МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY"

Індексований у міжнародних наукометричних базах:

Academy (Google Scholar)
Ukranian Research&Academy Network (URAN)
Academic Resource Index Research Bib
Index Copernicus International
Scientific Indexing Services
Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory

KLINICHNA TA EKSPERIMENTAL'NA PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL PATHOLOGY

Т. XVI, № 1 (59), 2017

Щоквартальний український науково-медичний журнал. Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора
В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:
С. Є. Дейнека
О. С Хухліна

Секретар
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф Денисенко О. І.
д. мед. н., проф. Ілащук Т.О.
д. біол. н., проф. Масікевич Ю. Г.

Редакційна колегія:
Булик Р.Є.
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Масікевич Ю. Г.
Пашковський В.М.
Полянський І.Ю.
Сорокман Т.В.
Федів О.І.
Юзько О.М.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.
Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail** myslytsky@gmail.com vfmyslickij@bsmu.edu.ua
Повнотекстова версія журналу представлена на сайті http://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/
Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.
Реферати статей публікуються в **"Українському реферативному журналі"**, серія "Медицина"

Бібліотека БДМУ

Редакційна рада:

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І. Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е. М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А. І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В. В. Братусь (Київ, Україна); проф. Т. М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В. М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. Н. К. Казимірко (Луганськ, Україна); проф. І. М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Ю. М. Колесник (Запоріжжя, Україна); акад.. АН ВШ України, проф. С.С. Костишин; проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); проф. А. В. Кубишкін (Сімферополь); чл.-кор. АМН України, проф. В.А.Міхньов (Київ, Україна); акад.АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г.Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф.Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р.С.Стойка (Львів, Україна); проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В. О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

Наказом Міністерства освіти і науки України від 06.11.2014 р., № 1279 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України

Рекомендовано до друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 8 від 23.02.2017 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Комп'ютерний набір і верстка - М.П. Мотрук

Наукове редагування - редакції

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Коректор - І.В. Зінченко

Група технічно- інформаційного забезпечення:
О.В. Залявська,
Л.І. Сидорчук,
В.Д. Сорохан

ISSN 1727-4338

©"Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2017

©"Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим.патол.), 2017

© Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2017

Founded in 2002
Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2017 р.

УДК 615.272.2:616.63 2:616-008.92]-092

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 ззовні 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 дискаліємій 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 канальців: конкурент переносника іонів натрію - тріамтерен 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 широковживаними 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 внутрішньоочеревинно 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.

© І.Г. Кишкан, 2017

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 "Statgrafics" (США) з визначенням t-критерію Ст'юдента.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що досліджувані диметилксантинові 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. Дещо 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 метилксантинові ЛЗ розташовуються в такій послідовності: ксантинолу нікотинат > еуфілін 200-Дарниця ≥ трентал > еуфілін 2,4% > еуфілін-Н 200 Фармак.

Аналіз калійуретичної активності досліджуваних препаратів свідчить, що найвиразніший калійуретичний ефект у щурів викликає еуфілін 2,4% розчин (рис. 2). Екскреція іонів калію порівняно з контролем вірогідно зростає в 4 рази, що значно перевищує калійуретичну дію інших метилксантинових препаратів. Разом із тим, еуфілін 2,4% крім здатності суттєво збільшувати екскрецію іонів калію, виразно збільшує і натрійурез [7]. Розрахований при цьому коефіцієнт співвідношення іонів натрію та калію в сечі для еуфіліну 2,4% порівняно з сучасними (2%) еуфілінами найнижчий і складає 0,294 ±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 препарату [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

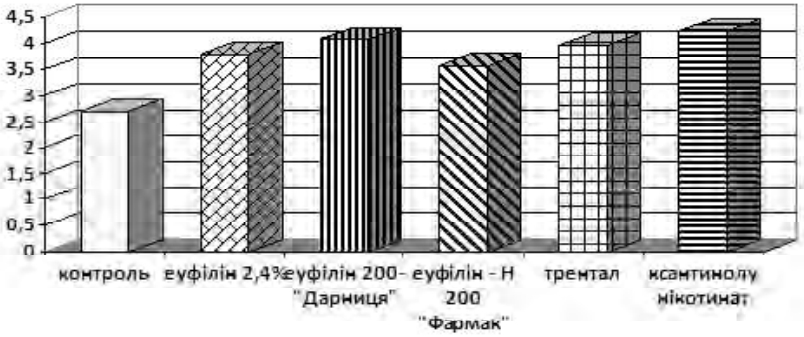

Рис. 1. Порівняльний вплив синтетичних диметилксантинів на діурез (мл/2 год/100 г). Примітка: * - p < 0,05 порівняно з контролем

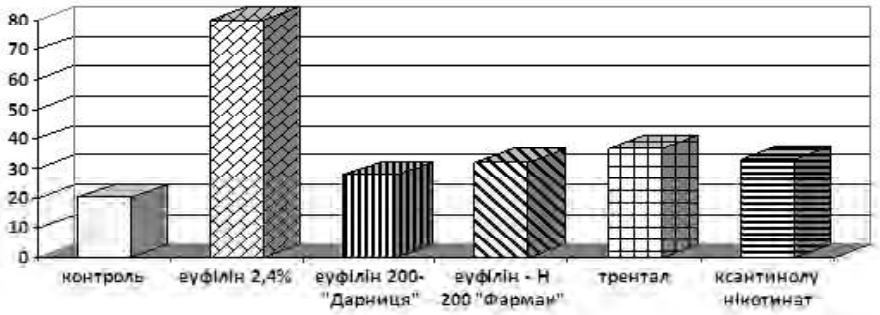

Рис. 2. Порівняльний вплив синтетичних диметилксантинів на екскрецію іонів калію (мкмоль/2 год/100 г). Примітка: * - p < 0,05 порівняно з контролем

властива також тренталу і ксантинолу нікотинату (рис. 2). Екскреція іонів калію під впливом ксантинолу нікотинату складає 33,3±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≥ 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 ≥ трентал > еуфілін 2,4% > еуфілін-Н 200 Фармак; за калійуретичною дією: еуфілін 2,4% > трентал > ксантинолу нікотинат ≥ еуфілін-Н 200 Фармак > еуфілін 200-Дарниця.

Перспективи подальших досліджень

Експериментально встановлені відмінності діуретичної та калійуретичної дії досліджуваних синтетичних диметилксантиннів (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 екперим. 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-ли 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 гломерулонефрит з нирковою недостатністю /М.О. Колесник, І.І. Лапчинська //Лікар. справа. - 1996. - N 7-9. - С. 18-21. 7.Косуба Р.Б. Функціональний стан нирок за дії нового еуфіліну (еуфілін-Н 200) / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, А.В. Щербініна / / 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. Ярощук, 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 выразительный калийуретический эффект в группе синтетических диметилксантинов: эуфиллин 2,4%>трентал>ксантинола никотинат≥эуфиллин-Н 200 Фармак>эуфиллин 200-Дарница.

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 pentoxiphiline (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: euphulline 2,4 %> trental>xanthinol nicotinate≥euphilline-H 200 Pharmac >euphilline 200-Darnitsa.

Keywords: euphillines, penthoxyphylline (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
© І.Г. Кишкан, 2017