

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»
Кафедры терапии ФИПО им. проф. А. И. Дядыка

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ (ФДЭ)

асс. Кривущев В.Б.

Донецк 2021

К ингибиторам фосфодиэстеразы (ФДЭ) относятся препараты, обладающие разными терапевтическими эффектами. Так, например, теофиллин является бронхолитиком, папаверин и дротаверин относятся к группе спазмолитиков, милринон используется при острой сердечной недостаточности, силденафил и тадалафил – основные средства в терапии эректильной дисфункции, а рофлумиласт обладает выраженной противовоспалительной активностью. Несмотря на различия терапевтических эффектов, все перечисленные препараты обладают сходным механизмом действия, который сводится к ингибированию активности различных типов ФДЭ. В человеческом организме обнаружено 11 типов ФДЭ. Одни типы этого фермента распространены достаточно широко, другие встречаются лишь в определенных клетках и тканях. В одной и той же ткани содержатся ФДЭ разных типов, которые могут различаться по сродству к субстратам и по своим регуляторным свойствам. Таким образом, селективные ингибиторы отдельных типов ФДЭ могут оказывать узкоспециализированное действие на функцию отдельных органов и систем. Однако даже селективные препараты часто оказываются небезопасными из-за повсеместного распространения ФДЭ в организме.

Передача сигнала в клетках требует участия вторичных посредников. Так, например, стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к накоплению в клетках циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Воздействие оксида азота (NO) также обуславливает синтез вторичного посредника, в этом случае в клетках вырабатывается циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Вторичные посредники стимулируют протеинкиназы, которые фосфорилируют ряд других белков, вызывая тем самым различные изменения биохимических процессов внутри клетки. К примеру, накопление цАМФ в мышцах бронхов вызывает их расслабление, в миокарде – увеличивает число сердечных сокращений, в юкстагломерулярных клетках почек – увеличивает продукцию ренина. А опосредованный NO синтез цГМФ вызывает вазо- и бронходилатацию. Фосфодиэстеразы, в свою очередь, инактивируют молекулы вторичных посредников, что предотвращает патологически избыточную стимуляцию клеток. При этом активность ФДЭ определяется концентрацией субстрата, поэтому активность ФДЭ возрастает при высокой концентрации цАМФ, в то время как при низких концентрациях вторичных посредников ФДЭ остаются неактивными [2]. Ингибирование ФДЭ дает возможность существенно усилить воздействие гормонов и других биологически активных веществ на клетки и ткани организма. Поскольку ФДЭ участвуют в значительном количестве физиологических процессов, воздействие на этот фермент позволяет контролировать множество физиологических и патологических процессов.

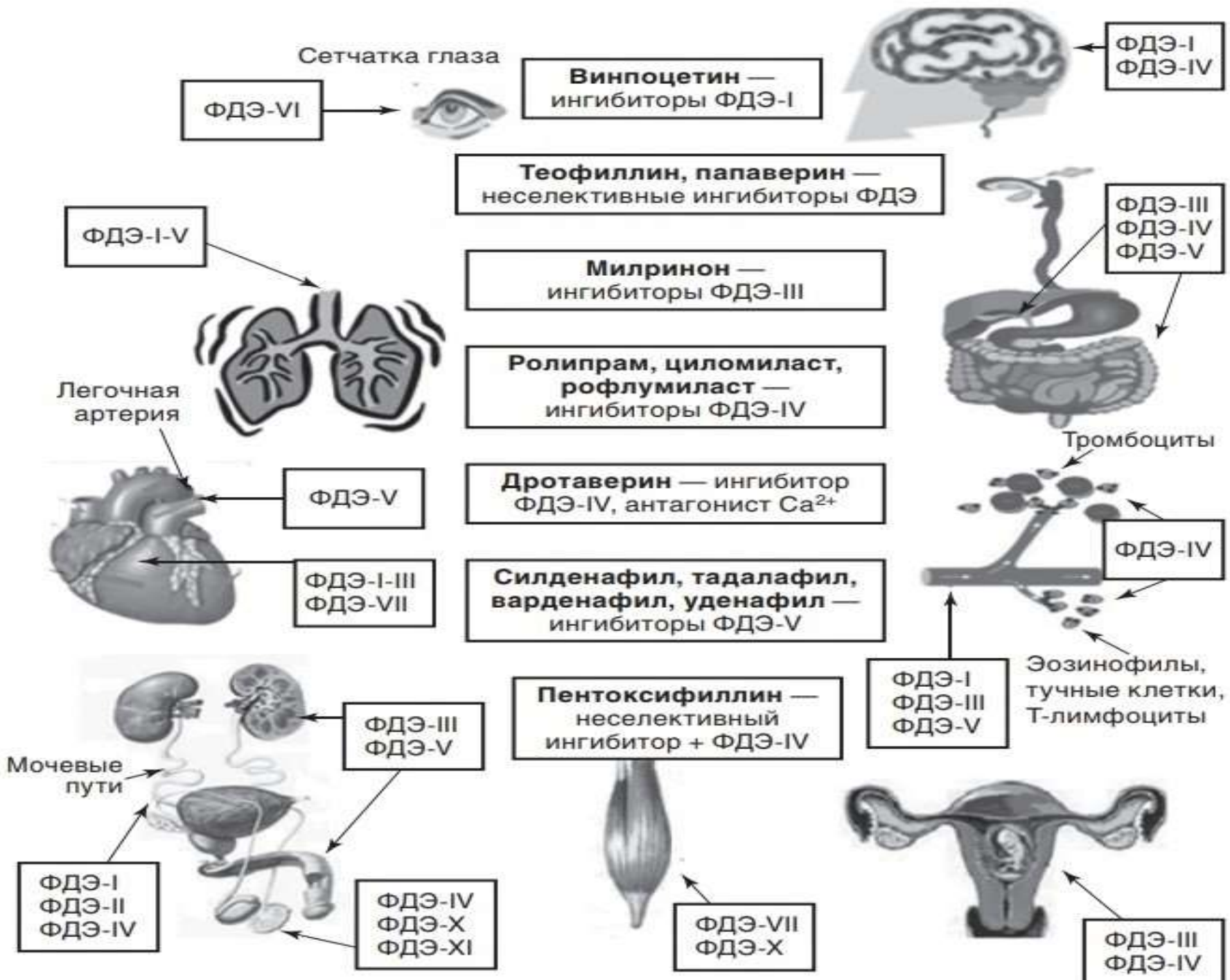
В настоящее время известно около 7 различных семейств фосфодиэстераз:

- Ca^{2+} -кальмодулинзависимые (фосфодиэстераза I);
- цГМФ-стимулируемые (фосфодиэстераза II);
- цГМФ-ингибируемые (фосфодиэстераза III);
- цАМФ-специфические (фосфодиэстераза IV);
- цГМФ-специфические (фосфодиэстераза V);
- фотоспецифические (фосфодиэстераза VI);
- высокоаффинные (устойчивые) (фосфодиэстераза VII).

Фосфодиэстераза в клетках дыхательных путей отвечает за снижение концентрации:

- цАМФ (вторичный мессенджер, вызывающий бронходилатацию);
- цГМФ (обладает противовоспалительными эффектами).

Учитывая разнообразность точек приложения препаратов данной группы, рассмотрим наиболее распространенных их представителей (фармакологическое действие, противопоказания и побочные действия (частота — до 1 случая на 1000 пациентов):



Ингибитор ФДЭ-I - Винпоцетин

Нейропротективное действие реализуется за счет снижения неблагоприятного цитотоксического влияния возбуждающих аминокислот. Блокирует потенциалзависимые Na^+ и Ca^{2+} каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы. Повышает нейропротективное действие аденозина. Винпоцетин стимулирует метаболизм головного мозга: увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода. Повышает толерантность к гипоксии; увеличивает транспорт глюкозы, единственного источника энергии для ткани головного мозга, через ГЭБ; смещает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более выгодного аэробного пути. Селективно ингибирует Ca^{2+} -кальмодулинзависимую цГМФ-фосфодиэстеразу; повышает содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) головного мозга, концентрацию АТФ и соотношение АТФ/АМФ в тканях головного мозга; усиливает обмен серотонина и норадреналина в головном мозге, стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему, а также оказывает антиоксидантное действие; в результате всех этих эффектов винпоцетин оказывает церебропротективное действие.

Наиболее частые побочные действия (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$):

- Со стороны обмена веществ: нечасто - гиперхолестеринемия; редко - снижение аппетита, анорексия, сахарный диабет.
- Со стороны нервной системы: нечасто - головная боль; редко - головокружение, дисгевзия, ступор, гемипарез, сонливость, амнезия; очень редко - тремор, спазмы.
- Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго; редко - гиперacusia, гипoacusia, шум в ушах.
- Со стороны ЖКТ: нечасто - дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота; редко - боль в эпигастрии, запор, диарея, диспепсия, рвота; очень редко - дисфагия, стоматит.

Ингибиторы ФДЭ-III - Милринон

Фармакологическое действие:

Кардиотонический препарат, ингибитор фосфодиэстеразы. Оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, увеличивает ударный и минутный объёмы сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения. Препарат вызывает умеренное снижение системного артериального давления. Милринон не взаимодействует с β -адренергическими рецепторами, не подавляет активность натрий-калий-аденозинтрифосфатазы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность, тяжёлые пороки клапанов аорты или лёгочной артерии, гипертрофический субаортальный стеноз.

С осторожностью: В остром периоде инфаркте миокарда и больным после предшествующей терапии диуретиками. У пациентов с нарушениями функции почек необходима коррекция режима дозирования. Данной категории больных препарат назначают в меньших дозах. В период терапии милриноном необходим тщательный контроль водного и электролитного баланса организма и контроль содержания креатинина в сыворотке крови.

Побочные действия:

- Со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, приступы стенокардии, артериальная гипотензия. Описаны случаи трепетания желудочков.
- Со стороны нервной системы - головная боль, тремор.
- Аллергические реакции;
- Кожная сыпь, зуд; редко — анафилактический шок, бронхоспазм.

Ингибиторы ФДЭ-IV - рофлумиласт

Рофлумиласт представляет собой ингибитор ФДЭ4, нестероидное противовоспалительное средство, направленное на устранение воспалительных процессов, связанных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4 — основного фермента, метаболизирующего цАМФ, содержащийся в клетках, участвующих в воспалительных процессах и являющийся важным в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких. Действие рофлумиласта, главным образом, направлено на ФДЭ4А, 4В и 4D, с аналогичным потенциалом в наномолярном диапазоне. Аффинность к типу ФДЭ4С в 5–10 раз ниже. Данный механизм действия и селективность так же применимы к N-оксиду, который является основным активным метаболитом рофлумиласта. Ингибирование ФДЭ4 ведёт к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и лёгочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов в эксперименте. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта тормозят высвобождение медиаторов воспаления, таких как ЛТ В4, активные формы кислорода, фактор некроза опухолей α , интерферон- γ и гранзим В.У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких рофлумиласт понижает показатель нейтрофилов в мокроте, а также снижает приток нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути здоровых волонтеров, получавших эндотоксин.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к рофлумиласту; среднетяжёлая или тяжёлая форма печёночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью); Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); Беременность и лактация; Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьёзные иммунодефицитные заболевания (ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, системная красная волчанка, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие), серьёзные острые инфекционные заболевания (такие как туберкулёз или острый гепатит), рак (кроме базально-клеточной карциномы, медленно растущего типа рака кожи), хроническая сердечная недостаточность функционального класса 3 и 4 (NYHA); вследствие отсутствия достаточного опыта применения: лечение иммунодепрессивными препаратами (такими как метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт, а также у лиц, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными глюкокортикостероидами); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения.

С осторожностью:

Психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином; лёгкая форма печёночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Побочные действия:

Наиболее частые жалобы — диарея (5,9 %), снижение массы тела (3,4 %), тошнота (2,9 %), боли в животе (1,9 %) и головная боль (1,7 %). Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят лёгкий или умеренный характер. Такие побочные реакции, главным образом, возникают в течение первых недель лечения и в большинстве случаев исчезают по мере продолжения лечения. А также наиболее частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100, < 1/10$); нечастые ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$):

- Со стороны иммунной системы - нечастые — гиперчувствительность; редкие — ангионевротический отёк.
- Со стороны обмена веществ и питания - частые — снижение массы тела, снижение аппетита.
- Психические расстройства
- Частые — бессонница; нечастые — тревожность; редкие — нервозность, депрессия. При проведении клинических исследований получены сообщения о редких случаях суицидального мышления и поведения (в том числе завершённое самоубийство). Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать своему врачу обо всех проявлениях суицидального мышления.
- Со стороны нервной системы - частые — головная боль; нечастые — тремор, вертиго, головокружение; редкие — дисгевзия.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы - нечастые — тахикардия.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта - частые — диарея, тошнота, боли в животе; нечастые — гастрит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия.
- Со стороны кожи и подкожных тканей - нечастые — сыпь; редкие — крапивница.
- Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани - нечастые — спазмы мускулатуры и мышечная слабость, миалгия, боли в спине;
- Осложнения общего характера и реакции в месте введения - нечастые — недомогание, астения, утомляемость.

Неселективный игибитор ФДЭ – Папаверин

Фармакологическое действие:

Миотропный спазмолитик. Ингибирует ФДЭ, вызывает накопление в клетке цАМФ и уменьшает содержание внутриклеточного кальция. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (ЖКТ, дыхательной, мочевыделительной, половой системы) и сосудов. Вызывает расширение артерий, способствует увеличению кровотока, в т.ч. церебрального. Оказывает гипотензивное действие. В высоких дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость. При применении в средних терапевтических дозах действие на ЦНС выражено слабо.

Противопоказания:

AV-блокада, глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, пожилой возраст (риск развития гипертермии), детский возраст до 6 месяцев,

Побочные действия:

Возможно: тошнота, запоры, сонливость, повышенная потливость, артериальная гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз.

При быстром в/в введении, а также при применении в высоких дозах: развитие AV-блокады, нарушений сердечного ритма.

Ингибитор ФДЭ-IV, антагонист Ca²⁺ — Дротаверин

Фармакологическое действие: Миотропный спазмолитик, производное изохинолина. По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к папаверину, но обладает более сильным и продолжительным действием. Уменьшает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки (ингибирует фосфодиэстеразу, приводит к накоплению внутриклеточной циклической аденозинмонофосфат). Снижает тонус гладких мышц внутренних органов и перистальтику кишечника, расширяет кровеносные сосуды. Не влияет на вегетативную нервную систему, не проникает в центральную нервную систему. Наличие непосредственного влияния на гладкую мускулатуру позволяет применять в качестве спазмолитика в случаях, когда противопоказаны препараты из группы м-холиноблокаторов (закротоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная печеночная, почечная недостаточность, период лактации, детский возраст до 3 лет, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Выраженный атеросклероз коронарных артерий, гиперплазия предстательной железы, закротоугольная глаукома, период беременности.

Побочные действия: Головокружение, головная боль, бессонница, сердцебиение, тахикардия, ощущение жара, повышенная потливость, тошнота, запор, снижение артериального давления, аллергические кожные реакции, ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд.

Ингибиторы ФДЭ-V - Силденафил

Фармакологическое действие: Селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической ФДЭ5. ФДЭ5, ответственной за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких. Восстанавливает нарушенную эректильную функцию и обеспечивает естественный ответ на сексуальное возбуждение. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего влияния на кавернозное тело, но активно усиливает расслабляющий эффект окиси азота на эту ткань. При сексуальном возбуждении локальное высвобождение NO под влиянием силденафила приводит к угнетению ФДЭ5 и повышению уровня цГМФ в кавернозном теле, в результате этого происходит расслабление гладких мышц и усиление кровотока в кавернозном теле. Являясь ингибитором ФДЭ5, силденафил увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и, в меньшей степени, других сосудов. Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов ФДЭ: ФДЭ6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза - в 10 раз; ФДЭ1 - в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца. Силденафил может вызывать легкое и преходящее нарушение различения цвета (синего/зеленого). Предполагаемым механизмом нарушения цветного зрения считается угнетение ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке. Исследования *in vitro* показали, что влияние силденафила на ФДЭ6 в 10 раз уступает его активности в отношении ФДЭ5.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к силденафилу; совместное применение с донаторами оксида азота, органическими нитратами или нитритами в любых формах; совместное применение со стимуляторами гуанилатциклазы (такими как риоцигуат); совместное применение с другими средствами для лечения нарушений эрекции; нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием ритонавира; тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних 6 месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотензия (АД <90/50 мм рт.ст.); веноокклюзионная болезнь легких; потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелая почечная недостаточность, при совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол); детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия); заболевания, сопровождающиеся кровотечением; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; сердечная недостаточность, обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия; ЛАГ - I или IV функциональные классы; передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе; совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и α -адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Побочные действия: (1)

- Со стороны иммунной системы: нечасто - реакции повышенной чувствительности.
- Со стороны органа зрения: часто - затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто - боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата; редко - отек век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света, повышенная утомляемость глаз, видение предметов в желтом цвете (ксантопсия), видение предметов в красном цвете (эритропсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах; частота неизвестна - неартериитная передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреальная тракция.
- Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго; нечасто - внезапное снижение или потеря слуха, шум, звон в ушах, боль в ушах; частота неизвестна - внезапная глухота.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - "приливы"; нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение АД, повышение АД, увеличение ЧСС, нестабильная стенокардия, АВ-блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях ЭКГ, кардиомиопатия; редко - фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия.
- Со стороны системы кроветворения: нечасто - анемия, лейкопения.
- Со стороны обмена веществ: нечасто - ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Побочные действия: (2)

- Со стороны дыхательной системы: часто - заложенность носа; нечасто - носовое кровотечение, ринит, астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление кашля; редко - чувство стеснения в горле, сухость слизистой оболочки полости носа, отек слизистой оболочки полости носа.
- Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диспепсия, геморрой, вздутие живота; нечасто - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение "печеночных" функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение; редко - гипестезия слизистой оболочки полости рта.
- Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в спине; нечасто - миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.
- Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.
- Со стороны половой системы: нечасто - увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко - длительная эрекция и/или приапизм, кровотечение из полового члена.
- Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение, чувство тревоги; нечасто - сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, гипоэстезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия; редко - раздражительность, судороги, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака; частота неизвестна - мигрень.
- Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алопеция, эритема, повышенное потоотделение в ночное время суток; нечасто - кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит; частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
- Прочие: возможны лихорадка, гриппоподобный синдром, развитие инфекционных заболеваний; нечасто - ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы.

Неселективный ингибитор ФДЭ-IV —

Пентоксифиллин

Фармакологическое действие: Вазодилататор. Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Механизм действия Пентоксифиллина связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением ЦАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови. Пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их эластичность, уменьшает уровень фибриногена в плазме и усиливает фибринолиз, что уменьшает вязкость крови и улучшает ее реологические свойства. Оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие. Пентоксифиллин несколько уменьшает общее периферическое сопротивление и незначительно расширяет коронарные сосуды. В целом, Пентоксифиллин вызывает улучшение микроциркуляции и снабжения тканей кислородом в ЦНС и в конечностях, в меньшей степени — в почках.

Противопоказания:

- острый инфаркт миокарда;
- массивные кровотечения;
- острый геморрагический инсульт;
- выраженный коронарный или церебральный атеросклероз;
- выраженные нарушения ритма сердца;
- кровоизлияния в сетчатке глаза;
- беременность и период кормления грудью;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или другим компонентам готовой лекарственной формы.

С осторожностью при назначении пентоксифиллина больным с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, больным недавно перенесшим оперативное вмешательство (риск возникновения кровотечений). Больным с лабильным артериальным давлением и со склонностью к артериальной гипотензии и больным с выраженными нарушениями функций почек дозу увеличивают постепенно и подбирают индивидуально.

Побочные действия:

- Наиболее часто при приеме Пентоксифиллина могут появляться нежелательные явления со стороны ЖКТ (тошнота, ощущение переполнения в животе, спазм желудка, рвота, понос). Иногда может возникнуть головокружение и головная боль. Изредка можно наблюдать понижение АД, стенокардию, нарушение сердечного ритма, ощущение прилива.
- В редких случаях реакции повышенной чувствительности наблюдались покраснения кожных покровов, зуд, крапивницу.
- В отдельных случаях может появляться желтуха (интрагепатический холестааз) и повышение уровня печеночных энзимов (трансаминаз, щелочной фосфатазы).
- В единичных случаях описывали возникновение очень тяжелых реакций сверхчувствительности - ангионевротические отеки, развивающиеся в течение нескольких минут после приема Пентоксифиллина, судорожные спазмы мускулатуры бронхов, анафилактический шок.

При первых признаках реакции повышенной чувствительности необходимо срочно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Имеются отдельные сообщения о возможности возникновения кровотечений (в ЖКТ, в кожу, в слизистые), тромбоцитопении и апластической анемии. В связи с этим при лечении Пентоксифиллином необходимо проводить регулярный контроль картины крови.

Неселективный ингибитор ФДЭ - Теофиллин

Фармакологическое действие: Ингибитор фосфодиэстераз, метилксантин. Увеличивает накопление в тканях цАМФ, блокирует аденозиновые (пуриновые) рецепторы; снижает поступление ионов кальция через каналы клеточных мембран, уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Расслабляет мускулатуру бронхов, кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек); оказывает периферическое вазодилатирующее действие, увеличивает почечный кровоток, обладает умеренно выраженным диуретическим эффектом. Стабилизирует мембрану тучных клеток, тормозит высвобождение медиаторов аллергических реакций. Увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует сокращение диафрагмы, улучшает функцию дыхательных и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр. Нормализуя дыхательную функцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты; стимулирует центры дыхания. Усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии. Оказывает стимулирующее влияние на деятельность сердца, увеличивает силу сердечных сокращений и ЧСС, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек). Уменьшает легочное сосудистое сопротивление, понижает давление в малом круге кровообращения. Увеличивает почечный кровоток, оказывает умеренный диуретический эффект. Расширяет внепеченочные желчные пути. Тормозит агрегацию тромбоцитов (подавляет фактор активации тромбоцитов и $PgE2\alpha$), повышает устойчивость эритроцитов к деформации (улучшает реологические свойства крови), уменьшает тромбообразование и нормализует микроциркуляцию.

К противопоказаниям данного препарата относятся: Эпилепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, гастрит с повышенной кислотностью, недавнее кровотечение из ЖКТ, тяжелая артериальная гипер- или гипотензия, тяжелые тахиаритмии, геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, детский возраст (до 3 лет, для пролонгированных пероральных форм - до 12 лет), повышенная чувствительность к теofilлину и к другим производным ксантина (кофеину, пентоксифиллину, теобромину).

Побочные действия:

- Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, бессонница, возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия (в т.ч. у плода при приеме в III триместре), аритмии, снижение АД, кардиалгия, увеличение частоты приступов стенокардии.
- Со стороны пищеварительной системы: гастралгия, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, изжога, обострение язвенной болезни, диарея, при длительном приеме - снижение аппетита.
- Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка.
- Прочие: боль в груди, тахипноэ, ощущение приливов к лицу, альбуминурия, гематурия, гипогликемия, усиление диуреза, повышенное потоотделение.

Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы.

Используемая литература:

- Boswell-Smith V. et al. // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. S252. 2. Jeon Y. et al. // Cell. Mol. Life Sci. 2005. V. 62. P. 1198. 3. Wang P. et al. // Mol. Pharmacol. 1999. V. 56. P. 170. 4. Erdogan S., Houslay M.D. // Biochem. J. 2003. V. 321. Pt. 1. P. 165. 5. Grootendorst D.C. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 1081. 6. Tenor H. et al. // Br. J. Pharmacol. 1996. V. 118. P. 1727. 7. Phosphodiesterase 4 (PDE4) & phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors [online]. LeadDiscovery. 2006 // <http://www.leaddiscovery.co.uk/reports/Phosphodiesterase-library.html> 8. Mehats C. et al. // FASEB J. 2003. V. 17. P. 1831. 9. Bernocchi D. et al. // J. Int. Med. Res. 1988. V. 16. P. 1. 10. Deree J. et al. // Clinics (Sao Paulo). 2008. V. 63. P. 321.

**Человечество ищет лекарство
от всех болезней. Но что, если
лекарство окажется хуже самой
болезни ...**

Спасибо за внимание!