

УДК 616.33.002.44

С. Д. Гройсман, Т. Г. Каревина

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТОКЛОПРАМИДА НА ЯЗВООБРАЗОВАНИЕ

В литературе есть данные о благотворном действии метоклопрамида на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [8, 19, 20], однако механизм этого действия не совсем ясен. Предполагается, что оно связано со способностью метоклопрамида усиливать моторику желудочно-кишечного тракта и нормализовать функционирование антро-пилорической области, что ускоряет опорожнение желудка и сокращает время контакта химуса со слизистой оболочкой антрального отдела. Это приводит к уменьшению высвобождения гастрина и ослаблению секреции соляной кислоты [9]. Непосредственного воздействия на желудочную секрецию метоклопрамид не оказывает [11]. Механизм лечебного действия других антиязвенных средств, например, атропина и бензогексония частично связывают с их способностью ослаблять моторику и эвакуацию из желудка, которая при дуоденальной язве часто бывает ускоренной. Возникает парадоксальная ситуация: лекарственные средства, вызывающие противоположные реакции, оказывают одинаковый лечебный эффект. В связи с этим представляло интерес выяснить, действительно ли лечебный эффект метоклопрамида связан с его способностью стимулировать моторику и эвакуацию из желудка. Для проверки этого положения мы провели исследование влияния метоклопрамида на язвообразование на трех моделях язвы желудка.

Методика исследований

Исследования проводили на белых крысах массой 150—200 г, которые на протяжении суток перед экспериментом были лишены пищи, но имели свободный доступ к воде. Влияние метоклопрамида испытывали на двух моделях комбинированной иммобилизационной язвы: иммобилизация+действие импульсов электрического тока (так называемая генерализованная электризация) [3] и иммобилизация+действие «социального стресса» [1]. В последнем случае крыс в специальных перфорированных патронах на 24 ч помещали в клетки со свободно перемещающимися животными. Согласно высказанному нами ранее предположению [2], при электрическом раздражении более важную роль в возникновении язв играет симпатическая, при «социальном стрессе» — парасимпатическая нервная система. Кроме того, поражения слизистой оболочки желудка стимулировали наложением на 8 ч лигатуры на пилорический сфинктер [17]. В конце эксперимента животных забивали, извлекали желудки и после тщательного промывания макроскопически с помощью специально сконструированного трансиллюминационного гастроскопа и лупы определяли в проходящем свете наличие на поверхности слизистой оболочки желудка язвенных и геморрагических поражений. Язвенные поражения дифференцировали на язвы (полости, захватывающие мышечную и слизистую оболочки) и эрозии (неглубокие продолговатые поражения различной длины); геморрагические поражения — на массивные кровоизлияния (черные или бурые пятна овальной формы диаметром 2—3 мм и более с эрозированной поверхностью) и точечные кровоизлияния диаметром менее 1 мм. У каждого животного учитывали количество язв, эрозий и кровоизлияний, а также определяли количество животных с пораженными желудками.

В ходе эксперимента крысам внутрибрюшинно за 20 мин до начала стрессорного воздействия вводили метоклопрамид в дозах 0,04; 2,0 и 3,35 мг/кг; комбинацию атропина и метоклопрамида в оптимальных антиязвенных дозах: при «социальном стрессе» — атропин — 2,5 мкг/кг, метоклопрамид — 0,04 мг/кг; при электрическом раздражении — соответственно 1,0 и 2,0 мг/кг; сульпирид вводили в дозе 10,0 мг/кг — изолированно или в комбинации с оптимальной антиязвенной дозой атропина. Целью комбинированного введения атропина и метоклопрамида было устранение действия метоклопрамида на моторную функцию желудочно-кишечного тракта. Ввиду того, что как сульпириду, так и метоклопрамиду приписывается способность блокировать допамин-

вые рецепторы [12] генное действие д пользование моде на желудочную эва

Данные о на язвообразов ных данных ук ной способности эрозивных и ос войзлияний. Об тективной акти не действия эл и — для обох т ния слизистой некоторой опти для генерализо метоклопрамида снижением его г

Если при д малых дозах от эрозивных по поражения, то в был явно эффек стресса. Более т ропротективным по отношению к на более чем в п

Учитывая то, писывается спосо же условиях экс активности сульп симально эффект стрессе, вызванн рида напоминает является по отно не отметить тот пирид более изве средство, по всем при генерализова пирид. При стиму стрессом» сульпи слизистую оболоч нял массивные кр

Чтобы выясн пирамида зависит куаторную функ на фоне атропин рождение желудка пин также облада но наличие су лекарственных ср пирамида по отно вести подобные ис но из табл. 1, атр вия метоклопрами слизистой оболочк

вые рецепторы [12], в аналогичных условиях эксперимента сопоставляли антиульцерогенное действие двух упомянутых лекарственных средств. Аналогичным образом использование модели язвы по Шею устраняло возможность влияния метоклопрамида на желудочную эвакуацию.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные о влиянии внутрибрюшинного введения метоклопрамида на язвообразование представлены в табл. 1 и 2. Анализ представленных данных указывает на то, что метоклопрамид обладает выраженной способностью защищать слизистую оболочку желудка от язвенных, эрозивных и особенно васкулярных поражений в виде массивных кровоизлияний. Обращают на себя внимание две особенности гастропротективной активности метоклопрамида: она лучше проявляется на фоне действия электрического раздражения, чем «социального стресса», и — для обоих типов иммобилизационного экспериментального поражения слизистой оболочки желудка наилучший эффект получается при некоторой оптимальной дозе (для «социального стресса» — 0,04 мг/кг, для генерализованной электризации — 2,0 мг/кг). Увеличение дозы метоклопрамида выше оптимальной сопровождается довольно быстрым снижением его гастропротективной активности.

Если при действии «социального стресса» метоклопрамид в оптимальных дозах хуже атропина защищал слизистую оболочку желудка от эрозивных поражений и в одинаковой степени устранял язвенные поражения, то в отношении массивных кровоизлияний метоклопрамид был явно эффективнее атропина при обоих типах экспериментального стресса. Более того, при генерализованной электризации по всем гастропротективным показателям метоклопрамид превосходил атропин, а по отношению к массивным кровоизлияниям был эффективнее атропина более чем в пять раз.

Учитывая то, что сульпириду, так же как и метоклопрамиду, приписывается способность блокировать допаминовые рецепторы, мы в тех же условиях эксперимента провели исследование гастропротективной активности сульпирида в дозе 10 мг/кг, которая, по [5], является максимально эффективной. Как следует из представленных данных, при стрессе, вызванном генерализованной электризацией, эффект сульпирида напоминает действие метоклопрамида. Наибольший эффект проявляется по отношению к массивным кровоизлияниям. Нельзя, однако, не отметить тот факт, что, хотя, в отличие от метоклопрамида, сульпирид более известен и рекомендован как антиязвенное лекарственное средство, по всем показателям защиты слизистой оболочки желудка при генерализованной электризации метоклопрамид превосходит сульпирид. При стимуляции ulcerogenesis иммобилизацией и «социальным стрессом» сульпирид в большей степени, чем метоклопрамид, защищал слизистую оболочку желудка от эрозивных поражений и слабее устранял массивные кровоизлияния.

Чтобы выяснить, насколько гастропротективное действие метоклопрамида зависит от его способности стимулировать моторную и эвакуаторную функции желудка, мы испытали действие метоклопрамида на фоне атропинизации животных, которая угнетает моторику и опорожнение желудка. Сложность ситуации состояла в том, что сам атропин также обладает выраженным антиульцерогенным действием. Однако наличие существенного признака, различающего действие обоих лекарственных средств, — выраженного защитного эффекта метоклопрамида по отношению к массивным кровоизлияниям — позволило провести подобные исследования и получить однозначный ответ. Как видно из табл. 1, атропинизация животных не устраняла защитного действия метоклопрамида по отношению к массивным кровоизлияниям в слизистой оболочке желудка как в условиях генерализованной электри-

Влияние метоклопрамида, атропина и сульпирида на пораженность слизистой

Виды поражений	Контроль	Метоклопрамид		
		0,04 мг/кг	2,0 мг/кг	3,5 мг/кг
	<i>n</i> =43	<i>n</i> =24	<i>n</i> =42	«Социальный <i>n</i> =28
Язвы	0,42±0,40 40,0 %	0	0,05±0,01 4,73 %	0
Эрозии	2,8±0,61 92,0 %	0,9±0,19 45,8 %	1,14±0,02 40,5 %	1,61±0,33 71,4 %
Массивные кровоизлияния	2,1±0,56 50,0 %	0,29±0,06 20,8 %	1,69±0,27 50,0 %	1,07±0,06 39,3 %
Точечные кровоизлияния	0,65±0,61 90,0 %	0,9±0,08 91,7 %	0,76±0,18 71,4 %	0,82±0,07 82,1 %
	<i>n</i> =15	<i>n</i> =17	<i>n</i> =15	Генерализованная <i>n</i> =17
Язвы	0,53±0,29 33,0 %	0	0	0
Эрозии	3,8±0,88 67,0 %	0,88±0,23 58,8 %	0,56±0,19 53,3 %	1,12±0,39 56,3 %
Массивные кровоизлияния	1,5±0,75 58,3 %	0,41±0,29 29,4 %	0	0,12±0,06 5,9 %
Точечные кровоизлияния	0,6±0,13 83,3 %	0,94±0,06 88,2 %	0,66±0,23 66,7 %	0,76±0,02 76,5 %

Примечание. Числитель—количество поражений слизистой оболочки желудка из

зачисления, так и при «социальном стрессе». Что касается других специализированных гастропротективных эффектов метоклопрамида и атропина по отношению к язвенным поражениям и эрозиям, то они при совместном действии обоих лекарственных средств не суммировались и не ослаблялись. Результирующий эффект напоминал действие более актив-

Таблица 2

Влияние метоклопрамида на пораженность слизистой оболочки желудка при наложении лигатуры на пилорический сфинктер (по Шею)

Виды поражений	Контроль, <i>n</i> =18	Метоклопрамид 2,0 мг/кг, <i>n</i> =12
Язвы	0,16±0,12 11,1 %	0,08±0,08 8,3 %
Эрозии	2,88±0,5 88,8 %	1,5±0,23 100 %
Массивные кровоизлияния	1,27±0,3 61,1 %	0,58±0,29 33,3 %
Точечные кровоизлияния	0,94±0,05 94,4 %	1,0±0,0 100 %

Примечание. Числитель—количество поражений слизистой оболочки желудка из расчета на одно животное ($M \pm m$); знаменатель—процент пораженных животных.

ного в данном отношении лекарственного средства. Таким образом, при совместном применении сохраняются положительные стороны обоих лекарственных средств. Характерно, что как при изолированном, так и при совместном введении атропина и метоклопрамида в наименьшей степени слизистая оболочка желудка защищалась от точечных кровоизлияний.

оболочки желудка

Атропин 2,5 мг/кг (оптимальная доза)

стресс»

<i>n</i> =14	0
0,21±0,15	14,3 %
0,9±0,33	35,7 %
0,5±0,14	50,0 %
электризация	<i>n</i> =15
0,13±0,13	6,6 %
1,06±0,33	53,3 %
1,8±0,81	33,3 %
0,73±0,23	73,3 %

расчета на одно животное

Не менее о...сах, у которых... (табл. 2). В эти...на эвакуаторную...слизистую оболочку...очередь, от масс...

Представлен...прамид обладает...пающим по вы...средствам, как...токлопрамида я...слизистую оболочку...альное теоретич...данной работе ф...тивности метокл...данными [19] о...пиноподобных ле...

Хотя твердо...ненты эффекта м...к которым отнес...куссии. Имеются...ром серотонинов...нее время все б...гласно которой м...центральных до...ждение допамин...куаторной функц...ется усиливающе...кишечного тракт...

Таблица 1
оболочки желудка при «социальном стрессе» и генерализованной электризации

Атропин 2,5 мг/кг (оптимальная доза)	Сульпирид 10,0 мг/кг (оптимальная доза)	Метоклопрамид (0,04 мг/кг)+атропин (2,5 мг/кг)	Сульпирид (10,0 мг/кг)+атропин (2,5 мг/кг)
стресс»			
n=14	n=21	n=18	n=14
0	0	0	0
$0,21 \pm 0,15$	$0,57 \pm 0,16$	$0,66 \pm 0,21$	$0,57 \pm 0,31$
14,3 %	42,8 %	38,8 %	28,6 %
$0,9 \pm 0,33$	$1,14 \pm 0,27$	$0,33 \pm 0,18$	$0,93 \pm 0,29$
35,7 %	57,1 %	22,2 %	50,0 %
$0,5 \pm 0,14$	$0,9 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,42$
50,0 %	90,5 %	72,3 %	78,6 %
электризация			
n=15	n=17	n=16	n=14
0	0	0	0
$0,13 \pm 0,13$			
6,6 %			
$1,06 \pm 0,33$	$0,94 \pm 0,34$	$0,81 \pm 0,36$	$1,07 \pm 0,32$
53,3 %	47,1 %	37,5 %	57,1 %
$1,8 \pm 0,81$	$0,18 \pm 0,18$	$0,12 \pm 0,08$	0
33,3 %	5,8 %	12,5 %	
$0,73 \pm 0,23$	$0,94 \pm 0,61$	$0,56 \pm 0,13$	$0,93 \pm 0,07$
73,3 %	94,1 %	56,3 %	92,8 %

расчета на одно животное ($M \pm m$); знаменатель—процент пораженных животных.

Не менее определенный результат был получен в опытах на крысах, у которых на пилорический сфинктер была наложена лигатура (табл. 2). В этих условиях, исключавших воздействие метоклопрамида на эвакуаторную функцию желудка, метоклопрамид явно защищал слизистую оболочку желудка от деструктивных воздействий и, в первую очередь, от массивных кровоизлияний.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что метоклопрамид обладает выраженным гастропротективным эффектом, не уступающим по выраженности таким широко известным антиязвенным средствам, как атропин и сульпирид. Специфическим для действия метоклопрамида является его способность особенно успешно защищать слизистую оболочку желудка от массивных кровоизлияний. Принципиальное теоретическое и практическое значение имеет установленный в данной работе факт отсутствия антагонизма в гастропротективной активности метоклопрамида и атропина, что находится в противоречии с данными [19] о несовместимости применения метоклопрамида и атропиноподобных лекарственных средств.

Хотя твердо установлены периферические и центральные компоненты эффекта метоклопрамида [9, 16, 18 и др.], вопрос о рецепторах, к которым отнесено его действие, является предметом оживленной дискуссии. Имеются данные о том, что метоклопрамид является блокаторм серотониновых [14] и пуринаргических [13] рецепторов. В последнее время все больше накапливается фактов в пользу концепции, согласно которой метоклопрамид является блокаторм периферических и центральных допаминовых рецепторов [4, 6, 10]. Поскольку возбуждение допаминовых рецепторов вызывает угнетение моторной и эвакуаторной функции желудка [7], то, возможно, именно этим объясняется усиливающее действие метоклопрамида на моторику желудочно-кишечного тракта, т. е. метоклопрамид ее не стимулирует, а как бы

снимает угнетающий эффект допамина. Допамин сам и как предшественник других медиаторных катехоламинов имеет отношение к регуляции кровотока в слизистой оболочке желудка [15]. Не исключено, что вызываемое стрессорным воздействием избыточное выделение допамина способствует нарушению кровотока в слизистой оболочке желудка и образованию массивных кровоизлияний, от которых метоклопрамид столь успешно защищает слизистую оболочку желудка.

О наличии определенной связи между эффектом метоклопрамида и симпатической нервной системой говорит высокая чувствительность к гастропротективному действию метоклопрамида деструктивных поражений слизистой оболочки желудка, вызываемых генерализованной электризацией, которая в большей степени вызывает перенапряжение симпатической нервной системы, чем модель «социального стресса» [3]. Поскольку ulcerогенное действие стресса реализуется в основном через ослабление сопротивляемости слизистой оболочки, не исключено, что именно нарушение кровотока является первопричиной понижения резистентности слизистой оболочки желудка. И если в этих процессах существенна роль допаминовых рецепторов, то естественно, что метоклопрамид должен в первую очередь защищать слизистую оболочку желудка от васкулярных поражений и в определенной степени оказывать гастропротективное действие по отношению к экспериментальным язвам и эрозиям. Вопрос о том, почему метоклопрамид, как и другие антиязвенные лекарственные средства, почти не влияет на точечные кровоизлияния в слизистой оболочке желудка, пока остается непонятным.

Выводы

1. Метоклопрамид обладает четко выраженным защитным действием по отношению к поражениям слизистой оболочки желудка при язвообразовании, вызванном различными стрессорными факторами. Антиulcerогенный механизм метоклопрамида не связан с его способностью стимулировать моторику и эвакуаторную функцию желудка. Особенно успешно метоклопрамид защищает слизистую оболочку желудка от геморрагических поражений.

2. Между гастропротективной активностью метоклопрамида и атропина отсутствует антагонизм, что дает возможность использовать метоклопрамид как дополнительный фактор в комплексном лечении язвенной болезни.

3. Метоклопрамид оказывает максимальный гастропротективный эффект при некоторой оптимальной дозе, уменьшение или увеличение которой приводит к явному ослаблению гастропротективной активности препарата.

S. D. Groisman, T. G. Karevina

EXPERIMENTAL STUDIES OF METOCLOPRAMIDE ACTION ON ULCERATION

Summary

The preventing action of metoclopramide on gastric lesions induced by general electrization, «social stress» and pyloric ligation was studied in experiments on rats. The intensive gastroprotective action of metoclopramide was shown in all the types of experimental gastric lesions. Metoclopramide abolished most effectively massive haemorrhages. Antagonism in the gastroprotective activity of metoclopramide and atropine was not observed. It is suggested that the gastroprotective action of metoclopramide is based rather on its normalizing influence on stress-induced lesions of mucosal circulation than on its ability to stimulate gastric motility and evacuation.

Institute of Physiology of State University, Kiev

1. Гройсман С. Слизистой о № 12, 6/о 13
2. Гройсман С. Слизистой о зiol. журн.
3. Забродин О. Имобилизи ученых Ин- с. 83—85.
4. Blower P. I. and metoclo 61, N 1, p. 1
5. Chaumontet genic drugs S. 2119—212
6. Donaldson J. dopamine re
7. Ferrau O., I. gastrico nell
8. Gallart M. J. Klinik, 1968,
9. Jacoby H. J. rology, 1969
10. Jenner P., M. ral dopamin 1975, 54, N:
11. Justin-Besan study of the N 14, p. 763
12. Lanfranchin in man: evi disease: 6th
13. Okwuasaba by pyrine-m muscle and p. 972—977.
14. Reuse G. G. l'action du r
15. Ritchie J. M. pharmacolog
16. Semba T., F. Hiroshima M
17. Shay H., Ko tion of gastr
18. Stadaas J., before and a
19. Vallejo E. A. (ulcus pepti 1967, 107, N

Институт физио. Киевского униве

Список литературы

1. Гройсман С. Д., Каревина Т. Г. О влиянии атропина на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка у крыс. 1979. 16 с. Рукопись деп. в ВИНТИ, 14.8.79. № 12, б/о 131.
2. Гройсман С. Д., Каревина Т. Г. О влиянии атропина и бензогексония на поражения слизистой оболочки желудка у крыс, вызванные различными типами стрессов.— Физиол. журн., 1980, 26, № 6, с. 32—38.
3. Забродин О. Н. Экспериментальные язвы желудка у крыс, вызванные электризацией иммобилизованных крыс, и их фармакотерапия.— В кн.: Тез. докл. конф. молодых ученых Ин-та эксперим. медицины АМН СССР, 23—25 марта 1964 г., Л., 1964, с. 83—85.
4. Blower P. R., Dlack J. D., Day M. M. The effects of some gastrointestinal hormones and metoclopramide on cardiovascular dopamine receptors.— Brit. J. Pharmacol., 1977, 61, N 1, p. 1248—1258.
5. Chaumontet M. M., Capt M., Gold-Cubert Ph. Comparative study of two anti-ulcerogenic drugs—glaziovine and sulphiride.— Arzneimittel-Forsch., 1978, 23, N 11, S. 2119—2121.
6. Donaldson J. M., Jenner P., Marsden C. D. et al. Is metoclopramide a directly acting dopamine receptor antagonist.— Brit. J. Pharmacol., 1976, 56, N 3, p. 373P.
7. Ferrau O., Pustorino S., Turiano S. et al. Effetti della dopamina sullo svuotamento gastrico nell'uomo.— Boll. Soc. ital. biol. sper., 1978, 54, N 21, p. 2169—2175.
8. Gallart M. L. Tratamiento de la ulcera gastrointestinal con primperan.— Medizinsche Klinik, 1968, 8, N 77, S. 115—121.
9. Jacoby H. J., Brodie D. A. Gastrointestinal action of metoclopramide.— Gastroenterology, 1969, 52, N 4, p. 676—684.
10. Jenner P., Marsden C. D., Peringer E. Behavioral and biochemical evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents.— Brit. J. Pharmacol., 1975, 54, N 2, p. 275P—276P.
11. Justin-Besancon L., Cornet A., Grivaux M. et al. Chronic duodenal ulcer—radiological study of the course of the disease using metoclopramide.— Presse medicale, 1955, 73, N 14, p. 763—766.
12. Lanfranchini G. A., Mazzi L., Cartini C. et al. Effect of dopamine on gastric motility in man: evidence for specific receptors.— In: Gastrointestinal motility in health and disease: 6th Intern. sympos. on gastrointestinal motility. Edinburgh, 1977, p. 19.
13. Okwuasaba F. K., Hamilton J. T. The effect of metoclopramide on inhibition induced by pyridine-nucleotide, noradrenaline and theophylline ethylenediamide on intestinal muscle and on peristalsis in vitro.— Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1975, 53, N 3, p. 972—977.
14. Reuse G. G. Contribution a la pharmacologie de la motricite intestinale: etude de l'action du metoclopramide.— Bull. Acad. roy. med. Belg., 1973, 13, N 4, p. 331—352.
15. Ritchie J. M., Cohen P. J. Cocaine, procaine and other local anesthetics.— In: The pharmacological basis of therapeutics. New York., 1975, p. 379—403.
16. Semba T., Fujii R., Ooya S. L'action du metoclopramide sur la motilite gastrique.— Hiroshima Med. J., 1966, 19, N 9, p. 867—874.
17. Shay H., Komarow S. A., Fels S. S. et al. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat.— Gastroenterology, 1945, N 5, p. 43—61.
18. Stadaas J., Aune S. The effect of metoclopramide (primperan) on gastric motility before and after vagotomy in man.— Scand. J. Gastroenterol., 1971, N 6, p. 17—21.
19. Vallejo E. A., Navarro J. L. Nuestra experiencia en el tratamiento de las gastropatias (ulcus peptico y gastroduodenitis) con metoclopramida.— Revista clinica Espanola, 1967, 107, N 3, p. 249—255.

Институт физиологии
Киевского университета

Поступила в редакцию
20.X 1980 г.