

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ПІДБОРУ ОПТИМАЛЬНОЇ КІЛЬКОСТІ РОСЛИННИХ КОМПОНЕНТІВ У КОМБІНОВАНИХ УРОЛІТИЧНИХ ЗАСОБАХ

Т.І.Єрмоленко, Д.І.Зупанець, О.О.Андрєєва***

Харківський національний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; фларосукцин; спазмолітична дія; діурез

При лікуванні сечокам'яної хвороби одним з напрямків є зменшення вмісту загального білка в сечі, яке досягається найбільш доступним способом — застосуванням діуретиків рослинного походження. Лікарські засоби рослинного походження за рахунок біологічно активних речовин, що в них входять та надають не тільки сечогінну дію, але і знімають спазм гладкої мускулатури, зменшують болі, сприяють відходженню мікролітів і піску, знижують ступінь запального процесу в сечовивідних органах. У ході дослідження було проведено підбір оптимальної кількості сумарного рослинного екстракту в лікарській формі і оптимальної дози препарату для лікування сечокам'яної хвороби на моделі ускладненого сечовипускання та підвищення діурезу у щурів. Експериментально обґрунтовано кількість сумарного рослинного екстракту з метою введення його до складу лікарської форми препарату для забезпечення прояву спазмолітичного та діуретичного ефектів препарату. Встановлена умовно терапевтична доза, яка складає 2 мл/кг. Ця доза рекомендована для подальшого дослідження.

Відомо, що найбільш характерним симптомом сечокам'яної хвороби є ниркова коліка. Причиною її є раптове припинення відтоку сечі з чашок або мисок, викликане оклюзією верхніх сечовивідних шляхів каменем. Порушення відтоку сечі призводить до перерозтягання чашки або миски сечею, підвищення внутрішньомискового тиску, що у свою чергу викликає подразнення рецепторів чутливих нервів воріт і фіброзної тканини капсули нирки. Нерідко одночасно з нирковою колікою у хворих розвивається рефлекторний парез кишківника. Для зняття ниркової коліки необхідно застосовувати препарати спазмолітичної дії [8]. Враховуючи вищезгадане, представляло інтерес вивчення спазмо-

літичної дії зразків препарату, що включають різну кількість сумарного рослинного екстракту, з метою підбору оптимальної кількості його в лікарській формі, а також встановлення ефективної дози препарату.

У комплексній терапії різних порушень сечовивідної системи широко застосовуються діуретичні засоби [2]. Основним ефектом яких є посилення ниркової екскреції іонів натрію, а разом з ними і води з метою усунення набрякового синдрому. Впливаючи на електролітний і водний баланс, об'єм циркулюючої крові і судинний тонус, діуретики особливо часто використовуються як антигіпертензивні засоби [12]. Проте необхідно відзначити, що застосування діуретиків нерідко су-

проводжується побічними ефектами, що перш за все стосуються водно-електролітного гомеостазу [14], кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів, фосфатів, сечової кислоти [6, 10]. Існують також специфічні види побічної дії, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксичні — при використанні петлевих діуретиків.

Лікарські засоби рослинного походження за рахунок біологічно активних речовин чинять не тільки сечогінну дію, але і знімають спазм гладкої мускулатури, зменшують болі, сприяють відходженню мікролітів і піску, знижують ступінь запального процесу в сечовивідних органах [8].

Враховуючи вищезгадане представляло інтерес вивчення діуретичної і спазмолітичної дії препарату "Фларосукцин" та проведення підбору оптимальної кількості сумарного рослинного екстракту в лікарській формі і оптимальної дози препарату на моделі ускладненого сечовипускання у щурів.

Вважалось доцільним експериментально обґрунтувати кіль-

Т.І.Єрмоленко — канд. фармац. наук, старший науковий співробітник проблемної лабораторії кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету

Д.І.Зупанець — магістр фармації (м. Осло, Норвегія)

О.О.Андрєєва — канд. фармац. наук, асистент кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

кість сумарного рослинного екстракту з метою введення його до складу лікарської форми препарату для забезпечення прояву спазмолітичного та діуретичного ефектів комбінації.

Сумарний екстракт включає екстракти наступних лікарських трав: астрагалу чорноплідного, листя берези, квіток липи, які широко використовуються в народній медицині і призначені для лікування захворювань сечовивідної системи.

Дослідження проведені порівняно з препаратом аналогічної дії — пастою “Фітолізин” (серія 2531206) виробництва фірми “Herbarol” (Польща).

Паста “Фітолізин” вибрана як препарат порівняння у зв'язку з тим, що до її складу входять екстракти трав (сумарний екстракт): пирію, цибулі, листя берези, кореня петрушки, золотарника, пажитника, хвоща польового, любистка, горця, а також ефірні масла шавлії, сосни і апельсина. Крім того, лікарська форма препарату порівняння подібна до такої препарату, що вивчається.

Доза препарату “Фітолізин” визначена відповідно до Інструкції по медичному застосуванню і, відповідно, добова доза для щурів склала 2,0 мл/кг (з перерахунку на тварин) [3].

Дози препарату “Фларосукцин” визначали, виходячи з даних літератури про застосування фітозборів і фітопрепаратів та з добової дози застосування препарату порівняння. Таким чином, фларосукцин вивчений в 3-х дозах: 1,0 мл/кг, 2,0 мл/кг та 4,0 мл/кг.

Матеріали та методи

Експеримент проведений на білих безпородних статевозрілих щурах обох статей масою 220-250 г. Тварини під час експерименту знаходилися в умовах віварію при температурі 19-24°C, вологості не більше 50%, природному світловому режимі “день-ніч” в пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Робота з тваринами проводилася відповідно до Міжнародних вимог про гуманне відношення до тварин і

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків препарату “Фларосукцин”

Зразок №1 (серія 120207)		Зразок №2 (серія 130207)	
натрію сукцинату	3,25 г	натрію сукцинату	3,25 г
калію сукцинату	4,0 г	калію сукцинату	4,0 г
магнію сукцинату	1,4 г	магнію сукцинату	1,4 г
сумарного рослинного екстракту : астрагалу чорноплідного : листя берези квіток липи в співвідношенні 6:3:1 в перерахунку на сухий екстракт	3,0 г	сумарного рослинного екстракту : астрагалу чорноплідного : листя берези квіток липи в співвідношенні 6:3:1 в перерахунку на сухий екстракт	1,5 г
Допоміжні речовини: сорбіт, мальтитол, ніпагін, ніпазол, калію сорбат, камедь ксантинова, гліцерин, сахарин натрію, ароматизатор, спирт етиловий 96%, вода очищена		Допоміжні речовини: сорбіт, мальтитол, ніпагін, ніпазол, калію сорбат, камедь ксантинова, гліцерин, сахарин натрію, ароматизатор, спирт етиловий 96%, вода очищена	

з дотриманням вимог Директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин, а також відповідно до вимог Комітету з біоетики ДП “ДНЦЛЗ” МОЗ України.

Об'єктами фармакологічних досліджень стали зразки препарату “Фларосукцин” (серія 120207 і 130207) 100 мл (див. табл. 1).

Модель утрудненого сечовиділення створювали за допомогою внутрішньом'язового введення ефедрину у дозі 100 мг/кг [7]. Дію зразків вивчали по інтенсивності сечовиділення. Тварин для збору сечі відсаджували в обмінні клітки на 4 години. Як препарат порівняння був вибраний фітолізин виробництва фірми “Herbarol”, Польща. Тварини були розділені на наступні групи по 6 особин у кожній: 1 — інтактний контроль; 2 — контроль патології; 3 — патологія + введення зразка №1 в дозі 1,0 мл/кг; 4 — патологія + введення зразка №1 в дозі 2,0 мл/кг; 5 — патологія + введення зразка №1 в дозі 4,0 мл/кг; 6 — патологія + введення зразка №2 в дозі 1,0 мл/кг; 7 — патологія + введення зразка №2 в дозі 2,0 мл/кг; 8 — патологія + введення зразка №2 в дозі 4,0 мл/кг; 9 — патологія + введення препарату “Фітолізин” у дозі 2,0 мл/кг.

Тваринам з третьої по дев'яту групи зразки, що вивчаються, і препарат порівняння “Фітолізин” вводили за 30 хв до моделювання

патології. У всіх тварин вимірювали об'єм сечі, що виділилася протягом 4 годин після моделювання патології. Час тривалості спостереження вибраний на підставі даних літератури про тривалість дії ефедрину [1, 11].

Вивчення впливу препарату “Фларосукцин” на діурез проведено в експерименті на білих безпородних щурах обох статей масою 200-230 г за встановленою методикою [9]. Всім тваринам перед дослідом внутрішньошлунково вводили водне навантаження в об'ємі 5 мл. Тварини були розділені на наступні групи по 6 особин у кожній: 1 група — інтактний контроль — водне навантаження (5 мл); 2 група — водне навантаження + фларосукцин у дозі 2,0 мл/кг; 3 група — водне навантаження + препарат фітолізин у дозі 2,0 мл/кг.

Після введення водного навантаження і порівнюваних препаратів тварин відсаджували в обмінні клітки на 24 години для збору сечі і визначали її об'єм.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних статистичних програм “Primer Biostatistics”, “Sigmastat” (США, 1994).

Результати та їх обговорення

Під час дослідження з вивчення спазмолітичної дії препаратів використовували модель утруд-

Таблиця 2

**Вплив зразків, що вивчаються, і препарату “Фітолізин”
на спазм сечовивідних органів (n = 6)**

Групи тварин	Доза, мл/кг	Об'єм сечі за 4 год, мл
Інтактний контроль	—	3,63±0,47
Контроль патології	—	1,24±0,18 ¹
Патологія + зразок №1	1,0	1,44±0,18 ^{1,5,6}
Патологія + зразок №1	2,0	2,18±0,23 ^{1,2,3}
Патологія + зразок №1	4,0	1,63±0,28 ^{1,6}
Патологія + зразок №2	1,0	2,98±0,33 ^{2,4}
Патологія + зразок №2	2,0	4,52±0,28 ^{2,3,5,6}
Патологія + зразок №2	4,0	2,28±0,27 ^{1,2,4}
Патологія + Фітолізин	2,0	3,29±0,48 ²

Примітки:

- 1) ¹ — відхилення по відношенню до групи інтактного контролю ($p < 0,05$);
- 2) ² — відхилення по відношенню до групи контрольної патології ($p < 0,05$);
- 3) ^{3,4,5} — відхилення між дозами (відповідно 1,0; 2,0 і 4,0 мл/кг) ($p < 0,05$);
- 4) ⁶ — відхилення по відношенню препарату порівняння ($p < 0,05$);
- 5) n — кількість тварин у кожній групі.

неного сечовиділення, викликаного внутрішньом'язовим введенням ефедрину. Застосування ефедрину обумовлене його фармакологічною дією на симпатомімітичні аміни (адреналін і норадреналін). Так, ефедрин, особливо у випадках передозування, викликає гальмування інактивації адреналіну і норадреналіну, що призводить до утруднень сечовипускання [7, 11]. У той же час обструкція сечоводів конкрементами також супроводжується збільшенням виділення адреналіну і норадреналіну, що призводить до пониження їх рухової активності [13]. Таким чином, механізм розвитку спазму сечовивідних органів у щурів за допомогою внутрішньом'язового введення ефедрину близький до такого у людини при коліках сечовивідних шляхів, викликаних проходженням по них конкрементів.

Дані, отримані в результаті дослідження (табл. 2), свідчать, що в групі контрольної патології спостерігається значне (у 3 рази) зменшення об'єму сечі, що виділилася за 4 години експерименту.

Попереднє (за 30 хв) внутрішньошлункове введення зразка №1 в дозі 1,0 мл/кг підсилює сечовиділення, збільшуючи об'єм сечі на 16% порівняно з групою контрольної патології. У дозі 2,0 мл/кг зразок №1 інтенсивніше знімає спазм сечовивідних органів, збільшуючи об'єм сечі порівняно з контрольною патологією на 76%. Введення його в дозі 4,0 мл/кг у дещо меншій мірі, ніж попередня доза збільшує об'єм сечі за 4 години, перевищуючи дані тварин з патологією всього на 31,5%.

Інтенсивніше знімає спазм сечовивідних шляхів застосування зразка №2. Так, у дозі 1,0 мл/кг інтенсивність сечовиділення посилюється, і об'єм сечі збільшується порівняно з контрольною патологією в 2,4 рази. При введенні вказаного зразка в дозі 2,0 мл/кг повністю знімається спазм сечовивідних органів, оскільки об'єм сечі порівняно з контролем патології збільшується в 3,7 рази і не має достовірних відмінностей від показників інтактних тварин. Вве-

дення зразка №2 в дозі 4,0 мл/кг діє менш ефективно, не досягаючи рівня інтактних значень.

У групі тварин, яким вводили препарат порівняння в аналогічній дозі, об'єм сечі збільшувався до кінця періоду спостереження в 2,7 рази.

Слід зазначити, що спазмолітичний ефект зразка №2, вживаного в дозі 2,0 мл/кг, на 37% перевершує такий у препарату порівняння. Можливо, більш виражена дія зразка №2 реалізується як за рахунок біологічно активних речовин рослинного компонента препарату, так і за рахунок буферної суміші на основі сукцинатів калію, натрію і магнію, що підсилюють дію біологічно активних речовин.

Таким чином, можна зробити висновок, що більшу ефективність

при спазмі сечовивідних шляхів має зразок №2 (далі: фларосукцин), тобто до складу препарату необхідно ввести сумарний рослинний екстракт у кількості 3,0 мл на 100 мл препарату (3%). Також з трьох доз, що вивчалися, найбільш ефективною стала доза 2 мг/кг, яка й була обрана для подальших експериментальних досліджень.

Результати проведеного вивчення діуретичної дії препарату “Фларосукцин” представлені в табл. 3.

Встановлено, що в інтактного контролю об'єм сечі за добу на тлі водного навантаження склав 6,3 мл.

Застосування препарату “Фларосукцин” у дозі 2,0 мл/кг (на тлі водного навантаження у щурів) приводить до збільшення об'єму сечі на 66%, а внутрішньошлункове введення препарату по-

Таблиця 3

**Порівняльне вивчення впливу препаратів “Фларосукцин”
і “Фітолізин” на індукований діурез у щурів, (n = 6)**

Групи тварин	Доза, мл/кг	Об'єм за добу, мл
Інтактний контроль	—	6,3±0,33
Фларосукцин	2,0	10,43±0,68*
Фітолізин	2,0	10,07±0,07*

Примітки:

- 1) * — відхилення по відношенню до групи інтактного контролю ($p < 0,05$);
- 2) n — кількість тварин у кожній групі.

рівняння "Фітолізин" в аналогічній дозі (2,0 мл/кг) збільшує об'єм сечі на 60%.

Таким чином, можна зробити висновок, що "Фларосукцин" чинить діуретичну дію, підсилюючи сечовиділення на тлі водного навантаження. Діуретичний ефект препарату, що вивчається, не має достовірних відмінностей від дії препарату порівняння.

Діуретична дія препарату "Фларосукцин" забезпечується комплексом рослинних екстрактів, що входять до його складу. Так, наприклад, діуретичний ефект листя берези обумовлюють флавоноїди. Крім того, в листі берези міститься нітрат калію, що підсилює діуретичну дію флавоноїдів [4].

До складу препарату також входить астрагал чорпоплідний,

що також володіє вираженою діуретичною дією за рахунок флавоноїдів, органічних кислот, фітостеринів тощо. Дані літератури свідчать про позитивний лікувальний ефект при застосуванні астрагалу хворими з гострим і хронічним гломерулонефритом. У хворих відмічено підвищення діурезу, збільшення ниркового кровотоку і плазматотоку, зменшення ниркового опору, підвищення швидкості клубочкової фільтрації [5].

Таким чином, можна зробити висновок, що препарат "Фларосукцин" проявляє виражену діуретичну і спазмолітичну дію, збільшуючи не тільки водний діурез, але і зменшуючи спазм сечовивідних органів. По виразності спазмолітичного ефекту препарат, що вивчається, перевершує дію препарату порівняння.

ВИСНОВКИ

1. Препарат "Фларосукцин" проявляє виражену діуретичну і спазмолітичну дію в дозі 2,0 мл/кг та по ефекту перевершує препарат порівняння "Фітолізин".

2. У ході експериментальних досліджень була встановлена умовно терапевтична доза — 2 мл/кг. Ця доза буде рекомендована для подальшого вивчення нового оригінального лікарського засобу "Фларосукцин" вітчизняного виробництва для лікування захворювань сечовивідної системи, а зокрема сечокам'яної хвороби.

3. Необхідні подальші поглиблені дослідження для вивчення препарату "Фларосукцин" на основі буферного комплексу, що складається з сукцинатів натрію, калію і магнію та рослинних компонентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Григорьев Н.А. // *Врачебное сословие*. — 2004. — №4. — С. 4-9.
2. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. // *Consilium-medicum: приложение "Урология"*. — 2003. — С. 18-22.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 333 с.
4. Куцик Р.В., Зузук Б.М. // *Провизор*. — 2001. — №10. — С. 17-20.
5. Липкан Г.Н. // *Фітотерапія в Україні*. — 2000. — №2. — С. 34-38.
6. Львова Л.В. // *Провизор*. — 2001. — №8. — С. 35-38.
7. Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф., Носальська Т.М., Божко Т.В. // *Матер. III Нац. з'їзду фармакол. України. Тез. доп.* — Одеса, 2006. — С. 113.
8. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой*. — М.: Изд-во "Литтерра", 2006. — 818 с.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. — М.: Наука, 2000. — С. 103-104.
10. Штрыголь С.Ю. // *Провизор*. — 2003. — №19. — С. 30-33.
11. Diokno A.C., Taub M. // *Urol.* — 2005. — №5. — P. 624-635.
12. Mehta R. L., Pascual M. T., Soroko S. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66, №4. — P. 1613-1621.
13. Manthey D.E., Teichman L. // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 19, №3. — P. 633-654.
14. Soygur T., Akbay A., Kupeli S. // *J. Endourol.* — 2002. — №16 (3). — P. 149-152.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.06.2011 р.