

І.Г. Кишкан

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ПОРІВНЯЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕТИЧНИХ ДИМЕТИЛКСАНТИНІВ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Ключові слова: *еуфіліни, пентоксифілін (трентал), ксантинолу нікотинат, калійуретична дія.*

Резюме. *В експериментах на щурах за умов водного навантаження при повторних (7 днів) введеннях синтетичних диметилксантинів - пентоксифіліну (трентал), ксантинолу нікотинату та препаратів еуфіліну досліджено вплив на діурез та екскрецію іонів калію. Проведено порівняльний аналіз калійуретичної активності препаратів і визначено виразніший калійуретичний ефект у ряду синтетичних диметилксантинів: еуфілін 2,4% > трентал > ксантинолу нікотинат ≥ еуфілін-Н 200 Фармак > еуфілін 200-Дарниця.*

Вступ

Калій - важливий внутрішньоклітинний катіон, який бере участь у виникненні та проведенні нервового імпульсу, роботі м'язів, особливо, серцевого м'яза, регуляції кислотно-основної рівноваги, підтримці балансу рідини всередині і зовні клітини тощо [10]. Гіперкаліємія може спричинити порушення нервово-м'язової передачі імпульсів, тяжкі кардіальні ускладнення з загрозою зупинки серця. Гіпокаліємія сприяє розвитку м'язової слабкості, метаболічного алкалозу, аритмій, порушень функціонального стану нирок, набряків. Тому важливе значення для нормального функціонування більшості органів і систем організму має урівноважений баланс іонів калію, основну роль у якому відіграють нирки.

Серед багатьох етіологічних чинників у виникненні дискаліємії значна увага надається лікарським засобам (ЛЗ), здатним змінювати калієвий баланс (діуретики, серцево-судинні ЛЗ, глюкокортикоїдні гормонопрепарати, деякі антибіотики). Калійзберігаюча активність властива сечогінним засобам, які пригнічують транспорт іонів натрію на апікальній мембрані епітелію ниркових каналців: конкурент переносника іонів натрію - триамтерен та антагоніст альдостерону - спіронолактон (верошпірон). Затримують іони калію в організмі також антигіпертензивні засоби з групи інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) - еналаприл, каптоприл, лізиноприл та ін.

При фармакотерапії серцевої недостатності, гормонозалежної бронхіальної астми, гіпертонічної хвороби, хронічних захворювань печінки, нирок та інших патологічних процесів, що супроводжуються набряками, значною проблемою є профілактика та лікування гіпокаліємії у зв'язку з призначенням таким хворим ЛЗ, здатних виводити

з організму іони калію. Значно збільшують калійурез глікозидні кардіотоніки, глюкокортикоїдні гормонопрепарати, петльові та тіазидні сечогінні ЛЗ, що загрожує розвитком медикаментозної гіпокаліємії [10].

Серед синтетичних диметилксантинів широким застосуванням в Україні є препарати еуфіліну (еуфілін-Н 200 "Фармак", еуфілін 200-"Дарниця"), пентоксифіліну (трентал) та ксантинолу нікотинату (компламін). Завдяки виразній міоспазмолітичній та антиагрегантній активності ці ЛЗ застосовують також і в пульмонології, неврології, кардіологічній та нефрологічній практиці [6, 8, 9, 13, 14], де нерідко виникає потреба комбінованого призначення з ЛЗ, які можуть впливати на гомеостаз калію. Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що метилксантини збільшують діурез завдяки салуретичній їх активності [1, 4, 7]. З огляду на це, доцільним із точки зору раціональної фармакотерапії, є порівняння впливу окремих метилксантинових препаратів на екскрецію іонів калію в експерименті.

Мета дослідження

Дослідити порівняльну калійуретичну активність синтетичних диметилксантинів (еуфіліни, пентоксифілін, ксантинолу нікотинат) за умов водного навантаження.

Матеріал і методи

Експерименти проведено на лабораторних білих щурах масою 0,15-0,18 кг, яким впродовж 7 днів внутрішньоочередово вводили досліджувані диметилксантини в умовно ефективних дозах: еуфілін 2,4% розчин ("Дарниця"), еуфілін-Н 200 ("Фармак") та еуфілін 200-Дарниця - по 20 мг/кг, пентоксифілін (трентал - "Hochst", Туреччина) і ксантинолу нікотинат ("Галичфарм") - по 3 мг/кг.

Через 30 хв після останнього введення препаратів тваринам у шлунок вводили відстояну водогінну воду кімнатної температури в об'ємі 5% від маси тіла і збирали сечу за 2 год. Контролем слугували тварини, яким в аналогічному об'ємі вводили воду для ін'єкцій. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1 [11]. Досліди з тваринами виконували відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [2] та Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Статистичний аналіз результатів проводили методом параметричної статистики за допомогою програми "Statgraphics" (США) з визначенням t-критерію Ст'юдента.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що досліджувані диметилксантиніві препарати при тривалому введенні за умов гіпергідратації організму в різній мірі збільшують діурез та екскрецію іонів калію. Виразніша сечогінна дія (рис. 1) спостерігається при введенні

ксантинолу нікотинату, який у 1,6 раза підсилює діурез ($p < 0,05$).

У препаратів еуфілін 200-Дарниця та трентал теж значний сечогінний ефект, вони вірогідно збільшують сечовиділення майже в 1,5 раза. Де-що слабшу сечогінну дію викликають препарати еуфілін-Н 200 Фармак та еуфілін 2,4%, під впливом яких діурез зростає в 1,3-1,4 раза ($p < 0,05$) відповідно. За силою діуретичної дії досліджувані метилксантиніві ЛЗ розташовуються в такій послідовності: ксантинолу нікотинат > еуфілін 200-Дарниця \geq трентал > еуфілін 2,4% > еуфілін-Н 200 Фармак.

Аналіз калійуретичної активності досліджуваних препаратів свідчить, що найвиразніший калійуретичний ефект у шурів викликає еуфілін 2,4% розчин (рис. 2). Екскреція іонів калію порівняно з контролем вірогідно зростає в 4 рази, що значно перевищує калійуретичну дію інших метилксантинівих препаратів. Разом із тим, еуфілін 2,4% крім здатності суттєво збільшувати екскрецію іонів калію, виразно збільшує і натрійурез [7]. Розрахо-

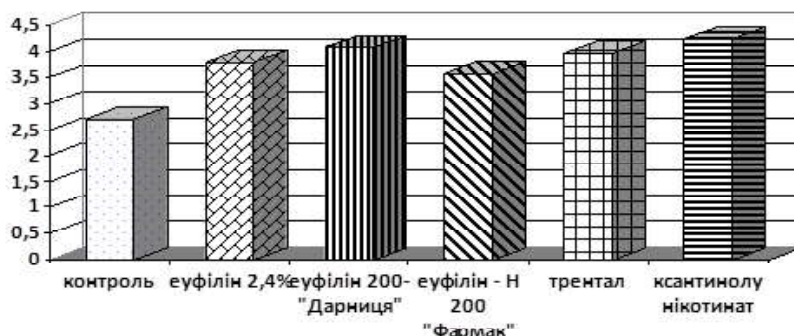


Рис. 1. Порівняльний вплив синтетичних диметилксантинів на діурез (мл/2 год/100 г). Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з контролем

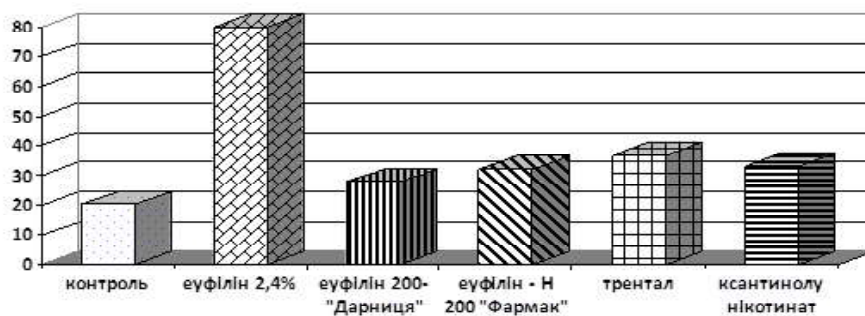


Рис. 2. Порівняльний вплив синтетичних диметилксантинів на екскрецію іонів калію (ммоль/2 год/100 г). Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з контролем

ваний при цьому коефіцієнт співвідношення іонів натрію та калію в сечі для еуфіліну 2,4% порівняно з сучасними (2%) еуфілінами найнижчий і складає $0,294 \pm 0,0716$ од., що в 1,8 та 3,0 рази менше, ніж у препаратів еуфілін-Н 200 Фармак та еуфілін 200-Дарниця відповідно. Надмірне виведення іонів калію з організму під впливом 2,4% еуфіліну може загрожувати виникненням гіпокаліємії та інших побічних ефектів, властивих пре-

парату [12]. Це стало приводом для того, що традиційний еуфілін (2,4%), який готувався з використанням етилендіаміну як стабілізатора та розчинника, на даний час у медичній практиці не використовують. Вітчизняні виробники (ФФ "Дарниця", "Фармак") за новою технологією виготовляють препарати 2% еуфіліну, які не містять етилендіаміну і мають кращий профіль безпеки.

За водного навантаження калійуретична дія

властива також тренталу і ксантинолу нікотинату (рис. 2). Екскреція іонів калію під впливом ксантинолу нікотинату складає $33,3 \pm 2,58$ мкмоль / 2 год / 100 г, що в 1,7 раза перевищує аналогічний показник у контролі ($p < 0,05$). Трентал дещо виразніше збільшує калійурез, що спостерігається і за умов спонтанного діурезу [4]. Важливим є той факт, що встановлена калійуретична активність тренталу і ксантинолу нікотинату практично не позначається на концентрації цього іону в плазмі крові та його вмісті в серцевому м'язі, тканинах нирок та скелетних м'язів у щурів [3]. За силою калійуретичної дії препарати розташовані: еуфілін 2,4% > трентал > ксантинолу нікотинат \geq еуфілін-Н 200 Фармак > еуфілін 200-Дарниця.

Висновки

1. Синтетичні диметилксантини (еуфіліни, трентал, ксантинолу нікотинат) при тривалому (7 днів) введенні щурам за умов водного навантаження викликають діуретичну та калійуретичну дію.

2. За силою діуретичної дії активність найбільша: ксантинолу нікотинат > еуфілін 200-Дарниця \geq трентал > еуфілін 2,4% > еуфілін-Н 200 Фармак; за калійуретичною дією: еуфілін 2,4% > трентал > ксантинолу нікотинат \geq еуфілін-Н 200 Фармак > еуфілін 200-Дарниця.

Перспективи подальших досліджень

Експериментально встановлені відмінності діуретичної та калійуретичної дії досліджуваних синтетичних диметилксантинів (еуфіліни, трентал, ксантинолу нікотинат) за умов водного діурезу можуть бути враховані при їх медичному застосуванні, що потребує подальших клінічних досліджень.

Література. 1. Бойчук Т.М. Зміни екскреторної функції нирок, фібринолізу та протеолізу під впливом ксантинолу нікотинату / Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан // "Людина та ліки - Україна": тези доповідей V Національного конгресу, Київ, 20-22 березня 2012 р. - Київ, 2012. - С. 65. 2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с. 3. Кишкан І.Г. Вплив тренталу й ксантинолу нікотинату на показники водно-сольового обміну / І.Г. Кишкан // Клін. та експерим. патол. - 2014. - Т. XIII, № 2 (48). - С. 65-69. 4. Кишкан І.Г. Порівняльна дія на нирки тренталу й ксантинолу нікотинату за умов спонтанного діурезу / І.Г. Кишкан І.Г., П.Я. Кишкан // ["Здобутки клінічної та експериментальної медицини"] мат.-лі підс. наук.-практ. конф., присв. пам'яті ректора, чл.-кор. НАМН України, проф. Л.Я. Ковальчука (Тернопіль, 17 черв. 2015 р.). - Тернопіль: ТДМУ, 2015. - С. 196-197. 5. Кишкан П.Я. Особливості ренальної дії та фармакоекономічна доступність препаратів еуфіліну вітчизняних виробників / П.Я. Кишкан // Хист. Всеукр. мед. ж. молодих вчених. - 2015, вип. 17. - С. 376. 6. Колесник М.О. Вплив вазоактивних препаратів на функціональний стан нирок у хворих на хронічний гломерулонофрит з нирковою недостатністю / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська // Лікар. справа. - 1996. - N 7-9. - С. 18-21. 7. Косуца Р.Б. Функціональний стан нирок за дії нового еуфіліну (еуфілін-Н 200) / Р.Б. Косуца, І.Г. Кишкан, А.В. Шербініна / Бук. мед. вісник. - 2003. - Т. 7, № 2. - С. 150-153. 8. Лакунарний інсульт: фактори ризику, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування / І.С. Зозуля, І.Б. Ярошук, О.П. Мошенська [та ін.] // Ліки України. - 2010. - № 10 (1). - С. 42-48. 9. Моисеев С.В. Лечение некоронарного атеросклероза: роль пентоксифиллина / С.В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. - 2010. - Т. 19 (4). - С. 56-60. 10. Редкие заболевания в практике "взрослого нефролога": состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и клиника гипокалиемий / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, М.А. Шабунин [и др.] // Нефрология. - 2008. - Т. 12, № 4. - С. 81-92. 11. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с. 12. Стефанов О.В. Побічні дії лікарських засобів і система фармакологічного нагляду / О.В. Стефанов, О.П. Вікторов, В.І. Мальцев // Лікування та діагност. - 2002. - № 3. - С. 53-60. 13. Тодоріко Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легень при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії / Л.Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2013. - № 1 (12). - С. 102-108. 14. Rodriguez-Morin M. Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes / M. Rodriguez-Morin, F. Guerrero-Romero // Curr. Diabetes Rev. - 2008. - Vol. 4, N 1. - P. 55-62.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КАЛИЙУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ ДИМЕТИЛКСАНТИНОВ ПРИ ВОДНОЙ НАГРУЗКЕ

И.Г. Кишкан

Резюме. В экспериментах на крысах в условиях гипергидратации организма при повторных (7 дней) введениях синтетических диметилксантинов - пентоксифиллина (трентал), ксантинола никотината и препаратов препаратов эуфиллина исследовано их влияние на диурез и экскрецию ионов калия. Проведено сравнительный анализ калийуретической активности препаратов и определено более выраженный калийуретический эффект в группе синтетических диметилксантинов: эуфиллин 2,4% > трентал > ксантинола никотинат \geq эуфиллин-Н 200 Фармак > эуфиллин 200-Дарниця.

Ключевые слова: эуфиллины, пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат, калийуретическое действие.

COMPARATIVE POTASSIUMURETIC ACTIVITY OF SYNTHETIC DIMETHYLXANTHINES AT WATER LOADING

I.G. Kyshkan

Abstract. The influence of pentoxiphylline (trental) synthetic dimethylxanthines, xanthinol nicotinate and euphylline medicines on diuresis and potassium ions excretion has been studied by their repeated injections (for 7 days) in experiments on rats in case of organism's hyperhydration. A comparative analysis of potassiumuretic activity has been made and a more significant potassiumuretic effect has been determined in the synthetic dimethylxanthines series: euphylline 2,4 % > trental > xanthinol nicotinate \geq euphylline-Н 200 Pharmak > euphylline 200-Darnitsa.

Keywords: euphyllines, pentoxoxyphylline (trental), xanthinol nicotinate, potassiumuretic action.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №1 (59). - P.83-85.

Надійшла до редакції 13.02.2017

Рецензент – проф. В.М. Коновчук

© I.G. Kyshkan, 2017