

УЛОГА ПЕНТОКСИФИЛИНА У КОНВЕРЗИЈИ АЗОТА КОД БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТСКОМ ФЛЕГМОНОМ СТОПАЛА

Мира ВУКОВИЋ¹, Мирјана ЛАПЧЕВИЋ²

¹Здравствени центар, Ваљево; ²Дом здравља „Вождовац”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Познато је да је пентоксифилин засад једини лек за који је клинички показано да може да доведе до конверзије азота код болесника с уремијом. Објављени су и афирмативни резултати примене пентоксифилина у превенцији синдрома системског запаљењског одговора, као и у превенцији и лечењу акутног респирационог дистрес синдрома.

Циљ рада Циљ ове студије је био да се код 11 болесника са дијабетском флегмоном стопала и патолошким вредностима уреје и креатинина испита утицај четвородневне примене пентоксифилина (у дози од 300 mg дневно у 500 ml физиолошког раствора током двадесеточасовне интравенске инфузије) на конверзију азота спречавањем ослобађања и губитка азота из мишића и осталих ткива у току хроничног запаљења.

Метод рада Код свих болесника је дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Шест болесника је било на дијети, један болесник на дијети и пероралним антидијабетичима, а четири на дијети, пероралним антидијабетичима и интермитентној терапији инсулином. Поновљене негативне три хемокултуре и бар један позитиван брис ране од три имали су сви испитаници. Такође, пре терапије код свих болесника је утврђен патолошки налаз леукоцита у крви ($13,6-19,6 \times 10^9$), и то гранулоцитоза са младим ћелијама. Болесницима је преписан одговарајући антибиотик према антибиограму, а вредности гликемије праћене су сваких шест сати, уз евентуалну корекцију терапије дијабетеса. Болесници су превијани једном дневно, а вредности уреје и креатинина проверене су непосредно пре укључивања пентоксифилина, као и после четири дана примене. За статистичку анализу коришћен је Мекнемаров (*McNemar*) тест за везане узорке.

Резултати Код свих болесника задржале су се патолошке вредности леукоцита у крви, а после четири дана примене пентоксифилина дошло је до нормализације уреје у крви код девет испитаника ($Z=-3$; $p=0,003$) и нормализације креатинина у крви код 10 испитаника ($Z=-3,162$; $p=0,002$). Није било потребе за корекцијом терапије дијабетеса.

Закључак Пентоксифилин може да спречи даљу разградњу азота код болесника са дијабетском флегмоном стопала, смањујући катаболички учинак инфекције, највероватније инхибицијом учинка *TNF*-алфа, интерлеукина 1 и интерлеукина 6, не утичући током четвородневног лечења значајно на леукоцитозу код болесника.

Кључне речи: пентоксифилин; дијабетес мелитус; инфекција; протеолиза

УВОД

Пентоксифилин је, по својој структури, дериват теобромина и користи се у лечењу болесника с интермитентним клаудикацијама због хроничне оклузивне болести артерија. Такође се користи у лечењу других васкуларних обољења која су удружена са дијабетес мелитусом, као што су улцерације на доњим екстремитетима [1]. Показано је да инхибира неутрофиле и систем комплемената током лечења болесника са сепсом [2]. Новија истраживања показују да пентоксифилин, као инхибитор фосфодиестеразе, акутно смањује катаболизам беланчевина код болесника с хроничном уремијом и животиња са сепсом [3, 4].

С друге стране, постављена је хипотеза да дуготрајно, хронично запаљење може да доведе до резистенције на инсулин са погоршањем дијабетес мелитуса тип 2 [5, 6]. Механизам којим хронично запаљење може да изазове резистенцију на инсулин и, последично, погоршање дијабетес мелитуса није сасвим познат, али се зна да код болесника са дијабетес мелитусом који имају дуготрајну инфекцију долази до погоршања гликорегулације, смањења терапијског одговора на дозе инсулина, повећања катаболизма, повремених повећања азотних материја у крви, губитка масног ткива и мишићне масе. Познато је да масно ткиво може да синтетише и отпушта проинфламаторне цитокине, фактор тумора некрозе алфа (*TNF- α*), интерлеукин 1 (*IL-1*) и интерлеукин 6 (*IL-6*). Проинфламаторни цитокини заједно са другим ме-

дијаторима запаљења доводе до многобројних метаболичких поремећаја који су значајни за резистенцију на инсулин, ремете регулацију лучења инсулина, смањују осетљивост ткива на кисеоник, доводе до поремећаја у функцији липопротеинске липазе и функције адипоцита [5]. Због тога смо желели да забележимо промене у нивоу азотних материја у крви, уреје и креатинина код болесника са дијабетес мелитусом који су имали повишене вредности азотних материја у крви и дуготрајну флегмону стопала, а којима је рутински укључен пентоксифилин у лечење због васкуларних поремећаја.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се у кратком временском периоду испита утицај примене пентоксифилина на конверзију азота код болесника са дијабетском флегмоном стопала праћењем нивоа азотних материја у крви код болесника који су имали повећане вредности креатинина и уреје у крви.

МЕТОД РАДА

Испитано је 11 болесника са дијабетском флегмоном стопала који су болнички лечени на Одељењу за васкуларну хирургију Здравственог центра у Ваљево. Код њих су утврђене патолошке вредности уре-

је и креатинина, али нису забележени хронична уремија и знаци прогресивног обољења бубрега. Болесницима је, ради отклањања бола у стопалу због дијабетске васкулопатије, преписан пентоксифилин у дози од 300 mg дневно у 500 ml физиолошког раствора током примене двадесеточасовне интравенске инфузије. Код свих болесника је дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Шест болесника је било на дијети, један болесник је био на дијети и пероралним антидијабетцима, а четири болесника на дијети, пероралним антидијабетцима и интермитентној терапији инсулином. Поновљене негативне три хемокултуре и бар један позитиван брис ране од три утврђени су код свих испитаника. Такође, пре терапије код свих испитаника забележен је патолошки налаз леукоцита у крви ($13,6-19,6 \times 10^9$), и то гранулоцитоза са младим ћелијама. Болесницима је преписан одговарајући антибиотик према антибиограму, а вредности гликемије праћене су сваких шест сати, уз евентуалну корекцију терапије дијабетеса. Болесници су превијани једном дневно, а вредности уреје и креатинина проверене су непосредно пре укључивања пентоксифилина у лечење, као и после четири дана примене. За статистичку анализу коришћен је Мекнемаров (*McNemar*) тест за везане узорке.

РЕЗУЛТАТИ

Одређивање нивоа уреје и креатинина у крви урађено је код седам мушкараца и четири жене, просечне старости од 43,4 године. Средње вредности гликемије из дневног профила пре и после лечења пентоксифилином биле су 8,7 mmol/l и 8,65 mmol/l, а за време четвородневне примене пентоксифилина терапија дијабетес мелитуса није коригована. Просечна телесна температура испитаника била је 37,7°C. Показано је да је код испитаника за четири дана лечења пентоксифилином учесталост патолошких налаза азотних материја високо смањена (Табеле 1 и 2). Резултати су показали да су се код свих болесника задржале патолошке вредности леукоцита у крви, да нема статистички значајне промене после четири дана лечења, са преминацијом неутрофила и појавом

ТАБЕЛА 1. Приказ фреквенције појаве патолошких и вредности у физиолошким границама за уреју у крви пре и после четвородневне примене пентоксифилина.

TABLE 1. Frequency of pathological and values within normal limits of blood urea before and after four days of treatment with pentoxifylline.

Уреја Urea	После четири дана лечења After 4 days of therapy		
	У физиолошким границама Within physiological limits	Патолошки налаз Pathological finding	
Пре лечења Before therapy	У физиолошким границама Within physiological limits	0	0
	Патолошки налаз Pathological finding	9	2

ТАБЕЛА 2. Приказ фреквенције појаве патолошких и вредности у физиолошким границама за креатинин у крви пре и после четвородневне примене пентоксифилина.

TABLE 2. Frequency of pathological and values within normal limits of blood creatinine before and after four days of treatment with pentoxifylline.

Креатинин Creatinine	После четири дана лечења After 4 days of therapy		
	У физиолошким границама Within physiological limits	Патолошки налаз Pathological finding	
Пре лечења Before therapy	У физиолошким границама Within physiological limits	0	0
	Патолошки налаз Pathological finding	10	1

младих форми ћелија, а да је после четири дана лечења дошло до клинички значајне нормализације нивоа уреје код девет болесника ($Z=-3$; $p=0,003$) и нормализације нивоа креатинина у крви код 10 болесника ($Z=-3,162$; $p=0,002$).

ДИСКУСИЈА

Пентоксифилин смањује протеинурију код болесника са дијабетском или мембранском нефропатијом посредством инхибиције лучења *TNF- α* у серуму [7]. Инхибитори фосфодиестеразе смањују лучење *TNF- α* из активираних макрофага [4, 8]. Код болесника са дијабетесом тип 2 дуготрајна примена пентоксифилина уз инхибиторе ангиотензин-конвертазе имала је антипротеинуријски ефекат, удружен са смањењем уринарног *TNF- α* [9]. Резултати наше студије су показали да пентоксифилин акутно смањује обрт азотних материја код болесника са дијабетском флегмоном стопала, те да се после његове четвородневне примене значајно смањују знаци пререналне инсуфицијенције рада бубрега, која је настала као резултат дуготрајног запаљења и оштећења микроваскуларизације бубрега услед погоршања дијабетес мелитуса. У току сепсе долази до активације лучења читавог низа медијатора запаљења који, без обзира на порекло излучивања, оштећују и ендотел крвних судова, што може, у крајњем случају, да доведе до генерализованог запаљењског одговора, септичног шока са мултиорганском дисфункцијом или без ње. Важну улогу у активацији лучења проинфламаторних медијатора свакако имају макрофаги и систем комплемената који доводи до активације неутрофила. Зна се да се *TNF- α* лучи из оштећених ендотелних ћелија. Метаболички поремећаји, као што су резистенција на инсулин, поремећена гликорегулација и настанак дијабетес мелитуса тип 2 или његово погоршање у току инфекције, резултат су смањене оксигенације ткива и излучивања слободних радикала, који даље делују агресивно на сва ткива и микроваскуларизацију, што поново изазива лучење *TNF- α* и других проинфламаторних цитокина, као што су *IL-1* и *IL-6*.

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије индиректно указују на то да пентоксифилин акутно смањује катаболизам беланчевина и доводи до конверзије азотних материја у правцу анаболизма инхибицијом запаљењског одговора, спречавањем лучења *TNF- α* и других проинфламаторних цитокина код болесника са дијабетском флегмоном стопала, док истовремено не делује клинички значајно на леукоцитозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbel RK. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1099-105.
2. Bone RC. Inhibitors of complement and neutrophils: a critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:891-8.
3. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Pentoxifylline acutely decreases proteolysis in uremic patients. *Clin Nutr* 1996; 15(S):11.
4. Breuille D, Farge MC, Rose R, et al. Pentoxifylline decreases the body weight loss and muscle protein wasting characteristic of sepsis. *Am J Physiol* 1993; 265:E660-7.
5. Crook M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabet Med* 2004; 21:203-7.
6. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
7. Navarro JF, Mora C, Rivero A, et al. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:458-63.
8. Koch T, Neuhofer H, Duncker HP, et al. Influence of pentoxifylline analogue on the granulocyte-mediated pulmonary mediator release and vascular reaction. *Circ Shock* 1993; 40:83-91.
9. Navarro JF, Mora C, Muros M, García 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; 16:2119-26.

THE ROLE OF PENTOXIFYLLINE IN NITROGEN CONVERSION IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETIC PHLEGMONA OF THE FOOT

Mira VUKOVIĆ¹, Mirjana LAPČEVIĆ²

¹Health Care Center, Valjevo; ²Community Health Care Center "Voždovac", Belgrade

INTRODUCTION It is known that pentoxifylline is the only medicament to date which has been clinically proven to lead to nitrogen conversion in uremic patients. Positive results of application of pentoxifylline in prevention of systemic inflammatory response syndrome have also been published, as well as in prevention and treatment of the acute respiratory distress syndrome.

OBJECTIVE The goal of our study was to investigate the effect of four-day treatment with pentoxifylline in a dose of 300 mg dissolved in 500 ml of normal saline, administered as 20-hour intravenous infusion per day, on the conversion of nitrogen in 11 patients suffering from diabetic phlegmona of the foot, and with pathological values of urea and creatinine.

METHOD All patients had 3 repeated negative blood cultures, and at least one positive out of three wound swabs. Seven patients were insulin independent, and 4 insulin dependent. Before treatment, all patients had pathological findings of white blood cells, in the form of granulocytosis, with appearance of young cells. Patients were prescribed adequate antibiotics according to drug susceptibility test, and glycemia was monitored every 6 hours, with correction of diabetes therapy. Patient's dressings were changed once a day, while urea and creatinine were checked immediately before the onset of pentoxifylline therapy, as well as after four days of therapy. Statistical analysis was done using the McNemar test for linked sample.

RESULTS The results showed that pathological values of white blood cells persisted in all patients, and after four days of therapy, blood urea restored to normal in 9 patients ($Z=-3$; $p=0.003$), and blood creatinine in 10 patients ($Z=-3$, 162; $p=0.002$). There was no need to make corrections of diabetes therapy.

CONCLUSION It can be concluded that pentoxifylline can prevent further degradation of nitrogen in patients suffering from phlegmona of the foot, decreasing the catabolic effect of infection, most probably by inhibiting the effect of *TNF- α* , interleukin-1 and interleukin-6, without any significant effect on leukocytosis during four days of treatment.

Key words: pentoxifylline; diabetes mellitus; infection; proteolysis

Mira VUKOVIĆ
Zdravstveni centar
Nušićeva 15/IIb, 14000 Valjevo
Tel.: 014 246 869
E-mail: vmira@ptt.yu

* Рад је на XV конгресу лекара Србије у Врњачкој Бањи изложен као постер у оквиру „Слободних тема”.