

Н.Н. КОЛОТИЛОВ, М.Б. ПИОНТКОВСКАЯ, Г.Т. БОЖКО

ИНЖЕНЕРИЯ ЗНАНИЯ: НА ПУТИ К ИСТИННОМУ СПЕКТРУ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Рентгенрадиологический отд. (зав. – акад. АМН Украины, чл.-кор. НАН, АМН Украины, проф. Л.Г. Розенфельд) Ин-та отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко (дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный)

В современной оториноларингологии используется большое количество лекарственных средств (ЛС). В то же время в фундаментальных справочниках описание реального спектра фармакологической и терапевтической активности того или иного ЛС представлено весьма ограниченно (В.Г. Карепов, 1990). Каждый год на протяжении длительного времени в процессе кропотливой научно-исследовательской работы происходит расширение наших знаний по истинному спектру активности ЛС. Однако эти результаты практически не проникают из журнальных статей, авторефератов диссертаций, тезисов в справочники по клинической фармакологии. Достаточно сравнить прирост информации в переработанных и дополненных изданиях М.Д. Машковского (2002).

Цель обзора – на примере известных, используемых в клинической оториноларингологии ЛС показать новые компоненты спектра их фармакологической активности, возможности применения этих ЛС по новым назначениям.

Дибазол (синтезирован в 1948 г.) – гипотензивное средство миотропного действия, которое снижает артериальное давление в результате уменьшения сердечного выброса и расширения периферических сосудов, увеличивает объемную скорость коронарного кровообращения, способствует адаптации миокарда к гипоксии, уменьшает регионарные спазмы и местные расстройства кровообращения в головном мозге и сердце, улучшает почечное кровообращение. Препарат стимулирует воздействие на

функции спинного мозга, уничтожает вспышки застойного торможения в ЦНС, поэтому его можно использовать как «корковое средство». Он обновляет проводимость нервных волокон, уничтоженную сдавливанием, повышает умственную, а также физическую работоспособность в условиях высокой температуры и влажности. Дибазол имеет интерферогенное, противовоспалительное, адаптогенное, обезболивающее, гипогликемическое, антиоксидантное действие.

Он стимулирует активность гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез, способствует стойкости к наркотикам, увеличивает сорбционную способность ретикуло-эндотелиальной системы; повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, а также количество фагоцитарных клеток и фагоцитируемых ими микробных тел (1% раствор), ослабляет развитие инфекционного воспаления; оказывает протекторное действие при лучевой терапии и химиотерапии по поводу злокачественных опухолей; предварительное его введение увеличивает стойкость организма пациентов к действию высоких доз тиоТЕФ, сарколизина. Дибазол объективно увеличивает продолжительность жизни онкологических больных (Л.З. Астраханцева, 1972; И.Н. Жилинская и соавт., 1996; Д.И. Заболотный та співавт., 1997).

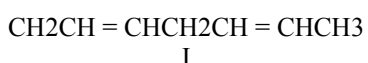
Димексид (синтезирован в 1867 г. русским химиком А.М. Зайцевым) оказывает антиаллергическое, антианафилактическое, холинолитическое, антигистаминное, сосудорасширяющее, прокоагулирующее

(низкие концентрации), антикоагулирующее (высокие концентрации), диуретическое, ранозаживляющее, радиопротекторное, фотопротекторное, криопротекторное, геропротекторное, противоопухолевое, анальгетическое, противовоспалительное, интерферогенное, бактериостатическое (0,25-10% раствор), бактерицидное (25-50% раствор), фунгистатическое (10-15% раствор), регенеративное, нейротропное действие.

1% раствор димексида (ДМС) тормозит рост туберкулезных палочек. Хорошо известна способность ДМС проникать через биологические барьеры и транспортировать с собой некоторые ЛС. ДМС снижает порог антибиотикорезистентности и предупреждает некротизацию тканей, вызванную ошибочным введением некоторых ЛС, оказывает антидотное действие в отношении змеиных ядов (Л.З. Астраханцева, 1972; А.Л. Николаев и соавт., 1998; М.Д. Машковский, 2002; М.Б. Піонтковська, 2003).

Первые исследования противоопухолевой диетологии, которые сейчас считаются классическими, были проведены во Франции в 1909 г. (М.Б. Піонтковська, 2003) и связаны со значением жиров и жирных кислот.

Большой противоопухолевой активностью обладают полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-3и, а именно – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК):



Основной источник ЭПК – рыбий жир северных рыб, в большинстве случаев морских (горбуши, трески, сельди и др.), а из растительных жиров – льняное масло (В.Э. Зегаровский, 1973; М.Б. Піонтковська, 2003).

Механизмы противоопухолевой активности ЭПК обусловлены следующими фармакодинамическими феноменами (М.Б. Піонтковська, 2003):

- резкое дозозависимое увеличение пероксидного окисления липидов в опухоли – порядка в 10 раз при максимально нетоксичных концентрациях кислоты;

- быстрая инкорпорация кислоты в новообразовании, значительно превышающая даже ее накопление в печени;

- резкое уменьшение (до 10 раз по сравнению с контролем) количества простогландина E2 в тканях опухоли (только простогландин E2 ингибирует активность клеточных компонентов противоопухолевого иммунитета);

- резкое увеличение концентрации ЭПК в мембранах опухолевых клеток - в 6-7 раз (что превосходит в сумме концентрацию арахидоновой кислоты – основного источника простогландинов E1 и E2); относительное и абсолютное содержание насыщенных жирных кислот, которые строят своего рода мембранный каркас опухоли, при этом снижается;

- уменьшение прочности мембран опухолевых клеток, увеличение проницаемости и текучести элементов мембраны;

- простаглицлин, который строится из ЭПК, оказывает сильное сосудорасширяющее (в том числе коронарорасширяющее), антиагрегационное, фибринолитическое, антиоксидантное, антикатехоламинергическое действие;

- снижение вязкости крови, улучшение микроциркуляции, увеличение эритроцитов в периоды их прохождения через капиллярное русло.

Следует отметить и антиаггегационное, гиполипидемическое, антихолестеринемическое, противовоспалительное свойство ЭПК (С.И. Ялкут и соавт., 2001).

Антивирусная активность ЛС разных фармакологических групп. Выявленные интерферогенные способности обнаружены в строфантине и папаверине, при этом строфантин является умеренным индуктором, а папаверин – высокоактивным.

Эуфиллин и но-шпа в известных терапевтических концентрациях проявляют *in vitro* антивирусную активность, которая при этом у но-шпы лишь незначительно уступает таковой ремантадина. В эксперименте *in vitro* но-шпа проявляет антигриппозную активность. Механизмы антивирусной активности вазодилаторов в первом приближении связываются с синтезом в эндотелии сосудов окиси азота, которая является антивирусным агентом (И.Н. Жилинская, 1996).

Антимикробная активность ЛС, которые не являются антибиотиками. Ус-

тановлено (Б.А.Шендеров,1997), что димедрол, супрастин, дибазол, эфедрин, адреналин, кофеин, новокаин, преднизолон, противоопухолевые препараты (фторурацил, сарколизин, циклофосфан, тиофосфамид, спирибромин, проспидин) оказывают антибактериальное действие по отношению к энтеробактериям, чувствительным и стойким к антибиотикам. Некоторые ЛС (фторурацил, циклофосфан, тиофосфамид) могут понизить резистентность микрофлоры к антибиотикам, а именно: к тетрациклину, хлорамфениколу.

Аспарагиновая и глютаминовая дикарбоновые аминокислоты обладают выраженным бактерицидным влиянием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, фунгицидным действием по отношению к грибам рода *Candida* (Н.В.Дубинина, 2002).

Используя указанные ЛС, следует учитывать их влияние на микробную экологию организма или разрабатывать технологию антибактериального, противовоспалительного, антибластомного лечения, уверенно применяя этот компонент их фармакологического спектра.

Соносенсибилизирующее действие ЛС. Сонодинамическая терапия (СДТ) – новое в лечении больных со злокачественными опухолями: деструкция новообразования вследствие канцероцидного действия, что проявляется только после УЗ-облучения опухолевой ткани, которая содержит ЛС, при частоте 0,5-3 мГц и интенсивности 0,5-5 Вт /см² (И. Шамов, 2004). ЛС, которые приобретают канцероцидные свойства под влиянием УЗ, называются соносенсибилизаторами. Термины СДТ, соносенсибилизатор введены не только по аналогии с терминами фотодинамической терапии: в первых исследованиях по СДТ в качестве соносенсибилизатора был использован классический фотосенсибилизатор – гематопорфирин (Yumita et al., 1990).

Перечислим следующие ЛС – соносенсибилизаторы (Н.Н. Колотилов, 1999):

Противогрибковый антибиотик амфотерицин В, психомоторный стимулятор кофеин, спазмолитик теofilлин; ферментные препараты гиалуронидаза и стрептокиназа, аминокислота аргинин, краситель – анти-

септик метиленовый синий; средство, которое способствует выведению мочевой кислоты и конкрементов, – аллопуринол; полиненасыщенные кислоты типа омега-3; препарат для лечения лиц с протозойными инфекциями – метронидазол; димексид (А.Л. Николаев и соавт., 1998; М.Б. Піонтковська, 2003; Yumita et al., 1990).

Радиопротекторная активность наблюдается у таких ЛС: ненаркотический анальгетик – ацетилсалициловая кислота; противовирусный препарат – бонафтон; препарат, содержащий яд гадюки – випроксин; активаторы метаболизма – рибоксин и оротат калия; антидепрессант - карбонат лития; витамины группы В – рутин, кверцетин; спазмолитик – эуфиллин; нейропептид – даларгин; диуретик – фуросемид, анальгетик стрихнин; коагулянт – лагохилос пьяный; препарат для протозойных инфекций – метронидазол; антигистамин кетотифен, аминокислота таурин; препараты мумие; препараты на базе молочнокислых бактерий (Б.С. Гугушвили и соавт., 1988).

Выводы

Реальное нарушение биоэтики: большим назначаются ЛС с неполностью известным спектром активности.

Знание полного реального спектра активности ЛС позволяет предотвратить полипрагмазии и экономически более выгодно.

Фармакоэкономика: какое должно быть соотношение средств на создание нового ЛС с 3-5 изученными компонентами спектра и на изучение новых компонентов спектра «старых», хорошо известных и зарекомендовавших себя в клинической практике ЛС?

Положение о предпочтительности монотерапии перед политерапией вступает в тяжелый конфликт с принципом «лечить больного, а не болезнь».

Практически большинство стационарных (да и поликлинических) пациентов в наше время являются носителями не одного, а целого «букета» болезней, и принцип монотерапии никак не может быть приложен к ним.

Канон лечения, выстраданный клинической медициной, таков: **лечить больного**

только тогда, когда его нельзя не лечить; местные методы предпочтительней системных; политерапия используется тогда, когда

нельзя обойтись монотерапией; нож хирурга всегда идет вслед за лекарствами при их неэффективности.

1. Астраханцева Л.З. Гериатрическая фармакология. – Л.: Медицина, 1972. – 278 с.
2. Варганян Л.П. Радиобиологические основы и перспективы применения рибоксина при лучевой терапии новообразований // Мед. радиология. – 2003. - №5. – С. 62-66.
3. Гугушвили Б.С., Надарейшвили К.Ш. Противолучевые лечебные средства. Справочник. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – 288 с.
4. Дубинина Н.В. Антимикробный потенциал некоторых аминокислот // Экспер. і клін. медицина. – 2002. - №3. – С. 75-77
5. Жилинская И.Н., Платонов В.Г., Ашмарин И.П., Киселев О.И. Антивирусная активность некоторых сосудорасширяющих препаратов // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 1996. - № 2. – С. 167-169.
6. Заболотный Д.І., Мельников О.Ф., Яремчик С.Е., Тимченко С.В. Застосування інгаляцій дібазола для лікування хворих на хронічний тонзиліт і оцінка його ефективності за даними метода перекисної хемілюмінесценції плазми крові // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. - №1. – С. 30-32.
7. Зегаровский В.Э. К вопросу о применении дибазола в комплексе с лучевым лечением при опухолевом росте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1973. – 16 с.
8. Карепов В.Г. Нейротропные лекарственные средства в неврологии. – К.: Здоров'я, 1990. – 160 с.
9. Колотилов Н.Н. Новые компоненты спектра фармакологической активности лекарственных средств, применяемых в оториноларингологии // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. - №3. – С. 75-79.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 томах (Изд. 14-е, перераб., испр. и доп.). – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2002. – 540 с.
11. Николаев А.Л., Раевский П.М. Сонодинамическая терапия злокачественных опухолей // Рос. хим. журн. – 1998. - №5. – С. 105-110.
12. Піонтковська М.Б. Експериментальне та клінічне обґрунтування сонодинамічної терапії злоякісних пухлин та перший досвід її застосування в ЛОР-онкології // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. - №6. – С. 28-33.
13. Шамов И. Так ли уж мудры старые каноны? // Врач. – 2004. - №3. – С. 63-64.
14. Шендеров Б.А. Антимикробные эффекты лекарственных препаратов, не являющихся антибиотиками // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. - № 8. – С. 26-30.
15. Ялкупт С.И., Циприян В.И., Потєбня Г.П., Чехун В.Ф. Питание в профилактической онкологии // Оздоровительное и диетическое питание. – К.: Б.и., 2001. – С. 95-147.
16. Yumita N., Nishigaki R., Umemura S. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180 // Jap, J. Cancer Res. - 1990. – Vol.81, №3. – P. 304-308.

Поступила в редакцию 04.04.07.

© Н.Н.Колотилов, М.Б.Пионтковская, Г.Т.Божко, 2007