

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии

А.А. Визель, А.О. Визель, Л.И. Щукина

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон) – оригинальный отечественный неантихолинэстеразный препарат метаболического действия, новизна которого подтверждена патентами многих стран. В экспериментальных и клинических исследованиях показана целесообразность применения этого препарата при заболеваниях органов дыхания, его совместимость с современными режимами этиотропной и бронхолитической терапии. Практическую значимость имеет его влияние на кислотно-основное равновесие и легочную гемодинамику.

Ключевые слова: Димефосфон, пульмонология, фтизиатрия.

Введение

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат (ДМФ) является оригинальным отечественным препаратом, полученным путем целенаправленного поиска в ряду неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений. Препарат разработан в Казани, его новизна и оригинальность подтверждены авторскими свидетельствами и патентами России, Великобритании, Германии, Швейцарии, Японии и Венгрии [1–11]. Серийный выпуск ДМФ субстанции был начат в 1983 г. (регистрационное удостоверение № 83/654/2 и для лекарственной формы – № 83/654/13). Лекарственная форма ДМФ с торговым названием Димефосфон представлена в виде 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, это бесцветная, прозрачная жидкость со своеобразным запахом и горьким вкусом.

Свойства и механизм действия Димефосфона

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат обладает низкой токсичностью. Доза половинной выживаемости при однократных введениях внутривенно и перорально для крыс составляет 2500 мг/кг, для мышей – 3000 мг/кг. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, не обладает кумулятивными свойствами, хорошо переносится животными. В экспериментах на крысах и кроликах было установлено отсутствие эмбриотоксического и тератогенного действия препарата, в опытах на микробных культурах – отсутствие мутагенной активности.

Обоснованием для клинического применения ДМФ при болезнях органов дыхания послужил ряд свойств, выявленных в экспериментах. Нарушение кислотно-основного состояния (КОС) является важным патогенетическим звеном многих заболеваний. При выраженных ацидозах для срочной коррекции КОС в клинической практике обычно используют гидрокарбонат натрия или трисамин, которые вводятся внутривенно в условиях стационара, при этом

требуется постоянный контроль параметров КОС во избежание сдвига в сторону алкалоза. Действие этих препаратов основано на химической нейтрализации избытка кислых метаболитов крови, поэтому они не устраняют внутриклеточные сдвиги pH, не влияют на метаболические процессы в тканях, вызвавшие ацидоз [12]. В отличие от известных антиацидотических средств ДМФ обладает принципиально иным механизмом действия. Его эффект осуществляется за счет вмешательства в метаболические процессы. В частности, он нормализует углеводный обмен в цикле Кребса и интенсифицирует распад глюкозы по пентозному циклу, усиливает почечный и легочный механизм регуляции КОС, оптимизирует внутриорганный кровоток и тканевый метаболизм [2, 13].

Эффективность Димефосфона при заболеваниях респираторного тракта

Л.И. Анчиковой и соавт. как в экспериментах на крысах, так и в клинике было выявлено, что ДМФ усиливает эндогенное дыхание и активизирует внешний путь окисления в митохондриях [14]. В процессе клинических исследований было установлено, что ДМФ вызывает интенсификацию почечного и легочного механизмов регуляции КОС, усиление внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма [15, 16]. Так, он ускоряет реабсорбцию бикарбонатов, активизирует процессы ацидо- и аммионогенеза в почках, усиливает вентиляцию легких. В качестве антиацидотического средства ДМФ можно эффективно использовать перорально как при острых, так и при хронических заболеваниях. Преимуществом ДМФ является сочетание быстрого проявления антиацидотического эффекта с возможностью длительного применения препарата вне стационара без опасения вызвать алкалоз. Это стало основанием для рекомендации ДМФ к клиническому применению при пневмонии, острых респираторных заболеваниях, гриппе и других инфекциях, хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ), туберкулезе (ТБ), сахарном диабете, рахитоподобных заболеваниях, а также в послеоперационном периоде и при других патологических процессах, сопровождающихся ацидозом [12].

Использование ДМФ во фтизиопульмонологии обусловлено тем, что препарат нормализует КОС крови, улучшает метаболизм печени, оптимизирует центральный и региональный кровоток, является мягким иммуномодулятором, что было продемонстрировано в исследованиях, проводимых сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии.

Александр Андреевич Визель – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета.

Андрей Оскарович Визель – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра.

Лидия Ивановна Щукина – науч. сотр. Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра.

гии Казанского государственного медицинского университета на протяжении более 10 лет, а также в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях как казанских ученых, так и ученых Москвы, Санкт-Петербурга, Ташкента, Саранска и др. Препарат хорошо сочетается с традиционными бронхолитическими препаратами и в отличие от других вазодилататоров снижает уровень гипоксемии.

В Центральном институте усовершенствования врачей (Москва) была проведена сравнительная оценка влияния бронхолитиков на кислородный состав и КОС крови у больных с обструктивной патологией органов дыхания и дыхательной недостаточностью (ДН). У больных, получавших ДМФ, при сканировании легких с радиоактивным ксеноном была установлена четкая связь между сдвигом в состоянии вентиляции/кровоток в отдельных участках легких и изменениями кислородного состава крови [17]. Было доказано, что препарат оказывает оксигенирующее действие, нормализует рН крови, что важно при наличии гиперкапнии и снижении насыщенности крови кислородом [18, 19].

В клинике инфекционных болезней при изучении влияния ДМФ на показатели активности кининовой системы крови выявлено, что он подавляет высокую кининогенную активность крови при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) с бронхообструктивным синдромом (БОС).

Опыт применения Димефосфона в педиатрии

Изучено влияние ДМФ на показатели активности кининовой системы крови у детей раннего возраста с ОРВИ и БОС, которые наряду со стандартной терапией получали ДМФ в виде 15% раствора внутрь из расчета 100 мг/кг массы тела/сут в течение 5 дней. Антикалликреиновый эффект ДМФ сопоставляли с таковым у больных ОРВИ с БОС, которые наряду с общепринятой терапией получали контрикал в дозе 1000 АТРЕ/кг массы тела ежедневно внутривенно капельно в течение первых 3–5 дней болезни. Установлено, что ДМФ повышал антикалликреиновую активность и снижал уровень калликреина крови уже через 2 дня лечения. После окончания 5-дневного курса лечения показатели активности кининогеноза нормализовались. При сравнении ДМФ с контрикалом в случаях усиления кининообразования было выявлено, что ДМФ практически не уступает контрикалу. Преимуществом ДМФ является то, что антикалликреиновый эффект наступает при пероральном его применении и при этом не возникает каких-либо побочных реакций. Использование препарата способствовало значительному сокращению продолжительности признаков ДН, одышки, физикальных изменений со стороны органов дыхания по сравнению с показателями контрольной группы больных, получавших только общепринятую терапию, и привело к достоверно значимому уменьшению сроков пребывания больных в стационаре – на 2 койко-дня. Положительное терапевтическое действие ДМФ связано не только с его антикалликреиновой активностью, но и со снижением им повышенного уровня гистамина крови, регистрируемого в остром периоде заболевания, что объясняется мембраностабилизирующими свойствами ДМФ, проявляющимися *in vitro* торможением реакции непрямого деградации базофилов крови в среднем на 50%. В результате проведенного исследования ДМФ был рекомендован для включения в комплексную терапию больных ОРВИ с БОС [20, 21].

В.П. Панкова оценила действие ДМФ (в дозе 100 мг/кг 4 раза в день в течение 10 дней) у больных ХНЗЛ. У всех больных имелись явления ДН различной степени выраженности, метаболический и дыхательный ацидоз разной степени компенсации. Гемодинамику мозга, легких, печени

оценивали до начала лечения или контрольного наблюдения и, соответственно, через 5 и 10 дней после. У больных, получавших ДМФ, наблюдалась положительная динамика объемного кровотока головного мозга, легких, печени, нормализация венозного тонуса с уменьшением сопротивления артериальному притоку по сравнению с показателями контрольной группы. Препарат оказывал нормализующее влияние на сократительную способность миокарда левого желудочка, улучшал общее состояние больных, что проявлялось уменьшением одышки, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением цианоза губ. У больных контрольной группы к 10-му дню традиционной терапии таких изменений не произошло. Клиническое улучшение общего состояния было связано с уменьшением гиперкапнии, подтвержденным при исследовании КОС, а также с улучшением условий диффузии и аэрации вследствие увеличения интенсивности легочного кровотока. Автор рекомендовала включение ДМФ в курс лечения больных ХНЗЛ [16].

Диметилкобутилфосфонилдиметилат был изучен в педиатрической практике при лечении острой гнойной деструктивной пневмонии. Авторы отметили, что при включении ДМФ в комплексную терапию купирование основных проявлений заболевания (ДН, симптомы интоксикации, слабость), восстановление состава и стабильности клеточных мембран, состава поверхностно-активных веществ легких, а также нормализация легочной вентиляции происходила в 1,5 раза быстрее, чем у детей, которым проводили только общепринятую терапию. Эти результаты авторы связывали с наличием у ДМФ оксигенирующего эффекта, а также антифосфолипазной активности [22]. М.А. Исмаилова и соавт. наблюдали аналогичное действие ДМФ у детей раннего возраста при лечении острой деструктивной пневмонии и отметили, что ДМФ способствует активации репаративных процессов в поврежденной легочной ткани [23].

Результаты исследования по изучению эффективности ДМФ в комплексной терапии детей с хронической бронхолегочной патологией, проведенного А.Н. Осинцевым на базе Детской клинической больницы (г. Устинов, Удмуртия), показали, что препарат повышал количество Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, снижал степень дисиммуноглобулинемии, положительно влиял на динамику эндоскопической картины, улучшал самочувствие больных, способствовал сокращению сроков пребывания больных в стационаре. Диметилкобутилфосфонилдиметилат имел преимущества перед традиционно используемым иммуномодулятором левамизолом. Автор рекомендовал включение ДМФ в комплексную терапию хронической пневмонии и рецидивирующего бронхита в стадии обострения [24].

О.И. Пикуза и соавт. применяли ДМФ в комплексной терапии пневмонии у новорожденных детей, которая сопровождается сдвигами газового состава крови и нарушениями функционального состояния всех органов и систем. Препарат назначали в остром периоде пневмонии в виде 15% раствора из расчета 50 мг/кг массы тела/сут в течение 4–9 дней (по 1 чайной ложке 3 раза в день до кормления ребенка). Нормализация показателей КОС отмечалась у большинства детей уже на 2–3-и сутки после приема препарата, тогда как в контрольной группе, получавшей традиционное лечение, эти показатели восстанавливались лишь на 4–6-е сутки. Диметилкобутилфосфонилдиметилат оказывал положительное действие на функцию миокарда: в группе ДМФ количество детей, у которых регистрировались патологические сдвиги на ЭКГ (снижение вольтажа зубцов, нарушение внутрижелудочковой проводимости, отрицательный зубец Т), снизилось до 53% против 80% в кон-

трольной группе. В процессе наблюдения было выявлено также положительное терапевтическое действие ДМФ на параметры периферического кровообращения, наиболее отчетливо проявившееся в регуляции сосудистого тонуса и улучшении реологических показателей крови. Авторы рекомендовали использовать препарат в комплексном лечении пневмонии у новорожденных детей [25]. Было изучено также влияние ДМФ на иммунологический статус и сезонный дисбаланс липидов и липоперекисей у детей, больных бронхиальной астмой (БА). Применение ДМФ способствовало нормализации количества полных и неполных розеток, снижению процента Е-розеткообразующих клеток, увеличению числа низкоаффинных Т-клеток, снижению уровня Т-супрессоров и повышению – Т-хелперов. Отмечено положительное влияние ДМФ на липидный обмен и перекисное окисление липидов. Было сделано заключение, что ДМФ, обладая выраженным иммунокорригирующим действием, может быть препаратом выбора при лечении БА, так как его эффекты превосходят таковые левамизола, а побочных явлений от применения ДМФ не наблюдалось [26]. Было также установлено, что на фоне комплексной терапии БА (аминофиллин, кромогликат, орципреналин или изопреналин) назначение ДМФ в виде 15% раствора в течение 1–2 нед (50 мг/кг массы тела 3 раза в день) способствовало достоверному увеличению жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – на 14,5% и уменьшению лейкоцитоза. Улучшение других параметров носило характер тенденции. При велоэргометрической пробе после курса ДМФ наблюдалось преобладание объемной реакции над прессорной, что приближало динамику показателей к ответной реакции здоровых лиц. В контрольной группе больных, не получавших ДМФ, параметры форсированного выдоха достоверно не улучшились, не изменились лейкоцитоз и СОЭ. При проведении велоэргометрии до и после традиционного лечения была выявлена тенденция к нарастанию прессорной реакции на нагрузку. Полученные результаты позволили положительно оценить включение ДМФ в комплексную терапию БА [27].

Димефосфон и туберкулез легких

Предпосылкой к изучению ДМФ при ТБ послужили работы, в которых была выявлена его антиацидотическая, антикишечная, иммуностимулирующая и мембраностабилизирующая активность. В условиях увеличения числа случаев множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий возрастает роль патогенетического воздействия на специфическое воспаление, а своевременная коррекция функциональных нарушений способствует повышению эффективности этиотропной терапии ТБ легких. Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ТБ приводят к снижению переносимости физических нагрузок, причем появление выраженной одышки и ее ощущение связаны с обструктивными расстройствами на периферическом уровне. Одним из путей коррекции функциональных нарушений считают нормализацию КОС крови. Было изучено влияние ДМФ на клиническое состояние, показатели ФВД и уровень гипоксемии у больных активным ТБ органов дыхания (15% раствор в дозе 50 мг/кг массы тела). При оценке вентиляции и гемодинамики у 105 пациентов была продемонстрирована не только хорошая переносимость ДМФ больными, получающими не менее трех противотуберкулезных препаратов, но и достоверное улучшение бронхиальной проходимости, снижение давления в легочной артерии на 25%. Наблюдалось увеличение ЖЕЛ на 6,5% от исходного значения, а также объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – с 1,96 до 2,06 л. Специфичность действия ДМФ при приеме внутрь на состояние гемодинамики у больных ТБ была подтверждена в исследо-

вании “доза–эффект” при оценке системного и легочного артериального давления, системного и общего легочного сосудистого сопротивления и напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2). Результаты исследований свидетельствовали о благоприятном влиянии ДМФ на ФВД и гипоксемию у больных ТБ легких [28]. Наиболее отчетливая положительная динамика параметров вентиляции и кровообращения наблюдалась при курсовом лечении ДМФ. Так, 45 больных принимали ДМФ внутрь 3 раза в день (в дозе 50 мг/кг на прием) в течение 3–4 нед на фоне этиотропной терапии ТБ. При этом СОЭ снизилась на 12,6%, уровень фибриногена В – на 36,7% и протромбиновый индекс – на 7%; ЖЕЛ возросла на 12%, бронхиальное сопротивление снизилось на 12,7%, уменьшилась тахикардия. На реопульмонограмме пораженного легкого наблюдалось снижение исходно повышенного прекапиллярного тонуса, при этом давление в легочной артерии снизилось на 8,5%. Существенно улучшилась региональная гемодинамика, особенно объемный кровоток печени, который увеличился на 107%, что объективно отражалось в нормализации пробы Вельтмана, а также активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови. Одновременно PaO_2 повысилось на 10,6%. На основании полученных результатов авторы сочли обоснованным применение ДМФ в клинической фтизиатрии в период интенсивной антибактериальной терапии как средства для коррекции функциональных нарушений гемодинамики, вентиляции, кровотока и функции печени, гемостаза [29]. Кроме того, в экспериментах выявлено, что производные ДМФ могут обладать антимикобактериальной активностью [30].

В ходе клинической оценки эффективности ДМФ как антиацидотического средства было обнаружено, что он нивелирует побочный вазопрессорный эффект эфедрина, не изменяя его активности в отношении бронхиальной мускулатуры. Было обследовано 15 больных активным ТБ легких в возрасте от 32 до 55 лет. В дни исследований больные никаких других препаратов не получали. Всем пациентам был назначен 1% раствор эфедрина гидрохлорида в связи с наличием у них ДН I–II степени по Дембо с преобладанием обструкции. До начала исследования больные эфедрин не получали, что исключало у них возможное тахифилаксии. Для оценки общего периферического сопротивления (ОПС) использовали интегральную реограмму по Тищенко и измерение артериального давления по Короткову, для оценки проходимости дыхательных путей – пневмотахметрию. В 1-й день исследования оценивали гемодинамику и пневмотахметрические данные после внутримышечной инъекции 1,0 мл 1% раствора гидрохлорида эфедрина, на 2-й день пациенты за 2,5 ч до инъекции получали внутрь 15% водный раствор ДМФ из расчета 50 мг/кг массы тела.

После введения эфедрина в первые 5 мин сосудистый тонус возрастал (преобладание α -адренергического влияния), затем несколько снижался. Инъекция эфедрина через 2,5 ч после приема ДМФ не приводила к увеличению ОПС, а к 5-й минуте тонус снижался. При этом как на фоне ДМФ, так и без него эфедрин вызывал повышение максимальных объемных скоростей выдоха и вдоха. Диметилоксобутилфосфонилдиметилат нивелировал побочный вазопрессорный эффект эфедрина, не изменяя его активности в отношении бронхиальной мускулатуры. Это служит обоснованием целесообразности комплексного использования ДМФ и эфедрина [27].

Заключение

Результаты исследований, проведенных по решениям Фармакологического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации медицинскими центрами



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Заряжаем жизненной
энергией

ЭФФЕКТИВНОЕ
АНТИАЦИДОТИЧЕСКОЕ И
МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ
СРЕДСТВО С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ
ПРИМЕНЕНИЯ

www.tatpharm.ru

Энергия здоровья в помощь
КАЖДОМУ ЧЕЛОВЕКУ



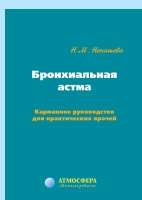
Реклама

России, а также последующий клинический опыт применения ДМФ в пульмонологии и фтизиатрии продемонстрировали эффективность препарата в лечении больных ОРВИ с БОС, ХНЗЛ, пневмонией различной этиологии, рецидивирующим бронхитом, БА и ТБ за счет активации метаболических механизмов нормализации КОС.

Список литературы

1. Арбузов Б.А. и др. Заявитель ИОФХ. Способ получения кетоалкилфосфонатов: Авт. свид. № 510923 (08.01.1974) // Бюл. изобр. 1986. № 42.
2. Заиконникова И.В. и др. Заявители: КГМИ, ИОФХ, 2-й МОЛГМИ, КПХФО "Татхимфармпрепараты". Антиацидотическое средство "Димефосфон". Авт. свид. № 1291152 (17.08.1977) // Бюл. изобр. 1987. № 7. С. 25.
3. Патент Великобритании № GB 2162746 (21.12.1983).
4. Патент Великобритании № GB 2160872 (07.05.1987).
5. Патент ФРГ № DE 3390564 (28.11.1985).
6. Патент ФРГ № DE 3390565 (14.01.1988).
7. Патент Швейцарии № CH 666818 (21.12.1983).
8. Патент Швейцарии № CH 667095 (21.12.1983).
9. Патент Японии № JP 1616742 (21.12.1983).
10. Патент Японии № JP 1770291 (21.12.1983).
11. Патент Венгрии № HU 196418 (21.12.1983).
12. Студенцова И.А. и др. // Казанск. мед. журн. 1989. Т. 70. № 2. С. 118.
13. Студенцова И.А. и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов Литовской ССР. Каунас, 1987. С. 89.
14. Анчикова Л.И. и др. // Казанск. мед. журн. 1988. Т. 59. № 5. С. 362.
15. Мальцев С.В. и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов Литвы. Каунас, 1987. С. 205.
16. Панкова В.П. Влияние димефосфона на центральный и периферический кровоток у детей: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Казань, 1978.
17. Замотаев И.П. и др. // Проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы: Сб. науч. тр. ВНИИ пульмонологии. Ленинград, 1981. С. 86–87.
18. Юрьева Э.А. и др. // Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии. Теоретическая медицина и педиатрическая практика: Сб. науч. тр. М., 1982. С. 85–88.
19. Алексеева Н.В. Сравнительное влияние фосфорорганических соединений: ксидифона и димефосфона на функции почек и легких у детей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1982.
20. Анохин В.А. Нарушения кининогенеза и их коррекция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1985.
21. Анохин В.А. и др. // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ: Тез. докл. Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. Казань, 1996. Вып. 3. С. 17.
22. Вайнберг М.М., Никулин Л.А. // Вопр. охр. материнства и детства. 1987. Т. 2. № 2. С. 11.
23. Исмаилова М.А. и др. // Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация. М., 1989. Вып. 7. С. 17–20.
24. Осинцев А.Н. Включение димефосфона в комплексную терапию обострения хронической пневмонии и рецидивирующего бронхита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
25. Пикун О.И. и др. // Педиатрия. 1989. № 3. С. 39.
26. Гордеев В.В. и др. // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких: Межвузовский науч. сб. Саратов, 1988. С. 36.
27. Визель А.А. Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом и хроническими неспецифическими болезнями органов дыхания: Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1991. С. 210.
28. Визель А.А. // Совет. мед. 1991. № 9. С. 60.
29. Визель А.А., Гурылева М.Э. // XII съезд врачей-фтизиатров: Сб. резюме. М., 1992. С. 35–36.
30. Бузыкин Б.И. и др. // Хим.-фарм. журн. 2013. Т. 47. № 1. С. 36.

Книги издательства "Атмосфера"



Бронхиальная астма: Карманное руководство для практических врачей. Автор Н.М. Ненашева

В руководстве в сжатой форме изложены основные сведения о бронхиальной астме и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. Учтены рекомендации GINA, а также новейшие данные, представленные в ведущих отечественных и зарубежных журналах и монографиях. 96 с., ил. Для врачей-пульмологов, аллергологов-иммунологов и терапевтов.



Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей. Издание 2. Автор С.Н. Авдеев

В руководстве в сжатой форме изложены основные сведения о хронической обструктивной болезни легких и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. Учтены рекомендации GOLD, а также данные, представленные в ведущих отечественных и зарубежных журналах и монографиях. 160 с., ил.

Для врачей-пульмологов и терапевтов.

Эти и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51