

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

©Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, О. О. Андрєєва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст кальцію та фосфору в крові та сечі статевонезрілих щурів з експериментальною нирковою недостатністю. Встановлено, що «Фларосукцину» притаманний найбільш виражений ефект з нормалізації вмісту кальцію та фосфору, особливо в дозі 2,0 мл/кг порівняно з референтним препаратом.

Доведені фармакологічні переваги препарату «Фларосукцин» на моделі ниркової недостатності у статевонезрілих щурів створюють передумови для його перспективного використання як фармакологічного коректора нефропротекторної та уролітолітичної дії. Отриманні результати стали підставою для обґрунтування доцільності подальшого поглибленого вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного засобу та можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення у педіатричній практиці.

Ключові слова: «Фларосукцин», «Канефрон Н», експериментальна ниркова недостатність, електролітний обмін, статевонезрілі щури.

Вступ. Останнім часом все більшої актуальності набувають питання діагностики і лікування ниркової недостатності у дітей. За даними різних досліджень, частота хвороб нирок і сечовивідних шляхів серед дітей України і країн СНД складає в середньому 29 випадків на 1000 дитячого населення [11].

Серед хвороб нирок провідне місце (92 %) належить інфекційно-запальним захворюванням (гострий і хронічний пієлонефрит, інфекції сечових шляхів, цистит), далі за частотою поширеності йдуть обмінні нефропатії, що займають близько 13 %, нефрит і гломерулонефрити (близько 3 %), ниркова недостатність та ін. [14].

Ураження нирок, зумовлені важкими порушеннями обміну речовин: первинні і вторинні гіпероксалатурія і гіперуратурія, цукровий діабет, гіпермагніємія, гіпокаліємія, гіперкальціємія різного генезу об'єднуються в групу дисметаболических нефропатій [12].

Підвищене виділення нирками продуктів порушеного обміну – оксалатів, уратів та ін. у розчиненому вигляді або у вигляді кристалів, конгломератів кристалів пошкоджує, перш за все, епітелій ниркових каналців [1, 2, 5, 6, 9].

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) є одним із найобтяжливіших захворювань. До 5-річного віку найчастіше причинами, які викликають ХНН, є природжені структурні та обструктивні аномалії, а після 5 років – набуті хвороби, оскільки хронічний гломерулонефрит, гемоліти-

ко-уремічний синдром, пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит, дисметаболическі нефропатії, включно уролітіаз та ін. [10].

Досить часто сечокам'яна хвороба (СКХ) призводить до розвитку ниркової недостатності. Тому до комплексу лікувальних заходів включають препарати з різних фармакотерапевтичних груп. Так, консервативна терапія СКХ включає препарати, що сприяють нормалізації рН сечі, розчиненню каменів, купіруванню спазму, а також протизапальні, антимікробні і знеболювальні препарати [13, 14]. Для досягнення успіху така терапія повинна проводитися плановірно і тривало [11].

Вказані види дії притаманні препарату «Фларосукцин», виробництва ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ». До складу препарату входить буферна суміш сукцинатів натрію, калію і магнію з рослинними компонентами, які зумовлюють його уролітолітичну, нефропротекторну, спазмолітичну та діуретичну дію. Буферна суміш препарату підтримує рН сечі в межах 6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинності кислих солей.

Оскільки «Фларосукцин» проявляє виражену дію, нормалізуючи функціональний стан нирок, що встановлено в експерименті на статевозрілих щурах, є доцільним дослідження його впливу на перебіг експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у статевонезрілих тварин.

Методи дослідження. Об'єкт фармакологічного дослідження – «Фларосукцин», у формі сиропу, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Як препарат порівняння обрано препарат «Канефрон Н» виробництва фірми Bionorica, Німеччина.

Експерименти виконано згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях» [3].

Дослідження виконано на статевонезрілих білих щурах обох статей, віком від 0,5 до 1 місяця, що відповідає віку дітей 2–7 років. Усього в експерименті використано 80 щурів масою 40–50 г.

Як пошкоджувальний агент при моделюванні експериментальної патології використовували 50 % розчин гліцерину, який вводили одноразово внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг маси тіла щура [7]. Дані літератури свідчать, що одноразове внутрішньом'язове введення тваринам гліцерину у вказаній дозі викликає олігурію, зниження швидкості клубочкової фільтрації і реабсорбції, розвиток азотемії. Ці порушення пов'язані з розвитком ішемії кіркового шару нирок, набуханням епітелію звивистих каналців, порушенням їх функції [16, 18].

Досліджуваний препарат вводили тваринам щодня внутрішньошлунково в дозах 2,0 мл/кг (ефективна доза, встановлена в попередньому експерименті на статевозрілих тваринах) і 3,2 мл/кг (доза з урахуванням дозис-фактора, відповідного віку дитини) за допомогою металевого зонда протягом 14 діб. Зазначений термін обрано на підставі даних літератури, згідно з яким максимальні зміни функціонального стану нирок при експериментальній нир-

ковій патології розвиваються до 14–16 діб, потім до 21–24 діб вираженість змін зменшується, а до 28–30 доби – показники функції нирок практично повністю нормалізуються [15, 17].

Тварини були розподілені на групи (по 8 осіб у кожній): 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (внутрішньом'язове введення гліцерину); 3 – патологія + «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг; 4 – патологія + «Фларосукцин» у дозі 3,2 мл/кг; 5 – патологія + препарат порівняння «Канефрон Н» у добовій дозі 14,0 крапель/кг (1,0 мл/кг). Доза препарату порівняння визначено згідно з інструкцією для його медичного застосування з перерахунком з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [3].

Вплив препарату на кальцієво-фосфорний гомеостаз досліджували за наявності в крові і добовій сечі кальцію і фосфору за допомогою біохімічних наборів [8].

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера–Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [4].

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження (табл. 1) виявлено, що одноразове внутрішньом'язове введення 50 % розчину гліцерину супроводжується тенденцією до зниження вмісту кальцію в крові в групі контрольної патології, що знаходиться в межах фізіологічної норми.

Разом з тим, відмічається зниження добової екскреції кальцію. Вміст кальцію в сечі статевонезрілих щурів у даній групі знижується порівняно з інтактним контролем в 1,8 раза.

Таблиця 1. Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст кальцію в крові і сечі статевонезрілих щурів з ЕНН (n=40)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст кальцію в крові, ммоль/л	Вміст кальцію в сечі, ммоль/доба
Інтактний контроль	–	2,70 ± 0,24	77,44 ± 9,55
Контрольна патологія	–	2,31 ± 0,14	42,96 ± 10,80 *
«Фларосукцин»	2,0	2,56 ± 0,15	76,28 ± 9,39 **/***
«Фларосукцин»	3,2	2,50 ± 0,07	94,23 ± 14,02 **/***
«Канефрон Н»	1,0	2,50 ± 0,15	43,92 ± 8,10 *

Примітки: 1)* – вірогідність відмінностей щодо інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

2)** – вірогідність відмінностей щодо контролю патології ($p \leq 0,05$);

3)*** – вірогідність відмінностей щодо препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Застосування «Фларосукцину» в дозі 2,0 мл/кг на тлі розвитку патології сприяє підтримці концентрації кальцію в крові на рівні значень інтактних тварин, і, одночасно, призводить до підвищення екскреції кальцію нирками. У добовій сечі вміст кальцію підвищується до рівня інтактного контролю.

Уведення препарату в дозі 3,2 мл/кг також підтримує вміст кальцію в крові на рівні інтакт-

них значень, але інтенсивніше виводить кальцій з організму тварин з сечею. Вміст кальцію в добовій сечі статевонезрілих щурів даної групи був вищим, ніж у групі інтактного контролю, проте без вірогідних розбіжностей.

«Канефрон Н», на відміну від «Фларосукцину», не підвищує вміст кальцію в добовій сечі статевонезрілих щурів, що знизився на тлі розвитку ЕНН. На 14-ту добу експерименту рівень

кальцію в сечі даної групи щурів у 1,8 раза нижче, ніж у інтактного контролю.

Таким чином, розвиток ЕНН призводить до гіпокальціурії. Досліджуваний препарат в обох досліджуваних дозах сприяє підвищенню екскреції кальцію. При цьому в дозі 3,2 мл/кг препарат дещо інтенсивніше виводить кальцій, ніж в

дозі 2,0 мл/кг. Уведення препарату порівняння не призводить до відновлення добової екскреції кальцію.

Під час вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на рівень фосфору в крові і сечі щурів з ЕНН отримано результати, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив препаратів «Фларосукцин» і «Канефрон Н» на вміст фосфору в крові і сечі статевонезрілих щурів з ЕНН (n=40)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст фосфору в крові, ммоль/л	Вміст фосфору в сечі, ммоль/доба
Інтактний контроль	-	2,48 ± 0,10	142,10 ± 19,20
Контрольна патологія	-	2,60 ± 0,06	64,45 ± 20,30 *
«Фларосукцин»	2,0	2,43 ± 0,08	147,24 ± 11,10 **/***
«Фларосукцин»	3,2	2,40 ± 0,07	176,36 ± 18,67 **/***
«Канефрон Н»	1,0	2,47 ± 0,07	59,27 ± 12,10*

Примітки: 1)* – вірогідність відмінностей щодо інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

2)** – вірогідність відмінностей щодо контролю патології ($p \leq 0,05$);

3)*** – вірогідність відмінностей щодо препарату порівняння ($p \leq 0,05$).

Дані таблиці 2 свідчать, що в результаті однократової внутрішньом'язової ін'єкції 50 % розчину гліцерину в дозі 10 мл/кг вміст фосфору в крові тварин групи контрольної патології практично не змінюється, знаходячись в межах фізіологічної норми. Проте його добове виведення з сечею знижується в 2,2 раза порівняно з інтактним контролем, тобто розвиток ЕНН супроводжується гіпофосфатурією.

Уведення препарату «Фларосукцин» у дозі 2,0 мл/кг на тлі розвитку патології утримує вміст фосфору в крові тварин на рівні інтактних значень, а його добова екскреція підвищується порівняно з контрольною патологією в 2,3 раза і досягає рівня інтактних значень. Застосування «Фларосукцину» в дозі 3,2 мл/кг також не впливає на рівень фосфору в крові тварин, але його виведення з сечею збільшується порівняно з групою контрольної патології в 2,7 раза. Введення препарату в даній дозі дещо інтенсивніше, проте не достовірно, виводить фосфор з сечею порівняно з даними інтактного контролю (24 %).

Препарат порівняння «Канефрон Н», який вводять на тлі розвитку ниркової недостатності, проявляє аналогічну дію, утримуючи вміст фосфору в крові на рівні значень інтактного контролю протягом 14 діб. Проте виведення фосфору з сечею не відновлюється, що корелює з даними, отриманими при вивченні впливу препарату на виведення кальцію з сечею.

Можливо, більш виражений вплив досліджуваного препарату, спрямований на відновлення рівнів кальцію і фосфору в сечі тварин при

ЕНН реалізується за рахунок діуретичної дії «Фларосукцину», що значно перевершує дію препарату «Канефрон Н».

Таким чином, на підставі проведеного вивчення впливу препарату «Фларосукцин» на вміст фосфору в крові і сечі статевонезрілих тварин з ЕНН відмічено, що в результаті розвитку патології спостерігається гіпофосфатурія. Дія препарату спрямована на відновлення виведення фосфору з сечею. При цьому повна нормалізація рівня фосфору в сечі спостерігається при введенні препарату в дозі 2,0 мл/кг. Застосування його у вищій дозі (3,2 мл/кг) призводить до інтенсивнішого виведення фосфору.

Висновки. 1. Експериментально доведено, що препарат «Фларосукцин» в дозі 2,0 мл/кг сприяє підвищенню екскреції кальцію. При цьому дослідний препарат в дозі 3,2 мл/кг інтенсивніше, ніж в дозі 2,0 мл/кг, виводить кальцій.

2. При введенні препарату «Фларосукцин» в дозах 2,0 мл/кг і 3,2 мл/кг на тлі експериментальної ниркової недостатності відмічено нормалізацію рівня фосфору в сечі.

3. Застосування препарату «Канефрон Н» не підвищує рівень кальцію та фосфору в сечі статевонезрілих тварин на відміну від «Фларосукцину».

4. Результати досліджень зумовлюють доцільність подальшого поглибленого вивчення особливостей фармакодинаміки досліджуваного препарату «Фларосукцин» та можливості його застосування при різних варіантах перебігу ниркової патології з елементами каменеутворення у педіатричній практиці.

Література

1. Аляев Ю. Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю. Г. Аляев, В. И. Руденко, Е. В. Философова // РМЖ. – 2006. – № 2. – С. 18–22.
2. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение (руководство для врачей) / [Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П., Мумладзе Э. Б.]. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2007. – 80 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
5. Малкоч А. В. Дисметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь // Нефрология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням / А. В. Малкоч. – М. : Медпрактика. – 2005. – Т. 6. – С. 472–516.
6. Малкоч А. В. Мочекаменная болезнь у детей / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 1–16.
7. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / [Штриголь С. Ю., Лісовий В. М., Зупанець І. А. та ін.]. – Київ, 2009. – 47 с.
8. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В.С. Камышникова. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.
9. Некоторые аспекты регуляции фосфорно-кальциевого обмена: роль почек. (Обзор литературы) / О. В. Чумакова, Н. Н. Картамышева, Г. В. Кузнецова [и др.] // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. – № 11. – С. 157–173.
10. Никула Д. Т. Пропедевтическая нефрология / Никула Д. Т., Синяченко О. В., Семидоцкая Ж. Д. – Харьков: «Торнадо», 2004. – 135 с.
11. Оксалатно-кальциевый нефролитиаз в детском возрасте / Е. И. Прахин, М. Ю. Реушев, С. В. Бороздун [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 67–70.
12. Основы нефрологии детского возраста / [Возианов А. Ф., Майданник В. Г., Видный В. Г., Богдасарова И. В.]. – Киев : Книга плюс, 2002. – С. 22–91, 214–225.
13. Сукало А. В. Применение препарата «Канефрон» в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей / А. В. Сукало, С. А. Крохина, Н. И. Тур // Медицинские новости. – 2004. – № 11. – С. 84–86.
14. Фармакотерапия инфекций мочевой системы у детей. Руководство для врачей-педиатров / [Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2006. – 99 с.
15. Action d'un sulfamide diuretique (clopamide) chez rats en insuffisance renale chronique experimentale / J. R. Boissier, P. Simon, J. M. Lwoff [et al.] // Therapie. – 1965. – 20, № 2. – P. 393–399.
16. Ahmed H. M. S. Prophylaxis against hemolytic and nephrotoxic effect of glycerol in rabbits / H. M. S. Ahmed, M. E. Sayed // J. Egypt. Med. Assoc. – 1980. – Vol. 63, № 1–6. – P. 95–106.
17. Milne M. D. Renal pharmacology / M. D. Milne // Annual. Rev. Pharmacol. – 1965. – Vol. 5. – P. 119–136.

Tubular function in glycerol-induced acute renal failure in rats: effect of saline loading and prior acute renal failure / C. Westenfelder, P. A. Crawford, R. K. Hamburger [et al.] // Clin. Sci. – 1982. – Vol. 62, № 6. – P. 667–676.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ФЛАРОСУКЦИН» НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПОЛОВОНЕЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т. И. Ермоленко, И. А. Зупанец, Е. А. Андреева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в ходе исследования изучено влияние препаратов «Фларосукцин» и «Канефрон Н» на содержание кальция и фосфора в крови и моче половозрелых крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Установлено, что «Фларосукцину» присущ наиболее выраженный эффект по нормализации содержания кальция и фосфора, особенно в дозе 2,0 мл/кг в сравнении с референтным препаратом.

Доказанные фармакологические преимущества препарата «Фларосукцин» на модели почечной недостаточности у половозрелых крыс, создают предпосылки для его перспективного использования в качестве фармакологического корректора нефропротекторного и уролитолитического действия. Полученные результаты стали основанием для обоснования целесообразности дальнейшего углубленного изучения особенностей фармакодинамики исследуемого средства и возможности его применения при различных вариантах течения почечной патологии с элементами камнеобразования в педиатрической практике.

Ключевые слова: «Фларосукцин», «Канефрон Н», экспериментальная почечная недостаточность, электролитный обмен, половозрелые крысы.

STUDY OF THE DRUG “FLAROSUKTSIN” INFLUENCE ON THE ELECTROLYTIC EXCHANGE IN NONVIRIPOTENT RATS WITH EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

T. I. Yermolenko, I. A. Zupanets, O. O. Andriyeva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the study examined the influence of drugs “Flarosuktin” and “Kanephron H” on the content of calcium and phosphorus in the blood and urine of infancy rats with experimental renal failure. It was established that “Flarosuktin” inherent in the most pronounced effect on the reduction of the content of the calcium and phosphorus, especially in dose 2,0 ml/kg as compared to the reference drug.

There were proved the benefits of drug “Flarosuktin” on the model of renal failure in infancy rats create preconditions for its future use as pharmacological corrector of nephroprotective and urolithic action. These results give rise to the possibility of further research, which will focus on an in-depth study of the pharmacodynamic characteristics of the test remedy and its application in different types of renal disease course with elements of stone formation in pediatric practice.

Key words: “Flarosuktin”, “Kanephron H”, experimental renal failure, electrolyte metabolism, infancy rats.