

ВПЛИВ ДИЛТІАЗЕМУ ТА СПОЛУЧЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДИЛТІАЗЕМУ З ЕНАЛАПРИЛОМ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ

Буковинська державна медична академія

Впродовж тривалого часу блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту з успіхом застосовуються в клініці внутрішніх хвороб. За цей період препарати не тільки стали невід'ємною частиною фармакотерапії, але й завдяки численним доведенням високої ефективності є препаратами вибору при серцево-судинній патології. Це зумовлено широким фармакологічним спектром обох груп лікарських засобів і насамперед здатністю позитивно впливати на зміни нейрогуморальної регуляції при серцевій недостатності, стенокардії, гіпертонічній хворобі [3].

Унікальні властивості та багатогранність дії цих лікарських засобів спонукає на нові етапи вивчення їх лікувальних можливостей. Багатогранні дослідження змін якості, тривалості життя хворих при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту свідчать про зацікавленість як науковців, так і клініцистів у подальшій популяризації препаратів обох груп. При цьому істотну роль відіграють повідомлення як про порівняльну ефективність монотерапії, так і про результати їх поєднаного призначення при окремих патологічних станах [2; 8].

Адекватне лікування серцево-судинних захворювань передбачає обов'язковий вплив лікарських засобів на організми. Прогресуванню гемодинамічних зрушень сприяє погіршення ренальної перфузії внаслідок зменшення карді-

ального викиду чи (та) вазоконстрикція судин і, відповідно, ретенція іонів натрію та води [5]. Здатність активізувати діяльність нирок вигідно відрізняє ці препарати від інших вазоактивних засобів [4; 7; 9].

З огляду на це, становлять інтерес ренальні ефекти за умов монотерапії блокаторів кальцієвих каналів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при спільній їх дії за наявності зайвої рідини в організмі.

Мета дослідження — з'ясувати характер змін функціонального стану нирок у щурів під впливом дилтіазему та при сполученому застосуванні дилтіазему з еналаприлом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 42 статевозрілих лабораторних білих щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг. Тварин утримували на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до води. Препарати вводили в один і той самий час доби впродовж 7 діб об'ємом 5,0 мл/кг маси тіла. Першій групі досліджуваних щурів вводили інтрагастрально за допомогою зонда дилтіазем ("Sapofit", Франція) дозою 5 мг/кг. Друга група досліджуваних щурів отримувала аналогічним чином дилтіазем та еналаприл («Здоровье», Харків, Україна), який вводили внутрішньоочеревинно дозою 1 мг/кг. Через 30 хв після останнього введення в усіх групах тварин здійснювали об'ємне навантаження шляхом введення в шлунок через зонд водогінної води

кількістю 5 % від маси тіла. Після цього тварин поміщали на 2 год в індивідуальні обмінні клітки для збирання сечі. Евтаназію тварин, які були попередньо наркотизовані 1%-м розчином етаміналу натрію дозою 20 мг/кг, проводили шляхом декапітації. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі визначали за методом Фоліна, в плазмі крові — за методом Попера у модифікації А. К. Мерзона [1] — за реакцією з пікриновою кислотою із наступним колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію білка в сечі визначали методом із сульфосаліциловою кислотою [6]. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} — концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно. Фільтраційний заряд іонів натрію ($FFNa^+$) оцінювали за формулою: $FFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+$, де PNa^+ — концентрація іонів натрію в плазмі крові. Відносну реабсорбцію води ($RH_2O\%$) розраховували за формулою: $RH_2O\% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100\%$. Екскреторні фракції креатиніну (EF_{cr}), білка (EF_{pr}), іонів натрію ($EFNa^+$) оцінювали за формулами: $EF_{cr} = V \cdot U_{cr}$; $EF_{pr} = V \cdot U_{pr}$; $EFNa^+ = V \cdot UNa^+$; де U_{cr} , U_{pr} , UNa^+ — концентрації креатиніну, білка, іонів натрію в сечі відповідно. Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) розраховували за формулою: $RFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+$

— $V \cdot UNa^+$. Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+\%$) розраховували за формулою: $RFNa^+\% = (1 - V \cdot UNa^+/C_{cr} \times PNa^+) \cdot 100 \%$. Проксимальну реабсорбцію іонів натрію ($TRNa^+$) оцінювали за формулою: $TRNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$. Оцінювали концентраційні індекси іонів натрію та креатиніну [6].

Статистична обробка отриманих експериментальних даних проведена методом параметричної статистики на РС IBM 586 за програмою "Statgraphics" (США).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані свідчать (табл. 1), що за умов тривалого (7 днів) введення препаратів досліджуваним щурам обох груп спостерігалися зміни сечовидільної функції нирок. Однак, якщо після введення дилтіазему діурез збільшувався в 1,15 разу, то під впливом комбінації дилтіазему з еналаприлом діурез дещо зменшувався порівняно з контрольними даними та вірогідно (в 1,26 разу) порівняно з I групою щурів. Відповідно змінювався відносний діурез. Порівняно з контролем цей показник у щурів I групи підвищувався на 12,1 % ($P < 0,05$) та знижувався на 7,4 % у II групі щурів. При цьому після введення дилтіазему з еналаприлом відносний діурез порівняно з I групою зменшувався на 19,26 % ($P < 0,05$).

Концентрація креатиніну в плазмі крові та концентраційний індекс ендogenous креатиніну не змінювалися в обох групах щурів. Встановлено неоднозначні зміни швидкості клубочкової фільтрації: збільшення після введення дилтіазему та тенденцію до зменшення після сполучення дилтіазему з еналаприлом. Порівняно з I групою щурів швидкість клубочкової фільтрації в II групі зменшувалася в 1,14 разу.

Не змінювалася концентрація та екскреція із сечею білка в I та II групі щурів.

Результати дослідження впливу багаторазового введення дилтіазему і сполучення дилтіазему та еналаприлу на транспорт іонів натрію подано у табл. 2. Концентрація іонів натрію в сечі в обох групах була вірогідно вищою порівняно з контролем, особливо в II групі — в 1,7 разу, після введення лише дилтіазему — в 1,5 разу. В усіх досліджуваних тварин концентрація іонів натрію в плазмі крові залишалась на рівні показників контролю, тому концентраційний індекс іонів натрію також значно відрізнявся від контрольних показників після сполученого введення дилтіазему та еналаприлу, ніж у I групи. Збільшувалась екскреція іонів натрію з сечею. За рахунок значно виражених змін сечовиділення натрійурез у I групі зростав у 1,7 разу, у II групі щурів — у 1,5 разу. Відповідно до вищезазначеної динаміки швидкості клубочкової фільтрації у

досліджуваних щурів фільтраційний заряд іонів натрію мав тенденцію до збільшення під впливом дилтіазему та до зменшення при комбінованому введенні препаратів. Абсолютні реабсорбції іонів натрію та показники його відносної реабсорбції вірогідно не змінювалися порівняно з контролем та показниками в обох групах.

Результати дослідження локалізації змін транстубулярного транспорту іонів натрію свідчать, що його проксимальна реабсорбція не змінювалася в I та II групах щурів, включаючи стандартизований показник за рівнем клубочкової фільтрації. Стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція іонів натрію під впливом дилтіазему збільшувалася в 1,6 разу, після застосування дилтіазему з еналаприлом — у 1,7 разу.

Тлумачення отриманих результатів полягає у зростанні клубочкової фільтрації при введенні дилтіазему порівняно з контролем, що зумовлено блокадою кальцієвих каналів

Таблиця 1

Вплив багаторазового (7 днів) введення дилтіазему (5 мг/кг) та сполучення дилтіазему з еналаприлом (1 мг/кг) на діяльність нирок у щурів за умов водного навантаження, $\bar{x} \pm Sx$, $n=7$

Показники	Контроль	I група, дилтіазем	II група, дилтіазем та еналаприл
Діурез, мл/2 год/100 г	4,05±0,116	4,65±0,122*	3,68±0,186**
Відносний діурез, %	81,15±2,323	93,02±2,444*	73,76±3,731**
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	63,00±1,669	65,14±1,907	65,42±2,975
Концентр. індекс ендogenous креатиніну, од.	15,27±0,557	14,06±0,476	15,53±1,062
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год/100 г	3,88±0,134	4,23±0,004*	3,67±0,196**
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	515,4±10,94	544,3±7,31*	473,4±31,12**
Відносна реабсорбція води, %	93,39±0,243	92,84±0,235	93,38±0,440
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,003±0,0005	0,004±0,0005	0,005±0,0007
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,013±0,0016	0,017±0,0024	0,017±0,0017

Примітка. У табл. 1–2: * — вірогідність порівняно з контрольними показниками ($P < 0,05$); ** — вірогідність порівняно з введенням лише дилтіазему ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив багаторазового (7 днів) введення дилтіазему (5 мг/кг) та сполучення дилтіазему з еналаприлом (1 мг/кг) на нирковий транспорт іонів натрію у щурів за умов водного навантаження, $\bar{x} \pm Sx$, $n=7$

Показники	Контроль	I група, дилтіазем	II група дилтіазем та еналаприл
Концентрація Na^+ в сечі, ммоль/л	0,45±0,017	0,66±0,056*	0,75±0,072*
Екскреція Na^+ , мкмоль/2 год/100 г	1,84±0,055	3,08±0,237*	2,73±0,018*
Концентрація Na^+ в плазмі крові, ммоль/л	128,57±1,071	128,92±1,712	129,64±1,923
Фільтраційний заряд Na^+ , мкмоль/хв/100 г	66,18±2,391	70,11±2,099	61,49±4,325
Абсолютна реабсорбція Na^+ , мкмоль/хв/100 г	66,17±2,391	70,094±2,097	61,47±4,326
Відносна реабсорбція Na^+ , %	99,97±0,008	99,96±0,010	99,96±0,006
Концентрація Na^+ в сечі/в плазмі крові, од.	0,004±0,0001	0,005±0,0005	0,006±0,0005*
Проксимальний трансп. Na^+ , ммоль/2 год/100 г	7,42±0,281	7,81±0,243	6,90±0,507
Проксимальний трансп. Na^+ , мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату	12,00±0,089	11,96±0,144	12,11±0,221
Екскреція Na^+ , мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,36±0,009	0,56±0,035*	0,60±0,075*

на рівні приносячої артеріоли ниркового клубочка, яка викликає вазодилатацію, збільшення кіркового кровотоку і відповідно зростання клубочкової фільтрації. Сполучення дилтіазему з еналаприлом зумовлює гальмування клубочкової фільтрації за рахунок зниження артеріального тиску внаслідок блокади системної ренін-ангіотензинової системи еналаприлом.

Динаміка змін діурезу, відносного діурезу, екскреції креатиніну відображає зміни клубочкової фільтрації на фоні застосування дилтіазему та сполучення дилтіазему з еналаприлом. Відсутність змін з боку концентрації, екскреції білка на фоні застосування цих засобів вказує на неушкодження каналцевого та клубочкового відділів нефрону. Зростання концентрації та екскреції іонів натрію з сечею на фоні застосування дилтіазему зумовлене підвищенням його фільтраційного заряду на фоні

зниження резервних можливостей клубочково-каналцевого балансу за рахунок проксимального відділу нефрону [6], оскільки при застосуванні цього препарату не зростає проксимальна реабсорбція іонів натрію, незважаючи на збільшення клубочкової фільтрації. Зростання концентраційного індексу іонів натрію при застосуванні дилтіазему з еналаприлом зумовлене збільшенням його концентрації та екскреції з сечею на фоні відсутності змін з боку концентрації цього катіону в плазмі крові. Збереження натрійуретичної дії за відсутності діуретичного впливу при сполученому застосуванні дилтіазему з еналаприлом пояснюється блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи еналаприлом, внаслідок чого не проявляється стимульований альдостероном ефект підсилення реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону.

Висновки

1. Дилтіазем проявляє діуретичну та натрійуретичну дію за рахунок зростання клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію при обмеженні резервних можливостей клубочково-каналцевого балансу із відсутністю підсилення процесів реабсорбції у проксимальному відділі нефрону.

2. Сполучене застосування дилтіазему з еналаприлом характеризується відсутністю діуретичної та збереженням ефекту натрійуретичної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Візір В. А., Кечин І. Л., Федорова О. П. Порівняльний вплив периферичних вазодилаторів на енергетичний метаболізм у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та цереб्रोішемічну форму артеріальної гіпертензії // Клініч. фармація. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 49-53.
3. Князькова І. И., Беловол А. Н., Цыганков А. И. Влияние дилтиазема на нейрогуморальные механизмы регуляции у больных стенокардией // Лікар. справа. — 1998. — № 6. — С. 86-90.
4. Порівняльна характеристика ренопротекторних властивостей інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів кальцієвих каналів / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, А. Є. Громова, Х. І. Кассир // Там же. — 2000. — № 3-4. — С. 11-14.
5. Коломиец В. В., Бобрішев К. А., Гринь В. К. Влияние берлиприла на почечную гемодинамику при хронической сердечной недостаточности // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1. — С. 121-125.
6. Пішак В. П., Гожанко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
7. Філіпець Н. Д., Петрюк А. Є. Особливості змін функціонального стану нирок під впливом еналаприлу за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини в організмі // Ліки. — 2000. — № 6. — С. 18-21.
8. Renal effects of nifedipin and captopril in patients with essential hypertension and reduced renal reserve / C. Buzio, G. Regolisti, F. Perazzoli et al. // Hypertension. — 1994. — Vol. 24, N 6. — P. 763-769.
9. Contrasting effect of selective T- and L-type calcium channel blockade on glomerular damage in DOCA hypertensive rats / H. Karam, J-P. Clozel, P. Bruneval et al. // Hypertension. — 1999. — Vol 34, N 4, pt. 1. — P. 673-678.