологични промени на клетъчно и молекулно ниво. Като синтетично диметилксантиново производно той е структурно сходен с теобромина, теофилина и кофеина, и проявява подобни на тях свойства.

За разлика от другите метилксантини, той има по-слабо изразени ефекти върху миокарда. Неговата структура е представена на фиг.1.



Фиг. 1. 3,7-диметил-1-(5-оксохексил)-ксантин

ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗЪМ

РТХ може да се прилага орално или интравенозно. Най-често използваната таблетна форма е тази със забавено освобождаване, чрез която се намаляват неговите гастроинтестинални НЛР. Подобно на другите метилксантини, след орално приложение се резорбира бързо и пълно, като храната забавя, но не намалява неговата резорбция. Около един час след прилагането му се достигат максимални плазмени концентрации на неметаболизиран РТХ. Системната му бионаличност е ниска (около 20-30%), като разпределението между компартментите се осъществява относително бързо. След интравенозно приложение обемът на разпределение се изчислява на 168.0 l при здрави индивиди. Плазменият му полуживот е 3.4 часа. РТХ почти напълно се метаболизира в еритроцитите и черния дроб. За разлика от другите метилксантини, след резорбция и преминаване в системното кръвообращение РТХ се свързва с мембраните на еритроцитите ($\approx 45\%$). Там той първоначално се метаболизира чрез редукция до 5-hydroxyhexyl (метаболит I). Метаболит V (3-carboxyuracil) и другите метаболити се образуват в черния дроб с участието на цитохром P450s (CYP1A2 и CYP2E1) чрез окисление. Основният продукт на метаболизма е метаболит V. Метаболитите I и V са фармакологично активни и допринасят за хемореологичния ефект на този медикамент, като техните плазмени нива са съответно около 5 и 8 пъти по-високи от плазмените нива на самия РТХ. Фармакокинетични изследвания показват, че няма значителни разлики между отношението на приложените дози във времето за постигане на пикови концентрации.

Екскрецията е почти изцяло чрез урината, като с нея се екскретират до 90% от резорбирания РТХ под формата на 6 метаболитни продукта, а РТХ почти не се открива (по-малко от 1%). Независимо от вариациите в нивата на РТХ и неговите метаболити в плазмата, установяването на метаболит V в урината е последователно и пропорционално на дозата. По-малко от 4% от приложеното количество се екскретира с фекалиите. Като и при другите метилксантини, така и при РТХ се наблюдава бързо преминаване в кърмата (около 2 часа след орално приложение).

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ

Хемореологични ефекти

РТХ е първият лекарствен продукт с доказани хемореологични свойства. Основните му ефекти са повишаване или възстановяване на еритроцитната деформируемост и намаляване вискозитета на кръвта.

Установено е, че понижените нива на аденозинтрифосфат (АТФ) в еритроцитите и повишените вътреклетъчни концентрации на калциеви йони (Ca^{2+}) в резултат на хипоксия, кетоацидоза, хиперосмоларитет или уремия водят до склерозирание на клетъчната мембрана или нарушена мембранна деформируемост на еритроцитите [1]. РТХ подобрява пластичността на еритроцитите, като увеличава именно количеството на мембрания АТФ и други циклични нуклеотиди. Повишени нива на еритроцитния АТФ, но в по-малка степен, се наблюдават и при здрави доброволци, приемали РТХ. РТХ може да намали активния вътреклетъчен транспорт на Ca^{2+} , като инхибира активността на АТФ-аза в млади еритроцити (както при хора, така и плъхове). Няма данни за промяна на активността на АТФ-азата във вече зрели червени кръвни клетки, чиято мембрана е нееластична поради повишените вътреклетъчни нива на Ca^{2+} и намаления вътреклетъчен АТФ. Също така е доказано, че РТХ променя моделите на фосфорилиране на белтъчната мембрана на еритроцитите, увеличава активността на протеинкиназата и намалява Ca^{2+} -зависимия K^+ ефлукс [1].

Медикаментът потиска тромбоембрирането, демонстрирано чрез различни *in vivo* и *in vitro* модели. Установено е, че РТХ води до инхибиране на конвертирането на арахидонова киселина в тромбоксан A_2 (TxA_2) в тромбоцитите чрез блокиране на мембранно локализираната фосфодиестераза, вследствие на което се повишава cAMP. Въпреки това РТХ се смята за

слаб фосфодиестеразен инхибитор. Също така той повишава синтеза на простаглицин (PGI_2) и стимулира освобождаването му от съдовия ендотел, което води до инхибиране на тромбоцитната адхезия и агрегация. Агрегацията на тромбоцитите се потиска чрез увеличаване на превръщането на ендопероксиди в PGI_2 и предотвратяване на превръщането на сAMP в AMP. PGI_2 спомага за вазодилатация и дезагрегация на тромбоцитите, което противодейства на ефектите на TxA_2 . При някои заболявания (диабет, атеросклероза, остра стенокардия, остра мозъчна исхемия) се установяват повишени серумни нива на PGI_2 и те са резистентни на тромбоцитна дезинтеграция. Тези пациенти имат също по-ниски от нормата нива на ATP и сAMP. РТХ намалява резистентността към PGI_2 при тези хора и възстановява нивата на тромбоцитния сAMP до нормални стойности.

РТХ проявява много ефекти и върху фибринолитичната система. Той и неговите метаболити стимулират освобождаването на тъканен плазминоген активатор (tPA), повишават нивата на плазмин и антитромбин III, намаляват фибриногена, α_2 -антиплазмин, α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин. Допълнително, РТХ увеличава деформируемостта на левкоцитите, давайки възможност за по-голяма роля на полиморфнонуклеарните левкоцити във вискозитета на кръвта. Така, РТХ може да бъде определен като почти пълен реологичен медикамент.

Имуномодулиращи ефекти

Имуномодулиращите ефекти на РТХ се проявяват чрез множество разнообразни механизми и трансдукционни пътища. Това включва увеличаване на левкоцитната деформируемост и хемотаксис, намаляване на ендотелната адхезия на левкоцитите, редуциране на неутрофилната дегрануляция и освобождаване на супероксиди, потискане на продукцията на моноцитно-произлизащия tumour necrosis factor (TNF), намаляване на левкоцитния отговор спрямо интерлевкин-1 (IL-1) и TNF- α , както и инхибиране на Т- и В-лимфоцитната активация. В допълнение на намаляването на ендотелната адхезия на левкоцитите е установено, че РТХ модулира ендотела чрез down-регулация на експресията на адхезионните молекули по клетъчната повърхност и продукцията на хемокини, а също и чрез моделиране на апоптозните пътища [2].

РТХ е способен да потисне продукцията на TNF- α в макрофаги, моноцити и Т-лимфоцити, *in vitro* и *in vivo* [3]. Той също е и активен инхибитор на вече образуваните TNF- α . РТХ модулира нивата

му чрез инхибиране на генната транскрипция и блокиране на акумулирането на mRNA.

Имуномодулаторното му действие включва и ефекти върху имуноцитите като превенция на левкоцитната пролиферация и потискане на директните (perforin/granzyme) и индиректните цитотоксични отговори.

Противовъзпалителни ефекти

Противовъзпалителните ефекти на РТХ се свързват с потискане на проинфламаторни цитокини, способни да предизвикат хронична възпалителна реакция, като Th1 продукти (напр. TNF- α) и Th2 цитокини (напр. IL-6) [4]. TNF- α е плеотропен провъзпалителен цитокин, който се секретира от голям набор имунни клетки. Неговата функция значимо варира в зависимост от имунологичното състояние. TNF- α играе важна роля в имунния отговор при възпаление и инфекция. Този цитокин е цитотоксичен към гломерулните, мезангиалните и епителните клетки, и може да предизвика значителна бъбречна увреда. Има данни, че РТХ ефикасно може да намали нивата на TNF- α в серума и урината на пациенти с диабетна нефропатия [5]. РТХ не само намалява TNF- α , но и увеличава експресията на противовъзпалителния IL-10 и повишава вътреклетъчните нива на сAMP [6]. Този противовъзпалителен ефект на РТХ е отговорен за намаляване на експериментално предизвикана болка [7], предотвратява миграцията на неутрофилите [8] и намалява оксидативния стрес [9]. РТХ притежава значителен капацитет да модулира С-реактивния протеин (CRP) [10].

Ефект върху фибробластните колагенази

РТХ повишава фибробластните колагенази, проявява колагенолитична активност и намалява продукцията на колаген, фибронектин и глюкозаминогликани. Тези инхибиторни ефекти върху фибробластите могат да се дължат на неговия анти-TNF- α ефект или на други механизми, както е предположено от много изследвания [11].

Клинично приложение

В резултат на благоприятните данни, получени от клинични изпитвания, и добрата оценка за ефективност и безопасност, РТХ е регистриран като лекарствен продукт в Европа през 1972 г. и в Съединените щати през 1985 г. за claudicatio intermittens, което и досега е основното му показание. РТХ е незаменим в лечението на съдово обусловените лезии в различни органи,

но имуномодулиращите му свойства разширяват неговите показания. Разнообразните му фармакологични ефекти откриват нови хоризонти за неговото приложение [12], включително той би могъл да намери място при лечение на белодробни усложнения на COVID-19.

Периферни съдови заболявания

Много изследвания са показали терапевтична ефикасност на РТХ при значим процент от пациенти с периферни съдови заболявания. РТХ води до значително подобрене на техните симптоми и субективни оплаквания, като болка при покой, чувство на студ, парестезии, клаудикация, спазми. Намаляват отоците и цианозата. Медикаментът намира приложение и в терапията на функционални нарушения на вътрешното ухо от циркулаторен произход [13]. Ефективен е и при мениеров синдром при прилагане в продължение на 2-4 месеца.

РТХ се използва още при хронична венозна недостатъчност и венозни язви. Особено подходящ е при случаи, които не толерират компресионна терапия [14].

Мозъчносъдова болест

РТХ е подходящ при всички клинични форми на мозъчна исхемия, като преходни исхемични атаки, исхемични инсулти и съдова деменция. При мултицентрово сравнително проучване е установено, че лекуваните с РТХ в продължение на 6 месеца, имат значително по-редки рецидиви на преходни исхемични атаки [15].

Диабет и диабетна нефропатия

Клинични проучвания при диабетици показват значително намаляване на протеинурията, подобряване на бъбречната функция, ретинопатията, хипергликемията и заздравяването на диабетните язви при дългосрочно приемане (над 6 месеца) на РТХ [16]. През 2015 г. Navarro и сътр. публикуват клиничното изследване PREDIAN, което е най-голямото рандомизирано, контролирано проучване за оценка на ефективността на РТХ като ренален протектор. Установява се, че добавянето на РТХ (в доза 1200 mg дневно) към ACE инхибитори/AT1 блокери при пациенти с II тип диабет води до намаляване скоростта на прогресиране на бъбречното заболяване, придружено от намаляване на протеинурията и намаляване на отделянето на TNF- α с урината [17]. Използването на РТХ като бъбречнопротективна терапия при диабетна нефропатия е нова насока в приложението на медикамента.

Бъбречнопротективни ефекти

Антипротеинуричният ефект на РТХ е установен и при недиабетно болни пациенти [18]. Много клинични и експериментални проучвания демонстрират потенциалните бъбречнопротективни ефекти на РТХ при заболявания с първична бъбречна увреда [19].

Автоимунни и възпалителни заболявания

РТХ може да намери място в терапията на много хронични възпалителни и автоимунни заболявания (като ревматоиден артрит) поради имуномодулиращите и противовъзпалителни ефекти, които проявява (анти-TNF- α). При експериментален артрит на плъхове е установено добро повлияване при прилагането му в съчетание с ниски дози модулатори на азотния оксид (NO), каквито са L-NAME и L-Arginine [6].

Заболявания на белия дроб

Със своите противовъзпалителни и антиоксидантни свойства РТХ е добре познат в клиничната практика за лечение на апнея при преждевременно родени деца и за подобряване на респираторната функция. Неговото използване при остър респираторен дистрес синдром (ARDS) е показало добър ефект, защото той подобрява микроциркулацията и тъканната оксигенация в белия дроб, и намалява белодробната хипертония [20]. Чрез способността си да потиска TNF- α и другите възпалителни цитокини, водещо до потискане на т.нар. „цитокинова буря“, РТХ е потенциално адювантен медикамент, който би могъл да доведе до по-добър клиничен изход за пациентите с COVID-19 [21, 22].

Заболявания, протичащи с фиброза

Със своя активиращ колагеназите ефект, с потискането на трансформиращия растежен фактор (TGF)- β 1, РТХ намира приложение в комплексната терапия на заболявания, протичащи с фиброза, като белодробна саркоидоза, неалкохолна чернодробна стеатоза, болест на Reunion, радиационноиндуцирана фиброза, кожна фиброза (хипертрофични цикатрикси, scleroderma, morphea) и др. [23].

Други заболявания

РТХ може да се прилага при сърповидноклетъчна анемия, алкохолна чернодробна болест, рецидивиращи орални и генитални афти, болест на Бехчет, тип II лепрозна реакция, кожна и кожно-лигавична лайшманиаза и др., като допълнително средство, водещо до повишаване на ефекта от съответната терапия [24].

Библиография

1. Seidler NW, Swislocki NI. The effects of pentoxifylline on the plasma membrane Ca²⁺ ATPase in age-separated rat and human erythrocytes. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(4), 332-37.
2. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2), 113-8.
3. Pollice PF, Rosier RN, Looney RJ, et al. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes : a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83(7), 1057-61.
4. Garcia FA, Rebouças JF, Balbino TQ, et al. Pentoxifylline reduces the inflammatory process in diabetic rats: relationship with decreases of pro-inflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12:33.
5. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16, 211-26.
6. Pal R, Chaudhary MJ, Tiwari PC, et al. Pharmacological studies on the anti-inflammatory and immunomodulatory role of pentoxifylline and its interaction with nitric oxide (NO) in experimental arthritis in rats. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(5), 221-231.
7. Vale ML, Benevides VM, Sachs D, et al. Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain. *Br J Pharmacol*, 2004, 143(7), 833-44.
8. Bombini G, Canetti C, Rocha FA, Cunha FQ. Tumour necrosis factor-alpha mediates neutrophil migration to the knee synovial cavity during immune inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2004, 496(1-3), 197-204.
9. Maiti R, Agrawal NK, Dash D, Pandey BL. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascul Pharmacol*, 2007, 47(2-3), 118-24.
10. Mohammadpour AH, Falsoleiman H, Shamsara J, et al. Pentoxifylline decreases serum level of adhesion molecules in atherosclerosis patients. *Iran Biomed J*, 2014, 18(1), 23-27.
11. Berman B, Wietzerbin J, Sanceau J, et al. Pentoxifylline inhibits certain constitutive and tumor necrosis factor-alpha-induced activities of human normal dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 1992, 98(5), 706-12.
12. Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30(4), 639-42.
13. Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, et al. Treatment of vascular inner ear disease in vascular patients with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology*, 2002, 53 Suppl 1, S23-6.
14. Nikolovska S, Pavlova L, Petrova N, Gocev G, Ivanovski M. Pentoxifylline – efficient in the treatment of venous ulcers in the absence of compression? *Acta Dermatovenerol Croat*, 2002, 10(1), 9-13.
15. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, et al. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*, 2000, 175(2), 116-23.
16. Donate-Correa J, Tagua VG, Ferri C, et al. Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *J Clin Med*. 2019; 8(3):287.
17. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1), 220-9.
18. Badri S, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, Abdollahi M. A review of the potential benefits of pentoxifylline in diabetic and non-diabetic proteinuria. *J Pharm Pharm Sci*, 2011, 14(1), 128-37.
19. Chen YM, Chiang WC, Lin SL, Tsai TJ. Therapeutic efficacy of pentoxifylline on proteinuria and renal progression: an update. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1), 84.
20. Martín JFB, Jiménez JL, MuEóz-Fernández A. Pentoxifylline and severe acute respiratory syndrome (SARS): a drug to be considered. *Medical Science Monitor*, 2003, 9(6), SR29-SR34.
21. Monji F, Al-Mahmood Siddiquee A, Hashemian F. Can pentoxifylline and similar xanthine derivatives find a niche in COVID-19 therapeutic strategies? A ray of hope in the midst of the pandemic. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887, 173561.
22. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, et al. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol Ther*, 2020, 33(4), e13733.
23. Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther*, 2017, 34(6), 1245-69.
24. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J*, 2014, 5(4), 510-6.

Постъпил за печат на 19 януари 2021 г.