

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным препаратам, используемых для лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. При указанных заболеваниях применяют оксиферрикон натрия, солкосерил, облепиховое масло, метилурацил, метацил, гастроцепин, циметидин, тримипрамин, антациды, трихопол, карбенексон, реглан и др.

Задачей изобретения является изыскание нового более эффективного средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Поставленная задача достигается применением для лечения указанных заболеваний этония в форме таблеток. Известно использование этония в терапии для лечения больных хроническим гепатитом и гастродуоденитом. Для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки этоний ранее не применялся.

Впервые установлено, что этоний при приеме вовнутрь:

повышает активность холинэстеразы, гистаминазы, моноаминоксидазы;

снижает уровень гистамина, ацетилхолина в крови и в слизистой оболочке желудка;

понижает содержания кальция в крови, что, в свою очередь, приводит к снижению секреции желудка;

уменьшает в железах высокоактивные париетальные клетки, принимающие участие в синтезе соляной кислоты; нормализует моторику желудка и 12-ти перстной кишки.

Этоний применяют вовнутрь в форме таблеток следующего состава, г:

Этоний ВФС-42 - 1006 - 75 0,100

Сахар (пудра) ФС-42 - 77 - 72 0,397

Крахмал картофельный ГОСТ 7699 -

68 0,002

Тальк 0,001

Специфическая активность таблеток этония изучена (см. табл.1) на собаках, морских свинках, белых крысах, белых мышах. Критериями эффективности применения этония при экспериментальных 8 моделях язвы желудка были: уменьшение количества, площади и глубины изъязвлений, индекс Паулса, изменение секреторной и моторной функций желудка, pH, концентрация K и Na, желудочного содержимого, нуклеинового обмена и активность перекисного окисления липидов, морфологические и гистохимические показатели.

Исследования проведены на моделях (эспириновой, ацетатной, бутатионовой, гистаминовой, стрессовой, Шейя, моделях В.Н. Василюка и соавт. (Авт. св. СССР №1439691; Авт. св. СССР №1561080).

Установлено, что этоний в дозах 5 - 10 - 15мг/кг массы уменьшает число повреждений, площадь изъязвлений более чем на 30%. Рубцевание язв наступало на 8 - 14 дней раньше, чем у контрольных животных, на 6 - 8 дней раньше, чем у животных получавших в качестве лечебного средства пентоксил, ретаболил, гастроцепин.

В хроническом эксперименте (7мес.) таблетки этония в дозах 5, 10, 15мг/кг не вызывают видимых морфофункциональных изменений в организме животных.

Всем животным этоний вводили внутрижелудочно.

Каждой подопытной группе соответствовала контрольная группа, 10 - 15 особей, которым вместо препарата аналогичным путем вводили изотонический раствор натрия хлорида в объеме растворителя этония. Условия кормления и содержания для всех животных контрольных и опытных были одинаковыми и соответствовали для биологических клиник. Началу проведения опытов предшествовали трехкратные через 5 дней фоновые исследования.

Для определения скорости регенерации хронической ацетатной язвы желудка мы использовали кроме гистологических исследований и гистохимические методы: окраска по Папангейму, муцикармин для определения слизи; кислые гликозаминогликаны по Хейлу, нейтральные - с использованием ШИК-реакции и по Ван-Гизону, серебрение аргирофильных волокон по Гомори, ДНК по Фельгину, РНК по Браше, кислую фосфатазу - по Гомори, суммарные белки - по Даниели-Шубичу(1971).

Для исследования секреторной, моторно-эвакуаторной функции желудка собакам под наркозом формировали павловский желудочек, а также накладывали фистулу антрального и пилорического отдела желудка и на двенадцатиперстную кишку.

В хронических опытах на собаках в желудочном соке определяли пепсин по методу Ансона и Мирского в модификации А.И. Уголева (1969). В 25 серии опытов кислотность оценивали с помощью pH-метра, следовательно определяли концентрацию активных водородных ионов, умножали на объем сока в мг/кг и получали количество выделившегося Н+ в каждой пробе и за весь опыт. Элиминацию нейтральрот с желудочным соком собак определяли по А.Е. Гельфману (1965).

Слизь подвергали кислотному гидролизу, в гидролизате определяли, гексозамины, галактозу, фукозу, N-ацетилнейраминую кислоту, калий, кальций, натрий. Поскольку весь анализ осуществлялся из одной пробы и концентрацию моносахаридов выражали мМл, можно было рассчитывать молярное соотношение между ними. Количество моносахаридов выражали мМ/мг с учетом объема слизи в мг/кг.

Углеводные компоненты определяли также в соке, что дает возможность оценить устойчивость защитного барьера по количеству расщепившихся гликопротеидов.

Собак вводили в опыт после 18-часового голодания и 10-минутной прогулки. Растворенные в воде таблетки этония вводили внутрижелудочно зондом типа Вуда за 20 - 25мин до подкожного введения стимулятора секреции. При изучении желудочной секреции на мясе проведена дополнительная серия опытов, в которой этоний вводили за 2 часа до стимуляции секреции.

В качестве стимулятора секреции использованы: карбахолин в дозе 6мкг/кг, раствор готовили путем растворения таблеток в изотоническом растворе, вводили через рот.

Гистамин в дозе 50мг/кг вводили 0,1% раствор из ампул подкожно;

инсулин в дозе 0,5ед. вводили подкожно из флаконов;

мясо использовали из расчета 10г/кг массы;

молоко из расчета 10мл/кг массы;

хлеб из расчета 10г/кг массы.

Пищевые стимуляторы секреции вводили через рот.

Нейтральрот вводили внутривенно в дозе 2мг/кг массы в виде 1% раствора на изотоническом растворе. При проведении опытов отмечали латентный период секреции. Пробы секрета собирали каждые 30мин. При изучении секреторной деятельности на мясе пробы определяли каждые 60мин. После забора проб центрифугировали в течение 10мин при частоте оборотов 3000об/мин., отделяли желудочный сок от слизи, пересчитывали на мл/кг массы тела собаки. Слизь учитывали за весь опыт.

Исследование моторной и эвакуаторной функции желудка и кишечника проводили в хронических опытах на собаках с фистулами фундального и антрального отделов желудка, а также 12-ти перстной кишки (25 серия опытов на собаках) и в острых опытах (10 и 11 серии опытов на белых крысах).

Моторику желудка и 12-ти перстной кишки регистрировали с помощью одноканального электрогастрографа по М.С. Собакину (1965) и баллонографическим методом (Е.М. Матросова, 1964).

Для исследования эвакуаторной функции пищеварительного тракта собак вскармливали 100г. хлеба в кусках, которым было добавлено 600 шариков из пищевой резины диаметром 1,5 - 2мм. В течение каждого опыта через каждые 25 минут открывали фистулу 12-ти перстной кишки и дренировали наружу ее содержимое, в котором определяли количество шариков и pH.

Острые опыты (10 и 11 серия) проводились по методике Borella Zippmann (1980) на 20 белых крысах весом 140 - 160г. Для исследования эвакуаторной функции желудка и кишечника крыс предварительно в течение 1 суток лишали пищи, затем вскармливали 2г хлеба, к которому добавляли 2мл молока и 50 шариков из пищевой резины диаметром до 1мм. Через 2 часа крыс забивали и у них определяли количество шариков в желудке и в кишечнике в последовательных 10-сантиметровых участках тонкой кишки. 10 опытным крысам сразу после вскармливания вводили в желудок этоний из расчета 5мг/кг массы.

Для более детального изучения функционального состояния защитного барьера слизистой оболочки желудка нами проводилось наряду с другими вышеизложенными исследованиями и изменение трансмуральной разницы потенциалов слизистой оболочки желудка (25 серия опытов). Метод достаточно прост и довольно информативен. Показатель является интегральным, позволяющим судить о состоянии защитного барьера слизистой оболочки желудка в целом (С.Б. Рустамов, 1982).

В норме слизистая оболочка желудка по отношению к серозной обладает отрицательным электрическим потенциалом. Повреждение защитного барьера слизистой оболочки желудка различными агентами сопровождается значительной разностью потенциалов. При этом в большинстве случаев отмечается не только снижение свойственных норме отрицательных величин трансмуральной разности потенциалов стенки желудка до нуля, но и изменением полярности полученных величин в положительную сторону, что свидетельствует о повышении проницаемости слизистой оболочки желудка. В конце экспериментов белые крысы и морские свинки умерщвляли с помощью эфирного наркоза, собак - тиопенталом или гексеналом из расчета 150мг/кг массы.

В сериях опытов (1, 2, 3, 1-, 13), где проводили рентгенологические исследования желудка белых крыс и морских свинок использовали рентгенаппарат ТУР - 1001, экспозиция 10% нагрузки, 5мас., 20кв. Рентгенологические исследования проводились на 5 и 35 день экспериментов. Животных фиксировали на обычных деревянных станках за конечности в положении на спине. Перед началом исследований подопытным животным интрагастрально вводили промолотую и растертую бариевую взвесь: белым крысам 4мл, морским свинкам - 6мл.

Часть биопсионного материала (15 биоптатов) от 10 собак фиксировали в 2% растворе глутаральдегида с последующей фиксацией в четырехокиси осмия и после дегидратации в спиртах заливали в смесь аральдегида с эпоном 8/2.

В 4 - 5 сериях опытов на белых крысах изучали протективное действие этония на возникновение стрессовых (иммобилизация) язв желудка; в 8 - 9 сериях опытов проводилась иммобилизация с раздражением зон.

В 6 - 7 сериях опытов изучали протективное влияние этония на возникновение Шейя - язв желудка. В 14 - 16 сериях изучали протективное и терапевтическое действие этония на аспириновые язвы желудка, в 15 - гастропептина.

В 17 сериях опытов исследовали влияние этония на предупреждение и течение субхронической язвы желудка вызванной бутадиемом (18 серия). Для определения эффективности этония в этой группе животных применяли ретаболил.

В 21 серии опытов изучали влияние солкосерила, в 20 - 22 сериях опытов - влияние этония на предупреждение и течение язвы желудка морских свинок, вызванных гистамином.

В 24 серии опытов изучали хроническую токсичность этония в терапевтической дозе (5мг/кг и субтоксической (50мг/кг) у 6 собак при интрагастральном введении в течение 7мес.

В хронических опытах (25 серия) изучали влияние этония на секреторную и моторную, эвакуаторную функции желудка на собаках.

В опытах на собаках (26 серия) изучали сочетанное влияние атония и медицинского клея КЛ - 3 на заживление ацетатной язвы желудка.

Результаты исследований подвергали статистической обработке. Использовали непараметрические методы оценки различных двух групп наблюдений и определение критериев "И" или критерия Вилкинсона-Манна-Уитни (Е.В. Грубер, А.А. Генкин, 1973), а также метод вариационной статистики с определением вероятности по распределению Стьюдента.

Этоний мало токсичен при введении в организм различными путями. Токсичность изучена в остром (табл.2) и хроническом опыте (табл.3) на собаках, кроликах, морских свинках, белых крысах, белых мышках при различных путях введения в организм. При внутрибрюшинном введении препарата белым мышам среднесмертельная доза составляет 55мг/кг, а абсолютно смертельная - 70мг/кг. При пероральном введении смертельные дозы соответственно равняются 467 и 550мг/кг. В хронических опытах на экспериментальных животных при пероральном введении таблетки этония не вызывают патологических изменений в гематологических, биохимических, физиологических, иммунологических показателях.

Этоний усиливает специфическую и неспецифическую реактивность макроорганизма, увеличивает содержание эритроцитов и микроцитов в периферической крови, стимулирует выработку агглютининов, увеличивает количество гаммаглобулинов, приводит к диффузной пролиферации клеток печени.

При лечении больных полученными следующими результатами: табл.4 предлагаемые таблетки атония 0,1г, применены на 60 больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и в контрольной группе (20 аналогичных больных по полу, возрасту и клинической характеристике, лечение которых проводилось по известному способу. В опытной группе четкое улучшение с исчезновением болевого и диспептического синдромов наступило у 58 больных. Отмечена существенная прибавка в весе, улучшились показатели в общем анализе крови, снизились показатели желудочной секреции и кислотности. Срок анатомического заживления язвы сократился на 4 - 6 дней по сравнению с контрольной группой.

Больным язвенной болезнью, леченных известным способом назначали стол 1, постельный (полупостельный) режим, 2% раствор папаверина подкожно 2 раза утром и вечером, солкосерил по схеме, викалин 1 табл.3 раза в день после еды, электрофорез 1% раствора бензогексония на область эпигастрия, седуксен 1 табл. на ночь в

течение всего срока пребывания в стационаре.

Пример 1. Больной Ю., 30 лет, поступил в клинику с диагнозом: язвенная болезнь, фаза умеренного обострения с упадком питания с локализацией ниши в луковице двенадцатиперстной кишки. Рентгенологическое исследование желудка: пищевод и желудок не изменен, пилорус округлой формы, легко проходим. Луковица деформирована, по задней стенке определяется ниша 0,5 × 0,3см с воспалительным валом вокруг. Эндоскопия: хроническая язва на задней стенке двенадцатиперстной кишки размером 0,5 × 0,3см. Деформация луковицы 1ст. Больному проведено следующее лечение: стол №1, режим постельный, таблетки этония 0,1г 3 раза в день после еды. Курс лечения 21 день. При повторном обследовании перед выпиской жалоб не предъявляет. Трудоспособный. Эндоскопически язва не определяется, на ее месте белесоватый рубец.

Пример 2. Больной К., рост 172см, 29 лет, жалобы: на интенсивные боли в правом подреберье с иррадиацией в поясничную область. Беспокоят также голодные и ночные боли. Болеет 5 лет. При эндоскопическом исследовании обнаружена язва на передней стенке луковицы 12-ти перстной кишки в диаметре 0,6см. Больному проводилось следующее лечение: полупостельный режим, стол №1, таблетки этония 0,1г 3 раза в день после еды. После проведенного курса (21 день) лечения при контрольной эндоскопии на месте язвы образовался рубец, исчез болевой синдром, появился крепкий и продолжительный сон. Выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Пример 3. Больной В., 36 лет, рост 168см, вес 65кг, диагноз: язва тела желудка. При эндоскопии выявлена язва тела желудка 0,7см в диаметре. Лечение проводилось монотерапией: таблетки этония 0,1г 3 раза в день после приема пищи на фоне полупостельного режима и стола №1. После проведенного курса лечения (21 день) при контрольной эндоскопии установлено, что язва зарубцевалась, исчезли все клинические симптомы заболевания. Прибавил в весе 2кг.

Применение порошка этония вовнутрь связано с известными трудностями из-за его неприятного вкуса и запаха. Предложенная форма этония таблетки позволяет в значительной мере исключить неприятные ощущения при приеме внутрь, стабилизировать дозировку приема.

Специфическая активность таблеток этония

Вид животного	Задачи исследования	Срок наблюдения	Число особей в группе
Белые крысы	1. Изучение влияния этония на течение хронической (ацетатной) язвы желудка (опыт)	1-60 дней	51
	2. Изучение влияния пентоксила на течение хронической (ацетатной) язвы желудка (контроль I)	1-60	40
	3. Изучение влияния изотонического раствора натрия хлорида на течение хронической (ацетатной) язвы желудка (контроль II)	1-60	50
	4. Изучение протективного влияния этония на возникновение стрессовых (иммобилизация) язв желудка (опыт)	24 часа	10
	5. Контрольная группа стрессовых (иммобилизация) язв желудка	24 часа	10
	6. Изучение протективного влияния этония на возникновение Шейя-язв желудка (опыт)	24 часа	10
	7. Контрольная группа Шейя-язв желудка	24 часа	10
	8. Изучение протективного влияния этония на возникновение стрессовых язв желудка с раздражением зон	3 часа	20
	9. Изучение влияния изотонического раствора натрия хлорида на возникновение стрессовых язв желудка с раздражением зон (контроль)	3 часа	10
	10. Изучение влияния этония на моторно-эвакуаторную функцию кишечника	1-24 часа	10
	11. Изучение влияния пищи на моторно-эвакуаторную функцию желудка и кишечника	1-24 часа	10
Морские свинки	12. Изучение влияния этония на течение хронической (ацетатной) язвы желудка (опыт)	1-60 дней	46
	13. Изучение влияния изотонического раствора натрия хлорида на течение хронической (ацетатной) язвы желудка (контроль)	1-60 дней	46
	14. Изучение влияния этония на течение аспириновой язвы желудка (опыт)	15 дней	10
	15. Изучение влияния гастрोцепина на течение аспириновых язв желудка	15 дней	10
	16. Контрольная группа аспириновых язв желудка	15 дней	10
	17. Изучение влияния этония на течение бутадионовых язв желудка	15 дней	10
	18. Изучение влияния ретаболила на течение бутадионовых язв желудка	15 дней	10
	19. Контрольная группа бутадионовых язв желудка	15 дней	10
	20. Изучение протективного влияния этония на течение гистаминовых язв желудка	15 дней	10
	21. Изучение протективного влияния солкосерила на течение гистаминовых язв желудка	15 дней	10
	22. Контрольная группа гистаминовых язв желудка	15 дней	10

Собаки	23. Изучение хронической токсичности этония в терапевтической дозе 5 мг/кг при интрагастральном введении	7 мес	6
	24. Изучение хронической токсичности этония в субтоксической дозе 30 мг/кг при интрагастральном введении	7 мес	6
	25. Изучение влияния этония на секреторную и моторно-эвакуаторную функцию желудка в хроническом опыте	7 мес	15
	26. Изучение сочетанного влияния этония и медицинского клея КЛ-3 на заживление ацетатной язвы желудка	30 дней	5
	27. Контрольная группа собак с ацетатными язвами желудка	30 дней	5

Т а б л и ц а 2

Продолжительность и путь введения этония экспериментальным животным в остром опыте

№ гр животных	Вид животного	К-во животных в группе	Путь введения	Доза этония в мг/кг	Продолжительность дн.	Сроки наблюдения за животными (после опытов дни)
1	Кролики	100	в вену	2,5	30	15
2	—	100	вбр/пол.	3	30	15
3	—	100	в желудок	10	30	15
4	—	100	—	15	30	15
5	—	100	—	—	30	15
	(контроль)					
6	Морские свинки	50	в бр. пол.	10	30	15
7	—	50	—	5	30	15
8	—	50	в желудок	15	30	15
9	—	50	в бр. пол.	15	30	15
10	—	50	в желудок	20	30	15
11	Морские свинки (контроль)	50	—	—	30	15
12	Б. крысы	50	в желудок	2,5	30	15
13	—	50	—	3	30	15
14	—	50	—	5	30	15
15	—	50	—	10	30	15
16	—	50	—	20	30	15
17	Б.крысы (контроль)	50	—	—	30	15
18	мыши	50	в желудок	2,5	30	15

19	-"	50	в бр/пол.	3	30	15
20	-"	50	в желудок	5	30	15
21	-"	50	-"	10	30	15
22	-"	50	-"	15	30	15
23	-"	50	-"	25	30	15
24	-"	50	-"	50	1	-
25	-"	50	-"	55	1	-
26	-"	94	-"	70	1	-
27	-"	100	в бр.пол.	55	1	-
28	-"	100	-"	150	1	-
29	-"	100	-"	300	1	-
30	-"	100	-"	400	1	-
31	Б. мыши	100	-"	467	1	-
32	Б.мыши (контроль)	30	-"	-	30 дн.	-

Т а б л и ц а 3

Продолжительность и путь введения этония экспериментальным животным в хроническом опыте

№ гр. животных	Вид животного	К-во животных в группе	Путь введения	Доза этония в мг/кг	Продолжительность дн.	Сроки наблюдения за животными (после опытов месяцы)
1	Собаки	12	в вену	2	3	1 п-4
2	-"	12	-"	5	3	1 п-4
3	-"	13	-"	10	3	1 п-4
4	-"	6	в желудок	5	7	1 п-4
5	-"	6	-"	20	7	1 п-2
6	Собаки (контроль)	5	-"	-	7	- -
7	-"	5	в желудок	20	3	1 п-2
8	-"	5	-"	50	3	1 п-2
9	Кошки	16	в вену	2	3	1 п-5
10	-"	16	-"	10	3	1 п-5
11	Кошки (контроль)	16	-"	-	3	- -
12	Кролики	10	в вену	2,5	3	1 п-3
13	-"	10	-"	3	3	1 п-3
14	Кролики	10	в желудок	15	3	1 п-3
15	-"	10	-"	20	3	1 п-3
16	Кролики (контр.)	10	-"	-	3	- -
17	М. свинки	80	в желудок	5	3	2 п-10
18	М. свинки	30	-"	10	2	1 п-10
19	-"	31	-"	20	2	1 п-10

20	Морские свинки (контроль)	30	–	–	2	–	–
21	Б.крысы	32	в желудок	5	2	1	п–10
22	–"	30	–"	10	2	1	п–10
23	–"	30	–"	20	2	–	–
24	Б.крысы (контр)	30	–	–	1	15 дн.	
25	Б. мыши	30	в бр/пол.	2,5	1	–"	
26	–"	30	–"	3	1	–"	
27	–"	30	–"	5	1	–"	
28	–"	30	в желудок	10	1	–"	
29	–"	30	–"	15	1	–"	
30	–"	30	–"	20	1	–"	
31	б.мыши (контр)	30	–	–	1	–	

П р и м е ч а н и е: в графе 7. п – количество животных в конце эксперимента.

Т а б л и ц а 4

Параметры эффективности лечения больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от способа лечения

Параметры эффективности	Способ лечения		Различие
	известный	предлагаемый	
Исчезновение болевого и диспептического синдромов	20,3±0,5	4,8±0,1	0,01
Срок анатомического заживления язвы (эндоскопически)	57,1±3,6	51,4±1,2	0,01
Срок пребывания в стационаре	42,1±0,6	21,7±0,5	0,01
Количество больных	20	60	