

Р.Б.Косуба, І.Г.Кишкан

Еуфіліни і функція нирок

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

Метилксантини, як група лікарських засобів, широко застосовуються в різних галузях медицини, завдяки багатому профілю їх фармакологічних ефектів (бронходилатуючий, кардіотонічний, спазмолітичний, сечогінний, дезагрегантний, протизапальний, антиалергічний, загальнотонізуючий та ін.) [1, 4, 5, 15, 16]. У клінічній практиці використовують як монопрепарати ксантинів природні та синтетичні (кофеїн, теофілін, теобромін, пентоксифілін, еуфілін), так і їх комбінації з іншими лікарськими засобами (ксантинулу нікотинат, теодибаверин, теофедрин та ін.).

В Україні найбільш вживаним серед представників даної групи є синтетичний препарат теофіліну короткої дії – еуфілін (амінофілін). Вітчизняний еуфілін – сполука, що містить 80% теофіліну і 20% етилендіаміну. Останній використовують для досягнення кращої розчинності препарату.

Останнім часом особливої актуальності набуває проблема безпечного застосування ліків. Впроваджується державна система збирання, наукової оцінки інформації про побічну дію лікарських засобів при їх медичному застосуванні, з метою прийняття відповідних регуляторних рішень. Така система набула назву – фармакологічний нагляд [11, 12]. Зокрема, за даними відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України, при застосуванні еуфіліну також спостерігаються побічні дії, основною причиною яких вважають токсичну дію етилендіаміну [13].

Донедавна вітчизняні виробники не могли налагодити технологію отримання ін'єкційних форм теофіліну без використання етилендіаміну. Вперше в Україні та країнах СНД ВАТ «Фармак» декілька років тому вирішив цю непросту задачу і розпочав випуск теофіліну для парентерального введення

без використання етилендіаміну під торговою маркою «Еуфілін-Н 200». Випуск такого ж препарату налагодила і фармацевтична фабрика ЗАТ ФФ «Дарниця» – «Еуфілін 200 – Дарниця».

Діуретична дія ксантинів відома [3, 15], однак невідомо наскільки зміни в технології отримання розчину нового еуфіліну могли позначитися на впливові його на функціональну діяльність нирок.

Мета даного дослідження – з'ясування впливу нового еуфіліну («Еуфілін-Н 200», «Еуфілін 200 – Дарниця») на функціональний стан нирок у порівнянні з традиційним 2,4% розчином еуфіліну.

Матеріали та методи. На 44 статевозрілих щурах-самцях масою 170–220 г проведено 5 серій експериментів з вивчення впливу на функціональний стан нирок ампульних розчинів еуфіліну 2,4% («Дарниця»), еуфіліну-Н 200 («Фармак»), еуфіліну 200-Дарниця. Препарати вводили по 20 мг/кг внутрішньочеревинно в об'ємі 0,1 мл/100,0. Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі вводили дистильовану воду. Через 15 хв після ін'єкції тварин розміщали на 2 год в індивідуальні клітки для збору сечі. Функцію нирок вивчали за умов водного навантаження, яке моделювали внутрішньошлунковим введенням відстояної підігрітої (37°C) водогінної води в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Евтаназію проводили під легкою ефірною анестезією.

Концентрацію іонів натрію і калію в сечі і плазмі крові визначали фотометрично [2] на полум'яному фотометрі ФПЛ-1. Концентрацію білка в сечі визначали за сульфосаліциловим методом [7] на фотоколориметрі КФК-2, креатиніну – фотометрично за реакцією з пікриновою кислотою [6], креатиніну плазми – на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію у сечі кислот, що титруються, та аміаку досліджували титрометрично [9, 14]. Рівень рН сечі вимірюва-

ли на мікробіоаналізаторі «Radelkis» (Угорщина). Отримані дані використовували для розрахунку основних показників функціонального стану нирок за допомогою кліренс-аналізу [8, 10]. Всі показники стандартизовано з розрахунку на 100,0 маси тіла тварин або на 100 мкл клубочкового фільтрату (KF). Статистичну обробку результатів проводили за параметричними методами з визначенням t-критерію Ст'юдента.

Результати та обговорення. Аналіз ниркового транспорту іонів натрію під впливом досліджуваних еуфілінів засвідчив (табл. 1), що як еуфілін 2,4% (Еу-2,4%), так і еуфілін-Н 200 (Еу-Н) значно (у 10 та 7 разів відповідно) збільшують концентрацію іонів натрію в сечі. Більш виразна салуретична дія спостерігається при введенні Еу-2,4%. Екскреція іонів натрію зростає у 15,8 раза,

під впливом Еу-Н – у 10 разів порівняно з контролем. Значну активацію натрійурезу підтвердили стандартизовані на 100 мкл KF величини екскреції іонів натрію. Показники фільтраційного заряду, реабсорбованої та екскреторної фракції іонів натрію були значно вищими у сечі тварин після введення Еу-2,4%. Останнє призвело до виразного (у 14 разів) збільшення кліренсу іонів натрію. Транспорт іонів натрію в проксимальному відділі нефрона під впливом Еу-2,4% збільшився на 12%, стандартизований до KF Еу-Н – на 5%. Незважаючи на те, що в обох серіях дослідів валові показники дистального транспорту іонів натрію були вірогідно вищими за контрольні, однак стандартизовані до KF вони суттєво не відрізнялися від контролю під впливом Еу-Н, а під дією Еу-2,4% процеси реабсорбції

Таблиця 1

Вплив еуфілінів (20 мг/кг) на нирковий транспорт іонів натрію у щурів ($x \pm Sx$)

Досліджувані показники	Контроль (n=7)	Еуфілін 2,4% (n=7)	Еуфілін-Н 200 (n=10)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	1,24±0,13	12,29±2,50 P<0,001	9,21±2,28 P<0,05
Екскреція іонів натрію з сечею, мкмоль/2 год	3,75±0,36	59,15±16,54 P<0,01	38,12±10,04 P<0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, мкмоль/л	130,00±2,67	142,86±1,76 P<0,01	135,71±1,70 P ₁ <0,05
Екскреція іонів натрію, кмоль/100 мкл KF	0,89±0,08	5,88±1,56 P<0,001	5,90±1,16 P<0,001
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкмоль/хв	55,26±3,57	133,78±21,78 P<0,01	85,00±8,05 P<0,01 P ₁ <0,05
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	0,031±0,003	0,49±0,14 P<0,01	0,32±0,08 P<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	55,23±3,57	133,29±21,67 P<0,01	84,68±8,01 P<0,01 P ₁ <0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,94±0,007	99,66±0,07 P<0,001	99,64±0,07 P<0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,01±0,001	0,09±0,017 P<0,001	0,07±0,02 P<0,01
Кліренс іонів натрію, мл/2 год	0,03±0,003	0,42±0,11 P<0,01	0,28±0,08 P<0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,05±0,14	3,93±0,38 P<0,05	3,79±0,21 P<0,01
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год	6,23±0,44	15,43±2,57 P<0,01	9,65±0,95 P<0,01 P ₁ <0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/ 100 мкл KF	12,19±0,30	13,69±0,17 P<0,001	12,81±0,16 P ₁ <0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	395,84±14,67	560,82±54,92 P<0,01	515,09±28,29 P<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл KF	0,79±0,07	0,55±0,07 P<0,05	0,71±0,06

Примітки: тут і в табл. 2 P – щодо контролю; P₁ – порівняно з введенням еуфіліну.

цього катіону були у 1,4 раза нижчими, останнє сприяло більш виразній (у 1,5 раза) натрійуретичній дії Еу-2,4% порівняно з Еу-Н.

Впливаючи на іон-регулювальну функцію нирок, досліджувані еуфіліни також стимулюють їх екскреторну функцію (табл. 2). Обидва препарати у 1,4–1,3 раза збільшили діурез. Зростання креатиніну в сечі засвідчило збільшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом Еу-2,4% у 2,2 раза, Еу-Н – у 1,5 раза.

Особливо помітною була різниця в дії еуфілінів на транспорт іонів калію в нефроні. Якщо концентрація цього катіону в сечі тварин, яким вводили Еу-Н, суттєво не відрізнялася від контролю, то під впливом Еу-2,4% вона у 2,7 раза була вищою за контрольні показники, а екскреція зростала у 4 рази. За рахунок зростання сечовиділення після введення Еу-Н, калійурез збільшився у 1,6 раза, однак він був у 2,5 раза нижчим за дію Еу-2,4%. Не виключено, що виразна калійуретична дія Еу-2,4% обумовлена наявністю у препараті етилендіаміну, який відсутній у Еу-Н.

Суттєвої різниці у виділенні білка з сечею не спостерігалось, хоча під впливом Еу-2,4% екскреція його на 100 мкл КФ зменшувалася у 2,7 раза.

У наступних серіях дослідів вивчали зміни функціональної діяльності нирок за аналогічних умов експерименту під впливом еуфіліну 200-Дарниця (табл. 3). При цьому спостерігали збільшення діурезу у 1,2 раза, помітного зростання в сечі іонів натрію, що призвело до значного збільшення його екскреції. Як і за дії Еу-Н («Фармак»), екскреція іонів калію дещо зростала за рахунок збільшення діурезу. Значно більшим, порівняно з іншими препаратами еуфіліну, був натрій/калієвий коефіцієнт. Спостерігалось підкислення сечі за рахунок збільшення концентрації іонів водню в ній, екскреція яких зростала у 3 рази.

Таким чином, підсумовуючи і порівнюючи зміни функціональної діяльності нирок під впливом досліджуваних препаратів еуфіліну, слід зазначити, що за умов гідратації організму навіть після одноразового введення еуфілінів спостерігається помірна сечогінна і більш ви-

Таблиця 2

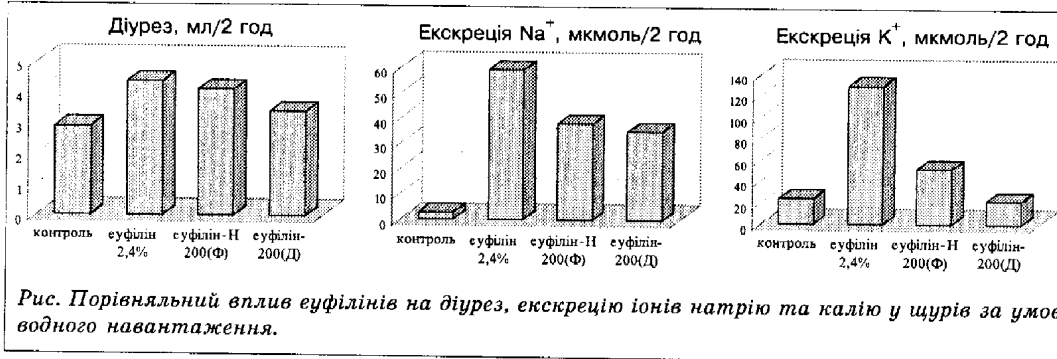
Вплив еуфілінів (20 мг/кг) на екскреторну функцію нирок у щурів ($\bar{x} \pm Sx$)

Досліджувані показники	Контроль (n=7)	Еуфілін 2,4% (n=7)	Еуфілін-Н 200 (n=10)
Діурез, мл/2 год	3,08±0,14	4,34±0,48 P<0,05	4,08±0,22 P<0,01
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	10,64±2,28	29,14±4,95 P<0,01	12,57±1,28 P ₁ <0,05
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год	32,60±6,88	128,97±30,96 P<0,01	51,67±6,51 P<0,05 P ₁ <0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,08±0,10	1,58±0,14 P<0,01	1,09±0,08 P ₁ <0,01
Екскреція креатиніну з сечею, мкмоль/2 год	3,25±0,17	6,84±0,97 P<0,01	4,47±0,44 P<0,05 P ₁ <0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	64,00±1,38	61,86±1,58	59,43±0,75 P<0,01
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	423,76±22,29	939,20±153,91 P<0,01	628,06±62,93 P<0,01
Відносна реабсорбція води, %	93,76±0,57	95,82±0,51 P<0,05	94,40±0,39 P ₁ <0,05
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,89±1,61	25,95±2,84 P<0,05	18,44±1,37 P ₁ <0,05
Коефіцієнт співвідношення іонів натрію та калію в сечі, од.	0,14±0,03	0,42±0,12 P<0,01	0,74±0,14 P<0,001
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,009±0,0016	0,008 ± 0,002	0,009±0,005
Екскреція білку з сечею, мг/2 год	0,028±0,005	0,034±0,013	0,031±0,014
Екскреція білку з сечею, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,007±0,0015	0,003±0,0007 P<0,05	0,006±0,0027

Вплив еуфіліну 200-Дарниця на функціональний стан нирок у щурів ($x \pm Sx$)

Досліджувані показники	Контроль (n=10)	Еуфілін-200 (n=10)
Діурез, мл/2 год	2,71±0,11	3,39±0,18 P<0,01
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,56±0,02	10,35±0,62 P<0,001
Екскреція іонів натрію з сечею, мкмоль/2 год	1,50±0,08	35,01±2,68 P<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,80±0,27	6,30±0,38
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год	15,62±0,83	21,56±1,95 P<0,01
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,35±0,09	1,18±0,05
Екскреція креатиніну з сечею, мкмоль/2 год	3,57±0,15	3,96±0,17
Коефіцієнт співвідношення іонів натрію та калію в сечі, од.	0,098±0,0065	1,66±0,081 P<0,001
Концентрація білку в сечі, мг/л	0,049±0,0047	0,048±0,004
Екскреція білку з сечею, мг/2 год	0,13±0,01	0,16±0,008
pH сечі, од.	7,17±0,09	6,77±0,08 P<0,01
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	23,17±1,20	25,67±1,22
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	66,77±4,68	66,92±3,51
Амонійний коефіцієнт, од.	2,89±0,17	2,61±0,07
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,08±0,01	0,19±0,04 P<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	0,22±0,04	0,68±0,14 P<0,01

Примітка: P – щодо контролю.



разна салуретична дія (рисунок). Однак, препарати значно різняться не стільки за їх здатністю впливати на екскрецію іонів натрію, скільки на екскрецію іонів калію. Якщо новий еуфілін (еуфілін-Н 200, еуфілін 200-Дарниця) суттєво не змінює виділення іонів калію з сечею, то традиційний еуфілін (2,4%), який містить етилендіамін, викликає значну втрату організмом іонів калію, може призвести до гіпокаліємії і бути однією з причин побічної дії препарату.

Висновки

1. Препарати еуфіліну на тлі гідратації організму справляють помірну сечогінну дію.
2. Натрійуретична дія нового еуфіліну (еуфілін-Н 200, еуфілін 200-Дарниця) у 1,5–1,7 раза менш виражена, ніж у традиційного (2,4%) еуфіліну.
3. Еуфілін (2,4%), що містить етилендіамін, викликає значне (у 4 рази) збільшення екскреції іонів калію, не властиве новому еуфіліну.

1. Белоусов Ю.Б., Алиева Н.Г., Омеляновский В.В., Абакаров М.Г.//Эксперим. и клин. фармакол.- 1992.- Т.55, №6.- С. 63-67.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.- Барнаул: Алтайское кн. изд., 1972.- 60 с.
3. Кишкан И.Г., Косуба Р.Б.//Ліки.- 1998.- №6.- С. 91-94.
4. Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.Н.//Фармакол. и токсикол.- 1991.- Т.54, №5.- С. 72-77.
5. Лукьянчук В.Д., Белоусова И.П., Савченкова Л.П. Ксантины: фармакология и фармакотерапия: Методические рекомендации.- Луганськ, 1999.- 26 с.
6. Мерзон А.К., Титаренко И.Т., Андреева Е.К.//Лаб. дело.- 1970.- №7.- С. 416-418.

-
7. Михеева А.И., Богодарова И.А.//Там же.– 1969.– №7.– С. 411–412.
 8. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты.– Л.: Наука, 1974.– 60 с.
 9. Рябов С.М., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. Диагностика болезней почек.– Л.: Наука, 1979.– 255 с.
 10. Рябов С.М., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.– СПб.: Лань, 1997.– 304 с.
 11. Стефанов О.В., Вікторов О.П., Мальцев В.І.//Лікування та діагностика.– 2002.– №3.– С. 53–60.
 12. Стефанов О.В., Вікторов О.П., Мальцев В.І. та ін.//Вісн. фармакол. та фармації.– 2002.– №7.– С. 22–33.
 13. Фещенко Ю., Смірнов В., Вікторов О., Громов Л.//Там же.– 2002.– №3.– С. 9–12.
 14. Шюк О. Функциональное исследование почек.– Прага: Авиценум, 1981.– 344 с.
 15. D'Alonzo G.E.//Allergy Asthma Proc.– 1996.– V.17, №6.– P. 335–339.
 16. Devasagayam T.P., Kamat G.P., Mohan H., Kesavan P.C.//Biochim. Biophys. Acta.– 1996.– V.1282, №1.– P. 63–70.

Р.Б.Косуба, И.Г.Кишкан

Эуфиллины и функция почек

В опытах на крысах изучено влияние на функции почек нового эуфиллина не содержащего этилендиамина (эуфиллин-Н 200, эуфиллин 200-Дарница) и эуфиллина 2,4% (с этилендиаминном). Установлено, что новый эуфиллин обладает менее выраженным натрийуретическим и особенно калийуретическим действием, которое свойственно обычному эуфиллину.

R.B.Kosuba, I.G.Kyshkan

Euphyllins and function of the kidneys

In the experiment on the rats was learned the influence on the function of kidneys by a new Euphyllin, that does not contain Aethylendiamin [Euphyllin-H 200, Euphyllin 200-Darnitsa] and Euphyllin 2,4% (with Aethylendiamin). Determined, that a new Euphyllin has a less significant natriuretic and calciuretic effects, that are peculiar to the ordinary Euphyllin.