

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИУЦИФОНА

*Д.А. Валимухаметова, В.И. Погорельцев, С.Ю. Гармонов,
М.Ф. Бикмуллин, В.С. Резник*

*Кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — доц. З.Ш. Хасанов) Казанского государственного
медицинского университета, кафедра аналитической химии (зав. — проф. В.Ф. Сопин)
Казанского государственного технологического университета,
Казанский институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН
(директор — акад. А.И. Коновалов)*

Качество медицинского обслуживания зависит от эффективного, рационального, безопасного и экономичного применения лекарственных средств. Для этого необходимо клинико-фармакологическое исследование каждого лекарственного вещества. Все более заметной становится экспансия зарубежной фармацевтической продукции. По последним расчетам экспертов, объем реализации лекарств на российском рынке оценивается в 3 млрд. долларов в год: 40% — отечественная продукция, 60% — импортная. Цены на зарубежные лекарства в среднем в 2,5 раза выше, в том числе на препараты, аналоги которых производятся в нашей стране и соответствуют мировым стандартам качества [8]. На этом фоне особенно остра проблема изучения и затем широкого внедрения в производство препаратов отечественных производителей.

Проблема иммуностимулирующей терапии является одной из ведущих в современной медицине в связи с ростом иммунодефицитных состояний, обусловленных интоксикациями, инфекциями, опухолевыми и различными хроническими заболеваниями, лучевой терапией, применением ряда лекарственных средств.

В настоящее время наблюдается возрождение клинического интереса к препаратам пиримидинового ряда, обладающим иммуномодулирующими свойствами. Список современных лекарств, оказывающих выраженное терапевтическое влияние на Т-клеточную систему, включает как биологически активные вещества тимуса животных (тималин, тимопоэтин, Т-активин, тимоген, тимостимулин), так и ряд синтетических препаратов (левамизол, диуцифон, нуклеинат натрия, метилурацил).

Синтетические пиримидиновые производные привлекают внимание фармакологов и клиницистов с 40-х годов, когда был синтезирован метилурацил. Их основными

свойствами считаются низкая токсичность, способность повышать иммунобиологические защитные силы организма, стимулировать гемопоэз, оказывать антистрессовое влияние, регулировать течение воспалительного и регенераторного процессов. Поливалентность действия пиримидиновых производных позволила с большой эффективностью применять препараты этого ряда в терапии многих заболеваний.

Диуцифон является оригинальным отечественным препаратом. Впервые он был синтезирован в Казанском институте органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КФАН СССР В.С. Резником и Н.Г. Пашкуровым в 1967 г. и рекомендован Фармакологическим комитетом МЗ СССР как средство для лечения различных форм лепры [18] и ревматоидных полиартритов [19]. В настоящее время препарат включен в список жизненно необходимых лекарственных средств, утвержденных Минздравмедпромом России в 1995 г. [21].

Диуцифон — пара, пара-бис (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидил-5-сульфоамида) дифенилсульфон моногидрат, эмпирическая формула — $C_{22}H_{20}N_6O_{10}S_3$, молекулярная масса — 624,6.

Диуцифон представляет собой белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, который растворяется в воде при 50–60°C до 12% [3]. Оценивая фармакологические свойства дифуцифона, мы должны отметить, что он способствует устранению дефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, стимулирует синтез РНК, достоверно снижает уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с преимущественно суставной формой ревматоидного артрита, особенно 1 и 2 степени активности и системной склеродермией [1]. Он менее токсичен, чем дифенилсульфон, и не оказывает побочного действия, характерного для сульфонов [4], увеличива-

ет в 2 раза процентное содержание ауторозеткообразующих клеток и в 2,5 раза спонтанную реакцию бласттрансформации, отменяет выделение супрессорного фактора лимфоцитами иммунных мышей при контакте с сингенными эритроцитами [11].

Длительное стимулирующее воздействие диуцифона оказывает на лимфоциты, даже через 2 месяца после лечения продолжается интенсивное нарастание функциональной активности и количества Т-лимфоцитов. По клинико-рентгенологическим, бактериологическим и иммунологическим данным, он лучше переносится больными и более эффективен, чем левamisол [22]. Диапазон терапевтического влияния препарата весьма широк: он восстанавливает общее количество Т-лимфоцитов, устраняет дисбаланс в их популяциях, активирует направленное движение фагоцитов к бледной трепонеме, в 2,5—3 раза повышает показатели, характеризующие поглотительную способность нейтрофилов в сравнении с их уровнем до лечения, сокращает сроки негативации комплекса стандартных серореакций при первичном серопозитивном сифилисе в среднем на 8 дней, при вторичном свежем — на 23 дня [2].

Стимулирующе действует диуцифон на клеточное звено иммунитета, особенно у детей в возрасте от одного года до 6 лет при инфекционно-аллергической и смешанной формах бронхиальной астмы. В результате его использования возрастает исходно сниженное количество Т- и В-лимфоцитов и прослеживается тенденция к нормализации содержания иммуноглобулинов: сниженные показатели повышаются, а повышенные снижаются. При различной хронической патологии его действие носит разноплановый характер, на что указывают изменения иммунологических показателей:

1) при хроническом бронхите: во время лечения увеличилось содержание Т-лимфоцитов и IgM и уменьшилось содержание В-лимфоцитов, IgA и IgG; после лечения увеличилось содержание В-лимфоцитов и IgG и уменьшилось содержание Т-лимфоцитов;

2) при хронической пневмонии: во время лечения увеличилось содержание IgA и уменьшилось количество Т- и В-лимфоцитов, IgM и IgG; после лечения возросли все показатели;

3) при хронической гнойной инфекции: после лечения увеличились показатели Т- и В-лимфоцитов, IgA и IgG и уменьшилось содержание IgM [3].

Клетки больного синдромом атаксии-телеангиоэктазии (АТЭ), не отвечающие

пролиферацией на добавление фитогемагглютина (ФГА), пролиферируют в ответ на добавление ФГА в присутствии диуцифона, который сам по себе не оказывает пролиферативного действия. Надосадочная жидкость (НЖ) клеток больного АТЭ, обработанных ФГА, диуцифоном или конканавалином (Кона), приобретает способность усиливать пролиферативный ответ клеток здорового донора на ФГА. НЖ клеток больного АТЭ, пролиферация которых индуцируется одновременным добавлением к ФГА и диуцифона, блокирует пролиферативный ответ клеток здорового донора, вызванный ФГА или Кона [7].

Диуцифон индуцирует накопление фактора роста Т-клеток, не ведет к активации клеточного деления [15]. Под действием данного препарата увеличивается активность НК-клеток, прослеживается тенденция к возрастанию хелперной активности Т-лимфоцитов, снижается титр антител к вирусному капсидному и раннему антигенам вируса Эбштейна—Барра, значительно увеличивается активность цитохром С-редуктазы и глутатион С-трансферазы, при этом он не влияет на содержание микроэлементов в крови. При одновременном применении фитотерапии и диуцифона в большей степени возрастают содержание Т-лимфоцитов, активность Т-супрессоров и НК-клеток [9]. Не обладает диуцифон и ulcerогенным действием [5].

К числу многочисленных его эффектов относится и стимуляция функции коры надпочечников, выявляемая по увеличению уровня кортикостероидов в крови, снижение СОЭ, уменьшение диспротеинемии, содержания как свободного, так и связанного с белком оксипролина (ОП), причем чем выше его исходный уровень в крови, тем значительно он снижается в результате лечения. Под влиянием диуцифона имеет место не только угнетение синтеза, но и торможение распада коллагена, о чем свидетельствует снижение уровня свободного ОП крови, хотя и выраженное в меньшей степени, чем связанного с белком ОП [12].

Фармакотерапия диуцифоном проводится при различных заболеваниях.

Лепра. При лечении диуцифоном больных, резистентных к противолепрозной терапии, получены лучшие результаты, чем при использовании других современных противолепрозных средств. Диуцифон стимулирует защитные иммунобиологические реакции [4].

Острый холецистит. Терапия диуцифоном у больных в пожилом и старческом возрасте оказывает иммунокорригирующее действие

на Т-клеточные реакции: возрастают количество (процентное и абсолютное) Т-клеток и пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА, повышается активность спонтанных супрессоров. Положительная динамика иммунологических показателей при лечении сопровождается хорошим клиническим эффектом [23].

Дерматозы. Препарат оказывает довольно выраженный терапевтический эффект при распространенном псориазе, различных формах склеродермии и дерматите Дюринга как при пероральном, так и при парентеральном введении [6].

Бронхолегочная патология. Лечение диуцифоном в сочетании с базовой терапией способствует выздоровлению больных пневмонией затяжного течения: исчезают признаки дыхательной недостаточности, нормализуются показатели крови. Рентгенологически в зоне бывшего инфильтрата определяется усиление бронхосудостного рисунка [11]. По клинко-рентгенологическим, бактериологическим и иммунологическим данным, диуцифон лучше переносится больными хроническим деструктивным туберкулезом легких и более эффективен, чем левамизол [22]. У всех больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией терапия диуцифоном оказалась эффективной. Максимальный эффект был получен при сочетании его применения у этих больных парентерально и эндобронхально [3]. Эффективен он и у детей с инфекционно-аллергической и смешанной формами бронхиальной астмы, сопровождающимися дефицитом Т-лимфоцитов, и может быть использован в комплексной терапии бронхиальной астмы, обусловленной бактериальной сенсибилизацией [24].

Применение диуцифона и других тимомиметиков (например, левамизола) как препаратов, увеличивающих активность Т-супрессоров, в периоде реконвалесценции, в отличие от острого периода заболевания, в большинстве случаев затяжной пневмонии, видимо, нецелесообразно, так как основным иммунологическим феноменом, характерным для затяжной пневмонии, является увеличение супрессорной активности Т-лимфоцитов, особенно выраженное через 28—31 день болезни [9].

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Результаты клинического испытания диуцифона при этой патологии свидетельствуют о выраженном эффекте его у большинства больных и отсутствии осложнений после применения препарата [20].

Гнойная инфекция. У пациентов с хроническими гнойными процессами (хронический гайморит и фурункулез) достигнуты хорошие результаты при лечении диуцифоном, наиболее выраженные при сочетанном его применении парентерально и местно [3].

Рецидивирующая гнойная инфекция.

У детей с рецидивирующей гнойной инфекцией (рецидивирующий фурункулез, повторный гнойный мезоотит, повторные пневмонии, хронический гнойный гайморит, рецидивирующие ячмени), в лечении которых были использованы иммуномодуляторы (диуцифон или нуклеинат натрия), наблюдалась вдвое меньшая частота неудовлетворительного отдаленного исхода, чем в контрольной группе, получавшей плацебо (кальция хлорид). Ухудшения клинических проявлений или трансформации заболевания в качественно новые состояния не наблюдалось ни у одного из больных. Отдаленный эффект не зависел от возраста, фазы процесса к моменту начала иммунотерапии, а также от наличия или отсутствия обострения на фоне или непосредственно после курса иммунотерапии и применения антибиотиков. Обнаружена возможность с помощью 3-недельного курса иммунотерапии достоверно снизить в 6-месячном периоде после его завершения частоту рецидивов гнойных инфекций у предрасположенных к ним детей [25].

Коллагенозы. Лечение больных системной склеродермией (ССД) диуцифоном на фоне преднизолоновой терапии в последующем давало возможность отменить преднизолон или снизить его дозу до минимума. Диуцифон обладает анальгетическим действием. Уже на 2—3-и сутки его назначения уменьшались выраженность и продолжительность утренней скованности, снижалась интенсивность болевых ощущений в суставах, постепенно увеличивался объем движений. Одновременно наблюдалась положительная динамика кожного процесса (повышение местной температуры, исчезновение плотного отека, уменьшение индурации и пигментации). У больных с выраженными проявлениями синдрома Рейно улучшалось периферическое кровообращение до восстановления нормальной окраски кожи, что сохранялось при поддерживающей терапии и на отдаленных сроках (6—8—14 мес). Наблюдались длительная стабилизация процесса в фазе ремиссии, отчетливое замедление прогрессирования заболевания, а в отдельных случаях ослабление до минимума основных проявлений склеродермического процесса (кожных проявлений, синдрома Рейно, суставно-мышечного, висцеральных и др.) [1].

Диуцифон оказывает заметный лечебный эффект у больных ревматоидным артритом (РА). Важной особенностью, отличающей его от других противоревматических средств, является быстрое и выраженное уменьшение утренней скованности больных РА [14]. У больных РА и ССД диуцифон достоверно уменьшал утреннюю скованность, болевой синдром, увеличивал силу кисти, снижал суставной индекс, одновременно

оказывал и противовоспалительное действие. Кроме заметного лечебного эффекта, диуцифон способствовал улучшению самочувствия, сна, аппетита, повышению двигательной активности больных. Уменьшение выраженности и продолжительности утренней скованности у большинства больных наступало на 2—3-и сутки. В дальнейшем эффект сохранялся и даже нарастал — на 3—4-й неделе терапии у 23 из 38 больных это тягостное ощущение полностью исчезло, а объем движений в суставах постепенно увеличился. Прием диуцифона в течение 3—4 недель позволил отменить ранее применявшийся преднизолон у 6 из 9 больных и снизить дозу последнего с 20 до 5—10 мг в сут у остальных 3 пациентов. При непереносимости противоревматических средств и даже на фоне уже развившейся аллергической реакции в ответ на лечение кризалоном (у 3 больных) диуцифон переносился хорошо и положительно влиял на течение заболевания. Наиболее выраженное улучшение было получено у больных с активностью процесса 1 и 2 степени, при медленно прогрессирующем течении заболевания и преимущественно суставной его форме. У больных с высокой степенью активности, несмотря на клиническое улучшение (у 5 из 8), не было отмечено достоверной динамики лабораторных тестов [12]. Достоверно увеличивался систолический приток вокруг болезненных суставов на руках и ногах, и показатель (1,443) был выше нормы (1,406). Скорость кровенаполнения крупных артерий на руках настолько усилилась (2,259 Ом/с), что превзошла данные здоровых (2,144 Ом/с).

Динамично повышался коллатеральный кровоток. Тонус и эластичные свойства сосудов крупного, среднего и мелкого диаметров улучшались. По данным ТТГ, после лечения удалось проследить исчезновение синдрома “терминальной ампутации” фаланг пальцев рук и ног. Конъюнктивальная биомикроскопия показала, что у большинства больных значительно уменьшился периваскулярный отек; агрегация эритроцитов оставалась в сосудах мелкого диаметра только при высокой степени активности, а в отдельных случаях кровоток стал равномерным. Улучшились окислительно-восстановительные процессы, а содержание общих сульфгидрильных групп достоверно повысилось с 171,7 до 310,8 мкмоль/мл. Достоверно уменьшилась СОЭ с 32,9 до 18,4 мм/ч [17].

Выраженная противовоспалительная активность препарата сравнима с таковой бутадiona и амидопирина. Он проявляет на моделях отека лапы крыс противовоспали-

тельную активность, превосходящую активность 6-метилурацила и диаминодифенилсульфона. Кроме того, он оказывает выраженный анальгетический эффект, сравнимый по силе и превосходящий по широте действия амидопирина, бутадiona и ацетилсалициловой кислоты [5].

Рекомендуемые показания: различные формы лепры [18], ревматоидные полиартриты [19], распространенный псориаз и дерматит Дюринга [6], послеродовые гнойно-воспалительные заболевания [10], хронический деструктивный туберкулез легких [22], пневмония с затяжным течением [11], острый холецистит [23], сифилис [2], хроническая легочная патология (бронхит, пневмония) и хроническая гнойная инфекция (хронический гайморит, рецидивирующий фурункулез) [3], системная склеродермия [1], хронический рецидивирующий афтозный стоматит [20], инфекционно-аллергическая и смешанные формы бронхиальной астмы у детей [24], рецидивирующие гнойные инфекции у детей (рецидивирующий фурункулез, повторный гнойный мезоотит, повторные пневмонии, хронический гнойный гайморит, рецидивирующие ячмени) [25]. Данные о дозировке и назначении диуцифона приведены в таблице.

При лечении диуцифоном возникли следующие побочные эффекты:

боли в животе и изменение стула — у 3 (8,6%) детей из 35 (после отмены препарата их состояние нормализовалось; дозировка возрастная per os по схеме, рекомендованной инструкцией Фармкомитета МЗ СССР [24]); аллергический дерматит — у одного (2,2%) из 45 (дозировка по 600 мг/сут 5 дней в неделю на протяжении от 4—5 нед до 2—4 мес и более [1]);

тошнота — у 2 (6,7%) из 30;

головная боль — у 4 (13,3%) из 30;

развитие преходящей серо-синевой окраски кожи — у 3 (10%) из 30 (суточная доза составляла 600 мг [14]);

лейкопения — у 5 (3,5%) из 142;

слабость, недомогание, головокружение, тошнота, усиление болей в суставах — у 2 (1,4%) из 142;

эритема, отечность, зуд — у 1 (0,7%) из 142;

аллергия — у одного (0,7%) из 142;

боли в сердце — у 2 (1,4%) из 142 (при длительном получении диуцифона — 3—8 циклов по 100—200 мг/сут 5 дней в неделю [6]);

вегетативный криз — у одного (3,2%) из 31 (дозировка по 200 мг внутримышечно через день, 3 инъекции в неделю [3]).

В литературе противопоказаний к применению диуцифона нет. Не рекомендуется использовать его в следующих случаях: при индивидуальной непереносимости, острых и

Дозировка и назначение

Заболевания	Суточная доза	Разовая доза	Курс лечения
Распространенный псориаз, склеродермия, дерматит Дюринга	100—200 мг внутри	100 мг в первых двух циклах, далее по 200 мг	5-дневный цикл с однодневным перерывом. Всего 3—8 циклов (у 142 больных) [6]
Острая пневмония затяжного течения	300 мг внутри	100 мг	5-дневный цикл с двухдневным перерывом. Всего 1—2 цикла (у 29 больных) [11]
Лепра	600 мг внутри или 5,0 5%-го раствора в/м	100 мг (№ 6) или 200 мг (№ 3), или одна инъекция через день	При лепроматозном типе — среднем 23,1 мес, при туберкулоидном — в среднем 9,2 мес (у 58 больных) [4]
Хронический деструктивный туберкулез легких	300 мг внутри	100 мг	6-дневный цикл с однодневным перерывом (курс — 14,4 г) [22]
Сифилис	300 мг внутри или 4,0 5%-го раствора в/м	100 мг или одна инъекция через день	6-дневный цикл с однодневным перерывом. Всего 2—3 цикла или 10—12 инъекций [2]
Ревматоидный артрит, системная склеродермия	600 мг		5-дневный цикл с двухдневным перерывом. Всего 4—5 цикла — до 2—4 мес и более (у 17 больных РА и у 28 ССД) [1]
Хроническая пневмония, хронический бронхит, хроническая гнойная инфекция	200 мг в/м	200 мг через один день	5-дневный цикл (3 инъекции) с двухдневным перерывом (у 31 больного) [3]
Хронический рецидивирующий афтозный стоматит	200 мг внутри	100 мг 2 раза в день	6-дневный цикл с однодневным перерывом. Всего 2—3 цикла (у 30 больных) [20]
Рецидивирующая гнойная инфекция	100—300 мг внутри	в 2—3 приема	3 нед (у 22 больных) [25]

хронических лейкоемических формах лейкоза, особенно миелоидных, при лимфогранулематозе, злокачественных заболеваниях костного мозга [13], а также во время беременности (в связи с отсутствием опыта).

Ряд авторов [3, 9, 12] считают, что диуцифон более выражено влияет на иммунологические показатели в сочетании с антибиотиками по сравнению с его изолированным применением, что коррелирует и с клиническим эффектом лечения. Использование диуцифона у больных, получающих стероидные препараты, позволяет уменьшить дозу последних, а в отдельных случаях и отказаться от них [1]. Диуцифон может быть использован в виде монотерапии и комплексно с другими противовоспалительными и гормональными препаратами. При непереносимости базисных средств, противовоспалительных препаратов, а также при необ-

ходимости снижения дозы гормонов или их отмены диуцифон является средством выбора [12].

Электрофорез диуцифона в диметилсульфоксиде является новым способом лечения системной склеродермии и ревматоидного артрита. Он выступает как корректор регуляции измененного состояния периферического кровотока и микрогемодиализации, улучшает окислительно-восстановительные процессы, уменьшает воспалительную реакцию. Его рекомендовано повторять больным ССД через 3—4 месяца для стабилизации процесса и улучшения состояния [16, 17]. Не рекомендуется принимать препарат с амидопирином и барбитуратами [13].

Таким образом, диуцифон рекомендован при лечении коллагенозов, дерматозов, различных заболеваний, сопровождающихся

ся вторичными иммунодефицитными состояниями с наличием дефицита Т-системы иммунитета и активности естественных киллерных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Р.Ш., Билич И.Л., Мангушева М.М. и др. // Тер. арх. — 1986. — № 7. — С. 101—103.
2. Басинская Н.М. Иммунологическая реактивность у больных ранними формами сифилиса // Эффективность комбинированного лечения пенициллином в сочетании с диуцифоном: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
3. Борисова А.М., Глазко А.В., Деревнина Н.А. // Тер. арх. — 1986. — № 4. — С. 90—93.
4. Голощапов Н.М., Стекловский В.К. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1983. — № 4. — С. 67—71.
5. Горбунов С.М., Ананьев Е.В., Зобов В.В., Якубов Ш.М. // Фармакол. и токсикол. — 1985. — № 6. — С. 44—47.
6. Гребенюк В.Н., Федорова Е.Г., Шеклакова М.Н. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1980. — № 2. — С. 41—44.
7. Гуцин И.С., Мажаров М.К., Лесков В.П., Кухаркова Т.В. // Иммунология. — 1983. — № 2. — С. 66—69.
8. Калинин Ю. // Мед. курьер. — 1997. — № 2. — С. 21—23.
9. Караулов А.В., Марциновский В.Ю. // Тер. арх. — 1986. — № 4. — С. 113—117.
10. Кудайбергенев К.К. — XIV Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов. — Тез. докл. — Казань, 1983.
11. Лесков В.П., Костюк Л.Е. и др. // Иммунология. — 1982. — № 5. — С. 34—37.
12. Мангушева М.М. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 5. — С. 330—333.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Вильнюс, 1993.
14. Насонова В.А., Сигидин Я.А. и др. // Клин. мед. — 1982. — № 1. — С. 8—14.
15. Нестерова И.В. // Педиатрия. — 1992. — № 1. — С. 99.
16. Никонова Л.В. // Казанский мед. ж. — 1996. — № 4. — С. 255—259.
17. Никонова Л.В. Современные методы диагностики и лечения больных в клинике. — Казань, 1996.
18. Протокол Фармкомитета МЗ СССР № 12 от 23.06.72.
19. Протокол Фармкомитета МЗ СССР № 7 от 12.03.76.
20. Терехова Н.В., Лялина М.И., Хазанова В.В. и др. // Стоматология. — 1986. — № 1. — С. 20—21.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Клин. мед. — 1996. — № 8. — С. 7—12.
22. Хоменко А.Г., Инсанов А.Б. // Пробл. туб. — 1984. — № 9. — С. 23—27.
23. Череев А.Н., Горлина Н.К., Маматкулов С.М. и др. // Иммунология. — 1985. — № 2. — С. 46—49.
24. Юхтина Н.В., Федорова О.Е. и др. // Педиатрия. — 1987. — № 8. — С. 88—90.
25. Ярцев М.Н., Комель Г.И., Гомес Л.А. // Педиатрия. — 1991. — № 3. — С. 55—59.

Поступила 17.05.97.