

ВПЛИВ ПРОСУЛЬФАБЕНУ НА СПОНТАННИЙ ДІУРЕЗ У ЩУРІВ

Ю.Б.Ханжина, Л.В.Деримедвідь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: діуретики; похідні дикарбонових кислот; спонтанний діурез

Дослідження впливу просульфабену на функцію нирок показало, що препарат у дозах 10, 15, 20, 25, 30 і 35 мг/кг збільшував сечовиділення за 2 години на 26,1-132,8%, а за 4 години — на 52,0-213,1%. На підставі цих досліджень обчислено ЕД₅₀ просульфабену, що склало 21,5 мг/кг. Просульфабен у 2,54 рази за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид і може бути співставлений із відповідною дією фуросеміду. Дослідження впливу просульфабену на спонтанний діурез показало, що він при однократному введенні недостовірно підвищує кількість добового вживання води, калію — на 5,2% ($p > 0,05$), підсилює клубочкову фільтрацію на 17,2% ($p < 0,05$), а у дослідях зі спонтанним діурезом перевищує дію гіпотіазиду в 1,73 рази і може бути співставлений з активністю фуросеміду. Проте просульфабен виводить меншу кількість іонів калію: у порівнянні з гіпотіазидом на 13%, а з фуросемідом — на 32,7%. Таким чином, просульфабен у дослідях з діурезом показав виражений діуретичний ефект, який перевищує відповідну дію гіпотіазиду і може бути співставлений з ефектом гіпотіазиду, проте у порівнянні з цими препаратами менш інтенсивно виводить іони калію з організму.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі значну кількість діуретичних засобів, серед яких найактивнішими є фуросемід, етакринова кислота, клопамід, гіпотіазид, амілорид, спіронолактон та ін. [3, 4]. Проте їх застосування нерідко супроводжується проявом побічних ефектів (метаболічним алкалозом, гіпокаліємією, гіперліпідемією та ін.). Тому важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних та менш токсичних лікарських препаратів, що мають діуретичну дію [1, 3, 4, 10].

Похідні дикарбонових кислот є природними метаболітами. Вони беруть участь у найважливіших біохімічних реакціях живого організму. Мала токсичність, здатність нормалізувати видільну функцію нирок у похідних пропіонової кислоти, на наш погляд, може бути використана з метою створення на їх основі високоефективних діуретичних засобів [9, 10].

Проведений нами фармакологічний скринінг похідних β -(2-бензіміназоліл)-пропіонової кислоти виявив найбільш активну речовину з діуретичною дією, яка отримала умовну назву "Просульфабен".

Метою цього дослідження було вивчення впливу різних доз просульфабену на спонтанний діурез в умовах лабораторного експерименту.

Матеріали та методи

Просульфабен (4-сульфамоїл-N-бензамід β -(2-бензоксазоліл)-пропіонової кислоти) — це білий порошок без запаху важко розчинний у воді, розчинний у диметилформаміді, крижаній оцтовій кислоті, не розчинний в ефірі та ацетоні. Температура плавлення складає 128-131°C.

Субстанція просульфабену була напрацьована в умовах лабораторного напівукрупненого синтезу на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора В.П.Черних.

Дослідження впливу просульфабену на функцію нирок вивчали у дослідях на нелінійних білих щурах-самцях масою 150-175 г за методом Є.Б.Берхіна [2]. Просульфабен і препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонда. Через 30 хв щурам внутрішньошлунково вводили відстояну протягом 24 год водопровідну воду із розрахунку 3 мл на 100 г маси тіла. Кількість сечі визначали через кожну годину впродовж 4 год.

Дослідження впливу одноразового введення просульфабену на добове споживання води, діурез, екскрецію електrolітів вивчали на нелінійних білих щурах-самцях масою 120-165 г. Тварини знаходилися в індивідуальних обмінних клітках, пристосованих до вимірювання кількості випитої води і виділеної сечі. Кількість електrolітів у сечі визначали за методом полум'яної фотометрії [6].

Результати та їх обговорення

Дані, отримані у результаті експерименту, наведені у табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Вплив просульфабену, гіпотіазиду і фуросеміду на водний діурез у щурів, (M±m)

Препарати	Доза, мг/кг	Діурез через			
		2 год		4 год	
		мл	у % до контролю	мл	у % до контролю
Контроль	—	1,34±0,09	100	2,52±0,18	100
Просульфабен	10,0	1,69±0,11	126,1	3,84±0,13	152,4
	15,0	2,38±0,19*	177,6	6,24±0,26***	247,6
	20,0	3,12±0,22**	232,8	7,89±0,26***	313,1
	25,0	2,94±0,17*	219,4	7,26±0,31***	288,1
	30,0	2,78±0,21*	207,5	7,12±0,16**	282,5
	35,0	2,52±0,17*	188,1	6,48±0,27**	257,1
Гіпотіазид	25,0	2,28±0,19*	170,1	4,63±0,22**	183,7
Фуросемід	20,0	3,58±0,33**	267,2	8,15±0,37***	323,4

Примітки:

- 1) *, ** і *** — достовірність результатів при $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$, відповідно, у порівнянні з контрольною групою;
2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

Аналіз експериментальних даних показує, що просульфабен у дозах 10, 15, 20, 25, 30 і 35 мг/кг збільшує сечовиділення за 2 год на 26,1-132,8%, а за 4 год — на 52,0-213,1%. На підставі цих досліджень було обчислено ЕД₅₀ просульфабену, що склало 21,5 мг/кг.

Препарати порівняння гіпотіазид і фуросемід в експерименті збільшували діурез на 70,1% і 167,2% за 2 год і на 83,7% і 223,4% за 4 год, відповідно (табл. 1).

Аналіз результатів дослідження показав, що у даному експерименті просульфабен у 2,54 рази за діуретичним ефектом переви-

щує гіпотіазид і може бути співставлений із відповідною дією фуросеміду.

Дослідження впливу просульфабену на спонтанний діурез (табл. 2) показало, що він при однократному введенні недостовірно підвищує кількість добового вживання води, калію — на 5,2% ($p > 0,05$), підсилює клубочкову фільтрацію на 17,2% ($p < 0,05$). Гіпотіазид (табл. 2) збільшував клубочкову фільтрацію на 5,9% ($p > 0,05$), а фуросемід — на 22% ($p < 0,05$). Під дією гіпотіазиду збільшилася екскреція іонів натрію на 25,9% ($p < 0,05$), а іонів калію —

на 18,2% ($p < 0,05$). Під дією фуросеміду екскреція іонів натрію зросла на 50,3% ($p < 0,05$), а калію — на 37,9% ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів показує, що просульфабен у дослідях зі спонтанним діурезом перевищує дію гіпотіазиду в 1,73 рази і може бути співставлений з активністю фуросеміду. Проте просульфабен виводить меншу кількість іонів калію: у порівнянні з гіпотіазидом на 13%, а з фуросемідом — на 32,7%.

ВИСНОВКИ

1. Просульфабен у дослідях з діурезом показав виражений діу-

Таблиця 2

Вплив просульфабену, гіпотіазиду і фуросеміду на споживання води, спонтанний діурез, екскрецію креатиніну та електролітів у щурів, (M±m)

Показники	Контроль	Просульфабен	Гіпотіазид	Фуросемід
Випито води, мл у % до контролю	18,9±1,18 100	21,8±1,12 115,3	20,6±0,96 108,9	23,7±1,36 125,4
Виділено сечі, мл у % до контролю	3,94±0,27 100	12,9±1,12*** 327,4	7,44±0,94* 188,8	13,2±1,4*** 335,0
Екскреція креатиніну, мг у % до контролю	2,68±0,21 100	3,14±0,19* 117,2	2,84±0,28 105,9	3,27±0,34* 122,0
Екскреція натрію, мкмоль/л у % до контролю	96,4±1,2 100	138,6±0,84* 143,8	121,4±0,7* 125,9	144,9±1,1* 150,3
Екскреція калію, мкмоль/л у % до контролю	27,8±0,2 100	28,3±0,41 105,2	35,9±0,87* 118,2	38,4±1,2* 137,9

Примітки:

- 1) *, ** і *** — достовірність результатів при $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$, відповідно, у порівнянні з контрольною групою;
2) $n=7$ — кількість тварин у кожній групі.

ретичний ефект, що перевищує відповідну дію гіпотіазиду і може бути співставлений з ефектом фуросеміду.

2. Просульфабен у порівнянні з гіпотіазидом і фуросемідом менше виводить іони калію з організму.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальших фармакологічних досліджень просульфабену як перспективного діуретика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — С. 280-283.
2. Берхин Е.Б. //Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. — Т. 2 / Пер. с англ. — М., С.Пб.: Бином — Невский Диалект, 1998. — 670 с.
4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. — Т. 1. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Новая волна", 2000. — 540 с.
5. Первичная оценка диуретической активности производных амидов хинолинтрикарбоновых кислот / О.И.Набока, И.В.Сенюк, В.В.Зленко и др. //Лекарства — человеку. Междунар. сб. науч. тр. VI науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств. 13-14 янв. 1999 г. — Мн, 1999. — С. 159-160.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 352 с.
7. Синтез і біологічна активність похідних 4-(1,5-дифенілпіразолініл-3)-оксанілової кислоти / В.П.Черних, З.І.Коваленко, А.Є.Шевченко, Л.І.Буряк //Матер. V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 450-451.
8. Черних В.П., Шевчук Л.А., Пархоменко О.А. Синтез похідних хіналону-4 на основі похідних антранілової та дикарбонової кислот //Матер. V Нац. з'їзду фармацевтів України. — Х., 1999. — С. 466.
9. Abdallah J.G., Schrier R.W., Edelstein C. //J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — №7. — P. 1335-1341.
10. Costa M.A., Marchetti M., Balaszczuk A.M. //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2001. — №7. — P. 528-532.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 700-36-34.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.11.2006 р.