

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАМЕТОКСАМИДА НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

В.Р.Кулиев

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

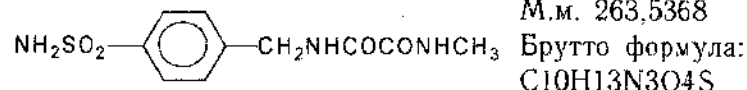
Вступление

Важной проблемой клинической медицины является лечение нарушений водно-электролитного баланса в организме. Повышение уровня натрия в крови и в межклеточном пространстве приводит к повышению осмотического давления, задержке воды в тканях организма и образованию отеков [2]. Отеки наблюдаются при заболеваниях различного генеза: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, задержке жидкости при ожирении, несахарном диабете [6]. При лечении артериальной гипертензии используют комбинированную фармакотерапию: блокаторы ангиотензина II (валсартан, ирбесартан) и тиазидные диуретики (гидрохлортиазид) [7, 8], которые способствуют снижению реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах почек, выведению ионов магния, кальция и мочевой кислоты [10 - 12].

При лечении нарушений водно-электролитного баланса проводится фармакологическая коррекция экскреторной функции почек с помощью диуретических средств [4]. Наряду с выраженным диуретическим эффектом диуретические препараты могут оказывать нежелательные осложнения: гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гипергликемию, азотемию, нарушения белкового обмена и др. [13-15]. В связи с этим поиск новых фармакологических веществ, которые улучшают выделительную функцию почек, является важной задачей экспериментальной фармакологии. На основании проведенного фармакологического скрининга синтезированных оксамоильных производных 4-аминометилбензолсульфамида для доклинического изучения был

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

отобран метиламид 4-сульфаметилбензилоксаминовой кислоты (условное название сульфаметоксамид) обладающий диуретической активностью.



Сульфаметоксамид

В условиях полуюкрупненного синтеза наработан порошок-субстанция сульфаметоксамида на кафедре фармацевтического анализа и фармакогнозии Национального фармацевтического университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора И.П.Банного. Структура сульфаметоксамида подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, встречным синтезом, а чистота контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Связь работы с научными программами, пленами, 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 0108U007008).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния сульфаметоксамида на выделительную функцию почек у крыс.

Материалы и методы исследований

Исследование диуретической активности соединений проводили в условиях водной нагрузки (3% от массы тела) на белых крысах линии Вистар массой 145-185 г по методу Е.Б. Берхина [1, 3]. При изучении водного диуреза крыс выдерживали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. Перед водной нагрузкой крыс выдерживали в течение 2 часов без пищи и воды. Исследуемые вещества вводили крысам внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда в дозе 0,05 ЛД₅₀ в виде 3-5% тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. В качестве препарата сравнения был использован гипотиазид [4]. Для исследования эффектив-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

ности изучено влияние сульфаметоксамида на спонтанный диурез, суточную экскрецию электролитов и креатинина. Исследование влияния сульфаметоксамида на функцию почек в хроническом эксперименте выполнены на белых крысах линии Вистар массой 125-140 г. Животным в течение 7 дней вводили сульфаметоксамид в дозе 24 мг/кг (ED_{50}). Животные находились в индивидуальных обменных клетках при свободном доступе к пище и воде. Учёт выпиваемой жидкости проводили с помощью градуированных поилок. Влияние сульфаметоксамида на объём внеклеточной жидкости и содержание электролитов в плазме крови исследовали на белых крысах линии Вистар массой 120-150 г. Сульфаметоксамид вводили в дозе 24 мг/кг (ED_{50}) в течение семи дней. На восьмой день у белых крыс определяли объём внеклеточной жидкости по синему Эвансу. Полученные результаты выражали в % к массе тела. В плазме крови определяли концентрацию ионов натрия и калия. Экскрецию натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на пламенном фотометре ПАЖ-2. При проведении исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых использовали для экспериментальных и научных целей [3].

Полученные результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по критерию t Стьюдента с использованием программного обеспечения "Windows-2000", электронных таблиц Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

В опытах на крысах исследовано влияние сульфаметоксамида на мочеотделение на фоне водной нагрузки. Установлено (табл. 1), что сульфаметоксамид в изучаемых дозах через 2 часа увеличивает выделительную функцию почек на 79,6 - 135,7% и через 4 часа - на 71,1 - 172,5%. Препарат сравнения гипотиазид, в дозе 50 мг/кг, увеличивают диурез на 53,3 - 73,2%, но по активности уступает сульфаметоксамиду на 99,3%. На основании проведенных исследований была рассчитана ED_{50} сульфаметоксамида, которая составила 24 мг/кг.

Таблица 1

Влияние сульфаметоксамида, гипотиазида и фуросемида на водный диурез у белых крыс линии Вистар (n=7)

Препараты	Доза, мг/кг	Диурез			
		2 часа		4 часа	
		($M \pm m$), мл	В % к контролю	($M \pm m$), мл	В % к контролю
Контроль	—	1,37±0,21	100	2,91± 0,26	100
Сульфаметоксамид	7,2	2,46±0,27*	179,6	4,98±0,28*	171,1
	14,4	2,86±0,28*	208,7	7,11±0,32*	244,3
	21,6	3,23±0,27*	235,7	7,93±0,37*	272,5
	28,8	3,14±0,19*	229,2	7,56±0,24*	259,8
Гипотиазид	50,0	2,1 ± 0,16*	153,3	5,04±0,31*	173,2

Примечание: "*" обозначена достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Результаты исследования влияния сульфаметоксамида на спонтанный диурез показывают, что сульфаметоксамид вызывает усиление процессов жажды на 7,6%, а суточный диурез увеличился на 150,8% по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Влияние сульфаметоксамида и гипотиазида на спонтанный диурез, потребление воды, экскрецию креатинина и электролитов у крыс (n=7)

Показатели	Контроль	Сульфаметоксамид		Гипотиазид	
		($M \pm m$), мл	В % к контролю	($M \pm m$), мл	В % к контролю
Выпито воды в мл	18,4 ± 1,7	19,8±1,3	107,6	22,1±1,7	120,1
Выделено мочи в мл	5,9 ± 0,4	14,8±2,1*	250,8	9,4±1,3*	159,3
Экскреция креатинина в мг	2,8 ± 0,4	3,1±1,3	110,7	2,9±0,7	103,6
Экскреция натрия в мкмоль	9,4 ± 1,7	16,9±1,7*	179,8	13,8±1,3*	146,8
Экскреция калия в мкмоль	29,2 ± 2,1	32,4±1,9	112,7	35,3±2,2	120,9

Примечание: "*" обозначена достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Под влиянием сульфаметоксамида экскреция креатинина увеличилась на 10,7% и выведение ионов натрия и калия возросло соответственно на 79,8% и 12,7%. Гипотиазид увеличивает потребление воды на 20,1%, диурез - на 59,3%, экскрецию натрия - на 46,8% и калия - на 20,9%.

Диуретический эффект сульфаметоксамида связан с увеличением фильтрационной способности почек и натрийуретическим действием. Преимуществом сульфаметоксамида является то, что он превосходит диуретический эффект гипотиазида на 91,5% и с мочой на 8,2% меньше выводит ионов калия.

С целью исследования некоторых сторон механизма действия сульфаметоксамида на выделительную функцию почек в опытах на крысах изучено его влияние на диурез и экскрецию электролитов после водной и солевой нагрузок. Установлено (табл. 3), что сульфаметоксамид вызывает увеличение диуреза с водной нагрузкой на 157% и солевой - на 104,2%, с одновременным увеличением экскреции натрия на 26,1% и 13,4% и калия - на 6,6% и 14,6%, соответственно. Под влиянием гипотиазида экскреция натрия увеличилась на 20% и 81,1% и калия на 15,3% - 33,1%. Сопоставление результатов показывает, что натрийуретический эффект сульфаметоксамида превосходит гипотиазид на 6,1%. Следует отметить, что сульфаметоксамид обладает калийсберегающей активностью по сравнению с гипотиазидом. Следовательно, диуретический эффект сульфаметоксамида после водной и солевой нагрузок связан с усилением экскреции электролитов и уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Исследование влияния сульфаметоксамида на функцию почек в хроническом эксперименте (табл. 4) показало, что сульфаметоксамид при длительном введении вызывает увеличение выведения мочи на 148-165,4%, креатинина - на 7,1-10,7%, натрия - на 59,5-78,6% и калия - на 6,6-8,1%. После отмены хронического введения сульфаметоксамида наблюдали снижение диуреза, снижение фильтрационной функции почек и экскреции электролитов до нормы.

Исследования влияния сульфаметоксамида на объём внеклеточной жидкости и содержание электролитов в плазме крови (табл. 5) показали, что сульфаметоксамид вызывает уменьшение объёма внеклеточной жидкости на 17,2%, снижение концентрации ионов натрия на 7,9% и калия - на 5,9% в плазме крови.

Таблица 3
Экскреция воды и электролитов у белых крыс после водной и солевой нагрузок под влиянием сульфаметоксамида и гипотиазида

Условия опыта	Доза, мг/кг	Диурез за 4 часа в мл:		Экскреция натрия в мкмоль:		Экскреция калия в мкмоль:	
		(M±m)	В % к контролю	(M±m)	% к контролю	(M±m)	В % к контролю
Водная нагрузка							
Контроль	—	2,8±0,18	100	6,5±0,29	100	24,1±0,84	100
Сульфаметоксамид	24,0	7,2±0,21	257,1	8,2±0,37*	126,1	24,9±0,89	106,6
Гипотиазид	50,0	4,4±0,16*	157,1	7,8±0,18	120,0	27,8±1,01	115,3
Солевая нагрузка							
Контроль	—	2,4±0,12	100	7,4±0,34*	100	21,2±0,82	100
Сульфаметоксамид	24,0	4,9±0,18*	204,2	28,4±0,33	113,4	23,4±0,78*	114,6
Гипотиазид	50,0	3,9±0,19*	162,5	13,4±0,35*	181,1	28,2±0,32*	133,1

Примечание: *«*» обозначена достоверность различий с контролем (p < 0,05)

Таблица 4
Влияние сульфаметоксамида и гипотиазида на потребление воды, диурез и экскрецию электролитов

Дни наблюдений	Выпито воды мл	Диурез в мл (M±m)	Экскреция Креатинина (M±m)	Экскреция натрия • (M±m)	Экскреция калия (M±m)
Контроль	18,3±1,32	0,2±0,67	2,8 ± 0,11	8,9±0,72	27,2±0,87
1 день	23,8±1,18	13,8±1,12*	3,1 ± 0,09*	14,2±0,93*	29,1±0,62
2 день	24,2±1,21	12,9±0,92*	3,1 ± 0,08*	14,6±0,84*	29,4±0,58*
3 день	24,0±0,98	13,0±0,84*	3,1 ± 0,07*	15,0±0,87*	29,5±0,38*
4 день	23,8±0,87*	13,1±0,77*	3,0 ± 0,07	15,2±0,79*	29,3±0,28*
5 день	24,0±0,75*	13,2±0,74*	3,1 ± 0,06*	15,5±0,82*	29,1±0,22
6 день	24,40,68*	13,3±0,65*	3,1 ± 0,05*	15,7±0,73*	29,0±0,21
7 день	23,5±0,57*	13,1±0,58*	3,0 ± 0,06	15,9±0,71*	29,1±0,23
После отмены препарата					
1 день	22,0±1,12	6,9±0,69	2,9 ± 0,09	11,2±0,37	27,8±0,64
2 день	19,0±0,94	5,4±0,57	2,8 ± 0,08	9,4±0,29	27,3±0,57

Примечание: "*" обозначена достоверность различий с контролем (p<0,05)

Таблица 5
Влияние сульфаметоксамида на объём внеклеточной жидкости и содержание электролитов в плазме белых крыс линии Вистар

Условия опыта	Объём жидкости		Концентрация в мкмоль	
	(M±m), мл	в % к массе : тела (M±m)	Натрия (M±m)	Калия (M±m)
Контроль	5,8±0,1 0,554-6,05	4,8±0,11 4,53-5,07	134,3±2, 128,4-140,2	5,1-0,08 4,9-5,3
Сульфаметоксамид	4,8±0,16 4,36-5,04	4,6±0,04 4,5-4,7	123,4±2,8 112,5-130,3	4,8±0,06 4,65-4,95
& % к контролю	82,8	95,8	92,1	94,1

Примечание: доверительный интервал при P = 0.05

Выводы

1. Сульфаметоксамид в 3,7 раза превосходит гипотиазид, улучшает фильтрационную функцию почек, увеличивает экскрецию с мочой ионов натрия и калия, уменьшает объём внеклеточной жидкости и содержание электролитов в плазме крови.
2. Сульфаметоксамид при длительном введении не вызывает нефротоксического действия.
3. Широкий спектр биологической активности, высокий терапевтический индекс, малая токсичность, отсутствие побочного действия позволяет рекомендовать сульфаметоксамид для изучения безопасности с целью создания нового диуретического препарата.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б.Берхин // Хим.-фарм. журн. - 1977. - Т.11, № 5. - С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А.Глезер. - М.: Интербук-бизнес, 1993. - 352 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В.Стефанова. - Київ : Авіцена, 2001. - 528 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна, 2009. - 1200 с.
5. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н.Сернов, В.В.Гацура. - М.: Медицина, 2000. - 352 с.

6. Шейман Д.А. Патофизиология почки / Д.А.Шейман ; пер. с англ. - [2-е изд., испр.]. - М.-СПб.: Бином - Невский Диалект, 1999. - 206 с.

7. A double-blind, randomized study evaluating losartan potassium monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide versus placebo in obese patients with hypertension / S.Oparil, N.Abate, E.Chen [e.a.] // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2008. - Vol. 24, № 4. - P. 1101-1114.

8. Application of derivative spectrophotometry for determination of enalapril, hydrochlorothiazide and valsartan in complex pharmaceutical preparations / M.Stolarczyk, A.Maslanka, J.Krzek, J.Milczarek // *Acta Pol. Pharm.* - 2008. - Vol. 65, № 3. - P. 275-281.

9. Combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide at doses up to 320/25 mg improves blood pressure levels in patients with hypertension inadequately controlled by valsartan 320 mg monotherapy / J.Tuomilehto, A.TykarSKI, P.Baumgart [e.a.] // *Blood Press. Suppl.* - 2008. - № 1. - P. 15-23.

10. Miura S. Angiotensin II type I receptor blocker combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension / S.Miura, K.Saku // *Intern. Med.* - 2008. - Vol. 47, № 13. - P. 1163-1164.

11. 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.* - 2008. - № 8. - P. 612-618.

12. Plosker G.L. Telmisartan/Hydrochlorothiazide: a review of its use as fixed-dose combinations in essential hypertension / G.L.Plosker, W.B.White // *Drugs.* - 2008. - Vol. 68, № 13. - P. 1877-1899.

13. Randomized, double-blinded trial evaluation of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy in mild to moderate essential hypertension in north-east China / S.Zhang, B.Yu, L.Li [e.a.] // *J. Int. Med. Res.* - 2008. - Vol. 36, № 4. - P. 630-637.

14. The efficacy and safety of initial use of irbesartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination in hypertensive

patients with and without high cardiovascular risk / M.R.Weir, J.M.Neutel, A.Bhaumik [e.a.] // *J. Clin. Hypertens.* - 2007. - Vol. 9, № 12. - P. 23-30.

15. White W.B. Utility of semiautomatic clinic and 24-h ambulatory blood pressure measurements to evaluate combination therapy: the Ramipril-Hydrochlorothiazide Hypertension trial / W.B.White, J.M.Cleveland, R.L.Roller // *J. Hum. Hypertens.* - 2008. - Vol. 22, № 8. - P. 559-568.

Резюме

Кулиев В.Р. Влияние сульфаметоксамида на выделительную функцию почек.

Проведено экспериментальное исследование влияния на выделительную функцию почек сульфаметоксамида. В опытах на крысах установлено, что сульфаметоксамид в 3,7 раза превосходит гипотиазид, улучшает фильтрационную функцию почек, увеличивает экскрецию с мочой ионов натрия и калия, уменьшает объем внеклеточной жидкости и содержание электролитов в плазме крови. Сульфаметоксамид при длительном введении не вызывает нефротоксического действия.

Ключевые слова: сульфаметоксамид, диуретическая активность.

Резюме

Кулієв В.Р. Вплив сульфаметоксаміду на видільну функцію нирок.

Проведено експериментальне дослідження впливу на функцію виділення нирок сульфаметоксаміду. У дослідях на щурах встановлено, що сульфаметоксамід у 3,7 рази перевищує гіпотіазид, покращує фільтраційну функцію нирок, збільшує екскрецію з сечею іонів натрію і калія, зменшує об'єм позаклітинної рідини і вміст електролітів у плазмі крові. Сульфаметоксамід при тривалому введенні не викликає нефротоксичної дії.

Ключові слова: сульфаметоксамід, діуретична активність.

Summary

Kuliev V.R. Influence Of Sulfametoxamidum on excretory function of kidneys.

Experimental research of influence on the excretory function of kidneys of Sulfametoxamidum was carry out. In experiments on rats we fixed, that Sulfametoxamidum in 3,7 time exceed action of Hypothiazidum, improves filtration function of kidneys, increases an excretion of sodium and potassium ions with urine, decreases the volume of extracellular fluid and amount of electrolytes in blood plasma. Long-term administraton of Sulfametoxamidum does not nephrotoxic action.

Key words: sulfametoxamidum, diuretic activity.

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