

**ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО ТА БАГАТОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ
ТІОЦЕТАМУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК
ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

При одноразовому введенні тіоцетаму в гострому експерименті визначено наявність м'якої сечогінної дії. Препарат незначно, але вірогідно вище, порівняно з його компонентами пірацетамом та тіотриазоліном, збільшує діурез, концентрацію та екскрецію іонів натрію і калію в сечі щурів. При багаторазовому (7 днів) введенні тіоцетаму спричиняє помірні діуретичну та салуретичну дії завдяки збільшенню клубочкової фільтрації, депресії каналцевої реабсорбції води та іонів натрію на рівні проксимального і дистального відділів нефрону.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тіоцетам, водне навантаження, функції нирок, одноразове та багаторазове введення.

ВСТУП. Одним із шляхів раціональної фармакотерапії є отримання високоефективних і безпечних лікарських засобів на тлі комбінації вже відомих лікарських препаратів. Так, широко використовуваний в останні роки в різних галузях медицини оригінальний вітчизняний препарат політропної, метаболічної дії “Тіотриазолін” [1, 5, 7, 11], завдяки його антиоксидантним, мембраностабілізуючим, протиішемічним властивостям, значно покращив фармакодинаміку, фармакокінетику та зменшив побічну дію низки відомих лікарських препаратів – “Аміодарону”, “Індометацину”, “Пірацетаму” та ін. при поєднаному застосуванні [1]. Враховуючи позитивні фармакотехнологічні, фармакологічні властивості тіотриазоліну, гібридне його поєднання з пірацетамом у вигляді препарату “Тіоцетам” значно посилює ноотропну, нейропротекторну та протиішемічну дії пірацетаму, а також антиоксидантну, енерготропну дії тіотриазоліну [1, 7]. Результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень довели доцільність застосування препарату при лікуванні різних захворювань нервової системи [1, 6, 8, 10].

Хоча ренальні ефекти тіотриазоліну як складової частини тіоцетаму описано в [2–4], дослідження щодо впливу тіоцетаму на функцію нирок за різних режимів водного обміну відсутні. Отримання такої інформації практично важливе при клінічному застосуванні пре-

парату, особливо у хворих з порушеннями водно-сольового обміну і функції нирок.

Тому метою даного дослідження стало вивчення впливу тіоцетаму на функцію нирок за різних режимів його застосування в порівняльному аспекті до дії його компонентів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальне дослідження на щурах із дизайном за типом “випадок-контроль” та рандомізованим формуванням вибірки. Дослідження складалось із двох частин. У першій вивчено вплив одноразового введення тіоцетаму та його компонентів на функцію нирок, у другій — вплив багаторазового (протягом 7 днів) введення. Експеримент проведено на 80 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,20 кг, які перебували в умовах віварію зі сталим підтриманням температури, вологості та освітлення. Тварин поділили по 10 особин на 6 дослідних груп та 2 групи контролю (відповідно до двох частин експерименту). Щурам дослідних груп вводили внутрішньочеревно, відповідно, тіотриазолін (50 мг/кг) (корпорація “Артеріум”), пірацетам (200 мг/кг) (“Фармак”) та тіоцетам (250 мг/кг) (корпорація “Артеріум”). За 4 дні до початку експерименту тварин переводили на стандартний за вмістом іонів натрію режим харчування (зерно пшениці) без обмеження доступу до води. Функції нирок вивчали на тлі змодельованої гіпергідратації організму (ентеральне водне навантаження в об’ємі 5 %

від маси тіла). Концентрацію іонів натрію та калію в сечі оцінювали методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1; білка в сечі – сульфосаліциловим методом за А. І. Міхеєвою, І. А. Богодаровою (1969); креатиніну в сечі й плазмі крові – за реакцією з пікриновою кислотою [9]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [9]. Статистичну обробку результатів проводили рутинними методами варіаційної статистики з використанням пакетів комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стюдента при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані результати показали, що одноразове введення тіоцетаму за умов змодельованої гіпергідратації організму викликало вірогідно вище збільшення діурезу (рівень діурезу за 2 год складав $4,62 \pm 0,21$ мл, $p < 0,05$) порівняно з роздільним введенням його компонентів: тіотриазоліну – $(3,85 \pm 0,28)$ мл та пірацетаму – $(4,08 \pm 0,11)$ мл. Після багаторазового (7 діб) введення тіоцетаму також спостерігали м'яку сечогінну дію, дещо меншу за інтенсивність порівняно з одноразовим введенням: діурез достовірно збільшувався до $(4,10 \pm 0,26)$ мл/2 год ($p < 0,05$), причому для тіотриазоліну цей показник складав $(4,18 \pm 0,28)$ мл/2 год, а для пірацетаму – $(3,78 \pm 0,2)$ мл/2 год (рис. 1). Діуретичний ефект тіотриазоліну підтверджується даними літератури [2, 3]. Різниця між діуретич-

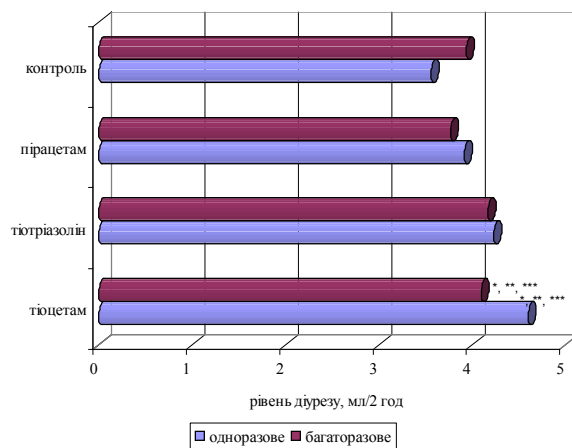


Рис. 1. Зміни діурезу при одно- та багаторазовому введенні тіоцетаму в дозі 250 мг/кг порівняно з його компонентами (* – вірогідність різниці порівняно з контролем; ** – вірогідність різниці порівняно з тіотриазоліном; *** – вірогідність різниці порівняно з пірацетамом, $p < 0,05$).

ним ефектом тіоцетаму при одно- і багаторазовому введенні була недостовірною ($p > 0,05$).

При оцінці рівня екскреції іонів натрію та калію визначено, що тіоцетам вірогідно більше впливає на виведення натрію із сечею порівняно з тіотриазоліном та пірацетамом як при одноразовому (табл. 1), так і при багаторазовому введенні (табл. 2).

Встановлено, що при одноразовому введенні за умов гіпергідратації екскреція іонів натрію із сечею для пірацетаму та тіотриазоліну залишалася на одному рівні (табл. 1), тоді як для тіоцетаму вона зростала майже вдвічі

Таблиця 1 – Екскреція іонів натрію та калію в щурів при одноразовому введенні тіоцетаму, пірацетаму та тіотриазоліну за умов ентеральної гіпергідратації ($M \pm SD$)

Показник	Контроль (n=10)	Тіотриазолін, 50 мг/кг (n=10)	Пірацетам, 200 мг/кг (n=10)	Тіоцетам, 250 мг/кг (n=10)
Концентрація іонів натрію, ммоль/л	0,8±0,03	0,71±0,04	0,66±0,03 $p < 0,01$	1,23±0,07 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	3,18±0,18	2,68±0,09 $p < 0,05$	2,68±0,10 $p < 0,05$	5,64±0,27 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів калію, ммоль/л	8,33±0,58	8,67±0,47	7,83±0,42	15,92±1,71 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	33,79±4,28	32,98±2,21	31,895±1,548	72,45±6,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,098±0,008	0,082±0,002	0,084±0,001	0,080±0,006

Примітка. Тут і в наступній таблиці: p – вірогідність різниці з контролем; p_1 – вірогідність різниці з тіотриазоліном; p_2 – вірогідність різниці з пірацетамом.

Таблиця 2 – Екскреція іонів натрію та калію в щурів при багаторазовому введенні тіоцетаму, пірацетаму і тіотриазоліну за умов ентеральної гіпергідратації (M±SD)

Показник	Контроль (n=10)	Тіотриазолін, 50 мг/кг (n=10)	Пірацетам, 200 мг/кг (n=10)	Тіоцетам, 250 мг/кг (n=10)
Концентрація іонів натрію, ммоль/л	0,43±0,02	0,89±0,04 p<0,001	0,63±0,08 p<0,05 p ₁ <0,01	0,97±0,03 p<0,001 p ₂ <0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	1,66±0,16	3,68±0,22 p<0,001	2,29±0,19 p<0,05 p ₁ <0,001	3,99±0,26 p<0,001 p ₂ <0,001
Концентрація іонів калію, ммоль/л	5,92±0,37	7,17±0,92	7,47±0,72	6,00±0,59
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	22,64±1,79	29,32±3,53	27,77±2,80	24,61±2,63
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,07±0,003	0,13±0,02 p<0,01	0,08±0,006 p ₁ <0,05	0,17±0,01 p<0,001 p ₂ <0,001

(p<0,05), що свідчило про потенціювання дії компонентів. Концентрація іонів калію в сечі й екскреція під впливом тіотриазоліну і пірацетаму суттєво не відрізнялися від контролю, а під впливом тіоцетаму калійурез зростав більш як вдвічі порівняно з контролем і дією складових (табл. 1).

За багаторазового введення тіоцетаму екскреція іонів калію зростала (табл. 2), натрійурез зріс у 2,3 раза, що призвело до збільшення Na⁺/K⁺ коефіцієнта в 2,4 раза. Кліренс іонів натрію збільшився в 2,5 раза, переважно за рахунок зменшення реабсорбції в проксимальному відділі нефрону. Стандартизована до 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція іонів натрію також зросла в 2,3 раза (p<0,05).

Отже, багаторазове введення тіоцетаму більшою мірою, порівняно з його компонентами, впливає на іонорегулювальну функцію нирок із переважним впливом на екскрецію іонів натрію.

При оцінці екскреції із сечею білка встановлено, що тіоцетам при одноразовому введенні вірогідно не впливав на концентрацію білка в сечі: середнє значення концентрації складало 0,003 г/л як для тіоцетаму, так і для його компонентів (p>0,05). Двогодинна екскреція білка для тіоцетаму була відносно вищою порівняно з його компонентами ((0,0018±0,004) мг/2 год для тіоцетаму, (0,0013±0,003) мг/2 год для тіотриазоліну та (0,0015±0,004) мг/2 год для пірацетаму), але такі зміни не вірогідні як порівняно між групами, так і з контролем (p>0,05). Також невірогідними відносно компонентів препарату та порівняно з контрольною групою були зміни в концентрації креатиніну в сечі, хоча за абсолютними показниками екскреція креатиніну із

сечею за дії тіоцетаму збільшувалась при дво-годинному інтервалі ((3,16±0,14) мкмоль/2 год для тіоцетаму, (2,61±0,18) мкмоль/2 год для тіотриазоліну та (2,96±0,18) мкмоль/2 год для пірацетаму).

Під час проведення розрахунків встановлено, що зростання діурезу під впливом тіоцетаму відбувалось за рахунок підвищення клубочкової фільтрації, але меншою мірою, ніж за дії пірацетаму (рис. 2).

Тіоцетам за умов тривалого введення також знижував відносну реабсорбцію води (майже на рівні тіотриазоліну) (рис. 3). При оцінці впливу тіоцетаму на рівень проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію (мкмоль/хв на 100 мл клубочкового фільтрату) визначено незначне зниження проксимальної реабсорбції за дії тіоцетаму ((11,761±0,164) мкмоль/хв, p<0,05) порівняно з контролем (але меншою мірою, ніж для піра-

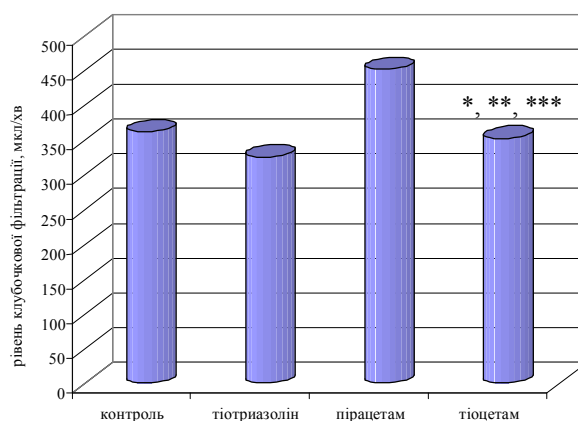


Рис. 2. Вплив тіоцетаму на рівень клубочкової фільтрації (мкл/хв) у щурів за умов тривалого введення (* – вірогідність різниці порівняно з контролем; ** – вірогідність різниці порівняно з тіотриазоліном; *** – вірогідність різниці порівняно з пірацетамом, p<0,05).

цетаму, – (11,93±0,189) мкмоль/хв та майже на рівні тіотриазоліну – (11,66±0,264) мкмоль/хв). Дистальний транспорт іонів натрію за дії тіоцетаму збільшувався більш вагомо ((1,270±0,073) мкмоль/хв, $p < 0,05$) порівняно з пірацетамом (0,889±0,027 мкмоль/хв), але менше порівняно з тіотриазоліном ((1,411±0,098) мкмоль/хв).

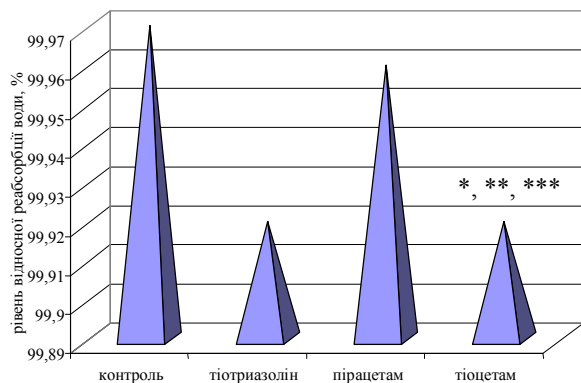


Рис. 3. Вплив тіоцетаму на рівень відносної реабсорбції води у щурів за умов тривалого введення (* – вірогідність різниці порівняно з контролем; ** – вірогідність різниці порівняно з тіотриазоліном; *** – вірогідність різниці порівняно з пірацетамом, $p < 0,05$).

Таким чином, тіоцетам на тлі водного навантаження різною мірою впливає на іонорегуляторну та екскреторну функції нирок залежно від тривалості курсу введення препарату.

Встановлена в експерименті на щурах здатність тіоцетаму збільшувати діурез та екскрецію іонів натрію обґрунтовує можливість його використання в клініці при станах, що супроводжуються набряковим синдромом, та захворюваннях, при яких бажаним є тривале застосування діуретичних засобів несильної дії. Вплив на інтегративну діяльність різних від-

ділів нефрону та швидкість клубочкової фільтрації може спрогнозувати використання цього препарату при лікуванні гострої ниркової недостатності в складі комплексної терапії. На нашу думку, важливим є м'який, помірний вплив тіоцетаму на водно-сольовий гомеостаз, що особливо є цінним при тривалому його застосуванні. Оскільки на сьогодні цей препарат використовують у клінічній практиці при лікуванні неврологічних та кардіологічних хворих, для яких характерна поліпрагмазія в базисному лікуванні, "ниркові" властивості тіоцетаму досить важливі.

ВИСНОВКИ. 1. При одноразовому введенні тіоцетаму (250 мг/кг) встановлено м'яку сечогінну дію препарату. Тіоцетам незначно, але вірогідно вище, порівняно з його компонентами пірацетамом та тіотриазоліном, збільшує діурез, концентрацію та екскрецію іонів натрію та калію із сечею у щурів.

2. При багаторазовому (7 днів) введенні тіоцетаму спричиняє помірні діуретичну та салуретичну дії завдяки збільшенню клубочкової фільтрації, депресії канальцевої реабсорбції води та іонів натрію на рівні проксимального і дистального відділів нефрону.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для вироблення рекомендації щодо впровадження тіоцетаму як засобу комплексного впливу на функції нирок у клінічну практику доцільно дослідити функцію нирок за умов спонтанного діурезу та при змінній мінералокортикоїдній активності. Оскільки в досліджуваній дозі (250 мг/кг) встановлено незначний діуретичний ефект препарату, важливим також є титрування дози для оцінки впливу на екскреторну функцію нирок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин Н. А. Тиотриазолін, тиоцетам, тиодарон в практиці врача / Н. А. Волошин, В. А. Визир, І. Н. Волошина. – Запорозьке : ЗГМУ, 2008. – 224 с.
2. Геруш О. В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. В. Геруш. – Харків, 2004. – 32 с.
3. Геруш О. В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок у щурів за умов спонтанного добового діурезу / О. В. Геруш, І. В. Геруш, Ю. Є. Роговий // Клін. та експерим. патологія. – 2005. – 4, № 3. – С. 28–32.
4. Гордієнко В. В. Нефропротекторна дія тіотриазоліну за кадмієвою інтоксикацією у щурів різного

- віку / В. В. Гордієнко // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – 3, № 4. – С. 10–15.
5. Кардиопротекторы / [І. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова и др.]. – К., 2005. – 204 с.
6. Кузнецова С. М. Тиоцетам в системі реабілітації больних, перенесших інсульт / С. М. Кузнецова // Запорозький мед. журн. – 2010. – 12, № 5. – С. 142–146.
7. Метаболитные препараты / [І. А. Мазур, І. С. Чекман, І. Ф. Беленичев и др.]. – Запорозьке. – 309 с.
8. Москаленко М. А. Первый опыт применения препарата тиоцетам при лечении детей с органической патологией головного мозга / М. А. Москаленко, О. С. Евтушенко, А. А. Омеляненко [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2006. – № 1. – С. 49–51.

9. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб. : Лань, 1997. – 304 с.

10. Середа Д. А. Терапевтическая эффективность нового церебропротективного и ноотропно-го препарата тиоцетам в остром периоде тяжелой

ЧМТ / Д. А. Середа, Ю. К. Дейниченко, И. Ф. Беленичев [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 2. – С. 87–89.

11. Тиотриазолин / [А. Д. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур и др.]. – Запорожье : НПО Фарматрон, 1996. – 27 с.

О. М. Коровенкова, Р. Б. Косуба

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

ВЛИЯНИЕ ОДНОРАЗОВОГО И МНОГОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ТИОЦЕТАМА НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ВОДНОЙ НАГРУЗКЕ

Резюме

При однократном введении тиоцетам в остром эксперименте определено наличие мягкого мочегонного действия. Препарат незначительно, но достоверно выше, по сравнению с его компонентами пирacetамом и тиотриазолином, увеличивает диурез, концентрацию и экскрецию ионов натрия и калия в моче крыс. При многократном (7 суток) введении тиоцетам вызывает умеренные диуретическое и салуретическое действия благодаря увеличению клубочковой фильтрации, депрессии канальцевой реабсорбции ионов натрия и воды на уровне проксимального и дистального отделов нефрона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиоцетам, водная нагрузка, функции почек, однократное и многократное введение.

O. M. Korovenkova, R. B. Kosuba

BUKOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

EFFECT OF SINGLE AND MULTIPLE INTRODUCTION TIOTSETAMA FOR RENAL FUNCTION UNDER CONDITIONS OF WATER STRESS

Summary

At a single-dose in the acute experiment tiotsetama there was determined the presence of a mild diuretic action. Tiotsetam is slightly, but significantly higher compared with its components. Pyracetam and thiotriazolin increase diuresis, significantly increase the concentration and excretion of sodium and potassium in the urine of rats and affect acid-regulated renal function.

At reusable Tiotsetam introduction it has a mild diuretic effect, leads to changes ion-regulating acid-secretory function and kidney function, but also significantly affect glomerular filtration, proximal reabsorption of water, the proximal and distal reabsorption of sodium ions.

KEY WORDS: Thiotcetam, water stress, renal function, single and multiple introduction.

Отримано 07.09.11

Адреса для листування: Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, Чернівці, 58002, Україна.