

ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРИМЕНЕНИЮ ДИМЕФОСФОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В.Н. Цибулькина, А.А. Новожилова

Кафедра аллергологии и иммунологии (зав. — проф. В.Н. Цибулькина) Казанского государственного медицинского университета, кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. А.П. Цибулькин) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

В связи с необходимостью длительного приема противоязвенных средств, возникновением эффектов привыкания и отмены, риском развития побочных реакций требуется расширить арсенал препаратов, корригирующих нарушение функции желудка, более безопасных и хорошо переносимых больными. Отсюда не случаен интерес к препаратам, которые оказывают более мягкое действие на желудочную секрецию и влияют на различные механизмы регуляции желудочной секреции [2, 3]. К таким средствам, по нашему мнению, относится димефосфон. Широкий диапазон клинической эффективности этого препарата обусловлен его влиянием на кальций-опосредованные клеточные реакции [1].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности лечебного применения димефосфона при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны.

Проведена серия экспериментальных исследований на 34 белых крысах массой от 160 до 200 г. Измерения базального и максимального стимулированного (внутримышечным введением гистамина в дозе 24 мкг/кг массы тела) внутрижелудочного рН проводились с использованием стеклянного электрода ЭЛ-40 и рН-метра "рН-340". Димефосфон вводили внутрибрюшинно в дозе 150 мг/кг.

Оценка сродства димефосфона к H₂-гистаминовым рецепторам проведена в ходе исследования *in vitro* на изолированных предсердиях, полученных от 10 морских свинок-самцов массой 300—350 г, по изменению положительного хронотропного эффекта.

Проанализирован материал обследования 28 больных (23 мужчин и 5 жен-

щин) с острыми эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. У 9 из них диагностированы острые язвенные поражения желудка, у 8 — острые язвы двенадцатиперстной кишки, у 3 — распространенные язвенные поражения гастродуоденальной зоны, у 8 — эрозивный гастродуоденит. Возраст больных варьировал от 17 до 47 лет. Длительность заболевания колебалась от 7 до 21 дня. В качестве причины заболевания назывались сильные психоэмоциональные воздействия.

Больные были разделены на 2 группы — контрольную (16 чел.) и основную (12). Больных контрольной группы лечили антацидами, спазмолитиками, обволакивающими и вяжущими средствами, больных основной группы — только димефосфоном в дозе 60 мг/кг массы тела 3 раза в день после еды в течение 14 дней. Были проведены эндоскопическое, гастродуоденографическое и рентгенологическое обследования. Лабораторный анализ секреторной функции желудка предусматривал определение пристеночной рН в области дна и антрального отдела желудка, измерение базального и максимального уровней кислотообразования.

Лечение димефосфоном было проведено также у 120 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Пациенты были разделены на контрольную (71 чел.) и основную (49) группы, сопоставимые по исходным клиническим характеристикам (возраст, длительность течения язвенной болезни, особенности клинических проявлений заболевания, локализация и размеры язвенных дефектов). Больным контрольной группы была назначена тра-

Изменение индуцированной гистамином кислотопродукции желудка крыс (Δ рН) под влиянием димефосфона ($M \pm m$)

Препараты	Интервал времени, дни					
	5-й	10-й	15-й	20-й	25-й	30-й
Гистамин	-0,39±0,09	-0,64±0,05	-0,62±0,04	-0,60±0,06	-0,64±0,09	-0,54±0,13
Димефосфон	+0,20±0,05	+0,33±0,07	+0,56±0,12	+0,64±0,13	+0,60±0,08	+0,55±0,10
Димефосфон*+ + гистамин	-0,025±0,02	-0,025±0,02	-0,05±0,02	-0,05±0,04	-0,075±0,06	-0,1±0,08
Димефосфон***+ + гистамин	-0,06±0,05	-0,06±0,06	-0,08±0,08	-0,05±0,09	-0,04±0,10	-0,03±0,10

Примечание. * Однократное введение димефосфона, ** курсовое 6-дневное введение димефосфона.

диционная противоязвенная терапия, включающая антациды, H₂-блокаторы, антимикробные препараты, спазмолитики, обволакивающие и вяжущие средства.

В лечение больных основной группы был дополнительно включен 15% водный раствор димефосфона из расчета 50 мг/кг массы тела в день после еды при язвенных дефектах менее 0,6 см в диаметре за 1 неделю до окончания стационарного лечения и в течение 2 недель после выписки. При язвенных дефектах более 0,6 см в диаметре курс лечения димефосфоном проводили за 2 недели до окончания стационарного лечения и в течение 2 недель после выписки. Клиническое обследование предусматривало проведение эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового обследований. Лабораторный анализ секреторной функции желудка выполняли методом непрерывного фракционного исследования желудочного сока. Всех больных наблюдали в течение 6 месяцев после окончания стационарного лечения. Через 2 месяца после выписки больных из стационара их анкетировали. В дальнейшем выясняли причины рецидивирования язв, подтвержденных результатами эндоскопических исследований.

Результаты экспериментальных исследований показывают воспроизводимость кислотообразования желудка под влиянием гистамина. Максимальная выработанность ответа регистрировалась через 20—30 минут.

Однократное введение димефосфона за 30 минут до инъекции гистамина полностью подавляет стимулированную ги-

стаминном желудочную секрецию. Полученные результаты представлены в табл. 1. Анализ материала проведен по величине рН (отклонение рН от исходного значения).

Показано, что димефосфон обладает способностью подавлять как базальную, так и стимулированную гистамином продукцию HCl в желудке крыс.

Полученный на модели секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка H₂-антигистаминный эффект препарата потребовал дополнительной серии исследований по определению сродства димефосфона к H₂-гистаминовым рецепторам. Опыты проведены в условиях *in vitro* на изолированных препаратах спонтанно сокращающихся предсердий морских свинок. Полученные результаты выявили отсутствие изменений кривой “доза-эффект” для трех концентраций препарата (табл. 2).

Одновременный расчет значений логарифмов концентраций гистамина для 50% увеличения частоты спонтанных сокращений предсердия подтвердил отсутствие сродства димефосфона к H₂-рецепторам. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подавление димефосфоном кислотообразующей способности желудка не связано с H₂-антигистаминными свойствами препарата.

Терапевтическая эффективность димефосфона была оценена на патогенетически близких к экспериментальным моделям острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта стрессовой природы. Сравнение эффективности лечения по группам с использованием

Таблица 2

Влияние димефосфона на изменение частоты спонтанных сокращений изолированного предсердия морской свинки под действием различных концентраций гистамина (в абсолютных значениях увеличения частоты в минуту относительно контроля)

Концентрация димефосфона, М	Концентрация гистамина, мкМ	Контроль	Опыт
1×10^{-4}	0,1	12	15
	0,3	20	24
	1,0	29	27
	3,3	38	27
	10,0	39	42
5×10^{-4}	0,1	14	13
	0,3	18	18
	1,0	32	41
	3,3	51	52
	10,0	69	67
1×10^{-3}	0,1	17,4±3,6	19,8±8,6
	0,3	28,8±3,9	22,8±6,4
	1,0	37,8±5,1	36,6±6,5
	3,3	53,6±3,9	43,2±4,9
	10,0	68,4±4,0	52,8±4,8

монотерапии димефосфоном и традиционной комплексной терапии показало значительное преимущество первой. Применение димефосфона приводит к двукратному ускорению процесса заживления острых стрессовых эрозивно-язвенных поражений в гастродуоденальной зоне желудочно-кишечного тракта. Болевой и диспептические синдромы у больных, получивших димефосфон, исчезали на 4—6-й день, а в контрольной группе — только на 8—11-й день при средних показателях, равных $5,0 \pm 0,58$ и $9,8 \pm 0,61$ дня соответственно. Сроки заживления в основной группе составляли $9,0 \pm 0,76$ дня, в контрольной же — $16,8 \pm 1,1$ дня. При повторном обследовании больных основной группы через 3 месяца после прекращения лечения

димефосфоном выявлены благоприятные отдаленные результаты.

Характеристика изменений показателей кислотопродуцирующей функции желудка на фоне лечения в обеих группах представлена в табл. 3.

Терапевтический эффект монотерапии димефосфоном был связан с выраженным подавлением повышенного кислотообразования как в первой, так и во второй фазах желудочной секреции на фоне усиления кислотонейтрализующей функции желудка. В основной группе максимальное снижение на 43% было связано с показателями базальной секреции. Использование димефосфона привело к обратному развитию гиперреактивного типа секреции. В то же время традиционные способы терапии характеризовались сохранением патологического гиперреактивного типа секреции.

Терапия с включением димефосфона приводила к снижению частоты болевого синдрома, препятствовала возникновению раннего рецидива язвенной болезни после отмены H₂-блокаторов, связанного с синдромом отмены (табл. 4).

Продукция HCl париетальными клетками желудка находится под регулирующим влиянием гистамина, ацетилхолина и гастрина. Уровень секреции ацетилхолина регулирует n. vagus, эффект его влияния реализуется через мускариновые рецепторы, имеющиеся на поверхности как париетальных, так и энтерохромаффиноподобных клеток желудка. На указанных клетках имеются также поверхностные рецепторы к гастрину. Выделение гастрина происходит из G-клеток под влиянием пищевого фак-

Таблица 3

Изменение кислотопродуцирующей функции желудка у больных с эрозивно-язвенными поражениями в гастродуоденальной зоне в процессе лечения димефосфоном (О) и традиционным набором средств (К)

Показатели	Сроки лечения, дни			
	контрольной группы		основной группы	
	0	14-й	0	14-й
ВАО, ммоль/ч	13,66±0,88	11,77±0,57	15,68±0,81	9,00±0,39
МАО, ммоль/ч	38,88±3,00	22,97±0,90	35,30±2,06	28,06±1,59
ВАО:МАО	2,8	1,95	2,25	3,12
pH (дно)	2,50±0,18	2,66±0,09	2,32±0,14	3,00±0,15
pH (превратник)	4,07±0,21	6,20±0,32	3,75±0,16	5,27±0,20

Таблица 4

Результаты наблюдений за больными язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в течение 6 месяцев

Лечение язвенной болезни	Число больных	Возврат болевого синдрома (через 2 мес)	Решив язвы (эндоскопия по обращаемости через 6 мес)
Традиционная противоязвенная терапия	71	62%	14%
Традиционная противоязвенная терапия + димефосфон	49	28%	7%

тора. Реализация действия как ацетилхолина, так и гастрин в обоих типах клеток опосредуется через увеличение внутриклеточного уровня ионов кальция. В первом случае результатом их действия является выделение гистамина, а во втором — стимуляция секреции HCl париетальными клетками желудка. Гистамин, выделяющийся энтерохромаффиноподобными клетками, оказывает прямое стимулирующее влияние на кислотообразующую активность париетальных клеток через стимуляцию образования цАМФ. Подавление образования HCl париетальными клетками желудка под влиянием димефосфона осуществляется на уровне кальцийзависимых звеньев.

При отмене H₂-блокаторов отмечается быстрое восстановление гиперацидности. Одной из причин этого является активация негистаминовых путей стимуляции париетальных клеток (например, гастринзависимых). Гастрин, связываясь с рецепторами на поверхности энтерохромаффиноподобных клеток, стимулирует выделение гистамина посредством повышения уровня внутриклеточного кальция. Это и есть гастринзависимая секреция гистамина из энтерохромаффиноподобных клеток, ответственная за периферическую регуляцию секреции HCl. Однако воздействие димефосфона

приводит к подавлению кальцийзависимого выделения эндогенного гистамина на уровне энтерохромаффиноподобных клеток, препятствуя восстановлению гиперацидности.

Таким образом, терапевтическая активность димефосфона при эрозивно-язвенных процессах в гастродуоденальной зоне обусловлена рядом факторов и в частности подавлением продукции HCl париетальными клетками желудка вследствие торможения кальцийзависимого выделения эндогенного гистамина из энтерохромаффиноподобных клеток.

Включение в арсенал противоязвенных средств димефосфона достоверно повышает лечебный эффект терапии больных с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цибулькина В.Н. Оптимизация клинического применения димефосфона на основе использования ведущих механизмов его действия: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1997.
2. Циммерман, Будник Ю.Б. // Рос. журн. гастроэнт., гепат., колопрокт. — 1995. — № 3. — С. 22—28.
3. Шентулин А.А. // Клин. мед. — 1996. — № 8. — С. 17—19.

Поступила 23.03.99.

PREREQUISITES TO THE USE OF DIMEPHOSPHONE FOR THE TREATMENT OF EROSIIVE AND ULCEROUS DISEASES OF GASTRODUODENAL ZONE

V.N. Tsibulкина, A.A. Novozhilova

S u m m a r y

The therapeutic activity of dimephosphone in erosive and ulcerous processes in gastroduodenal zone is revealed by the experiments on 34 rats and observations of 148 patients. The increase of the medicinal effect of therapy with dimephosphone is determined, in particular, by suppression of the HCl production by means of parietal cells of the stomach owing to inhibition of the calcium dependent discharge of endogenous histamine out of enterochromaffin like cells.