

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ
ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТ
ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СРЕДИ
АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ 7-N-(3-МЕТИЛ-7-
АЦЕТИЛМЕТИЛКСАНТИНИЛ-8-)N'-
β-ГИДРОКСИЭТИЛПИПЕРАЗИНИЯ**

**О.П. Матвийчук, А.В. Таран, Б.А. Самура,
Н.И. Романенко, Т.Н. Рак**

*Национальный фармацевтический университет (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет*

Вступление

Знание закономерностей регуляции баланса натрия и воды в физиологических и патологических состояниях крайне важно для разработки методов рациональной терапии диуретическими препаратами. Регулирующие механизмы деятельности почек постоянно направлены на деятельность клубочков и канальцев нефронов для выравнивания изменений водно-электролитного баланса организма. Баланс состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важнейшую роль в процессах жизнедеятельности организма [4, 9]. Увеличение внеклеточного объема характеризуется наличием избытка жидкости и сопровождается образованием отеков [2].

Влияние диуретических препаратов на состояние общей гемодинамики и водно-электролитного баланса - сложный многокомпонентный процесс, который реализуется на различных уровнях, от молекулярного до организменного и находится под контролем многочисленных регуляторных факторов - нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических и др. [9]. Изменение водно-электролитного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей может стать причиной различных патологических состояний. Нарушение почечной экскреции электролитов играет значительную роль в развитии гипертензивных состояний [2].

При тяжелой патологии у пожилых людей с наличием тяжелых и хронических заболеваний, с нарушенным метаболизмом и сниженной функцией ряда органов и систем применяют диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, буфенокс, клопамид, этакриновая кислота и др. [6, 9]. В настоящее время из группы ксантинов используется аминофиллин (теофиллин в виде растворимой соли с этилендиамином) обладающий вполне отчетливым и весьма кратковременным натрийуретическим и диуретическим эффектами. [19, 20, 21, 22].

Производные ксантина являются перспективным классом органических веществ для создания препаратов с мочегонным действием, тем более, что ксантины используют для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы (дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин и др.) [7, 10, 18]. Для лечения гипертензивных состояний применяют комбинированную фармакотерапию, включающую диуретик гидрохлортиазид и гипотензивный препарат лорсартан, валсартан, ирбесартан, оказывающий влияние на сердечно-сосудистую систему и функцию почек [12-17].

Наряду с выраженным мочегонным действием диуретические препараты могут вызывать целый ряд нежелательных побочных эффектов: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперкальциемию, гиперлипидемию, гипергликемию, азотемию, нарушения белкового обмена и др. которые ограничивают их практическое применение. [11, 18]

В связи с этим важной проблемой современной экспериментальной фармакологии является поиск новых фармакологических веществ, улучшающих деятельность почек. На основании ранее проведенных исследований и результатов компьютерного прогноза нами были отобраны впервые синтезированные производные 3-метилксантина [7].

Связь работы с научными программами, планами, темами: исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0103U000478).

Целью настоящего исследования явилось изучение острой токсичности и диуретической активности аммониевых солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния в опытах на лабораторных животных.

Материалы и методы исследований

Объектом исследования были аммонийные соли 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния (соед. 1-14). Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Исследование диуретической активности синтезированных веществ проведено на белых крысах-самцах массой 160-195 г по методу Е.Б. Берхина [1]. При изучении водного диуреза крысы содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Затем крысам вводили внутривенно, с помощью специального металлического зонда, исследуемые вещества в дозе 0,01-0,02 ЛД₅₀ в виде 3-5%-ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, одновременно с водной нагрузкой 3% от массы тела. Мочу собирали через каждый час в течение 4 ч. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей [3].

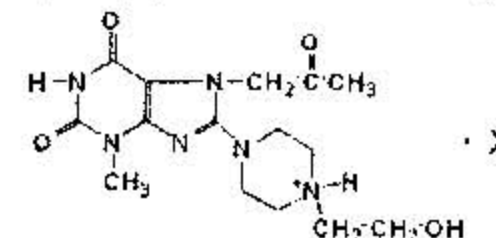
Полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel [5, 8].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов (табл. 1) показывает, что большинство аммонийных солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния стимулируют выделительную функцию почек у крыс увеличивают мочеотделение за 4 часа наблюдения в пределах от 29,4% (p<0,05) до 144,8% (p<0,01).

Таблица 1

Влияние аммонийных солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния на выделительную функцию почек у крыс (n=7)



Соединения №	X	Доза мкг	Диурез через			
			2 часа		4 часа	
			(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мл	% до контролю
1	Оксалат	21,6	0,49±0,07*	35,3	1,13±0,06*	39,5
2	Сукцинат	16,8	3,10±0,16	223,0	4,30±0,13*	150,3
3	Цитрат	24,4	2,05±0,11	147,5	3,80±0,06*	132,9
4	Аминоацетат	32,4	1,80±0,12*	129,5	3,0±0,14	104,9
5	2-аминопропаноат	33,4	1,90±0,14*	136,7	3,70±0,15*	129,4
6	3-аминопропаноат	19,9	2,50±0,13*	179,9	3,20±0,16	111,9
7	4-аминобутаноат	18,7	1,50±0,10	107,9	3,30±0,13	115,4
8	Аспарат	26,2	3,30±0,22*	237,4	4,52±0,17*	158,1
9	Глутамат	27,4	50±0,08*	179,9	4,50±0,27*	157,3
10	Никотинат	12,6	4,80±0,19**	345,3	5,60±0,20*	195,8
11	Оротат	17,4	4,30±0,18**	309,4	7,0±0,15**	244,8
12	Салицилат	31,8	4,50±0,15**	323,7	6,09±0,25*	212,9
13	Бензоат	28,2	1,49±0,13	107,2	4,2±0,21*	146,9
14	2-амино-3-гидрокси-пропаноат	20,8	2,79±0,15**	240,7	6,0±0,22**	209,8
Гипотиазид		25,0	2,86±0,14*	205,8	5,03±0,23*	175,9
Контроль		-	1,39±0,14	100	2,86±0,17	100

Примечание: достоверные отличия: * - p<0,05 и ** - p<0,01 соответственно, в сравнении с контролем.

Среди исследованных соединений наибольшую диуретическую активность проявило соединение № 11 - N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния оротат, которое за 4 часа увеличивало диурез у животных на 144,8% (p<0,01). Замена в молекуле N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиэтилпиперазиния оротатной аммонийной соли (соед. №11) на салицилатную (соед. № 12), 2-амино-3-гидроксипропаноатную (соед. № 14), никотинатную (соед. № 10), аспарат-

ную (соед. № 8), глутаматную (соед. № 9) и бензоатную (соед. № 13), приводило к уменьшению водного диуреза за 4 часа с 144,8% до 46,9% ($p < 0,05$). Среди изученных веществ наименьшую диуретическую активность проявило соединение № 5 - N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)-N'-β-гидроксиэтилпиперазиния 2-аминопропаноат, которое за 4 часа повышало водный диурез на 29,4% ($p < 0,05$). Введение в молекулу 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)-N'-β-гидроксиэтилпиперазиния вместо 2-аминопропаноата (соед. № 5), 3-аминопропаноат (соед. № 6) 4-аминобутаноат (соед. № 7) и аминоксалата (соед. № 8) приводит к снижению и утрате диуретической активности.

Выраженное антидиуретическое действие проявила аммонийная соль 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)-N'-β-гидроксиэтилпиперазиния оксалат (соед. 1), которая за 4 часа наблюдения уменьшала количество выделяемой мочи на 60,5% по сравнению с контролем.

Гипотиазид в дозе 25 мг/кг за 4 часа наблюдения вызывал увеличение водного диуреза на 75,9% по сравнению с контролем. В биофизическом плане диуретическое действие тиазидных диуретиков заключается в угнетении активного транспорта натрия в области базальной мембраны без существенного влияния на проницаемость как индивидуальных клеточных мембран так и межклеточных промежутков [2]. Более выраженный диуретический эффект соединения 11, по сравнению с гипотиазидом, по видимому связан с угнетением активного транспорта натрия в каналах нефрона и увеличением его экскреции с мочей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что соединение №11 проявило диуретическую активность и по данному эффекту превышает действие гипотиазида в 1,9 раза.

Выводы

1. Наибольшую диуретическую активность проявило соединение № 11 -N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)-N'-β-гидроксиэтилпиперазиния оротат, которое за 4 часа увеличивает водный диурез на 144,8% и по диуретическому эффекту превышает гипотиазид на 68,9%.

2. Аммонийные соли 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)-N'-β-гидроксиэтилпиперазиния являются перспектив-

ной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных диуретических препаратов.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б.Берхин // Химико-фармацевтический журнал. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики: руководство для врачей / Г.А. Глезер. - М.: Интер-бук-бизнес, 2003. - 386 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстремального действия диуретиков / Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов. - М. : Медицинская книга; Н.Новгород : НГМА, 2000. - 256 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев : Морион, 2000. - 320 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. / М.Д.Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2008. - 1206 с.
7. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопо-хідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романко, Д.Г.Іванченко, І.Б.Самура [и др.] // Запорозький медичинський журнал. - 2006. - № 3. - С.142-146.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М.: Медицина, 2000. - 352 с.
9. Шейман Д.А.. Патофизиология почки / Д.А. Шейман; пер. с англ. - [2-е изд., испр.]. - М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1999. - 206 с.
10. Chrysant S.G. Aliskiren-hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension / S.G.Chrysant // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2008. - Vol. 6, № 3. - P.305-314.

11. Ciacoa C.P. Diuretics, hypochloremia, and outcome in bronchopulmonary dysplasia patients / C.P. Ciacoa // *Dev. Pharmacol. Ther.* - 2005. - № 4. - P.212-220.

12. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension / Manning G., Joy A., Mathias C.J. [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* - 2006. - № 7. - P. 443-448.

13. Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome / E. Malacco, S.Omboni // *Adv. Ther.* - 2007. - Vol.24, № 5. - P.1006-1015.

14. Neldam S. Results of increasing doses of hydrochlorothiazide in combination with an Angiotensin receptor blocker in patients with uncontrolled hypertension / S.Neldam, C.Edwards // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. - 2008. - Vol.10, № 8. - P.612-618.

15. Ofili E.O. Efficacy and safety of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive women: the inclusive trial / E.O. Ofili, G.Cable, JM.Neutel // *J. Womens Health*. - 2008. - Vol.17, № 6. - P.931-938.

16. Reversible binding of ethacrynic acid to human serum albumin: difference circular dichroism study / C.Bertucci, B.Nanni, P.Salvadori, C.Broun // *Drug Dev.Ind.Pharm.* - 2002. - P. 33-38.

17. Shimosawa T. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine / T. Shimosawa, K.Gohchi, Y.Yatomi // *J. Hypertens Res.* - 2007. - Vol.30, № 9. - P.831-837.

18. Synergistic effect of theophylline and procaterol on interleukin-5-induced degranulation from human eosinophils / Fujisava Takao, Kato Yoshiko, Terada Akihiko [et al.] // *J.Asthma.* - 2002. - Vol.39. - № 1. - P.21-27.

19. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / H. Djaladat, P. Tajik, S.A.

Fard, S. Alehashemi // *South. Med. J.* - 2007. - Vol.100, № 11. - P. 1081-1084.

20. Intravenous aminophylline provides no additional renal protection in patient with severe atherosclerotic renal artery stenosis treated by delicate percutaneous renal intervention / C.R. Tsao, T.J. Liu, F.C. Chen [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2006. - Vol.110, № 1. - P. 122-124.

21. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3-methylxanthine and enprofylline / M.Nadai, M.Kato, H.Yoshizumi [et al.] // *Life Sci.* - 2007. - Vol.81, № 15. - P. 1175-1182.

22. Reduction in non-glomerular renal clearance of the caffeine metabolite 1-methylxanthine by probenecid / J. Rengelshausen, C. Guggelmann, J. Burhenne [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* - 2007. - Vol.45, № 8. - P.431-437.

Резюме

Матвійчук Е.П., Таран А.В., Самура Б.А., Романенко Н.И., Рак Т.М. Исследование зависимости диуретической активности от химической структуры среди аммонийных солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидрокси-этилпиперазиния.

Проведено експериментальне дослідження залежності диуретическої активності аммонійних солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиетилпиперазиния. Найбільшу діуретическу активність проявило сполучення №11 - N-(3-метил-7-ацетил-метилксантинил-8-)N'-β-гидроксиетилпиперазиния оротат, которое за 4 часа увеличивает водный диурез на 144,8% и по диуретическому эффекту превышает гипотиазид на 68,9%. Аммонийные соли 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидрокси-этилпиперазиния является перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных диуретических препаратов.

Ключевые слова: аммонийные соли 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантинил-8-)N'-β-гидроксиетилпиперазиния, диуретическая активность

Резюме

Матвійчук О.П., Таран А.В., Самура Б.А., Романенко М.І., Рак Т.М. Дослідження залежності діуретичної активності від хімічної

структури серед амонійних солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-) N'-β-гідроксietилпіперазину.

Проведено експериментальне дослідження залежності діуретичної активності від хімічної структури серед амонійних солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметил-ксантиніл-8-)N'-β-гідроксietилпіперазину. Найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 11 - N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксietил-піперазину оротат, яка за 4 години збільшує водний діурез на 144,8% і за діуретичним ефектом перевищує гипотіазид на 68,9%. Амонійні солі 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксietил-піперазину є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.

Ключові слова: амонійні солі 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксietилпіперазину, діуретична активність

Summary

Matviychuk O.P., Taran A.V., Samura B.A., Romanenko N.I., Rak T.N. Investigation of the diuretic activity dependence by the chemical structure of ammonium salts among the 7-N-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8-) N'-β-hydroxyethylpiperaziniya.

Experimental investigation of the diuretic activity dependence of ammonia salts 7-n-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8)N'-β-hydroxyethylpiperaziniy has been conducted. The most diuretic action was manifested by compound №11 - N-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8) N'-β-hydroxyethylpiperaziniy orotat, which increases of diuresis for 4 hours by 144.8% and by the diuretic effect excelled reference hypothiazide by 68, 9%. Ammonia salts 7-N-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8)N'-β-hydroxyethylpiperaziniy are the perspective group of organic substances for further realization of synthesis and pharmacological screening for based effective diuretic drugs building.

Key words: ammonia salts 7-N-(3-methyl-7-acetylmethylxantynyl-8) N'-β-hydroxyethylpiperaziniy, diuretic activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК 616.248-036.11

ПРОСПЕКТИВНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ПУЛЬМІКОРТА ПРИ ЗАГОСТРЕННЯХ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

І.А.Сигаєва

ДНУ "НПЦ профілактичної та клінічної медицини" ДУС

Вступ

Традиційна програма невідкладної допомоги при БА передбачає призначення високих доз бронхолітиків, системних глюкокортикостероїдів та кисневу терапію. Призначення системних ГКС характеризується повільним лікувальним ефектом та може супроводжуватися розвитком небажаних симптомів, особливо при проведенні повторних курсів лікування при загостренні процесу. Проте по теперішній час ефективність такого підходу не визначена. Важкість стану хворого не дозволяє використовувати в якості базисної терапії інгаляційні КС, оскільки виражена бронхіальна обструкція та дихальна недостатність приводить до того, що хворий неспроможний створити інспіраторний потік, достатній для правильного використання інгаляторів і не дозволяє забезпечити доставку таких медикаментозних препаратів у глибокі відділи бронхіального дерева [1]. Ефективним рішенням проблеми доставки ІГКС у респіраторний тракт при загостренні БА явилось створення лікарських форм препаратів у вигляді суспензій для інгаляцій через небулайзер. В Україні для небулізації доступний лише один ІГКС - будесонід (суспензія пульмікорт). Інгаляція пульмікорта через небулайзер забезпечує більш глибоку його доставку в умовах тяжкої бронхообструкції, а фармакологічні властивості препарату визначають швидкий наступальний протизапальний ефект, причому вже після першої інгаляції [3].

В остання роки в небулазерній терапії суспензія пульмікорта знайшла широке використання у лікарській практиці, що пов'язано з високою ступеню безпеки препарату тоді, коли призначаються високі дози [4, 6]. Показано, що ця терапія може бути альтернативою призначення ГКС та володіє рядом позитивних якостей: