

ВЕДУЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕФОСФОНА

В.Н. Цибулькина

*Кафедра клинической иммунологии с аллергологией (зав. — проф. В.Н. Цибулькина)
Казанского государственного медицинского университета*

На протяжении почти 30 лет димефосфон является объектом пристального внимания фармакологов и врачей различных специальностей. Многочисленные и разноплановые исследования этого препарата проводятся в двух направлениях, одно из которых — изучение его биологических эффектов, другое — клиническое применение при различных заболеваниях.

Биологические эффекты димефосфона отличаются большим разнообразием. Препарат вызывает гипотермическое действие [3], антидотный эффект при отравлении ингибиторами холинэстеразы [4], антиацидотическое действие [12], подавляет активность ряда ферментов [5], стимулирует продукцию некоторых гормонов [1, 9, 10], проявляет нейтрофилную активность [13]. Широта клинического применения димефосфона позволила оценить возможности его терапевтического действия. Препарат успешно используется в лечении инфекционных, аллергических заболеваний, острых и хронических воспалительных процессов, болезней эндокринной системы, нарушений мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии.

Обнаружены и исследованы различные проявления фармакотерапевтического действия димефосфона — противовоспалительное [7], ранозаживляющее [2], мембраностабилизирующее [11], антигистаминное и антисеротониновое [8]. Несомненно, что такой широкий диапазон биологического действия димефосфона может базироваться, скорее всего, на процессах, универсальных для большинства клеточных систем. Поэтому целью исследования было изучение ведущих механизмов фармакологического действия димефосфона, составляющих основу его рационального клинического применения.

Материал получен в экспериментах на белых крысах, в исследованиях на изолированных органах морских свинок, в исследованиях *ex vivo* на образцах лейкоцитарных фракций и образцах плазмы, содержавшей тромбоциты, полученных из крови здоровых доноров. Исследования *in vivo* были проведены в группе здоровых добровольцев. Клинический материал получен при наблюдении больных хронической крапивницей и

пациентов с острыми эрозиями и язвами гастродуоденальной зоны.

В нескольких сериях исследований были изучены механизмы влияния димефосфона на агрегационную активность тромбоцитов здоровых доноров, рассматриваемую в качестве модели процесса клеточной активации. Установлено, что препарат в концентрациях от 10^{-5} до 10^{-3} М подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и адреналином. Оба агониста относятся к разряду слабых и для своей реализации требуют дополнительной секреции как новых порций эндогенных агонистов, так и экспрессии рецепторов тромбоцитарной адгезии. При добавлении димефосфона на различных сроках развития агрегации достаточно быстро подавлялись эндогенные механизмы, регулирующие процессы секреции.

Среди возможных путей передачи стимулов от агонистов тромбоцитарной агрегации следует указать на три основные: через аденилатциклазу → цАМФ, циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с образованием тромбоксана A_2 и полифосфатинозитольный путь с активацией кальциевого механизма внутриклеточной передачи стимула. Как показали наши исследования, димефосфон не обладает достаточно выраженным действием ни на звено образования цАМФ, ни на метаболизм арахидоновой кислоты. В то же время использование в качестве стимулятора агрегации тромбоцитов кальциевого ионофора А 23187 на фоне изменения содержания ионов кальция во внеклеточной среде позволило предположить, что ведущим механизмом действия димефосфона является частичная блокада трансмембранного транспорта ионов как экзогенного, так и эндогенного кальция. Следствием этой блокады может быть подавление экспрессии рецепторов адгезии и секреции эндогенных агонистов агрегации, сопровождаемое снижением скоростных характеристик процесса.

В задачи следующих серий исследования входила оценка характера и основных механизмов влияния димефосфона на стимулированные процессы функциональной активности нейтрофилов в качестве одного из

факторов обеспечения ранней фазы острого воспаления. По подавлению стимулированной гистамином миграции лейкоцитов через стенку сосудов микроциркуляторного русла в очаг острого асептического воспаления выявлен H1-антигистаминный эффект препарата.

Самостоятельное значение имели исследования влияния димефосфона на отдельные фазы фагоцитоза гранулоцитов: хемотаксис и образование кислородных метаболитов, обладающих бактерицидной активностью. Димефосфон подавлял как выраженность направленного хемотаксиса, так и активность люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Дополнительные исследования в условиях различных концентраций ионов кальция, магния и лития во внеклеточной среде подтвердили, что основной зоной действия препарата являются различные звенья активации внутриклеточного кальция. Кроме того, димефосфон активно тормозил хемилюминесценцию, вызванную использованием только одного кальциевого ионофора А 23187. Полученные данные показали, что одним из ведущих механизмов ингибирующего влияния димефосфона на функционально-метаболическую активность лейкоцитов являются подавление им кальцийзависимых процессов во внешней клеточной мембране и торможение мобилизации кальция из внутриклеточных депо.

При изучении возможности проявления антигистаминного действия препарата всегда следует исходить из соотношения H1- и H2-рецепторов, активируемых в каждой из применяемых моделей эксперимента. Считается, что через H1-рецепторы реализуются в основном активирующие клетку влияния, а через H2-рецепторы — ингибирующие [6]. Следовательно, конечный эффект влияния гистамина на клетку определяется соотношением гистаминовых рецепторов того и другого типа. Экспериментальные исследования влияния димефосфона на стимулированное гистамином сокращение изолированных полосок трахеи морских свинок еще раз достоверно подтвердили наличие у димефосфона достаточно выраженного H1-антигистаминного действия.

Особенности влияния димефосфона на ответы, реализуемые через H2-рецепторы, изучались в сравнительных исследованиях реализации его действия на гистаминовый стимул в моделях хемилюминесценции нейтрофильных лейкоцитов и секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. Полученные результаты указали на прямо

противоположный эффект этого взаимодействия. Если в первом случае димефосфон проявлял однонаправленный с гистамином ингибирующий эффект, то во втором, напротив, подавлял секреторную активность, стимулированную гистамином. Более того, в серии исследований на изолированных препаратах спонтанно сокращающегося предсердия морских свинок не обнаружено признаков сродства димефосфона к H2-рецепторам.

Изучение механизмов лечебного действия димефосфона способствовало разрешению противоречий в понимании влияния препарата на H2-зависимые ответы. В основу концепции положено выявленное торможение димефосфоном кальцийзависимых процессов активации клеток, конечное проявление которого часто зависит от взаимодействия между системами двух внутриклеточных посредников — цАМФ и цитозольного кальция. Известно, что сигнал с H2-рецепторов реализуется через образование цАМФ в качестве внутриклеточного посредника. В большинстве клеточных систем, имеющих физиологический уровень экспрессии H2-рецепторов, имеет место функциональный антагонизм между цАМФ и внутриклеточным кальцием. В то же время в случаях высокого уровня экспрессии H2-рецепторов доказана возможность переключения сигнала с этих рецепторов на другой, нежели цАМФ, внутриклеточный посредник [14].

Из проведенных исследований следует, что ведущий механизм действия димефосфона, который определяет области клинического применения препарата, включает его антагонизм к функционированию внутриклеточного Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера. Конечный результат действия димефосфона будет проявляться подавлением клеточной активности под влиянием физиологических агонистов — выраженного анти-H1-рецепторного действия и неоднозначно проявляющегося эффекта на уровне активации H2-рецепторов. Модуляция действия препарата связана с особенностями взаимодействия между системами внутриклеточных посредников.

Изученный комплекс механизмов (анти-H1-гистаминный, противовоспалительный и антиагрегационный) рассматривается как основа эффективности монотерапии димефосфоном при хронической крапивнице и, особенно, при наиболее тяжелой ее форме — холодовой уртикарии.

В ходе наблюдений за больными (271 чел.), распределенными по 3 группам в зависимости от характера проводимого лече-

ния, была отмечена высокая эффективность препарата, превышающая результативность лечения как анти-Н1-гистаминами, так и комплексом Н1- и Н2-блокаторов. Клинический эффект не был связан с иммуномодулирующим действием препарата.

В группе больных с острыми эрозивно-язвенными процессами гастродуоденальной зоны стрессовой природы применение димефосфона было показано в связи с его способностью подавлять кислотообразующую активность желудка. Монотерапия димефосфоном превышала по результативности традиционную терапию. Лечебный эффект был следствием частичной нормализации гиперреактивного типа патологической секреции на фоне снижения базальной и стимулированной кислотопродуцирующей и повышения кислотонейтрализующей способности желудка. Механизм действия препарата был основан на его противодействии влиянию внутриклеточного кальция и антиагрегационной активности. От последней зависит нормализация кровотока в микроциркуляторном русле.

Таким образом, в качестве ведущих механизмов лечебного действия димефосфона следует выделить антагонизм внутриклеточного кальция, а также противовоспалительный, анти-Н1-гистаминный и антиагрегационный эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анчикова Л.И., Студенцова И.А., Визель А.О. Тезисы докладов Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — 1995. — С. 133.
2. Блатун Л.А., Зиганишина Л.Е., Студенцова И.А. и др. Актуальные проблемы клинической хирургии. — М., 1991.
3. Гараев Р.С. Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически альтернативных веществ. — Казань, 1969.
4. Гараев Р.С., Студенцова И.А. Материалы V Поволжской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов. — Ярославль, 1969.
5. Гатауллин И.А. Актуальные вопросы клинической патологии. — Казань, 1980.

6. Гуцин И.С.// Пат. и физиол. — 1993. — № 2. — С. 28—31.

7. Зиганишина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганишин А.У.// Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 3. — С. 87.

8. Зиганишина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганишин А.У. и др.// Экспер. и клин. фармакол. — 1992. — № 2. — С. 43—45.

9. Исмагилов М.Ф. Церебральные вегетативные нарушения пубертатного периода: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1986.

10. Латфуллин И.А. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при инфаркте миокарда и их коррекция препаратом димефосфон: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1985.

11. Святкина О.Б. Патогенетическое значение структурно-функциональных изменений мембран иммунокомпетентных клеток и возможности их коррекции при atopической бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1987.

12. Студенцова И.А. Экспериментальное обоснование внедрения антихолинэстеразных фосфорорганических соединений в клиническую практику: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1974.

13. Хафизьянова Р.Х.// Казанский мед. ж. — 1994. — № 3. — С. 169—171.

14. Leurs R., Smith M.J., Menge W. et al.// Br. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 112. — P. 847—854.

Поступила 18.01.99.

LEADING MECHANISMS OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF DIMEPHOSPHONE

V.N. Tsiulikina

Summary

A wide range of clinical efficiency of dimephosphone — a home-made low-toxic organic phosphorus drug supposes its effect on the processes universal for most cellular systems. The basis of the leading mechanisms of effect of the drug is antagonism to calcium-dependent processes of the intracellular transfer of excitation. The concept of the therapeutic effect of dimephosphone on the basis of antiinflammatory, antihistaminic and antiagregational properties with the recommendation to comprehensive use according to new indications in patients with chronic urticaria and acute erosive and ulcerous processes of gastroenteric tract is developed.