

Диметилсульфоксид — вещество с плеiotропными эффектами, актуальными при заболеваниях опорно-двигательного аппарата

А. С. Ивкина, Д. Ю. Ивкин, Н. А. Анисимова, С. В. Оковитый

Диметилсульфоксид (ДМСО) впервые был синтезирован в 1866 г. А. М. Зайцевым в реакции окисления диметилсульфида азотной кислотой. В XIX веке химики идентифицируют ДМСО как побочный продукт обработки древесины в бумажной промышленности и не проявляют к нему особого интереса. В 1958 г. была обнаружена уникальная способность ДМСО растворять многие неорганические и органические соединения, за что его иногда называли сверхрастворителем. В 1960 г. в СССР было налажено промышленное производство ДМСО, и почти сразу начали появляться сообщения по использованию вещества в медицинской практике. В Европе и США до 1963 г. ДМСО использовали в качестве промышленного растворителя и для криоконсервации тканей. В 1963 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобряет первое клиническое исследование ДМСО, в 1965 г. запрещает клиническое исследование ДМСО из-за появления изменений роговицы и хрусталика глаза у экспериментальных животных (что в дальнейшем было опровергнуто доклиническими и клиническими исследованиями на молодых приматах и людях), а в 1966 г. позволяет изучать ДМСО при серьезных патологиях, таких как склеродермия, постоянный опоясывающий герпес и тяжелый ревматоидный артрит. В 1972 г. FDA поручает обзор всех имеющихся данных по ДМСО Национальной академии наук, в 1978 г. предоставляет маркетинговое одобрение для Rimso, первого коммерческого ДМСО-препарата, а с 1980 г. больше не регулирует исследования ДМСО. В 2009 г. FDA дает одобрение первой актуальной рецептуре нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) с ДМСО [1], хотя исследования подобных прописей начаты существенно раньше. В то же время происходит активное использование ДМСО в СССР и затем в странах постсоветского пространства. В данном обзоре представлены современные взгляды на безопасность ДМСО и его эффективность при заболеваниях опорно-двигательного аппарата в качестве монотерапии и компонента комбинированной терапии.

Физико-химические свойства

ДМСО, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, является диполярным органическим соединением с молекулярной массой 78,13. Это стабильная, бесцветная, нелетучая, гигроскопичная жидкость с сероподобным запахом и слегка горьким вкусом. ДМСО полностью смешивается с водой в любой пропорции и действует как акцептор водородных связей. ДМСО может образовывать комплексы с множеством соединений, включая катионы металлов, различные лекарственные средства и компоненты ткани, крови, плазмы, спинномозговой жидкости и т. д. Может действовать как окислитель и восстановитель. При действии в качестве окислителя ДМСО восстанавливается до диметилсульфида, а при действии в качестве восстановителя окисляется до диметилсульфина [2, 3].

Безопасность применения ДМСО

Величина дозы ДМСО, приводящей к 50-процентной смертности LD_{50} , согласно данным отечественных исследователей лежит в пределах 2–12 г/кг для различных видов животных при приеме с пищей [4].

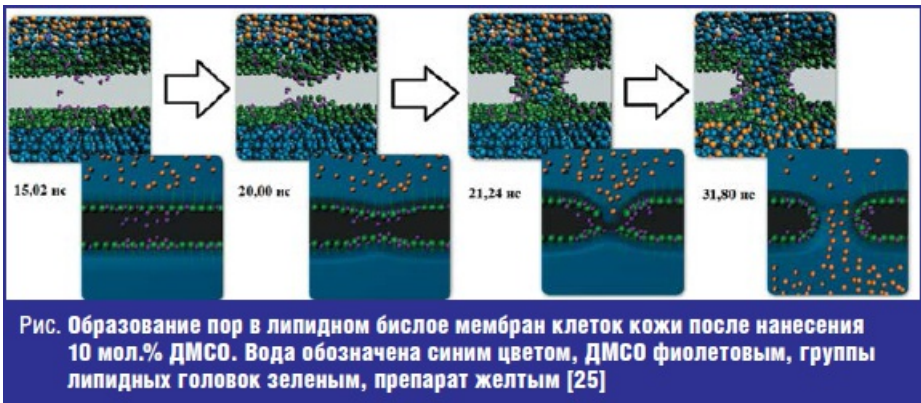
Обширный массив данных о токсичности ДМСО был получен в рамках программы «Большой объем производства» Агентства по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA) [5]. ДМСО продемонстрировал низкую острую или хроническую токсичность для животных, растений или водных организмов [6]. Доза LD_{50} при разовом пероральном приеме варьирует между 4 и 29 г/кг у различных лабораторных животных, включая грызунов, собак и приматов, у крыс составляет 17,4–28,3 г/кг [7]. При внутривенном введении LD_{50} составляет 2,5–8,9 г/кг для различных видов животных [8, 9].

ДМСО не перечислен в качестве канцерогена регулирующими органами [10] и не обладает мутагенными свойствами в стандартных тестах. Из-за отсутствия мутагенной активности он широко используется в качестве растворителя в тестах на мутагенность [11]. Не было зарегистрировано никакой генотоксичности после применения ДМСО в качестве лекарственного средства, также подобных эффектов не было зарегистрировано у рабочих в течение 40 лет промышленного производства [12]. ДМСО не обладает эмбриотоксичностью и используется в качестве криоконсерванта для спермы и эмбрионов млекопитающих. В связи с такой низкой токсичностью было высказано предположение, что ДМСО может быть подходящим средством трансдермальной доставки лекарств, плохо растворимых в других растворителях, непосредственно к месту их действия. Хотя ДМСО быстро абсорбируется через кожу, при трансдермальном введении он проявляет невысокую токсичность. Дозы LD_{50} после местного применения составляли от 40 (для крыс) до 50 (для мышей) г/кг у грызунов и 11 г/кг у собак и приматов. Маловероятно, что такие высокие концентрации могут быть достигнуты во время клинического использования составов для местного применения. Было признано, что топическое нанесение ДМСО может привести к местным кожным реакциям, таким как покраснение, зуд или жжение в месте применения [13]. Такие реакции обычно бывают мягкими и самоограничивающимися и редко требуют прекращения лечения [14–18].

Диметилсульфоксид метаболизируется в организме человека до диметилсульфона и диметилсульфида, который выводится через легкие [19]. Данный эффект, придающий дыханию чесночный, спаржевый или устричный запах, практически отсутствует, когда ДМСО используется местно в высокоочищенной форме в качестве пенетранта [14, 20]. Исследования местно-раздражающего действия на глаза не выявили у людей признаков токсичности даже при непосредственном нанесении [21–23]. Благоприятный профиль безопасности ДМСО иллюстрируется в 12-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленного сустава. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с применением ДМСО, были сухость кожи (11,2%) и контактный дерматит без везикул (3,1%) [14]. Схожий результат продемонстрирован в исследовании безопасности применения комбинированного препарата диклофенака и ДМСО в дозе 40 капель 4 раза в день на протяжении до 1 года на пораженный сустав пациентам с ОА коленных суставов [24].

Применение ДМСО в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата

Для понимания эффективности применения ДМСО при заболеваниях опорно-двигательного аппарата необходимо разобраться в механизмах реализации наиболее актуальных при данных патологиях эффектов: собственных противовоспалительного и обезболивающего и свойств пенетранта и энхансера (рис.), позволяющих доставить к очагу воспаления молекулы других лекарственных препаратов, например, нестероидных противовоспалительных средств.



Подходы к описанию механизмов действия ДМСО со временем менялись в связи с накоплением тех или иных экспериментальных данных. Их «эволюция» отражена в табл. 1.

Механизмы действия ДМСО		Таблица 1
Описаны ранее	Взгляд в настоящее время	
Противовоспалительный эффект		
Противовоспалительное действие ДМСО может быть связано с его способностью улавливать вызывающие воспаление свободные радикалы и/или с его способностью ингибировать приток полиморфноядерных клеток и моноцитов в места воспаления [26]	ДМСО проявляет противовоспалительные свойства за счет снижения активации универсального фактора транскрипции NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза в совокупности со снижением секреции и/или экспрессии мРНК провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 [27]. Противовоспалительный эффект ДМСО реализуется посредством ингибирования активации NLRP3-инфламасомы и экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, 12, ФНО-α) [28, 42]	
Пенетрант и энхансер		
ДМСО замещает воду в коже, вызывая обратимое изменение конфигурации белка, что объясняет быстрое прохождение ДМСО через кожу [29]	При низких концентрациях (2,5–7,5 мол.%) вещество вызывает истончение липидного бислоя, тем самым увеличивая текучесть гидрофобной области мембраны. Эти концентрации сопоставимы с 50% раствором ДМСО. При более высоких концентрациях (10–25 мол.%) ДМСО вызывает образование переходных «водных пор» в клеточной мембране, что является следствием попадания воды в мембрану. Когда достаточное количество молекул воды попадает в мембрану, необходима существенная перераспределения групп липидных головок, чтобы минимизировать свободную энергию системы, что приводит к образованию пор. При самых высоких концентрациях ДМСО (25–100 мол.%) отдельные липидные молекулы извлекаются из мембраны, что в конечном итоге приводит к разрушению структуры бислоя [25, 30, 31]	
Обезболивающий эффект		
Уменьшает скорость проведения импульсов по нервам (блокада) и вызывает анальгезию, действуя как на периферическую, так и на центральную нервную систему. Опиатные рецепторы не участвуют в анальгезии, вызванной ДМСО [32, 33]	ДМСО является анестетиком продолжительного действия с выраженным местным обезболивающим эффектом, избирательно и обратимо блокирует нервные волокна, проводящие болевой импульс	

В статье Williams и соавт. [34] сформулированы следующие требования к идеальному пенетранту и энхансеру:

- фармакологически инертный, химически стабильный;
- мощный при низких концентрациях;
- совместимый со всеми компонентами состава и лекарственными средствами;
- нетоксичный, неаллергенный, нераздражающий;
- однонаправленное действие (т. е. усиление проникновения препарата без выведения препарата из ткани);
- функция барьера легко восстанавливается при удалении;
- косметически приемлемый, с хорошей эстетической привлекательностью.

В статье Simon и соавт. показано, что ДМСО соответствует большинству этих требований [14].

По ДМСО проведено более 40 тысяч исследований, выводы которых в подавляющем большинстве подтверждают

терапевтическую ценность препарата. Рассмотрим результаты некоторых из них.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, описанном в статье Eberhardt и соавт., принимали участие 112 пациентов с ОА коленных суставов, разделенные на две равные группы (50% получали в течение 3 недель 25% гель ДМСО, 5–8 см; 50% — плацебо). Все первичные критерии эффективности ДМСО были значительно лучше, чем у плацебо. Показано статистически и клинически значимое уменьшение болей при нагрузке, в покое, при пальпации в сравнении с плацебо, серьезных побочных эффектов не наблюдалось [35].

В статье Zyluk и соавт. описана умеренная эффективность симптоматической топической терапии 50% кремом ДМСО в течение 3 недель при раннем комплексном регионарном болевом синдроме [36].

Показана эффективность комбинации НПВП и ДМСО, например, в исследовании эффективности раствора диклофенака в носителе ДМСО (TDiclo), применяемого местно для устранения симптомов остеоартрита коленного сустава. Комбинация превзошла обе группы сравнения (плацебо и носитель ДМСО) по всем трем основным показателям эффективности: снижению боли, восстановлению функции и общему состоянию здоровья пациента [14]. Это обусловлено усилением поглощения диклофенака через кожу человека после многократного нанесения в форме ДМСО-содержащего лосьона или водного раствора, что описано в публикации Hewitt и соавт. [37]. В терапевтической практике применяют комбинации ДМСО не только с НПВП, но и с венотониками, антибиотиками, глюкокортикоидами и т. д.

Помимо зарубежных исследователей эффективность ДМСО изучена отечественными учеными. Так, в исследованиях Е. С. Рогожиной и И. В. Бойновой ДМСО в форме геля Димексид продемонстрировал выраженные обезболивающий и противовоспалительный эффекты, достоверно отличные от плацебо у пациентов с дорсалгиями. Препарат уменьшал показатели болевого синдрома, снимал мышечный спазм, что сопровождалось улучшением качества жизни — снижением нарушений повседневного функционирования, что позволяет рекомендовать его в качестве эффективного средства для купирования вертеброгенного болевого синдрома [38, 39].

Современной лекарственной формой ДМСО для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата является гель Димексид. Препарат применяют для снятия боли при комплексной терапии ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, деформирующего остеоартроза, артропатии, радикулита, невралгии тройничного нерва, для лечения ушибов, при повреждении связок, травматических инфильтратах, терапии узловатой эритемы [40]. Отличия различных топических форм ДМСО представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика топических форм ДМСО		
Показатель	Димексид	
Лекарственная форма	Гель	Концентрат для приготовления раствора для наружного применения
Подготовка перед применением	Готовая к использованию форма	Необходимо приготовление раствора нужной концентрации
Способ применения	Нанесение тонким слоем, время впитывания около 1 мин	Аппликация, время процедуры 30–40 мин
Вспомогательный материал	–	Для аппликации необходимы марля (бинт) и пленка (пергамент)
Совместимость с другими ЛП*	Обе формы совместимы с антибактериальными лекарственными средствами, НПВП, местными анестетиками и другими группами лекарственных препаратов	
Примечание. * При совместном применении геля димексида с гелем другой фармакологической группы гели смешиваются в равной пропорции и наносятся на поверхность кожи. При совместном применении геля Димексид с кремом или мазью сначала наносится гель, затем – крем или мазь.		

Таким образом, преимуществами для пациента при применении геля Димексид являются усиление противовоспалительного и обезболивающего действий за счет синергизма, ускорение наступления эффекта за счет «функции проводника» ДМСО.

Заключение

Диметилсульфоксид является молекулой с долгой и разнообразной историей, прошедшей клиническую переоценку применения по различным показаниям, используется в лечении ряда заболеваний как лекарственных препаратов с доказанными на молекулярном уровне механизмами, лежащими в основе фармакологических эффектов, применяется в качестве вспомогательного вещества, в качестве криоконсерванта и в ветеринарной медицине. В настоящее время он играет важную роль как пенетрант, соответствуя большинству требований к идеальному пенетранту и энхансеру, что связано с его амфифильной и апротонной природой [41–43]. Профиль безопасности вещества, его плейотропные эффекты (противовоспалительный и обезболивающий, антиоксидантный, пенетрирующий), а также удобство лекарственной формы (гель) и простота способа применения позволяют

рекомендовать его для комплексного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Литература

1. Marren K. Dimethyl Sulfoxide: An Effective Penetration Enhancer for Topical Administration of NSAIDs // The Physician and Sportsmedicine. 2011; Vol. 39, № 3.
2. Sehtman L. Dimethyl Sulfoxide Therapy in Various Dermatological Disorders // ANN. N. Y. Acad Sci. 1975. 243: 395–401.
3. Kharasch N. Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide // Ann. N. Y. Acad Sci. 1983. 411: 391–402.
4. Кукушкин Ю. Н. Диметилсульфоксид — важнейший апротонный растворитель // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 9. С. 54–59.
5. US Environmental Protection Agency. Robust summaries and test plans: dimethyl sulfoxide. September 2003. <http://www.epa.gov/chemrtk/pubs/summaries/dimthslf/c14721tc.htm>.
6. Gaylord Chemical Company LLC. DMSO: dimethyl sulfoxide health and safety information bulletin 106B. October 2007. <http://www.gaylordchemical.com/bulletins/Bulletin106B/index.php>.
7. Smith E. R., Hadidian Z., Mason M. M. The single- and repeated-dose toxicity of dimethyl sulfoxide // Ann N Y Acad Sci. 1967; 141 (1): 96–109.
8. Rubin L. F. Toxicologic Update of Dimethyl Sulfoxide // Ann. N. Y. Acad Sci. 1983; 411: 6–10.
9. Wong, Linda K., Reinertson, Eric L. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide // Iowa State University Veterinarian. 1984. Vol. 46: Iss. 2, Article 2. Available at: https://lib.dr.iastate.edu/iowastate_veterinarian/vol46/iss2/2.
10. McKim A. S., Strub R. Dimethyl sulfoxide USP, PhEur in approved pharmaceutical products and medical devices // Pharm Tech. 2008; 1–8.
11. Pennsaid [package insert]. Hazelwood, MO: Mallinckrodt Inc.; 2010.
12. Brayton C. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review // Cornell Vet. 1986; 76 (1): 61–90.
13. Kligman A. M. Topical pharmacology and toxicology of dimethylsulfoxide // JAMA. 1965; 193: 796–804.
14. Simon L. S., Grierson L. M., Naseer Z., Bookman A. A., Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis // Pain. 2009; 143 (3): 238–245.
15. Bookman A. A., Williams K. S., Shainhouse J. Z. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial // CMAJ. 2004; 171 (4): 333–338.
16. Baer P. A., Thomas L. M., Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886] // BMC Musculoskelet Disord. 2005; 6: 44.
17. Roth S. H., Shainhouse J. Z. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial // Arch Intern Med. 2004; 164 (18): 2017–2023.
18. Bertelli G., Gozza A., Forno G. B. et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study // J Clin Oncol. 1995; 13 (11): 2851–2855.
19. Jacob S. W., Herschler R. Dimethyl sulfoxide after twenty years // Ann N. Y. Acad Sci. 1983; 411: XIII–XVII.
20. Tugwell P. S., Wells G. A., Shainhouse J. Z. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial // J Rheumatol. 2004; 31 (10): 2002–2012.
21. Brobyn R. D. The human toxicology of dimethyl sulfoxide // Ann N. Y. Acad Sci. 1975; 243: 497–506.
22. Garcia C. A. Ocular toxicology of dimethyl sulfoxide and effects on retinitis pigmentosa // Ann N. Y. Acad Sci. 1983; 411: 48–51.
23. Shirley H. H., Lundergan M. K., Williams H. J., Spruance S. L. Lack of ocular changes with dimethyl sulfoxide therapy of scleroderma // Pharmacotherapy. 1989; 9 (3): 165–168.
24. Zev S. J., Grierson L. M., Naseer Z. A Long-Term, Open-Label Study to Confirm the Safety of Topical Diclofenac Solution Containing Dimethyl Sulfoxide in the Treatment of the Osteoarthritic Knee // American Journal of Therapeutics. 2010, 17, 566–576.
25. Gurtovenko A. A., Anwar J. Modulating the structure and properties of cell membranes: the molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide // J Phys Chem B. 2007; 111 (35): 10453–10460.
26. Anthony V. B., Sahn S. A., Repine J. E. Effect of Dimethyl Sulfoxide On Chemotaxis of Phagocytic Cells // Ann. N. Y. Acad Sci. 1983, 411: 321–323.
27. Hollebeeck S., Raas T., Piront N., Schneider Y. J., Toussaint O., Larondelle, Y., During A. Dimethyl sulfoxide (DMSO) attenuates the inflammatory response in the in vitro intestinal Caco-2 cell model // Toxicol. Lett. 2011, 206, 268.
28. Ahna H., Kima J., Jeungb E.-B., Lee G.-S. Dimethyl sulfoxide inhibits NLRP3 inflammasome activation // Immunobiology. 2014, 219, 315–322.
29. Jacob S. W., Rosenbaum E. E., Wood D. C. (eds). Basic Concepts of DMSO. Marcel Dekker, Inc. New York. 1971. Ch. 2.
30. Gurtovenko A. A., Anwar J., Vattulainen I. Defect-mediated trafficking across cell membranes: insights from in silico modeling // Chem Rev. 2010; 110 (10): 6077–6103.
31. Notman R., Noro M., O'Malley B., Anwar J. Molecular basis for dimethylsulfoxide (DMSO) action on lipid membranes // J Am Chem Soc. 2006; 128 (43): 13982–13983.
32. Dubinsky M. B., Sicager A. A. Experience In the Use of Dimethyl Sulfoxide In the Diseases of the Supporting Motor

- Apparatus and General Suppurative Surgery // Ann. N. Y. Acad Sci. 1975, 243: 494–496.
33. Haigler H. J. Comparison of the Analgesic Effects of Dimethyl Sulfoxide and Morphine // Ann. N. Y. Acad Sci. 1983, 411: 19–27.
34. Williams A. C., Barry B. W. Penetration enhancers // Adv Drug Deliv Rev. 2004; 56 (5): 603–618.
35. Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. DMSO bei Patienten mit aktivierter Gonathrose. Eine doppeblinde, plazebokontrollierte Phase III Studie // Fortschr Med. 1995; 113: 446e50.
36. Zyluk A., Puchalski P. Effectiveness of complex regional pain syndrome treatment: A systematic review // Neurol Neurochir Pol. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.03.001>.
37. Hewitt P. G., Poblete N., Wester R. C., Maibach H. I., Shainhouse J. Z. In vitro cutaneous disposition of a topical diclofenac lotion in human skin: effect of a multi-dose regimen // Pharm Res. 1998; 15 (7): 988–992.
38. Рогожина Е. С., Бойнова И. В. Сравнение эффективности димексид-геля и плацебо при лечении пациентов с вертеброгенными дорсалгиями // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2015, № 3 (12), с. 125–126.
39. Бойнова И. В., Рогожина Е. С. Сравнительный анализ применения димексид-геля и плацебо у больных с вертеброгенными дорсалгиями // Национальная ассоциация ученых (НАУ) 2015, № II (7), с. 66–68.
40. Инструкция по применению Димексид геля. Сайт ГРЛС: grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf053e28-2d89-4743-a9f5-94cb795d9ca5&t=.
41. Fischer J. M. DMSO: a review // US Pharmacist. 1981; 25–32.
42. Davis P. W. An incipient «wonder drug» movement: DMSO and the Food and Drug Administration // Soc Problems. 1984; 32 (2): 197–212.
43. Santos N. C., Figueira-Coelho J., Martins-Silva J., Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects // Biochem Pharmacol. 2003; 65 (7): 1035–1041.

Д. Ю. Ивкин¹, кандидат биологических наук, доцент

С. В. Оковитый, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Ивкина

Н. А. Анисимова, кандидат биологических наук, доцент

ФГБОУ ВО СПбГХФУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Диметилсульфоксид – вещество с плейотропными эффектами, актуальными при заболеваниях опорно-двигательного аппарата/ Д. Ю. Ивкин, С. В. Оковитый, А. С. Ивкина, Н. А. Анисимова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 19-23

Теги: коленный сустав, боль, воспаление, остеоартрит.