

Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, А.В. Щербініна

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА ДІЇ НОВОГО ЕУФІЛІНУ (ЕУФІЛІН-Н 200)

Кафедра фармакології та фармації (зав. – д.мед.н. І.І. Заморський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. В експериментах на статевозрілих щурах-самцях за умов модельованої гідратації та гіпонатрієвої дієти досліджено вплив препаратів Еуфілін-Н 200 та Еуфілін 200-Дарниця, виготовлених за новою технологією (без етилендіаміну), на екскреторну функцію нирок. Виявлено помірну діуретичну, виразну салуретичну дію, яка зростає після повторного (впродовж 7 днів) введення препарату.

Ключові слова: новий еуфілін, екскреторна функція нирок, щури.

Вступ. Еуфілін-Н 200 – препарат еуфіліну, вперше виготовлений вітчизняними виробниками (ВАТ “Фармак”) за новою технологією. На відміну від традиційного еуфіліну (амінофіліну) – це 2%-ний розчин синтетичного теофіліну без етилендіаміну. Останній використовують для кращої розчинності та стабілізації препарату. Дарницька ФФ поряд із випуском традиційного 2,4%-ного розчину також налагодила виробництво еуфіліну без етилендіаміну (Еуфілін 200-Дарниця).

Еуфілін як лікарський засіб, похідний ксантинів, широко застосовують у медичній практиці завдяки його бронходилатуючій, судинорозширювальній, сечогінній та ін. фармакодинамічним властивостям [2, 3, 12]. Однак традиційний еуфілін як сполука, що містить 80% теофіліну і 20% етилендіаміну, не позбавлений побічних ефектів, на що останнім часом особливо звертає увагу відділ Фармакологічного нагляду Державного фармакологічного Центру МОЗ України [1, 8, 10], ймовірно пов'язуючи їх з наявністю в препараті етилендіаміну [11].

Відомо, що будь-які зміни в технологічному процесі здатні призвести до появи нових або втрати відомих якостей лікарського засобу. Це безпосередньо стосується і допоміжних речовин, наповнювачів і тих інгредієнтів, що можуть змінювати властивості основної діючої речовини. При знайомстві з науковою медичною літературою останніх років ми не зустріли інформації щодо впливу на водно-сольовий обмін і функцію нирок еуфіліну, виготовленого за новою технологією.

Мета дослідження. З'ясувати вплив еуфіліну, виготовленого за новою технологією, на іонорегулювальну та екскреторну функції нирок.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 47 статевозрілих лабораторних білих щурах-самцях масою 170–220 г. За два тижні до експерименту тварин переводили на гіпонатрієву дієту (зернова суміш), доступ до води та їжі не обмежували. Дослідження проводили за умов гідратації тварин, яку моделювали внутрішньошлунковим введенням підігрітої (37°C) водогінної води в кількості 5% від маси тіла. Препарати нового еуфіліну вводили внутрішньоочеревинно по 20 мг/кг в об'ємі 0,1 мл/100 г. Контрольним тваринам за аналогічних умов вводили дистильовану воду в тому ж об'ємі. Сечу тварин, які знаходилися в індивідуальних клітках, збирали впродовж 2 год після ін'єкції препарату. Евтаназію щурів здійснювали згідно з методичними рекомендаціями виведення тварин з експерименту [6].

У плазмі крові визначали концентрації креатиніну, іонів натрію, калію, в сечі – креатиніну, іонів натрію, калію, білка. Концентрації електролітів визначали шляхом фотометрії полум'я на ФПЛ-1 [9], білка – сульфосаліциловим методом [7], креатиніну в сечі методом Фоліна [4], у плазмі крові – за методом Пошера в модифікації А.К. Мерзона [5]. Показники клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції розраховували за формулами [4]. Результати досліджень стандартизували з розрахунку на 100 г маси тіла тварин або на 100 мкл клубочкового фільтрату й обробляли параметричними методами статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що незважаючи на гіпонатрієвий характер їжі дослідних тварин, що певною мірою могло сприяти зростанню мінералокортикоїдної активності і, як наслідок, затримці іонів натрію в організмі, одноразове введення препарату Еуфілін-Н 200 на тлі водного навантаження викликало значне збільшення екскреції іонів натрію (табл. 1). Концентрація іонів натрію в сечі збільшилася в 7,4 раза, валова екскреція цього електроліту зросла в 10 разів, концентраційний індекс іонів натрію – у 7 разів. Зросло завантаження нефрону іонами натрію, фільтраційна їх фракція збільшилася в 1,5 раза. Активізувався нирковий транспорт іонів натрію

Таблиця 1

Вплив Еуфіліну-Н 200 (20 мг/кг) на транспорт іонів натрію у нирках щурів за умов модельованої гідратації ($x \pm Sx$)

| Показники | Контроль (n=7) | Дослід (n=10) |
|---|----------------|------------------------|
| Концентрація Na^+ в сечі, ммоль/л | 1,24±0,13 | 9,21±2,28 p<0,05 |
| Екскреція Na^+ з сечею, ммоль/2 год/100 г | 3,75±0,36 | 38,12±10,04 p<0,01 |
| Концентрація Na^+ в плазмі крові, ммоль/л | 130,00±2,67 | 135,71±1,70 |
| Екскреція Na^+ , ммоль/100 мкл КФ | 0,89±0,08 | 5,90±1,16 p<0,001 |
| Фільтраційний заряд Na^+ , ммоль/хв/100 г | 52,26±3,57 | 85,00±8,05 p<0,01 |
| Екскреторна фракція Na^+ , ммоль/хв/100 г | 0,031±0,003 | 0,32±0,08 p<0,01 |
| Абсолютна реабсорбція Na^+ , ммоль/хв/100 г | 55,23±3,57 | 84,68±8,01 p<0,01 |
| Відносна реабсорбція Na^+ , % | 99,94±0,007 | 99,64±0,07 p<0,01 |
| Концентраційний індекс Na^+ , од. | 0,01±0,001 | 0,07±0,02 p<0,01 |
| Кліренс Na^+ , мл/2 год/100 г | 0,03±0,003 | 0,28±0,08 p<0,01 |
| Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год/100 г | 3,05±0,14 | 3,79±0,21 p<0,01 |
| Проксимальна реабсорбція Na^+ , ммоль/2 год/100 г | 6,23±0,44 | 9,65±0,95 p<0,01 |
| Проксимальна реабсорбція Na^+ , ммоль/100 мкл КФ | 12,19±0,30 | 12,81±0,16 |
| Дистальний транспорт Na^+ , ммоль/2 год/100 г | 395,84±14,67 | 515,09±28,29 p<0,01 |
| Дистальний транспорт Na^+ , ммоль/100 мкл КФ | 0,79±0,07 | 0,71±0,06 |

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: p – ступінь вірогідності різниць показників порівняно з контролем; КФ – клубочковий фільтрат.

вдоль всього нефрону. Стандартизовані його показники відносно клубочкового фільтрату не виявили значних відмінностей у проксимальному та дистальному відділах нефрону. У цілому відносна реабсорбція іонів натрію зменшилася на 30%. Кліренс безнатрієвої води зріс на 24,3%.

Під впливом препарату в 1,3 раза збільшився діурез (табл. 2). Хоча концентрація іонів калію в сечі істотно не змінювалася, однак калійурез збільшувався в 1,6 раза ймовірно за рахунок збільшення виділення сечі. Натрій/калієвий коефіцієнт став у 5,3 раза вищим, ніж у контрольних тварин. Швидкість клубочкової фільтрації зросла в 1,5 раза. Суттєвих змін в екскреції білка не спостерігалось.

Таким чином, одноразове введення препарату Еуфіліну-Н 200 на фоні індукованого діурезу сприяло помірній сечогінній та значній натрійуретичній дії без помітних змін екскреції іонів калію та білка.

За однакових умов експерименту проведено порівняльне дослідження впливу на екскреторну функцію нирок препарату іншого вітчизняного виробника (ЗАТ "ФФ" Дарниця) – Еуфілін 200-Дарниця. Як і попередній препарат, Еуфілін 200-Дарниця викликає натрійуретичний ефект (табл. 3), однак він ще більш виразний – концентрація іонів натрію в сечі перевищувала аналогічний показник у контрольних тварин у 18,5 раза, а екскреція цього катіона – більше, як у 20 разів. За рахунок незначного зростання діурезу в 1,4 раза збільшилася екскреція іонів калію.

Впродовж 7 днів курсове введення препарату Еуфілін 200-Дарниця більшою мірою активізувало екскреторну функцію нирок. Екскреція креатиніну із сечею, як

Таблиця 2

Вплив Еуфіліну-II 200 (20 мг/кг) на екскреторну функцію нирок у щурів за умов модельованої гідратації ($\bar{x} \pm Sx$)

| Показники | Контроль (n=7) | Дослід (n=10) |
|---|----------------|--------------------------|
| Діурез, мл/2год/100 г | 3,08 ± 0,14 | 4,08 ± 0,22 p<0,01 |
| Концентрація K ⁺ в сечі, ммоль/л | 10,64 ± 2,28 | 12,57 ± 1,28 |
| Екскреція K ⁺ з сечею, мкмоль/2 год/100 г | 32,60 ± 6,88 | 51,67 ± 6,51 p<0,05 |
| Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л | 1,08 ± 0,10 | 1,09 ± 0,08 |
| Екскреція креатиніну з сечею, мкмоль/2 год | 3,25 ± 0,17 | 4,47 ± 0,44 p<0,05 |
| Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л | 64,00 ± 1,38 | 59,43 ± 0,75 p<0,01 |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г | 423,76 ± 22,29 | 628,06 ± 62,93 p<0,01 |
| Відносна реабсорбція води, % | 93,76 ± 0,57 | 94,40 ± 0,39 |
| Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од. | 16,89 ± 1,61 | 18,44 ± 1,37 |
| Коефіцієнт співвідношення Na ⁺ /K ⁺ , од. | 0,14 ± 0,03 | 0,74 ± 0,14 p<0,001 |
| Концентрація білка в сечі, мг/л | 0,009 ± 0,0016 | 0,009 ± 0,005 |
| Екскреція білка з сечею, мг/2 год/100 г | 0,028 ± 0,005 | 0,031 ± 0,014 |
| Екскреція білка з сечею, мг/100 мкл KF | 0,007 ± 0,0015 | 0,006 ± 0,0027 |

Таблиця 3

Вплив Еуфіліну 200-Дарниця (20 мг/кг) на функціональний стан нирок у щурів при одноразовому та курсовому (7 днів) застосуванні за умов гідратації організму ($\bar{x} \pm Sx$)

| Показники | Контроль (n=10) | Еуфілін 200-Дарниця | |
|---|-----------------|----------------------------|---|
| | | Одноразове введення (n=10) | Тривале введення (n=10) |
| Діурез, мл/2год/100 г | 2,71 ± 0,11 | 3,39 ± 0,18 p<0,01 | 4,07 ± 0,19 p<0,001 |
| Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л | 0,56 ± 0,02 | 10,35 ± 0,62 p<0,001 | 10,35 ± 0,43 p<0,001 |
| Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/2 год/100 г | 1,50 ± 0,08 | 35,01 ± 2,68 p<0,001 | 41,89 ± 2,45 p<0,001 |
| Концентрація K ⁺ в сечі, ммоль/л | 5,80 ± 0,27 | 6,30 ± 0,38 | 13,00 ± 1,38 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Екскреція K ⁺ з сечею, мкмоль/2 год/100 г | 15,62 ± 0,83 | 21,56 ± 1,95 p<0,01 | 52,04 ± 5,60 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л | 1,35 ± 0,09 | 1,18 ± 0,05 | 1,26 ± 0,06 |
| Екскреція креатиніну з сечею, мкмоль/2 год/100 г | 3,57 ± 0,15 | 3,96 ± 0,17 | 5,03 ± 0,15 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Коефіцієнт співвідношення Na ⁺ /K ⁺ , од. | 0,098 ± 0,0065 | 1,66 ± 0,081 p<0,001 | 0,89 ± 0,11 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Концентрація білка в сечі, мг/л | 0,049 ± 0,005 | 0,048 ± 0,004 | 0,019 ± 0,002 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Екскреція білка з сечею, мг/2 год/100 г | 0,13 ± 0,01 | 0,16 ± 0,008 | 0,08 ± 0,009 p<0,001 p ₁ <0,001 |

Примітка. p₁ – ступінь вірогідності різниць показників порівняно з одноразовим введенням.

маркера швидкості клубочкової фільтрації, збільшилася в 1,4 раза порівняно з контрольними тваринами, що на 27% більше, ніж після одноразового введення. Вдвічі, порівняно з одноразовим введенням, зріс калійурез. При цьому натрій/калієвий коефіцієнт знизився в 1,9 раза, однак він у 9 разів перевищував контрольний показник. Якщо одноразове введення препарату не впливало на екскрецію білка нирками, то за умов курсового застосування екскреція білка із сечею зменшилася в 2 рази.

На підставі аналізу показників функціональної діяльності нирок слід зазначити, що суттєвих відмінностей в дії на функцію нирок двох досліджуваних препаратів еуфіліну, виготовлених на вітчизняних фармацевтичних підприємствах за новою технологією, нами не виявлено. Обидва препарати еуфіліну стимулюють екскреторну функцію нирок завдяки збільшенню швидкості клубочкової фільтрації, гальмуванню процесів реабсорбції у канальцях нирок.

Висновок. Препарати еуфіліну, виготовлені за новою технологією (Еуфілін-Н 200, Еуфілін 200-Дарниця) за умов гідратації організму суттєво збільшують натрійурез, проявляють помірну сечогінну та незначну калійуретичну дію.

Доведена менш виразна калійуретична дія нового еуфіліну може бути експериментальним обґрунтуванням його безпечності при клінічному використанні як за умов монотерапії, так і сумісного застосування з іншими лікарськими засобами, що потребує подальших наукових досліджень.

Література. 1. *Інформаційні повідомлення* відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України // *Вісн. фармакол. та фармацевт.* – 2002. – №5–6. – С.67–71. 2. *Кузьменко І.В., Стамова Н.Г.* Досвід застосування еуфіліну при бронхообструктивному синдромі у дітей раннього віку // *Педіатрія, акушерство та гінекол.* – 1998. – №1. – С.57–59. 3. *Лукьяничук В.Д., Белоусова И.И.* Ксантини: фармакологія і фармакотерапія / *Метод. рекомендації.* – Луганск, 1999. – 27 с. 4. *Магалак В.М., Міхесв А.О., Роговий Ю.С. та ін.* Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. – Навчально-методичний посібник. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с. 5. *Мерзон А.К., Титаренко И.Т., Андреева Е.К.* Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина // *Лаб. дело.* – 1970. – №7. – С.416–418. 6. *Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента.* – Киев, 1986. – 12 с. 7. *Михеева А.И., Богодарова И.А.* К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // *Лаб. дело.* – 1969. – №7. – С.411–412. 8. *Підозрювані побічні ефекти лікарських засобів* // *Лікування та діагност.* – 2002. – №3. – С.89–92. 9. *Рябов С.М., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с. 10. *Стефанов О.В., Викторов О.П., Мальцев В.И.* Побічні дії лікарських засобів і система фармакологічного нагляду // *Лікування та діагност.* – 2002. – №3. – С.53–60. 11. *Фещенко Ю., Смирнов В., Викторов О., Громов Л.* Еуфілін: нові технології – більша безпечність // *Вісн. фармакол. та фармацевт.* – 2002. – №3. – С.9–12. 12. *Цой А.Н., Богоскый Б.П., Сапрыгина Г.В. и др.* Фармакодинамика теофиллина (еуфиллина) // *Терапевт. арх.* – 1993. – Т.65, №8. – С.36–40.

THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF NEW EUPHYLLIN (EUPHYLLINUM-N 200)

R.B. Kosuba, I.G. Kishkan, A.V. Shcherbinina

Abstract. The effect of the Euphyllinum-N 200 and Euphyllinum 200-Darnitsa medications produced according to a new technology (without ethylene-diamine) has been investigated in experiments on sexually mature male rats under conditions of simulated hydration and low-sodium diet on the excretory function of the kidneys. A moderate diuretic, moderate marked saluretic effect increasing after a repeated (7 days) administration of the preparation has been detected.

Key words: euphyllin, renal excretory function, rats.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol.7, №2. – P.150–153.

Надійшла до редакції 16.01.2003 року