

Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. А.И. Малыхина², А.А. Шикалева¹

¹Казанский филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²АО «ЦЭЛТ», Москва

РЕЗЮМЕ

В данной обзорной статье на материале значительного количества источников описан полный круг фармакологического действия, механизм и аспекты клинического применения оригинального отечественного препарата Димефосфон® (международное непатентованное наименование: диметилноксобутилфосфонилдиметилат). Рассмотрены вазоактивный и антигипоксический, нейропротекторный и церебропротекторный, а также антиоксидантные эффекты данного препарата. Отмечена способность данного неантихолинэстеразного фосфорорганического соединения нормализовать цереброваскулярную реактивность, снижать сосудистый тонус, улучшать эластичность артерий, нормализовать регионарный кровоток и кислородзависимый энергетический метаболизм в структурах центральной нервной системы. Подчеркнута способность данного препарата оптимизировать внутриклеточный метаболизм головного мозга, предотвращать реакцию перекисного окисления липидов и реализовать антицидотический эффект за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-основного состояния организма как одного из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза. Димефосфон® усиливает органный кровоток и тканевой метаболизм, а также приводит к уменьшению содержания молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения диметилноксобутилфосфонилдиметилата при острых нарушениях мозгового кровообращения, послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, болезни Меньера и вегетативной дисфункции, а также при спинномозговой травме.

Ключевые слова: димефосфон, нейропротектор, церебропротектор, антиоксидант, антигипоксант, вазопротектор, кровоток, сосудистый тонус, метаболизм, кислотно-основное состояние.

Для цитирования: Максимов М.Л., Малыхина А.И., Шикалева А.А. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. РМЖ. 2020;9:71–76.

ABSTRACT

Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy

M.L. Maximov¹, A.I. Malykhina², A.A. Shikaleva¹

¹Kazan State Medical University, the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²Center of Endosurgery and Lithotripsy (CELT) JSC, Moscow

This review article, based on the significant number of sources, describes the full range of pharmacological effects, the mechanism and aspects of the clinical use of the original national Dimephosphon® (INN: dimethyloxobuthylphosphonilmethylate). Vasoactive and antihypoxic, neuroprotective and cerebroprotective, as well as antioxidant effects of this drug are considered. The article also notes the ability of this non-anticholinesterase organophosphorus compound to normalize cerebrovascular reactivity, reduce vascular tone, improve arterial elasticity, normalize regional blood flow and oxygen-dependent energy metabolism in the structures of the central nervous system. Adding that, this drug can optimize intracellular metabolism of the brain, prevent the reaction of lipid peroxidation and implement the antacidotic effect by virtue of the intensification of the renal and pulmonary regulation mechanisms of the acid-base state body condition (as one of the most important and strictly stabilized parameters of homeostasis). Dimephosphon® increases organ blood flow and tissue metabolism, and also leads to a decrease in the content of lactic and pyruvic acids in brain tissues. At present, there is a large clinical use of dimethyloxobuthylphosphonilmethylate in acute disorders of cerebral blood flow, postoperative and posttraumatic cerebral disorders, Meniere's disease and autonomic dysfunction, as well as in cerebrospinal injury.

Keywords: dimephosphone, neuroprotector, cerebroprotector, antioxidant, antihypoxant, vasoprotector, blood flow, vascular tone, metabolism, acid-base condition.

For citation: Maximov M.L., Malykhina A.I., Shikaleva A.A. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. RMJ. 2020;9:71–76.

ВВЕДЕНИЕ

Диметилноксобутилфосфонилдиметилат (диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, молекулярная масса — 208,20 г/моль, брутто-формула C₈H₁₇O₄P) относится к группе синтетических малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений. Впервые был синтезирован в 1952 г. в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского филиала

АН СССР [1] и на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета [2].

В 1983 г. диметилноксобутилфосфонилдиметилат был разрешен для клинического использования в лекарственной форме 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, а с 1993 г. одобрен для парентерального введения [3]. Как было показано многими исследователями, диметилноксобутилфосфонилдиметилат обладает

низкой токсичностью: его LD_{50} (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей при внутривенном способе введения составила 2500 ± 150 мг/кг, для крыс и морских свинок — 2200–2500 мг/кг [4–7].

В настоящее время диметилкоббутилфосфонилдиметилат (Димефосфон®) зарегистрирован для медицинского применения; он принадлежит к фармакотерапевтической группе «антицидотическое средство». Препарат имеет высокую биодоступность и проникает через гематические барьеры; наибольшая его концентрация создается в головном мозге, селезенке и эритроцитах [8]. Диметилкоббутилфосфонилдиметилат оказывает антицидотическое, мембраностабилизирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие, нормализует кровоток и метаболизм мозга, улучшает регуляцию кровообращения, в т. ч. мозгового, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований [9–19].

Механизмы действия ДИМЕТИЛКОББУТИЛФОСФОНИЛДИМЕТИЛАТА

Гипотермическое действие при введении больших доз диметилкоббутилфосфонилдиметилата выявлено на мышах, крысах и кроликах. Температура тела животных в эксперименте понижалась в течение 1 ч после введения дозы 2000 мг/кг (максимально переносимая доза), эффект сохранялся до 9 ч [20]. Важно отметить, что данный эффект был получен на животных при использовании доз значительно более высоких, чем терапевтическая (для терапевтических доз данный эффект не отмечался), но экспериментальные данные подчеркивают безопасность диметилкоббутилфосфонилдиметилата. Параллельно со снижением температуры тела данное лекарственное средство снижает потребление кислорода, но не повышает устойчивость организма к гипоксии. Препарат подавляет метаболические процессы в печени, о чем свидетельствует его способность продлевать наркотическое действие гексенала [20]. После введения диметилкоббутилфосфонилдиметилата выявлено усиление потребления кислорода митохондриями печени подопытных крыс во всех метаболических состояниях. При этом индекс дыхательного контроля по Чансу и Ларди и коэффициент фосфорилирования не изменялись, таким образом, усиление скоростей дыхания митохондрий печени подопытных крыс не обусловлено нарушением сопряженности дыхания и фосфорилирования митохондрий [21].

Противосудорожное действие диметилкоббутилфосфонилдиметилата было изучено при отравлении мышей стимуляторами центральной нервной системы (ЦНС): коразолом, стрихнином и камфорой. Для каждого судорожного агента были определены параметры токсичности на интактных животных и на животных, получивших диметилкоббутилфосфонилдиметилат в дозе 1000 мг/кг. Оценивали также способность уменьшать судороги и длительность латентного периода [22]. Результаты исследований показали, что наиболее сильный противосудорожный и антидотный эффект диметилкоббутилфосфонилдиметилата был проявлен в отношении коразола (антагонист ГАМК-рецепторов). Токсичность камфоры и стрихнина на фоне диметилкоббутилфосфонилдиметилата, наоборот, повышалась при одновременном снижении судорожной активности. Мишенью воздействия стрихнина являются глициновые рецепторы спинного мозга. Таким образом, исследователи

делают вывод о том, что данное лекарственное средство, по-видимому, оказывает основное действие на головной мозг, и действие это носит мозаичный характер [22].

Диметилкоббутилфосфонилдиметилат является антидотом обратимых (прозерин, эзерин) и необратимых ингибиторов (октаметил и фосфакол) холинэстеразы [4]. Терапевтические эффекты диметилкоббутилфосфонилдиметилата у некоторых исследователей вызывают скептическое отношение, поскольку принято считать, что большинство синтетических фосфорорганических соединений угнетают ацетилхолинэстеразу (АХЭ) с последующим ингибированием ацетилхолина, что приводит к нарушению нейрогуморальной регуляции. Для изучения механизма антидотного действия диметилкоббутилфосфонилдиметилата проводились исследования по влиянию на активность холинэстеразы *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что *in vitro* диметилкоббутилфосфонилдиметилат не оказывал ни защитного, ни реактивирующего действия на холинэстеразу, в то время как *in vivo* повышал активность ингибированной холинэстеразы (ХЭ) мозга мышей [23]. Эти факты подтверждены нейрогистологическими и гистохимическими исследованиями. Установлено, что препарат не только не угнетает АХЭ, но даже повышает активность этого фермента [24]. При отравлении нибуфином наряду с повышением активности ХЭ в мозге, кишечнике и сыворотке, печени наблюдается снижение уровня указанного фермента [25]. Доказан антидотный эффект диметилкоббутилфосфонилдиметилата в отношении антихолинэстеразного хлорофоса. Диметилкоббутилфосфонилдиметилат также предупреждает развитие судорог, фасцикуляций и снижает токсичность при отравлении животных этим ингибитором ХЭ [26].

В работах А.У. Зиганшина и Р.С. Гараева изучена кинетика гидролиза ацетилхолина на фоне диметилкоббутилфосфонилдиметилата. Результаты экспериментов позволили предположить, что препарат взаимодействует с холинэстеразой (скорее по типу неспецифической сорбции), меняя конформационные свойства энзима [27].

Антицидотическое действие диметилкоббутилфосфонилдиметилата реализуется за счет легочного и почечного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния; препарат ускоряет реабсорбцию бикарбонатов и активизирует процессы ацидо- и аммионогенеза в почках, а также усиливает вентиляцию легких, повышает сниженные показатели рН, уменьшает дефицит оснований, понижает парциальное давление углекислоты и увеличивает количество стандартных и истинных бикарбонатов крови [3, 28, 29]. Кроме этого, диметилкоббутилфосфонилдиметилат повышает содержание цитохромов с, с1, а, а3 в митохондриальной мембране и активизирует адаптогенный внешний путь свободного окисления НАДН*Н в митохондриях печени. В отличие от гидрокарбоната натрия, действие которого связано с химической нейтрализацией кислых продуктов крови, диметилкоббутилфосфонилдиметилат оказывает антицидотическое действие, участвуя в метаболических процессах, в частности, нормализуя углеводный обмен в цикле Кребса и интенсифицируя распад глюкозы по пентозному циклу [28].

Вазоактивные свойства диметилкоббутилфосфонилдиметилата обусловлены влиянием на эндотелий микрососудов, что приводит к повышению синтеза NO и проявлению вазодилатирующего действия. На активацию и высвобождение NO из эндотелия сосудов также оказывают изменения концентрации Ca^{2+} [30].

Вазодилатирующие свойства диметилкобобутилфосфонилдиметилата также обусловлены предупреждением высвобождения норадреналина из симпатических терминалей при ишемии [31] и блокированием сосудистых адренергических реакций [32].

Е. Н. Чуя и соавт. показали, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат влияет на осцилляции концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} через мембраны гладкомышечных клеток (увеличение амплитуды пиогенных ритмов), что отражает активность локальных пейсмекеров внутри этих клеток сосудистой стенки [30].

Мембраностабилизирующий эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата, по всей видимости, также обусловлен Ca^{2+} -зависимой вазодилатацией и сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} [19]. Л.Е. Зиганшина (1988) изучала влияние препарата на стабильность мембран эритроцитов в гипотоничной среде в сравнении с эталонными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота и диклофенак). По результатам проведенного исследования было показано, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат ослабляет осмотический гемолиз эритроцитов в более широком диапазоне концентраций, чем препараты сравнения [33].

Антигипоксическое действие. В основе любого типа гипоксии лежит дефицит АТФ, приводящий к однотипным метаболическим и структурным сдвигам в органах и тканях. Низкое содержание АТФ в клетках ингибирует ключевой фермент гликолиза — фосфофруктокиназу, тем самым способствуя активации анаэробного гликолиза и частично компенсируя дефицит АТФ, но приводит к повышению концентрации лактата и развитию ацидоза. Последний нарушает течение многих биохимических реакций и вместе с тем повышает активность некоторых фосфолипаз и протеаз, что в свою очередь ведет к увеличению распада фосфолипидов и белков, разрушению клеточных структур. Распад фосфолипидов и ингибирование их ресинтеза приводят к увеличению концентрации ненасыщенных жирных кислот и активизации их перекисного окисления. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в итоге приводит к подавлению и истощению антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза и др.) вследствие активации распада и ингибирования ресинтеза белковых составляющих данной системы. Продукты ПОЛ, в свою очередь, усугубляют нарушение как структуры, так и функции мембран. Антигипоксический эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата связан с уменьшением продукции лактата в структурах головного мозга одновременно с повышением активности ключевых ферментов энергообеспечения клеток: НАДФ (диафороза, сукцинатдегидрогеназа и глицеро-6-фосфат-дегидрогеназа), что сопровождается увеличением АТФ и креатинфосфата [3].

Антиоксидантные свойства. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КТ), так же как и ферменты системы глутатиона, служат основными высокоспецифичными ферментами, оказывающими антиоксидантное действие и нейтрализующими такие активные формы кислорода, как супероксидный анион-радикал и перекиси водорода. Система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и, поддерживая в восстановленном состоянии SH-группу белков, обеспечивает их функциональную активность. Глутатионпероксидаза (ГП) — фермент, восстанавливающий перекись водорода и липоперекиси с одновременным окислением глутатиона (GSH). Антиоксидантные свойства

диметилкобобутилфосфонилдиметилата связаны с повышением активности СОД, ГП и КТ, что приводит к блокированию ПОЛ, уменьшению степени повреждения тканей и ускорению процессов репарации [34].

Антиишемическое действие диметилкобобутилфосфонилдиметилата обусловлено его антигипоксическими и антиоксидантными свойствами [35].

Антиагрегантное действие связано с частичной блокадой трансмембранного транспорта кальция, что приводит к понижению скорости экспрессии высокоаффинных рецепторов к фибриногену [36, 37].

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат подавляет спонтанную, АДФ- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а также ингибирует ПОЛ [26, 38–40].

Противовоспалительные свойства диметилкобобутилфосфонилдиметилата при резорбтивном действии обусловлены снижением уровня гистамина в крови и тканях, стимулированием гистаминопексии сыворотки и повышением активности гистаминазы кожи. На моделях воспаления с экссудативным компонентом диметилкобобутилфосфонилдиметилат проявляет антигистаминное и антисеротониновое действие, превосходящее по силе таковое диметидрола [41].

В работах Е.Н. Шуваловой с соавт. (2003), Л.И. Анчиковой с соавт. [12, 13, 36, 42], В.Г. Малышева с соавт. [3] безопасность диметилкобобутилфосфонилдиметилата в опытах на животных доказана и к настоящему времени подтверждена на практике. В ходе исследований влияния диметилкобобутилфосфонилдиметилата на морфологию большинства органов и систем (сердца, печени, легких, гонад, почек, нервной и эндокринной систем, селезенки, лимфатических узлов) было установлено, что единственными органами с выявленными структурными изменениями были щитовидная железа, тимус и тимусзависимые зоны селезенки и лимфатических узлов, а также надпочечники. При анализе микропрепаратов в тканях щитовидной железы выявлены вакуолизация клеток фолликулярного эпителия, что характерно для гиперфункции щитовидной железы. Из биохимических показателей установлено достоверное снижение уровня пировиноградной кислоты (на 20%) и аскорбиновой кислоты в гомогенате надпочечников. Однако при длительном применении диметилкобобутилфосфонилдиметилата признаков атипичного роста клеток в этих органах выявлено не было, и при отмене препарата гистологическая структура возвращалась к исходным показателям.

В доклинических исследованиях на животных моделях Р.Ф. Тумакаевым было показано, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат способствует репарации и восстановлению функций поврежденных отделов спинного мозга, действуя на сосудистое русло и нейрональную активность спинного мозга. Применение данного лекарственного средства облегчает восстановление нейронов в зоне контузии, приводит к уменьшению пула реагирующих мотонейронов и подпороговой каймы [43].

Согласно исследованиям, проведенным Д.В. Бурнашевой с соавт. [32, 44], диметилкобобутилфосфонилдиметилат не вызывает структурных изменений в нервных волокнах, нейронах внутри- и внеорганных ганглиев пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем. В работе Р.Х. Хафизьяновой [8], выполненной на беременных крысах, было установлено, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат не обладает эмбриотоксическим эффектом



Рис. 1. Клиническое применение препарата Димефосфон® [31]

(не вызывает аномалий закладки, роста костной системы, органогенеза внутренних органов, не влияет на дифференцировку гладкомышечных клеток в ходе пренатального онтогенеза).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИМЕТИЛОКСОБУТИЛФОСФОНИЛДИМЕТИЛАТА

Разнообразие фармакологических эффектов диметилкоксутилфосфонилдиметилата и низкая токсичность препарата являются основой его широкого применения в клинической практике.

Диметилкоксутилфосфонилдиметилат известен в России [1, 36, 45], Великобритании [46, 47], Германии [48], Швейцарии [49], Японии [50]; подтверждены его оригинальность и высокая клиническая эффективность.

Р.Х. Хафизьяновой (1991) изучено действие диметилкоксутилфосфонилдиметилата на энергетический обмен в тканях мозга при ишемическом и геморрагическом инсультах [18]. Л.Е. Зиганшиной (1988) изучены противовоспалительные свойства диметилкоксутилфосфонилдиметилата. На основании полученных данных препарат стали широко использовать в качестве противовоспалительного средства с антисептической активностью для местного применения [16, 17, 33, 51, 52].

В исследованиях К.А. Святкиной, В.П. Булатова, С.В. Мальцевой, Т.П. Варгиной, М.П. Флоринских, Т.М. Егоровой и др. было показано, что диметилкоксутилфосфонилдиметилат участвует в обмене фосфатов и кальция, снижает уровни пировиноградной кислоты и щелочной фосфатазы, что лежит в основе его противорахитного действия [53–56]. Л.Е. Зиганшина и соавт. изучали антиостеопоретический эффект диметилкоксутилфосфонилдиметилата, который обусловлен снижением экскреции оксипролина, кальция и неорганического фосфата с мочой на фоне экспериментального остеопороза, вызванного введением преднизолона [57].

В исследованиях, проведенных группой ученых в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (г. Москва), было показано иммуномодулирующее свойство диметилкоксутилфосфонилдиметилата [56]. На основании этих данных диметилкоксутилфосфонилдиметилат был рекомендован для нормализации иммунного гомеостаза [58].

В.П. Панковой (1978) впервые выявлена церебральная вазоактивность диметилкоксутилфосфонилдиметилата [59]. В.И. Даниловым и соавт. было изучено сравнительное влияние диметилкоксутилфосфонилдиметилата, ницерголина и пирацетама на реактивность мозговых сосудов и локальный мозговой кровоток у пациентов, оперированных по поводу опухолей (глиомы и менингиомы) больших полушарий головного мозга. Доказано преимущество диметилкоксутилфосфонилдиметилата как по продолжительности действия (по сравнению с ницерголином), так и по продолжительности и силе эффекта (по сравнению с пирацетамом). В других работах автора показаны уникальная церебральная вазоактивность и эффективность диметилкоксутилфосфонилдиметилата в комплексном лечении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [13, 14].

Также проведена оценка диметилкоксутилфосфонилдиметилата как средства коррекции нарушенной реактивности церебральных сосудов у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести. Диметилкоксутилфосфонилдиметилат наряду с другими церебропротективными эффектами обладает выраженной способностью восстанавливать реактивность мозговых сосудов после травмы мозга, объективизированной с помощью рентгеновской компьютерной томографии. У пациентов, получавших диметилкоксутилфосфонилдиметилат в составе комплексной терапии в дозе 15 мл 15% раствора 3 р./сут, существенно быстрее купировались симптомы общемозгового синдрома — показатели реактивности мозговых сосудов (индекс вазомоторной реактивности, коэффициент овершута) восстанавливались достоверно быстрее [60].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения диметилкоксутилфосфонилдиметилата при острых нарушениях мозгового кровообращения, послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, болезни Меньера и вегетативной дисфункции, а также при спинномозговой травме (рис. 1) [16, 23, 43, 61].

Нейропротективные эффекты диметилкоксутилфосфонилдиметилата при хронической ишемии головного мозга представлены в наблюдениях Д.Р. Закировой с соавт. (2018). Отмечено влияние диметилкоксутилфосфонилдиметилата на степень выраженности краниалгического синдрома, координаторных нарушений, астенических и когнитивных расстройств при включении



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Заряжаем жизненной
энергией

ЭФФЕКТИВНОЕ
АНТИАЦИДОТИЧЕСКОЕ И
МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ
СРЕДСТВО С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ
ПРИМЕНЕНИЯ

www.tatpharm.ru



препарата в комплексную терапию пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени. Было обследовано 87 пациентов в возрасте от 47 до 73 лет с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени с ведущими краниалгическим и вестибулоатактическим синдромами и МР-верифицированными многоочаговыми дисциркуляторными изменениями головного мозга. Показано, что включение в схему комплексной стационарной терапии диметилкобутилфосфонилдиметилата по 2 мл в/в капельно на 200 мл 0,9%-ного раствора NaCl 2 р./сут в течение 10 дней повышает эффективность терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени в части полного регресса головной боли, нормализации сна, коррекции координаторных функций, степени тревожности, депрессии и когнитивных нарушений. Весь комплекс полученных в настоящем исследовании положительных эффектов терапии с включением диметилкобутилфосфонилдиметилата указывает на значимость такого комбинированного воздействия на качество жизни пациентов. Кроме того, полученные эффекты стимулирования активности когнитивных процессов и регуляторно-компенсаторных механизмов функции ходьбы и стояния у больных с данными коморбидными взаимопотенцирующими заболеваниями имеют большое прогностическое значение для активизации механизмов нейропластичности и повышения нейрореабилитационного потенциала, это можно объяснить выраженными антиоксидантными свойствами диметилкобутилфосфонилдиметилата, которые в сочетании с адекватной энергетической поддержкой нейронов обеспечивают выраженный нейропротективный и нейрогенный эффект. Максимально выраженная эффективность в отношении краниалгического синдрома, безусловно, подтверждает вазоактивные свойства диметилкобутилфосфонилдиметилата, обеспечивающие нормализацию реактивности церебральных сосудов, активизацию мозгового кровообращения и улучшение венозного оттока из полости черепа, что имеет особое значение для пациентов с извитостью сосудов вертебрально-базиллярного бассейна и развитием хронической ишемии головного мозга [62].

Диметилкобутилфосфонилдиметилат также нашел широкое применение в пульмонологии и фтизиатрии. Препарат рекомендован в комплексной терапии у больных ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также пневмонии у новорожденных [59, 63, 64].

В результате проведенных клинических исследований у диметилкобутилфосфонилдиметилата были обнаружены антиаритмический эффект [65] и способность предупреждать развитие склеротизации миокарда [66].

Перспективным остается применение диметилкобутилфосфонилдиметилата в кардиологии и онкологии. В настоящее время диметилкобутилфосфонилдиметилат используется в онкологии как корректор иммуносупрессивных свойств противоопухолевых средств [67] и в качестве радиопротектора [68].

го препарата Димефосфон®. Рассмотрены вазоактивный и антигипоксический, нейропротекторный и церебропротекторный, а также антиоксидантный эффекты указанного препарата. Отмечена способность данного неантолинэстеразного фосфорорганического соединения нормализовать цереброваскулярную реактивность, оптимизировать сосудистый тонус, нормализовать регионарный кровоток и кислородзависимый энергетический метаболизм в структурах ЦНС. Подчеркнута способность диметилкобутилфосфонилдиметилата оптимизировать внутриклеточный метаболизм и нормализовывать обменно-энергетические процессы головного мозга, предотвращать ПОЛ и реализовывать антиацидотический эффект за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-основного состояния организма как одного из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза. Многолетние клинические исследования в практической медицине показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность использования диметилкобутилфосфонилдиметилата в нейрохирургии и неврологии, эндокринологии, кардиологии, хирургии, нефрологии, педиатрии, дерматологии, пульмонологии и других областях медицины.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Татхимфармпрепараты» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Арбузов Б.А., Муслинкин А.А., Визель А.О. и др. Способ получения кетоалкилфосфонатов (непрерывный). Булл. изобр. 1986. № 42 (Авт. свид. №510923 (08.01.1974). [Arbuzov B.A., Muslinkin A.A., Vizel A.O. and others. Method of obtaining ketoalkyl phosphonates (Continuous). Bull. isobr. 1986. No. 42 (Aut. date No. 510923 (08.01.1974) (in Russ.)].
- Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. Мат-лы 1-го Болгарского национального конгресса по фармакологии. София. 1978:133–134. [Zaikonnikova I.V., Studentsova I.A., Garayev R.S. Bulgarian National Congress on Pharmacology, 1st: Materials. Sofia. 1978:133–134 (in Russ.)].
- Малышев В.Г., Федосейкин И.В. Применение димефосфона в медицине (фармакологические, патогенетические и клинические аспекты). М.: Наука; 2008. [Malyshev V.G., Fedoseikin I.V. Application of dimephosphon in medicine (pharmacological, pathogenetic and clinical aspects). Moscow: Science; 2008 (in Russ.)].
- Арбузов Б.А., Визель А.О. и др. Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью. Докл. АН СССР. 1968;182(1):101–104. [Arbuzov B.A., Vizel A.O. etc. Synthesis and new biological effects of organophosphorus compounds with low toxicity. Dokl. of the USSR Academy of Sciences. 1968;182(1):101–104 (in Russ.)].
- Гараев Р.С. Биологическая активность оксафосфаленов и продуктов их превращений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1970. [Garayev R.S. Biological activity of oxaphosphalenes and products of their transformation: thesis. Kazan; 1970 (in Russ.)].
- Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валева И.Х. Механизм действия димефосфона. Экспер. и клин. фармакология. 1992;53(2):43–45. [Studentsova I.A., Ziganshin A.U., Valeeva I.H. Mechanism of a dimephosphon action. Expert and clinical pharmacology. 1992;53(2):43–45 (in Russ.)].
- Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Галимуллин Э.Р. и др. Функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы крысят, рожденных после пренатального воздействия димефосфона. Вопросы современной педиатрии: Материалы IX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». 2004;3(1):438–439. [Hafizyanova R.H., Burykin I.M., Galimullin E.R. and others. Functional state of the central and autonomic nervous system of rats born after prenatal exposure to dimephosphon. Questions of modern pediatrics: Proceedings of the IX Congress of Pediatricians of Russia "Actual problems of pediatrics". 2004;3(1):438–439 (in Russ.)].
- Студенцова И.А. Экспериментальное обоснование внедрения неантолинэстеразных фосфорорганических соединений в клиническую практику: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань; 1974. [Studentsova I.A. Experimental substantiation of the introduction of non-antholinesterase organophosphorus compounds in clinical practice: thesis. Kazan; 1974 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре показан полный круг фармакологического действия, механизмы и аспекты клинического применения оригинального отечественно-