

УСКОРЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ПОД ДЕЙСТВИЕМ НОВОГО ПРЕПАРАТА ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА КСИМЕДОНА

С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов, И.В. Подушкина, В.Н. Гараев, М.Ю. Кедрин, С.М. Горбунов, В.Ю. Терещенко, В.С. Резник, А.Г. Измайлов, В.М. Лазарев, А.А. Муслинкин, Г.Б. Эвранова, М.Х. Герасимова, А.А. Бодров

Кафедра хирургических болезней (нач. — проф. С.Г. Измайлов) Военно-медицинского института ФПС РФ при Нижегородской государственной медицинской академии, кафедра общей хирургии (зав. — доц. В.Ю. Терещенко) Казанского государственного медицинского университета, лаборатория химико-биологических исследований (зав. — проф. В.С. Резник) Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, г. Казань

Прошло 40 лет с тех пор, как группой ученых под руководством проф. Н.В. Лазарева были впервые синтезированы лекарственные препараты пиримидинового ряда — метилурацил и пентоксил. Их успешное использование в хирургической практике объясняется способностью этих средств стимулировать процессы репаративной регенерации.

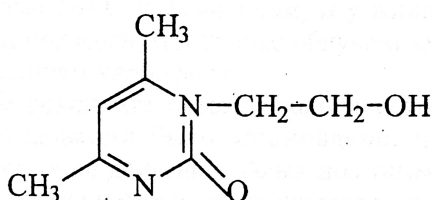
В последние годы пиримидиновые производные занимают одно из ведущих мест и в комплексе лекарственных средств, применяемых для борьбы с послеоперационными раневыми осложнениями [12, 16, 18, 19]. Однако, согласно результатам ряда экспериментальных и клинических исследований [7, 8, 11, 24], известные препараты пиримидиновой группы являются слабыми стимуляторами репаративных процессов. С учетом этого в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КФАН СССР был синтезирован препарат этого ряда ксимедон (ximedonium) — N-(β-оксиэтил)-4, 6-диметилдигидропиримидон-2 [39]. Будучи препаратом нового поколения, он весьма эффективен и не имеет отечественных и зарубежных аналогов. Ксимедон внесен в Реестр лекарственных средств,

разрешенных для применения в медицинской практике и к производству [15].

Препарат представляет собой кристаллический порошок белого или розоватого цвета, без запаха, горьковатого вкуса с температурой плавления от 139 до 143°C. Он легко растворим в воде, 95% этиловом спирте, хлороформе, разведенной соляной кислоте и изотоническом растворе хлорида натрия. Водные растворы (рН 7,0) стерилизуют при +100°C в течение 30 минут, токсичность его чрезвычайно мала. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время полувыведения при приеме внутрь равно 5,5 часа [37]. Препарат принимают внутрь по 0,25—0,5 г 3—4 раза в сутки.

Ксимедон действует как синтетический аналог эндогенных регуляторных пептидов. Он проявляет в эксперименте умеренную противовоспалительную и анальгетическую активность, анаболический и антикатаболический эффекты, стимулирует активность Т-клеток и пролиферацию разных клеточных элементов поврежденных тканей. Кроме того, обнаружена способность ксимедона тормозить рост экспериментальной опухоли Эрлиха, а также ангиопротективное и гипохолестеринемическое действия [4—6, 9, 45].

В самом начале экспериментальные исследования были направлены на возможность применения ксимедона в качестве средства для лечения термических ожогов кожи [3, 7, 8]. Установлено, что фармакотерапевтическая эффектив-



ность ксимедона выше, чем метилурацила. Он способствует повышению поглотительной способности ретикуло-эндотелиальной системы и обладает противовоспалительной активностью [9]. При лечении ксимедоном фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс и показатель завершенности фагоцитоза увеличиваются в 2 раза по сравнению с таковыми при использовании метилурацила у контрольных животных [7]. Причем в большей мере повышается показатель завершенности фагоцитоза [8, 27, 40].

Экспериментальные исследования на различных моделях ран показали, что ксимедон ускоряет течение раневого процесса [17]. Препарат в большей степени, чем метилурацил, способствует скорейшему накоплению РНК и коллагена в заживающих ранах [53]. Гистохимические исследования указывают, что в отличие от контроля, ксимедон повышает активность кислой фосфатазы в клеточных элементах раневого дефекта и окружающих тканей. Он оказывает благоприятное влияние на течение раневого процесса уже в ранние сроки заживления раны (3—7 дней), что проявляется в ускоренном формировании грануляционной ткани, зрелость которой превосходит таковую у животных, получавших метилурацил. Отмечается более выраженная активность ферментов в краевых участках ран, что свидетельствует о более высокой потенции к регенерации [9].

В эксперименте изучено влияние ксимедона на биоэнергетику митохондрий. Он вызывает повышение окислительной способности митохондрий и увеличивает потребление кислорода, что связывают с увеличением количества дыхательных ферментов в системе окислительного фосфорилирования митохондрий [41, 44, 46].

В эксперименте на морских свинках выявлено, что препарат способствует стимулированию лимфопоэза в костном мозге и периферических лимфоидных органах, ускоряет созревание Т-лимфоцитов из их предшественников, а также восстанавливает функциональную активность Т-лимфоцитов. Причем у ксимедона, в отличие от левамизола, отсутствует токсический эффект. Иммуностимулирующий эффект был отмечен и в ходе других экспериментальных и клинических исследований [2, 5, 21]. Кси-

медон стимулирует клеточное звено иммунитета не только в условиях нормального функционирования организма, но и на фоне вызванного вторичного иммунодефицита: тимэктомия, облучение животных в дозах 3 и 10 г [43, 45]. Введение ксимедона облученным животным способствует восстановлению подавленной облучением реакции гиперчувствительности замедленного типа до нормального уровня, что следует рассматривать как нормализацию функции самой иммунокомпетентной клетки под воздействием ксимедона, указывающей на ее готовность к адекватному иммунологическому ответу [43].

Одной из точек приложения действия ксимедона является аденилатциклазная система (АЦ-система) клеточной мембраны. Препарат повышает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата.

При лечении ожоговой болезни под влиянием ксимедона картина периферической крови характеризовалась ускорением увеличения количества эритроцитов, повышением уровня гемоглобина [12]. Параллельно происходили положительные изменения лейкоцитарной формулы крови. Наиболее показательна динамика их при исходно высоком лейкоцитозе. Значительно снижается лейкоцитарный индекс интоксикации [8]. Положительная динамика показателей периферической крови совпала с улучшением общего состояния больных — повышением аппетита и физической активности, а также уменьшением жалоб на диффузные боли в мышцах и суставах. Одновременно с этим намечалась тенденция к нормализации температурной реакции организма [29].

Исследования в клинике выявили улучшение функционального состояния печени, наблюдаемое в стадии токсикоинфекции и ожогового истощения с обширными вялогранулирующими и нагнаивающимися ранами на месте ожогов III Б ст. [52]. Положительные сдвиги в белковом обмене коррелировали с другими функциональными показателями печени (снижение уровня АЛАТ, ЛДГ и ЩФ). Признаки токсического гепатита у обожженных, принимавших ксимедон, были купированы к концу второй недели после травмы, тогда как у больных контрольной группы, получавших метилурацил, выраженные изменения в

печени констатированы на третьей неделе [12, 29].

Зафиксирована тенденция к нормализации коагуляционной способности крови, которая приближалась к показателям практически здоровых людей. Ксимедон способствовал увеличению активности фибринстабилизирующего фактора. Нормализация системы свертывания и противосвертывания крови совпала с улучшением внешнего вида грануляций. Последние очищались от фибриновых налетов, становились более плотными, исчезала патологическая кровоточивость и их легкая ранимость, отмечалась хорошая прилипаемость повязки [52].

Для действия ксимедона характерна выраженная стимуляция регенерации, происходившая параллельно процессу очищения раны. Об этом свидетельствовали совпадение сроков полного освобождения последней от гнойно-некротических наложений с началом заполнения сочной грануляционной тканью, появлением признаков контракции и отчетливого эпителиального ободка. Препарат способствовал быстрому уменьшению в гранулирующей ране числа нейтрофилов и их дегенеративных форм. На 4-й день после некрэктомии исчезли клетки Унна и появились фибробласты, профибробласты, макрофаги, участвующие в процессе коллагенообразования и фагоцитоза. Завершенность фагоцитоза и увеличение числа фибробластов указывают на благоприятное течение процессов репарации. Препарат заметнее интенсифицировал эпителизацию дефекта. Специфичным было активное влияние ксимедона на обмен нуклеиновых кислот, уровень которых в клетке грануляционной ткани в опыте был значительно выше, чем в контроле. Хорошее качество подготовки раневой поверхности у больных с глубокими ожогами обеспечивало успешное проведение первичной аутодермопластики [29].

При использовании таблетированной формы препарата в системе комплексного лечения трофических язв нижних конечностей и длительно не заживающих ран были достигнуты более выраженные по сравнению с контролем позитивные сдвиги в гемостазе, клеточном составе раневого отделяемого, обмене нуклеиновых кислот и активности ферментов грануляционной ткани [13, 14].

Нормализация биохимических и гистохимических показателей совпадала с улучшением внешнего вида грануляций. Под действием ксимедона авторами отмечена отчетливая положительная динамика состава раневых отпечатков, указывающая на трансформацию клеточной реакции в регенеративно-воспалительный тип. В итоге под влиянием ксимедона были сокращены сроки предоперационной подготовки больных и получены более высокие ближайшие и отдаленные результаты [30].

Среди основных причин генеза остеомиелита ведущее место принадлежит состоянию иммунной системы организма. При клинико-иммунологическом обследовании больных с различными формами остеомиелита установлены изменения иммунологической реактивности и снижение активности репаративных процессов в пораженной кости [49]. В комплексном лечении хронического остеомиелита на фоне общепринятой терапии авторы применяли ксимедон. Контрольная группа включала аналогичных больных, получавших метилурацил в обычных дозировках [38, 47, 50]. У всех больных при поступлении имелись умеренная гипопроотеинемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, констатированы явные нарушения иммунологических показателей (значительные изменения со стороны Т-клеточного звена, а также концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G). В основной группе намного быстрее стихали воспалительные признаки заболевания. При исследовании гуморального и клеточного иммунитета выявлены нормализация иммунной системы и повышение неспецифической резистентности организма. Содержание иммуноглобулинов приближалось к нормальным значениям. Эффективность лечения ксимедоном больных остеомиелитом позволила рекомендовать данный препарат в комплексе лечебных мероприятий [34, 48].

Для более полной оценки лечебного эффекта ксимедона было изучено его влияние на репаративный остеосинтез кости в асептических условиях. При нанесении отверстия диаметром более 5 мм в области диафиза бедра у кроликов полное заживление дефекта костной ткани, формирование костно-мозгового канала при отсутствии лечения наступали через 2—3 месяца. Стимуляция

репаративного остеогенеза метилурацилом достоверно не достигалась. В группе животных с применением ксимедона эти сроки в значительной мере сокращались, что подтверждали рентгенологические, рентгеноденситометрические, трансиллюминационные, морфологические и гистохимические данные. Так, на 40-е сутки в интермедиальной зоне регенерата леченных животных 90% площади было занято остеонидным компонентом [34].

Установлена клиническая эффективность ксимедона при назначении больным с распространенными формами туберкулеза легких [45] и острой пневмонией [32], что обусловлено его иммунопотенцирующим влиянием [42].

Положительный терапевтический эффект ксимедона как иммуномодулятора отмечен при лечении гнойных посттравматических осложнений [54], аллергических заболеваний, язвенной болезни желудка [1], хронического катарального гингивита у детей, больных сахарным диабетом [51].

Возможность энтерального использования ксимедона исследована у хирургических больных с целью снижения частоты гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран [35]. Препарат давали до операции в дозе 1,5–2 г, затем через 8 часов после операции в суточной дозе 2 г в течение 10–20 дней. Положительные результаты профилактического назначения ксимедона больным с различными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости были получены в 96% случаев. Снижалась частота нагноения послеоперационных ран, увеличилось число оперированных с заживлением ран первичным натяжением [21–28]. Обнаруженный местный антимикробный эффект 5–10% водного раствора ксимедона позволил успешно применять его для защиты чистых ран от контаминации путем их орошения или закрытия протекторами [20, 31].

Выяснена роль ксимедона в заживлении ран пищеварительного тракта. Так, на основании результатов экспериментальных исследований установлено, что ушитые повреждения желудка и кишечника после применения ксимедона имеют гораздо большую прочность, чем после метилурацила. Данное положение убедительно доказано изучением физической прочности тканей с по-

мощью пневмопрессии и гистологических исследований. Полученные обнадеживающие результаты позволили авторам обосновать целесообразность включения ксимедона в комплекс лечения хирургических желудочно-кишечных заболеваний [10].

В условиях хирургической клиники изучены репаративные способности, антисептические свойства и безвредность местного применения ксимедона в виде 5–10% мази на вазелино-ланолиновой основе, присыпки с тальком и водного раствора у больных с тканевыми дефектами различного происхождения и локализации. Намечалось быстрое уменьшение обсемененности гранулирующей поверхности микрофлорой, появлялась интенсивная краевая эпителизация, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов [33].

Таким образом, литературные источники свидетельствуют, что в настоящее время ксимедон по степени эффективности и переносимости следует рассматривать как препарат, альтернативный метилурацилу, применяемый по одинаковым с ним показаниям. Представленные данные характеризуют ксимедон как высокоэффективное пиримидиновое производное III поколения, предназначенное для ускорения заживления ран независимо от генеза и локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхаков Р.А., Измайлов Г.А. Ксимедон. — Казань, 1986.
2. Абдулхаков Р.А. Ксимедон. — Казань, 1986.
3. А.с. 1685454 СССР. МКИ А 61 К 31/505. Противожоговое средство "Ксимедон"/И.В. Заиконникова, Н.Г. Абдрахманова, Г.Б. Эвранова, С.М. Горбунов и соавт. (СССР). — Заявлено 14.02.77; Опубликовано 23.10.91. — Открытия. Изобретения. — 1991. — № 39.
4. А.с. 1817324 Цибульский А.П., Терещенко В.Ю., Слабнов Ю.Д., Хорькова М.А. Радиопротекторное средство. — 1992.
5. А.с. 1830695 Цибульский А.П., Слабнов Ю.Д., Терещенко В.Ю. и др. Вещество, проявляющее иммуностимулирующую активность. — 1992.
6. Валимухаметова Д.А., Слабнов Ю.Д., Цибульский А.П. Ксимедон. — Казань, 1986.
7. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Ургентная хирургия острых заболеваний органов брюшной полости. — Казань, 1978.
8. Горбунов С.М. Фармако-токсикологическая характеристика ксимедона и влияние его на заживление термических ожогов кожи: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1979.
9. Горбунов С.М., Измайлов С.Г. Ксимедон. — Казань, 1986.
10. Давлетшин А.Х., Измайлов С.Г. и др. Акту-

альные вопросы диагностики и лечения. — Казань, 1997.

11. Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г., Горбунов С.М. Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологически активных веществ. — Казань, 1996.

12. Измайлов Г.А., Шафиков И.З. и др. Ксимедон. — Казань, 1986.

13. Измайлов Г.А., Эвранова Г.Б. и др. //Вестн. хир. — 1993. — № 7—12. — С. 43—46.

14. Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Мавзютов Л.Х. и др. //Изобретения. — 1994. — № 17. — С. 22.

15. Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Резник В.С., Горбунов С.М. Ксимедон: Метод. рекомендации. — Казань, 1994.

16. Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др. Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологически активных веществ. — Казань, 1996.

17. Измайлов С.Г., Оренбуров П.Я., Репин В.А. Хирургия панкреатобилиарной зоны и желудка. — Л., 1985.

18. Измайлов С.Г., Кочнев О.С., Оренбуров П.Я., Репин В.А. Ксимедон. — Казань, 1986.

19. Измайлов С.Г., Кочнев О.С. //Клин. хир. — 1991. — № 1. — С. 10—12.

20. Измайлов С.Г. Антимикробное действие ксимедона. Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологически активных веществ. — Казань, 1996.

21. Измайлов С.Г., Шарафисламов И.Ф. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран в абдоминальной хирургии. — Казань, 1996.

22. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Ксимедон. — Казань, 1986.

23. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости. — Харьков, 1990.

24. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. //Казанский мед. ж. — 1990. — № 5. — С. 373—375.

25. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. //Хирургия. — 1991. — № 5. — С. 27—30.

26. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Современные методы диагностики и лечения: Материалы республиканской научно-практической конференции. — Казань, 1992.

27. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Способы ушивания ран. — Казань, 1992.

28. Кочнев О.С., Измайлов С.Г. Международная конференция “Раны и раневая инфекция”: Тезисы докладов. — М., 1993.

29. Лифшиц Р.И., Клячкин С.А. Ксимедон. — Казань, 1986.

30. Патент 2019176. РФ. МКИ А 61 К 31/505. Неспецифический стимулятор репаративных и регенеративных процессов у больных с трофическими язвами нижних конечностей /Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Мавзютов Л.Х. и соавт. (РФ). Заявлено 01.04.91 г. Опубликовано 15.09.94 //Изобретения. — 1994. — № 17. — С. 22.

31. Патент 2029563. РФ. МКИ А 61 К 15/22. Средство для защиты ран. /Кочнев О.С., Измайлов С.Г., Резник В.С. (РФ). Заявлено 21.07.92 г. Опубликовано 27.02.95 //Изобретения. — 1995. — № 6. — С. 118.

32. Патент РФ № 2054937. Валимухаметова Д.А., Цибулькин А.П., Слабнов Ю.Д. и др. Способ лечения острых пневмоний. — 1996.

33. Патент 2063752. РФ. МКИ А 61 К 31/505. Средство для лечения старческих, диабетических и лучевых длительно не заживающих ран /Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Резник В.С. (РФ). Заявлено 08.06.93 г. Опубликовано //Изобретения. — 1996. — № 20.

34. Патент 2073514. РФ. МКИ А 61 К 31/71. Способ лечения больных с хроническим остеомиелитом. //Тереженко В.Ю., Габбасов Р.Н., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Резник В.С., Муслинкин А.А. (РФ). Заявлено 07.12.92 г. Опубликовано 20.02.97 //Изобретения. — 1997. — № 5.

35. Патент РФ 2082402. Способ стимулирования заживления ран. /Измайлов С.Г. //Изобретения. — 1997. — № 18.

36. Патент РФ 2088231. Слабнов Ю.Д., Фирсов О.В., Визель А.А. Способ лечения туберкулеза легких. — 1997.

37. Погорельцев В.И., Валимухаметова Д.А. Новые методы диагностики и лечения. — Казань, 1994.

38. Резник В.С., Тереженко В.Ю., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др. Труды Международного конгресса по иммунореабилитации. — Турция, 1996.

39. Резник В.С., Пашикуров Н.Г. Известия АН СССР, серия химическая. — М., 1996.

40. Слабнов Ю.Д. Ксимедон. — Казань, 1986.

41. Слабнов Ю.Д. Экспериментальное обоснование применения ксимедона как иммуномодулятора: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Казань, 1988.

42. Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А. и др. /Казанский мед. ж. — 1993. — № 3. — С. 193—197.

43. Слабнов Ю.Д. Новые методы диагностики и лечения. — Казань, 1994.

44. Слабнов Ю.Д., Валимухаметова Д.А., Валиева И.Х., Гараев Р.С. //Казанский мед. ж. — 1996. — № 3. — С. 179—181.

45. Слабнов Ю.Д., Гилев А.В., Черепнев Г.В. //Казанский мед. ж. 1996. — № 3. — С. 182—184.

46. Слабнов Ю.Д. Механизмы системного иммуномодулирующего действия ксимедона: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1998.

47. Тереженко В.Ю., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г., Габбасов Р.Н. Современные методы диагностики и лечения. — Казань, 1995.

48. Тереженко В.Ю., Кулаков В.П., Малышев К.В. Новые методы диагностики и лечения. — Казань, 1996.

49. Тереженко В.Ю., Малышев К.В. Фармакология и токсикология фосфорорганических и биологически активных веществ. — Казань, 1996.

50. Тереженко В.Ю., Резник В.С., Измайлов Г.А. и соавт. Труды Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. — М., 1996.

51. Хитров В.Ю. Актуальные вопросы диагностики и лечения. — Казань, 1997.

52. Шафиков И.З., Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. и др. //Хирургия. — 1993. — № 4. — С. 62—66.

53. Эвранова Г.Б., Горбунов С.М. Ургентная хирургия острых заболеваний органов брюшной полости. — Казань, 1978.

54. Ягудина Л.А. Новые методы диагностики и лечения. — Казань, 1994.