

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСАМОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДА

А.В. Матвийчук

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

Вступление

Фармакотерапия инсулиннезависимого сахарного диабета является сложной клинической задачей, при решении которой необходимо учитывать особенности развития патологического процесса, своеобразие клинического течения, формирование осложнений. Методом целенаправленного синтеза получен ряд препаратов, оказывающих сахароснижающее действие [3, 9]. По химической структуре пероральные сахароснижающие препараты делят на производные сульфонилмочевины (глибенкламид, глицидид и др.) и бигуаниды (метформин) [10,11,12].

Действие производных сульфонилмочевины связано главным образом со стимуляцией ими β -клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Важной предпосылкой для эффективности этих препаратов является наличие в поджелудочной железе функционально способных β -клеток. Бигуаниды не повышают секрецию инсулина β -клетками, а их действие определяется угнетением глюконеогенеза в печени и повышением периферической утилизации глюкозы [6].

Несмотря на клиническую эффективность, производные сульфонилмочевины могут вызывать побочное действие: головную боль, диспептические явления, аллергические реакции, лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, нарушение функции печени и др. [5, 13, 14]. В связи с этим поиск новых пероральных гипогликемических средств является актуальным и нуждается в дальнейшем решении.

С помощью комплекса программ "ОРАКУЛ" осуществлен компьютерный прогноз возможных видов фармакологической активности синтезированных оксамоильных производных сульфаниламида. Анализ результатов показал, что среди синтезированных оксамоильных производных сульфаниламида имеются вещества, обладающие гипогликемической активностью [4, 8].

Связь работы с научными программами, планами, темами: работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национального фармацевтического университета и является фрагментом НИР "Создание новых лекарственных препаратов" (№ государственной регистрации 0108U007008).

Целью данной работы было исследование влияния оксамоильных производных сульфаниламида на углеводный обмен у лабораторных животных.

Материалы и методы исследований

Содержание глюкозы в крови определяли в опытах на нормогликемических кроликах-самцах породы шиншилла массой 1,9-3,1 кг. Рацион животных состоял из сена, овса и воды. Исследуемые соединения вводились внутривентрикулярно в дозе 0,02 ЛД₅₀. Контролем служили аналогичные кролики, не получавшие изучаемых веществ. Кровь для анализа брали из ушной вены кроликов через 2, 4, 8 и 24 часа после однократного введения исследуемых соединений. Содержание сахара в крови у интактных животных определяли через те же промежутки времени, что и у экспериментальных кроликов.

Для сравнения гипогликемической активности исследовали аналогичное действие бутамида и букарбона как ближайших структурных аналогов производного сульфонилмочевины. Каждое соединение изучали на 5 животных. Уровень глюкозы в крови определяли с помощью прибора "Эксан Г" и ортотолуидиновым методом. Оценка гипогликемической активности проводилась в сравнении с содержанием глюкозы в крови животных до введения исследуемых ве-

ществ, которые принимались за 100% [1,7].

Результаты обработаны методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad-5.0 [2].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ экспериментальных данных (табл. 1) показывает, что замещенные амиды аренсульфонилоксиаминовых кислот (соед. 2.12-2.39) и 4-(R-бензоамидо)-бензолсульфонилоксиамиды оказывают умеренную сахароснижающую активность. Данные вещества вызывали уменьшение содержания сахара в плазме крови в среднем на 2,85-5,82%.

Бутиламиды 4-(аренсульфамидо)-бензолсульфонилоксиаминовых кислот (соед. 2.58-2.60) снижают уровень сахара в крови в среднем на 2,50-3,74%.

Более выраженный гипогликемический эффект проявляют метиловые эфиры 4-N-R-сульфамидооксиаминовых кислот (соед. 2. 63-2.67) и амиды 4-(метоксалиламино)-бензолсульфонилоксиаминовой кислоты, которые в изучаемых дозах снижают содержание сахара в крови на 3,85-6,14%.

Умеренную гипогликемическую активность оказывают также 4-(N-R-оксамидосульфонилокси)оксанилаты 1-адамантиламмония (соед. 3.17-3.22) которые снижают уровень глюкозы у кроликов в среднем на 2-26,7%.

Наименьший сахароснижающий эффект проявляют большинство N-R-амидов 4-(N-R-оксамидосульфонилокси)оксиаминовой кислоты, которые в исследуемых дозах уменьшают количество глюкозы в плазме крови на 4,8-37,4%. Наибольший гипогликемический эффект оказывает соед 3.31, которое уменьшает количество глюкозы в крови на 20,5-37,4%.

Сопоставление гипогликемического эффекта с эталонными препаратами букарбаном и бутамидом показало, что соед. 3.31 превышает действие букарбана на 12,1% и бутамида на 11%.

Таким образом, из синтезированных веществ наибольший гипогликемический эффект оказывает соединение 3.31 и превосходит действие букарбана и бутамида.

Таблица 1

Гипогликемическая активность оксамоильных производных сульфаниламида

Соединение №№	Доза, мг/кг	Содержание сахара в крови через								
		исходный уровень	2 часа	% снижения	4 часа	% снижения	8 часов	% снижения	24 часа	% снижения
2.12	20,3	5,3	4,96	6,5	4,76	10,2	4,61	13,1	5,07	4,2
2.13	19,7	6,0	5,51	8,2	5,25	12,5	5,08	15,3	5,82	3,0
2.14	19,5	5,6	4,96	11,4	4,76	15,3	5,10	8,9	5,31	5,1
2.15	17,6	4,9	4,31	12,0	4,01	18,1	4,38	10,6	4,55	7,2
2.16	17,5	4,7	4,26	9,3	4,15	11,8	4,31	8,3	4,42	6,0
2.17	15,8	5,8	5,56	4,2	5,48	5,6	5,27	9,2	5,66	2,5
2.18	15,3	4,4	3,76	14,5	3,69	16,1	3,64	17,3	4,11	6,7
2.19	14,2	4,1	3,65	10,9	3,60	12,3	3,62	11,8	3,92	4,3
2.20	13,7	5,5	5,10	7,3	4,98	9,5	4,90	10,9	5,14	6,5
2.21	105,3	3,8	3,63	4,5	3,57	6,1	3,50	7,8	3,70	2,7
2.22	105,0	4,2	3,96	5,8	3,89	7,3	3,86	8,1	4,08	2,9
2.23	75,8	4,7	4,09	12,9	3,92	16,7	3,71	21,0	4,26	9,4
2.24	75,5	4,5	3,90	13,3	3,68	18,2	3,44	23,5	4,13	8,2
2.28	43,5	4,9	4,20	14,5	3,96	19,1	4,06	17,2	4,45	9,1
2.31	44,8	5,1	4,62	9,5	4,57	10,4	4,50	11,8	4,83	5,3
2.32	44,3	5,1	4,78	8,1	4,70	9,7	4,87	6,4	4,93	5,1
2.33	10,7	6,1	5,32	12,8	5,31	13,0	5,09	16,5	5,75	5,8
2.34	10,2	6,2	5,56	10,3	5,30	14,5	5,10	17,8	6,01	3,1
2.37	8,5	3,6	3,16	12,1	2,86	20,5	2,62	27,3	3,26	9,4
2.38	8,0	3,7	3,20	13,4	2,85	22,9	2,53	31,5	3,28	11,2
2.39	24,2	3,8	3,22	15,3	3,04	20,1	2,79	26,5	3,48	8,3
2.40	86,2	4,2	3,47	17,4	3,05	27,3	2,96	29,5	3,75	10,6
2.41	74,7	4,8	3,88	19,2	3,12	35,0	2,82	41,2	3,37	29,8
2.42	69,2	4,7	4,35	7,5	4,26	9,4	4,15	11,7	4,49	4,4
2.43	77,0	4,5	4,10	9,0	3,98	11,5	3,92	13,0	4,27	5,2
2.44	80,6	5,1	4,28	16,0	3,67	28,0	3,19	37,5	3,77	26,0
2.45	78,4	5,4	4,72	12,6	4,68	13,4	4,53	16,1	5,15	4,7
2.46	43,9	6,0	4,96	17,4	4,21	29,8	3,77	37,1	5,03	16,2
2.47	45,8	4,3	3,42	20,4	3,18	26,1	2,63	38,8	3,37	21,5
2.48	56,0	5,4	4,40	18,6	3,34	38,1	2,78	48,5	3,47	35,7
2.49	44,7	3,8	3,43	9,7	3,35	11,8	3,34	12,2	3,58	5,9
2.50	45,5	4,4	4,21	4,3	4,15	5,7	4,11	6,5	4,30	2,2
2.51	46,0	4,6	4,35	5,4	4,30	6,5	4,21	8,4	4,46	3,1
2.52	37,3	5,0	4,62	7,7	4,60	8,1	4,52	9,7	4,86	2,8
2.53	35,8	5,7	5,06	11,3	4,74	16,8	5,10	10,5	5,49	3,7
2.54	37,3	5,9	5,37	8,9	5,28	10,5	5,11	13,4	5,62	4,7
2.55	36,5	4,7	4,32	8,0	4,19	10,8	3,77	19,7	4,21	10,3
2.58	29,8	4,2	3,30	21,4	3,03	27,8	2,53	39,8	2,83	32,6

Продолжение табл.1

Соединение №№	Доза, мг/кг	Содержание сахара в крови через								
		исходный уровень	2 часа	% снижения	4 часа	% снижения	8 часов	% снижения	24 часа	% снижения
2.59	25,0	4,5	3,48	22,7	2,71	39,8	2,50	44,5	2,94	34,6
2.60	43,7	4,6	3,74	18,6	3,29	28,4	2,70	41,4	3,29	28,5
2.63	21,7	5,1	4,52	11,4	4,04	20,8	3,85	24,5	4,60	9,7
2.64	20,6	5,4	4,94	8,6	4,70	12,9	4,56	15,6	5,01	7,2
2.65	19,3	6,3	5,96	5,4	5,87	6,9	5,79	8,1	6,14	2,5
2.66	25,0	6,1	5,47	10,3	5,09	16,5	4,99	18,1	5,54	9,1
2.67	27,0	6,4	5,65	11,7	5,45	14,8	5,43	15,2	6,06	5,3
3.4	38,6	6,2	4,83	22,1	4,44	28,4	3,81	38,6	4,80	22,6
3.5	42,5	4,6	3,47	24,6	3,33	27,7	2,88	37,4	3,54	23,1
3.6	41,3	4,7	3,69	21,5	3,43	27,0	2,99	36,4	3,69	21,4
3.7	43,9	4,9	3,64	25,8	3,46	29,4	3,04	38,0	3,70	24,4
3.8	47,5	5,1	3,76	26,3	3,64	28,7	3,16	38,1	3,82	25,2
3.9	32,8	5,3	3,99	24,8	3,72	29,8	3,31	37,6	4,04	23,7
3.10	32,3	5,6	4,20	25,0	3,85	31,2	3,38	39,6	4,25	24,1
3.11	25,1	5,1	3,74	26,6	3,47	32,0	3,18	37,6	3,80	25,5
3.12	21,6	4,8	3,70	23,0	3,48	27,6	2,94	38,8	3,62	24,5
3.13	17,8	6,3	4,95	21,4	4,49	28,8	3,88	38,4	4,91	22,0
3.14	16,2	6,2	4,68	24,5	4,22	32,0	3,73	39,8	4,64	25,1
3.15	41,7	5,1	4,52	11,4	4,24	16,8	4,11	19,5	4,76	6,7
3.17	76,7	4,8	4,19	12,7	4,08	15,1	4,02	16,2	4,55	5,1
3.18	75,0	5,3	5,05	4,8	4,97	6,3	4,88	7,9	5,19	2,0
3.19	86,6	5,7	5,38	5,7	5,23	8,3	5,11	10,4	5,50	3,5
3.20	78,2	6,0	5,09	15,2	4,74	21,0	4,56	24,0	5,51	8,1
3.21	76,0	5,0	4,20	16,1	3,83	23,5	3,66	26,7	4,54	9,2
3.22	81,0	5,4	4,96	8,2	4,82	10,7	4,78	11,5	5,16	4,4
3.24	78,6	6,7	6,33	5,5	6,21	7,3	6,09	9,1	6,44	3,8
3.25	238,3	6,3	5,17	18,0	4,95	21,4	4,72	25,1	5,64	10,4
3.26	270,0	4,8	4,38	8,7	4,35	9,4	4,26	11,3	4,57	4,8
3.27	247,3	4,6	4,30	6,5	4,22	8,3	4,13	10,2	4,36	5,1
3.28	227,6	4,9	4,26	13,0	4,02	18,0	3,85	21,5	4,46	9,0
3.29	181,0	5,1	4,25	16,5	4,03	21,0	3,84	24,7	4,67	8,4
3.30	156,0	5,5	4,73	14,0	4,13	25,0	3,90	29,0	4,89	11,0
3.31	86,8	5,8	4,61	20,5	4,24	24,1	4,33	17,4	4,38	14,5
букарбан	50,0	4,9	3,89	20,6	3,66	25,3	3,74	23,6	4,66	4,9
бутаמיד	55,0	5,1	4,55	10,8	3,76	26,4	3,54	30,5	4,39	13,9

Выводы

1. Гипогликемическое действие оказывает соединение соед. 3.31 и превосходит действие букарбана и бутамида.
2. Оксамоильные производные сульфаниламида являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания новых пероральных антидиабетических средств.

Литература

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / под ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - С. 433-443.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2005. - 1200 с.
4. Гипогликемическая активность производных щавелевой кислоты / Б.А.Самура, И.П.Банний, В.Ф.Черных, А.В.Матвейчук, И.В.Прохорчук // Диагностика и лечение психоневрологической и соматической патологии у лиц молодого возраста : науч.-практ. конф., 15-16 сент. 1994 г. : тезисы докл. - Харьков, 1994. - С. 149-150.
5. Моргунова Т.В. Изменение реакции на лекарственные препараты при сахарном диабете / Т.В.Моргунова, Д.Н.Лазарева // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1999. - Т. 62, № 5. - С. 63-66.
6. Особенности патогенеза и возможные пути фармакологической коррекции инсулинзависимого сахарного диабета / Ю.Н.Чернов, А.Н.Пашков, М.В.Васин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1999. - Т. 62, № 3. - С. 60-66.
7. Сернов Л.Н. Нестероидные противовоспалительные средства / Л.Н.Сернов, В.В. Гацура // Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000. - С. 132-133.

8. Черных В.П. Гипогликемическая активность производных сукцинаминовых кислот / В.П.Черных, Б.А.Самура, В.Ф.Черных // Человек и лекарство : VIII Российский национальный конгресс, 2-6 апр. 2001 г. : тезисы докл. - М., 2001. - С. 636.

9. Basic and Clinical Pharmacology / ed. by Katzung B.G. - [9-e ed.] - San-Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2004. - 1227 p.

10. Fatal toxic intrahepatic cholestasis secondary to glibenclamide / N.Krivoy, A.Zaher, B.Yaacov, G.Alroy // Diabetes Care. - 1996. - Vol. 19, № 4. - P. 385-386.

11. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review / J.Mukai, H.Tada, Y.Watanabe [e.a.] // Yakugaku Zasshi. - 2007. - Vol. 127, № 10. - P. 1747-1756.

12. Negroni J.A. Glibenclamide action on myocardial function and arrhythmia incidence in the healthy and diabetic heart / J.A.Negroni, E.C.Lascano, H.F. del Valle // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. - 2007. - Vol. 5, № 1. - P. 43-53.

13. Rowden A.K. Emergency management of oral hypoglycemic drug toxicity / A.K.Rowden, C.J.Fasano // Emerg Med Clin North Am. - 2007. - Vol. 25, № 2. - P. 347-356.

14. Uwaijo G.I. Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk / G.I.Uwaijo, R.E. Ratner // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99, № 19. - P. 51B-67B.

Резюме

Матвійчук А.В. Гипогликемическая активность оксамоильных производных сульфаниламида.

Проведено исследование влияния оксамоильных производных сульфаниламида на углеводный обмен кроликов породы шиншилла. В результате экспериментального исследования гипогликемической активности выявлено соединение 3.31, которое достоверно уменьшает количество глюкозы в крови на 20,5-37,4% и превосходит действие букарбана и бутамида. Замещенные 4-(R-бензамидо)бензолсульфониллоксамидов являются перспективной группой для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их ос-

нове пероральных гипогликемических средств.

Ключевые слова: оксамоильные производные сульфаниламида, гипогликемическая активность.

Резюме

Матвійчук А.В. Гипоглікемічна активність оксамоїльних похідних сульфаніламідів.

Проведено дослідження впливу оксамоїльних похідних сульфаніламідів на вуглеводний обмін кроликів породи Шиншилла. У результаті експериментального дослідження гіпоглікемічної активності виявлена сполука 3.31, яка достовірно зменшує кількість глюкози у крові на 20,5-37,4% і перевищує дію букарбану і бутаміду. Заміщені 4-(R-бензамідо)-бензолсульфонілоксамідів є перспективною групою для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі пероральних гіпоглікемічних засобів.

Ключові слова: оксамоїльні похідні сульфаніламідів, гіпоглікемічна активність.

Summary

Matvijchuk A.V. Hypoglycemic activity of amidoxalylic derivatives of sulfanilamidum.

The research of influence amidoxalylic derivatives of sulfanilamidum on carbohydrate metabolism of rabbits of breed Shinshilla was carry out. After experimental research of hypoglycemic activity was display compound 3.31, which for certain decreased quantity of glucose blood by 20,5-37,4% and exceed action of bucarbanum and butamidum. The replaceds of 4-(R-benzamido)-benzolsulfonyloxamides are perspective group for further realization of synthesis and pharmacological screening for building on their basis peroral hypoglycemic drugs.

Key words: amidoxalylic derivatives of sulfanilamidum, hypoglycemic activity.

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