

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРПРОПАМИДА ПРИ НЕСАХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В. В. Талантов, Л. И. Анчикова, И. А. Студенцова, Э. Н. Хасанов

Курс эндокринологии (зав. — доц. В. В. Талантов) кафедры госпитальной терапии № 1 (зав. — доц. В. Ф. Богоявленский) и кафедра фармакологии (зав. — проф. И. В. Заиконникова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

После открытия Ардуино и др. в 1966 г. антидиуретического эффекта хлорпропамида при несахарном диабете, в иностранной литературе появился еще ряд работ [2—5 и др.]. Сообщалось об эффективном применении препарата у 3 больных с идиопатическим несахарным диабетом [1], у 12 из 13 больных с нейрогипофизарным несахарным диабетом [2].

В эндокринологическом отделении 6-й городской больницы были проведены клинические наблюдения над эффективностью хлорпропамида у 13 больных несахарным диабетом в возрасте от 16 до 58 лет с давностью заболевания от 3 до 25 лет. У 3 больных несахарный диабет развился после травмы черепа, у 2 — после туберкулезного менингита, у 2 — после гриппа, у 3 — после психической травмы и у 3 причина заболевания осталась неизвестной. Как правило, больные предъявляли жалобы на головные боли, особенно при декомпенсации, слабость, пониженный аппетит; у 1 аппетит был повышен, у 3 была зябкость. Суточный диурез у больных без лечения колебался от 5 до 20 л, удельный вес мочи равнялся 1001—1003. У 2 больных диагностирован гипотиреоз, у 1 — физическое и половое недоразвитие, у 5 — ожирение I ст., у 1 — латентная стадия сахарного диабета. У 1 больного обнаружены бледные соски зрительных нервов, у 1 — концентрическое и у 2 — битемпоральное сужение полей зрения. Рентгенологически изменений турецкого седла не выявлено, у 1 больного было обызвествление шишковидной железы, у 1 — признаки интракраниальной гипертензии, у 7 найдены органические изменения центральной нервной системы.

Больным проводили следующие лабораторные исследования: выводили гликемические кривые с нагрузкой до и после лечения, определяли Na, K сыворотки и эритроцитов, Са, Р, хлориды сыворотки крови, 17-ОКС свободные и суммарные в суточной моче по Зильберу и Портеру в модификации Я. М. Милославского; ставили пробу Мак-Клюра — Олдрича; проводили наблюдения за динамикой веса, суточным диурезом, удельным весом мочи в процессе лечения хлорпропамидом.

У 5 больных в суточной моче было увеличено содержание как суммарных (7,77—11,8 мг/с), так и свободных (0,46—0,99 мг/с) 17-ОКС. По-видимому, этот факт следует расценивать как функциональный гиперкортицизм.

Хлорпропамид назначали в постепенно возрастающих дозах до 500 мг/сутки, в редких случаях на короткий период — до 750 мг/сутки. После достижения клинического эффекта, который развивался обычно к 4—5-му дню, дозу постепенно снижали до минимально эффективной. При однократном приеме хлорпропамида в утренние часы антидиуретический эффект прекращался к вечеру и ночью, поэтому препарат назначали после завтрака и ужина. Утренняя доза превышала вечернюю в 2—2,5 раза. Прием углеводов распределяли в течение дня равномерно через 4 часа для предупреждения гипогликемии.

У 3 больных в целях уточнения механизма действия хлорпропамида и оценки его эффективности исследовали в динамике антидиуретическую активность плазмы крови методом Саргина. Оказалось, что антидиуретическая активность крови исследованных больных несахарным диабетом повышена, что видно из факта торможения диуреза у подопытных животных (рис. 1). Указанный факт не является неожиданным, так как

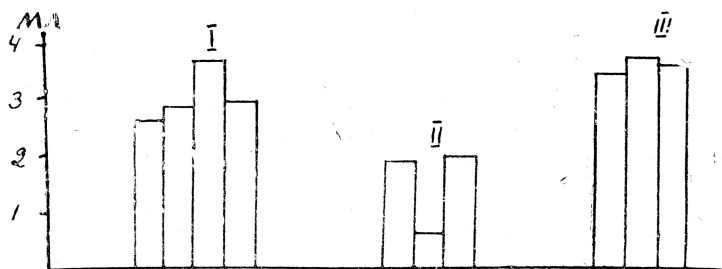


Рис. 1. I — диурез здоровых крыс; II — диурез крыс после введения плазмы больных несахарным диабетом; III — диурез крыс после введения плазмы больных несахарным диабетом, леченных хлорпропамидом.

в литературе имеются сведения, что несахарный диабет не всегда связан с нарушением выработки антидиуретического гормона.

Эффект от хлорпропамида получен у 8 больных: улучшилось общее самочувствие, исчезли головные боли, слабость; диурез уменьшился до 1500—3200 мг, удельный вес мочи повысился до 1010—1014. Под влиянием лечения хлорпропамидом антидиуретическая активность крови у 3 больных нормализовалась (рис. 1). Поэтому можно допустить, что у больных, у которых нормализовалась антидиуретическая активность крови, несахарный диабет был связан со снижением периферического эффекта антидиуретического гормона при компенсаторном его повышении в крови. Очевидно, лечение хлорпропамидом восстанавливает периферический эффект антидиуретического гормона, что сопровождается снижением его содержания в крови.

Из 5 больных, у которых не было эффекта от лечения хлорпропамидом, 2 перенесли туберкулезный менингит, 2 — сотрясение мозга, 2 в прошлом подвергались рентгенотерапии на гипоталамо-гипофизарную зону.

У некоторых больных при приеме хлорпропамида наблюдались побочные явления, выражавшиеся в головных болях, отсутствии аппетита (у 2), в сдвиге в лейкоформуле до миелоцитов и юных (у 2), аллергической реакции (у 1), гипогликемии (у 4).

Обследованные больные несахарным диабетом, принимающие хлорпропамид в дозах 375—500 мг/сутки, находятся под динамическим амбулаторным наблюдением.

В литературе имеются некоторые предположительные данные о возможных механизмах действия хлорпропамида у больных несахарным диабетом. Так, Ардуино и соавт. (1966) допускают следующий механизм действия хлорпропамида: 1) прямое стимулирующее действие на выработку или выделение антидиуретического гормона; 2) восстановление реактивности осморцептивных центров в ответ на физиологическое раздражение; 3) прямое действие на почки, подменяющее действие антидиуретического гормона.

Шайсон и Дрейфус (1970) связывают действие хлорпропамида с его способностью влиять на реабсорбцию воды в дистальных канальцах, а также удлинять полупериод жизни антидиуретического гормона. По экспериментальным данным Ингельфингера и соавт. (1969), хлорпропамид и вазопрессин обладают аналогичным действием при несахарном диабете.

С целью изучения действия хлорпропамида при несахарном диабете были поставлены эксперименты на 48 беспородных белых крысах, заключающиеся в выработывании инсипидарного синдрома и изучении влияния на него хлорпропамида и питуитрина. Критерием оценки антидиуретической функции гипофиза был характер диуреза крыс в ответ на умеренную водную нагрузку. Жестким металлическим зондом животным вводили в желудок дистиллированную воду по 5 мл на 100 г, каждую крысу помещали в воронку, под которую ставили мерную пробирку. Количество мочи регистрировали каждый день в течение 4 часов. Для сопоставления диуреза животных делали пересчет количества выделенной каждой крысой мочи на 100 г веса.

На рис. 2, отражающем реакцию на водную нагрузку интактных здоровых крыс, видно, что за 1-й час выделяется меньше мочи, чем за 2-й. Это связано со способностью животных в ответ на водную нагрузку выделять антидиуретический гормон, обусловли-

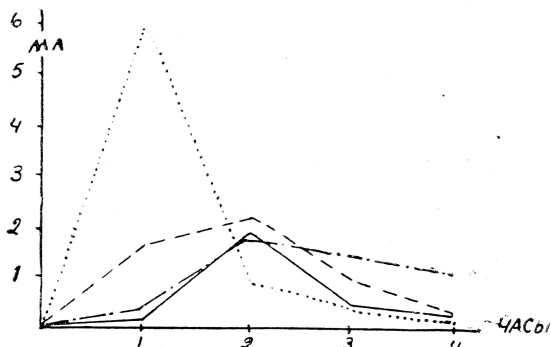


Рис. 2.

- — — диурез здоровых крыс;
- диурез крыс с инсипидарным синдромом;
- диурез крыс с инсипидарным синдромом после однократного введения питуитрина;
- . - . - диурез крыс с инсипидарным синдромом после 5-дневного курса хлорпропамида.

вающий обратное всасывание воды почечными канальцами. Для получения модели инсипидарного синдрома крысам в течение 5 дней давали повышенную водную нагрузку: вводили внутривентриально гипотонический (0,45%) раствор NaCl из расчета 15 мл на

100 г веса. На рис. 2 сопоставлен характер ответа на обычную водную нагрузку контрольных животных и двух серий крыс после гипергидратации.

После 5-дневной повышенной водной нагрузки крысы при исследовании диуреза в ответ на стационарную водную нагрузку выделяют значительно большее количество мочи в течение 1-го часа. Очевидно, это связано с дефицитом антидиуретического гормона, понижением функции гипофиза. В дальнейшем на животных с экспериментальным инсипидарным синдромом мы оценивали эффективность гормонального препарата питуитрина и хлорпропамида. Питуитрин вводили подкожно по 5 ед./кг, водную эмульсию хлорпропамида — в желудок в дозе 10 мг/кг. Диурез животных оценивали непосредственно после однократного введения препаратов и через сутки после пятидневного курса лечения.

Рис. 2 демонстрирует четкий эффект однократного введения питуитрина. Точечная линия показывает, что у нелеченных крыс с несахарным диабетом дефицит антидиуретического гормона приводит к выделению почти всей жидкости в течение 1-го часа. Введенные питуитрина почти полностью тормозит диурез в 1-й час. По своему характеру кривая диуреза после введения питуитрина приближается к кривой у нормальных крыс, максимум выделяется в течение 2-го часа.

Характер кривых диуреза крыс с инсипидарным синдромом на фоне однократной дачи хлорпропамида и без него одинаков и отличается от характера кривой интактных крыс.

Иные результаты были получены через сутки после окончания 5-дневного курса лечения питуитрином или хлорпропамидом. После инъекций питуитрина диурез за 1-й час ниже, но форма кривой по-прежнему остается характерной для несахарного диабета. Это можно объяснить коротким сроком действия питуитрина и тем, что этот препарат лишь восполняет дефицит антидиуретического гормона, является средством заместительной терапии. В то же время через сутки после 5-дневного курса лечения хлорпропамидом (рис. 2) ясно видно повышение антидиуретической активности: торможение диуреза за 1-й час, сходство кривой диуреза леченных животных с кривой диуреза нормальных крыс. Практически курс лечения хлорпропамидом дает такое же изменение реакции крыс на водную нагрузку, как и однократное введение питуитрина. Полученные факты позволяют сделать вывод о различных механизмах действия питуитрина и хлорпропамида. Механизм действия хлорпропамида отличается от заместительного эффекта питуитрина, характеризуется кумулятивностью и заключается, очевидно, в восстановлении периферического эффекта антидиуретического гормона.

Таким образом, клинические и экспериментальные данные убеждают в том, что хлорпропамид может быть средством выбора для лечения больных несахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arduino F., Ferraz F. P. I., Rodrigues I. J. *Clinic. Endocrinol. Metabol.*, 1966, 26, 12, 1325—1328.
2. Meinders A. E., Leeuwen A. M., Vries L. A. *Folia med. neerl.*, 1969, 12, 2, 58—68.
3. Schaison G., Dreyfus G. *Presse med.*, 1970, 78, 3, 101—102.
4. Ingelfinger Julie R., Hans Richard M. J. *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1969, 29, 5, 738—740.
5. Laszlo F., Czako L., Szijj I., Kovacs K. *Magy. Belorv. Arch.*, 1969, 22, 4, 203—213.

УДК 616.233

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПЕЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕФОРМИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

Проф. В. М. Сергеев, С. Н. Страхов, Е. И. Албац

*Отдел хирургии легких (руководитель — проф. В. М. Сергеев) и отдел клинической морфологии (руководитель — доц. А. И. Клембовский)
Московского НИИ педиатрии и детской хирургии*

Среди хронических неспецифических поражений легких у детей значительный удельный вес имеют воспалительные (приобретенные) заболевания, причем за последние годы частота их увеличилась. Общепризнанно ведущее значение поражения бронхов в прогрессировании этих заболеваний. Глубина и объем поражения бронхиального дерева различны: от умеренной до грубой деформации с цилиндрическими расширениями до мешотчатых бронхоэктазов.

С внедрением в клиническую практику педиатрических учреждений ряда современных методов диагностики заболеваний легких появилась возможность прижизненного выявления различных нарушений со сто-