

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-8-40-48

ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ

С. Е. Миронов*, А. А. Горбунов, Д. А. Тихонов, Е. Ю. Лемина¹

Рассмотрены механизмы действия салуретиков, осмотических диуретиков, антагонистов альдостерона. Представлены сведения об антагонистах вазопрессиновых V₂-рецепторов, ингибиторах SGLT2, ингибиторах пендрина, антагонистах аквапорина. Оценены риски возникновения побочных эффектов мочегонных средств.

Ключевые слова: мочегонные средства; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; отеки.

ВВЕДЕНИЕ

Мочегонные лекарственные средства (МЛС) — одна из наиболее часто применяемых групп лекарственных препаратов, известная с античных времен. Применение МЛС показано для выведения излишков жидкости и Na⁺ из организма, в частности, при отеках, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также для форсированного диуреза. Основная классификация МЛС основана на механизме их действия: выделяют МЛС, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев (салуретики), антагонисты альдостерона и осмотические диуретики (ОД). Кроме того, МЛС принято различать по выраженности мочегонного эффекта. В отдельную группу выделяют калийсберегающие МЛС. Однако длительное использование МЛС, как правило, характеризуется риском развития значительного числа побочных эффектов, связанных с нарушением электролитного баланса, задержкой солей мочевой кислоты, эндокринными нарушениями, развитием сердечных аритмий. В связи с этим, актуальной остается задача поиска эффективных и безопасных МЛС. В настоящее время интерес вызывают блокаторы рецепторов вазопрессина 2 типа (V₂), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium-glucose transport protein 2, SGLT2), ингибиторы пендрина, антагонисты аквапорина и др.

История создания мочегонных средств

Созданию направленно действующих лекарственных средств (ЛС), в том числе мочегонных, предшествовал ряд научных изысканий, наиболее значимыми из которых считаются работы С. W. Scheele (середина XVIII века), позволившие открыть ряд активных химических соединений (в том числе, в составе природных субстанций), а также выделение F. W. A. Sertürner

алкалоидов из растительного сырья (в 1804 г. он получил морфин из смеси алкалоидов опия) [4, 17]. Эти открытия показали отчетливую связь между действием извлечений из растительного сырья или минералов на организм и наличием в них конкретных соединений, а растительное сырье стало рассматриваться как источник для поиска новых биологически активных веществ (БАВ). J. W. von Goethe обратил внимание химика-органика F. F. Runge на кофейные зерна как на потенциальный источник новых веществ. Их исследование позволило F. F. Runge открыть в 1819 г. кофеин [17]. В 1841 г. профессор химии Санкт-Петербургского университета А. А. Воскресенский выделил из какао-бобов теобромин. А. Kossel в 1888 г. получил из чайных листьев теofilлин. Годом ранее W. von Schroeder в эксперименте на животных доказывает мочегонное действие кофеина, открытое позднее у теобромина и теofilлина. В 1889 г. появился растворимый теобромин, который продавали под торговым наименованием “Диуретин” [17]. Все вышеупомянутые соединения являются производными пурина, открытие структуры которых позволило E. Fischer осуществить их направленный синтез. Из пуриновых соединений в начале XX в. были получены такие препараты, как агурин, теоцин ацетат натрия, теofilлин и аминофиллин. Аминофиллин активно использовался в качестве МЛС до середины XX в.

Применение препаратов ртути в практической медицине приобрело популярность благодаря Парацельсу. Основоположник ятрохимии Парацельс рекомендовал использовать ртуть для лечения ряда заболеваний, в частности сифилиса [4]. Им было отмечено, что, помимо прочих эффектов, препараты ртути способствовали уменьшению отеков. Однако высокая токсичность препятствовала их широкому применению. В первой половине XIX в. благодаря публикациям английского врача, основоположника нефрологии M. R. Bright, широкое распространение в качестве мочегонного средства получает каломель. В 1885 г. E. Jendrassik изучает мочегонное действие препаратов

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

ртути, сравнивая их с мочегонной активностью препаратов наперстянки и кофеина [17]. Им была показана высокая мочегонная эффективность каломели, по сравнению с другими рассматриваемыми ЛС. Это спровоцировало активный поиск новых соединений ртути. Таким образом, в качестве МЛС стали рассматривать сулему, ртути йодид и другие соединения, применяемые в то время для лечения сифилиса. Появление органических содержащих ртуть ЛС позволило снизить токсичность на фоне сохранения эффективности. Например, применение противосифилитических ЛС мербафена и мерсалиловой кислоты характеризовалось выраженным диуретическим эффектом и способствовало уменьшению отеков, что позволило использовать их как МЛС. Развитие диуретического эффекта препаратов ртути связывают с нарушением реабсорбции Na^+ в петле Генле (ПГ). С целью увеличения эффективности препараты ртути комбинировали с пуринами. Однако длительное назначение подобной комбинации было невозможным ввиду токсичности. Тем не менее она просуществовала вплоть до середины XX века [17, 23].

В 1908 г. химик P. Gelmo синтезировал сульфаниламид. Противомикробная активность пронтозила в отношении стрептококков, открытая G. Domagk, связана с образованием *in vivo* сульфаниламида [4]. Применение сульфаниламида при инфекционных заболеваниях характеризовалось увеличением диуреза у пациентов. Открытие этого эффекта принадлежит W. Schwartz. Механизм диуретического действия сульфаниламидов был определен в 1945 г. и связан с ингибированием карбоангидразы. Исследования гетероциклических соединений с сульфаниламидной структурой позволило выделить ацетазоламид – первое сульфаниламидное МЛС [17, 23]. Однако его эффективность оказалась умеренной, а при длительном применении проявлялись побочные эффекты. В связи с этим поиск эффективных и безопасных МЛС продолжился, и в 1957 г. был получен хлоротиазид, а 2 года спустя — гидрохлоротиазид [17, 23]. Как производные сульфаниламида, они ожидаемо должны были ингибировать карбоангидразу, однако их эффективность оказалась значительно выше, чем у ЛС-предшественников. Кроме того, их применение характеризовалось активным выведением ряда ионов. Впоследствии будет установлено, что их мишенью является Na^+/Cl^- -котранспортер, локализованный в начальном отделе дистального извитого канальца, а ингибирование карбоангидразы играет незначительную роль в механизме их диуретического эффекта. Эксперименты с изменением химической структуры гидрохлоротиазида позволили при устранении второй сульфаниламидной группы получить соединение, диуретическая активность которого была значительно выше. Это объяснялось тем, что мишень этого ЛС находилась в восходящей части толстого сегмента ПГ. Препарат получил название фуросемид, а группа — петлевые диуретики (ПД) [17]. Таким

образом, получение высокоэффективных и достаточно безопасных МЛС позволило отказаться от препаратов, содержащих ртуть. Нерешенной оставалась проблема гипокалиемии, развивающейся при назначении тиазидных, и особенно ПД. Созданию калийсберегающих диуретиков предшествовало следующее наблюдение. У женщин во время беременности возможно увеличение уровня альдостерона, однако развитие отеков при этом не характерно. Это связывают с ингибирующим влиянием прогестерона на минералокортикоидные рецепторы (МКР), в связи с чем стероиды стали объектом поиска антагонистов альдостерона. В 1960 г. был получен спиронолактон. Примерно в это же время появились нестероидные калийсберегающие диуретики, производные циклоамидина (триамтерен и амилорид). Таким образом, можно отметить, что достаточно часто появление новых МЛС происходило в результате случайных открытий [4, 17].

Характеристика основных групп мочегонных лекарственных средств

Большинство МЛС вызывают нарушение функции эпителия почечных канальцев в разных отделах нефрона. Это приводит к уменьшению реабсорбции электролитов и эквивалентных количеств воды. В зависимости от локализации действия выделяют следующие группы салуретиков: влияющие на проксимальные канальцы (ПК), на толстый сегмент восходящей части ПГ, на начальный отдел дистальных извитых канальцев (ДИК), на конечный отдел ДИК и собирательные трубки (СТ). Локализация действия основных МЛС представлена на рис. 1.

Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев (салуретики)

МЛС, действующие на ПК, представлены ингибиторами карбоангидразы (ИКА). Карбоангидразы (КА) — это семейство ферментов, включающее несколько изоформ с различной локализацией, которые регулируют разнообразные физиологические функции. В почках обнаружены следующие изоформы КА: КА II, IV, VB, IX, XII и XIV. Они участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия, активируют реабсорбцию HCO_3^- и стимулируют выведение NH_4^+ [7]. Ацетазоламид является наиболее известным неизбирательным ИКА, применяемым в качестве МЛС. Он может назначаться для снижения внутриглазного давления при глаукоме (уменьшает продукцию внутриглазной жидкости), при эпилепсии, отеках на фоне сердечной недостаточности. Однако к этому ЛС быстро развивается привыкание, в связи с чем его эффективность достаточно низкая. Кроме того, существует возможность развития ацидоза, нарушения водно-электролитного баланса, а потому данный препарат не назначают длительными курсами [4, 7, 22].

ПД представляют собой группу МЛС, действующих в восходящей части толстого сегмента ПГ (фуросемид, торасемид и др.) [4, 16, 22]. ПД нарушают ра-

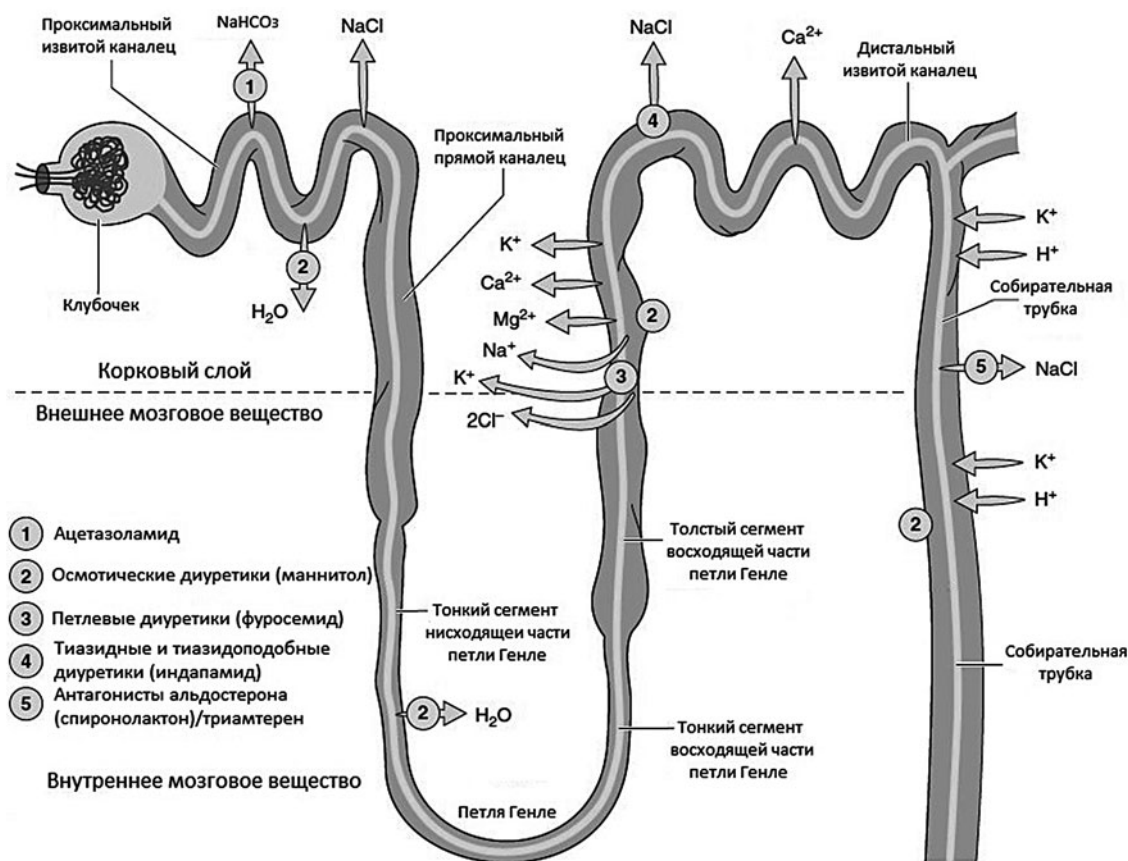


Рис. 1. Механизм действия мочегонных средств основных групп [22].

боту локализованного на апикальной мембране эпителиоцитов трипорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, подавляя реабсорбцию данных ионов и сопоставимых количеств воды. Кроме того, увеличивается выведение Ca^{2+} и Mg^{2+} . Однако происходит задержка солей мочевой кислоты, увеличение уровня которых в плазме крови может привести к обострению подагры. Фуросемид хорошо связывается с белками плазмы, следовательно, плохо подвергается клубочковой фильтрации. Его поступление через базолатеральную мембрану эпителиоцитов осуществляется посредством переносчиков органических анионов 1 и 3 (organic anion transporter, OAT). Поступление фуросемида в просвет нефрона происходит при участии кодируемого геном *ABCC2* белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) [4, 9, 20]. Фуросемид назначают как внутрь, так и парентерально, однако при пероральном приеме препарат всасывается медленно и его поступление в системный кровоток зависит от приема пищи [4, 9]. Поэтому фуросемид чаще применяют парентерально симптоматически или непродолжительными курсами. Это связано с тем, что длительное использование фуросемида приводит к нарушению водно-электролитного баланса. Кроме того, есть опасность развития резистентности [10]. Применение ПД возможно по разным показаниям. В частности, высокая активность и короткий ла-

тентный период фуросемида (начало действия при внутривенном введении составляет 15 мин и продолжается около 3 ч) позволяют назначать его для форсированного диуреза при отеке легких и головного мозга, при отравлениях, для лечения гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной недостаточности (ХПН) [4]. Возможно использование фуросемида и при травматических отеках. Торасемид при приеме внутрь хорошо всасывается, действие развивается через 2–3 ч и продолжается до 18 ч. Применяют для лечения ГБ и ХСН. Кроме того, торасемид блокирует MR , в связи с чем меньше нарушает водно-электролитный баланс по сравнению с фуросемидом. Данные ряда исследований указывают на уменьшение смертности при назначении ПД (2,3 и 6 % в группах пациентов, получавших и не получавших фуросемид, соответственно) [20]. Отмечено снижение необходимости повторной госпитализации в группе пациентов, получавших ПД [16]. В исследовании с участием 1377 пациентов, получавших торасемид и фуросемид, показано лучшие показатели уменьшения смертности в группе торасемида (2,2 и 4,5 соответственно) [20].

Нарушение активности симпорта Na^+/Cl^- в проксимальном отделе ДИК является механизмом действия тиазидных (гидрохлоротиазид и др.) и тиазидоподобных (индапамид, хлорталидон и др.) диуретиков и

приводит к выведению вышеуказанных ионов. Кроме того, происходит потеря Mg^{2+} и K^+ , а также задержка уратов и Ca^{2+} [1, 4, 5]. Механизм развития гипокалиемии связывают с тем, что подавление реабсорбции Na^+ активирует высвобождение альдостерона, и, соответственно, секрецию K^+ . Применяются при ГБ, ХСН, ХПН, а также при иных состояниях, характеризующихся отеками. Несмотря на сходство, у ЛС данной группы наблюдается ряд фармакокинетических и фармакодинамических различий. Для гидрохлоротиазида установлена зависимость антигипертензивного эффекта от дозы, что для индапамида выражено в меньшей степени. В то время как развитие мочегонного действия для индапамида характерно при приеме в значительно больших дозах, чем для снижения АД [1, 3, 5]. Кроме того, гидрохлоротиазид и индапамид обладают разной продолжительностью антигипертензивного действия (до 16 и 24 ч соответственно). Установлено, что индапамид обладает дополнительными механизмами действия: блокирует Ca^{2+} -каналы, уменьшает воспаление в сосудистой стенке, способствует образованию простаглицина. Отмечено положительное влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при гипертрофии миокарда при ХСН. Полученные в ходе клинических исследований данные свидетельствуют об уменьшении гипертрофии левого желудочка у пациентов, получавших индапамид в течение 6 месяцев [1]. У пациентов, получавших гидрохлоротиазид, данный эффект не был выражен. Кроме того, в исследовании с участием 3845 пациентов в возрасте 80 лет и старше, назначение индапамида в течение 2 лет приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 23 %, риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — на 30 %, снижению смертности от ОНМК на 39 %, а также снижало риск развития ХСН на 64 % [5]. По сравнению с тиазидоподобными МЛС, у тиазидных диуретиков отмечается более высокая вероятность развития метаболических побочных эффектов. В частности, гипокалиемия, гиперуратемия, гипергликемия и гиперлипидемия проявляются более выражено у пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, по сравнению с теми, кто принимает индапамид и хлорталидон [1, 18, 21]. В настоящее время накоплено достаточно данных о неоднозначности использования тиазидных диуретиков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), так они могут повышать риск развития гипергликемии. Предполагается, что гипергликемия возникает вследствие вызываемой тиазидными диуретиками гипокалиемии (назначение гидрохлоротиазида совместно с калийсберегающим диуретиком амилоридом снижало риск развития гипергликемии). Результаты мета-анализа, обобщающего 13 исследований с участием 720 пациентов с СД 2, получавших гидрохлоротиазид, свидетельствуют об увеличении уровня гликированного гемоглобина, снижении уровня ЛПВП, триглицеридемии и снижении чувствительности тканей к инсули-

ну. Подобных метаболических изменений у пациентов на фоне назначения тиазидоподобных диуретиков не наблюдалось [15, 21].

Триамтерен является МЛС, действующим в конечном отделе ДИК и СТ. Оказывает слабое диуретическое действие за счет блокады Na^+ -каналов эпителиоцитов. Это приводит к нарушению реабсорбции ионов Na^+ и эквивалентных количеств воды. На фоне этого нарушается секреция ионов K^+ в просвет канальца, обуславливающее калийсберегающее действие препарата. В настоящее время применяется в комбинации с ПД и гидрохлоротиазидом с целью избежания гипокалиемии при лечении АГ и ХСН. Аналогичным действием обладает амилорид [1, 4].

Антагонисты альдостерона

Минералокортикостероид альдостерон оказывает выраженное влияние на образование мочи. В эпителиоцитах конечного отдела ДИК и СТ, стимулируя специфические рецепторы, он усиливает экспрессию ряда генов. Это приводит к активации образования Na^+ -транспортера, увеличению плотности K^+ -каналов и Na^+/K^+ -АТФаз, а соответственно — к увеличению секреции K^+ и реабсорбции Na^+ [4]. В настоящее время в качестве МЛС активно применяются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МКР) (спиронолактон, эплеренон и др.). Назначают антагонисты альдостерона при отеках, вызванных ХСН и АГ, асците, нефротическом синдроме, циррозе печени, а также при гиперальдостеронизме.

Блокада МКР приводит к снижению экспрессии генов K^+ -каналов и Na^+/K^+ -АТФаз, а, соответственно, к нарушению секреции ионов K^+ (калийсберегающее действие) и нарушению реабсорбции ионов Na^+ и сопоставимых количеств воды. Первым препаратом данной группы явился спиронолактон. Он метаболизируется с образованием активных метаболитов 7-метилспиронолактона и канренона, в связи с чем развитие мочегонного эффекта имеет выраженный латентный период и низкую активность, которые зависят от уровня альдостерона в организме. При отмене препарата действие сохраняется несколько дней. Для применения спиронолактона характерно развитие гиперкалиемии [4]. Спиронолактон, являясь производным прогестерона, обладает сродством к прогестероновым рецепторам. В ходе клинических исследований установлено, что и при длительном назначении спиронолактон может приводить к гинекомастии у мужчин (10 % против 1 % в группе плацебо) [13]. Высок риск развития мастодинии и дисменореи у женщин. Вследствие антиандрогенной активности спиронолактона возрастает частота случаев эректильной дисфункции. Частота отказа пациентов от препарата из-за побочных эффектов в группе принимающих спиронолактон и в группе плацебо составила 2 и 0,2 % соответственно. При назначении спиронолактона важен контроль уровня ионов K^+ в плазме крови, особенно у пациентов с СД 2 и

ХПН. Кроме того, при применении спиронолактона отмечается увеличение уровня гликированного гемоглобина и кортизола, а также уменьшение уровня адипонектина в плазме крови [13]. С целью снижения нежелательных эффектов спиронолактона была предпринята попытка применения его активного метаболита канренона. Аналогичные производные, прореноат и мексреноат, также характеризовались неизбирательным влиянием на различные рецепторы, в связи с чем в настоящее время их не используют. Более высокой избирательностью к МКР обладает эплеренон. Гестагенные и антиандрогенные эффекты у данного препарата практически не выражены [13, 18]. Данные крупного рандомизированного клинического исследования с участием пациентов с ХСН свидетельствуют о том, что риск развития побочных эффектов у пациентов, получавших эплеренон, составляет 73,6 % против 72 % в группе контроля. Прекратили прием 13,8 % пациентов группы плацебо и 16,2 % получавших эплеренон. Частота развития почечной недостаточности составила 2,8 и 3 %, гинекомастии и мастодинии 0,7 и 1 %, артериальной гипотензии 3,4 и 2,7 %, гипокалиемии 8 и 3,7 % в группе плацебо и в группе с препаратом, соответственно. Частота выявления СД 2 у пациентов, получавших эплеренон и плацебо, составляет 3,7 и 3,8 % соответственно [13]. Из антагонистов альдостерона эплеренон является предпочтительным препаратом для людей с СД 2, ожирением и метаболическим синдромом. Таким образом, наиболее значимым побочным эффектом эплеренона можно считать гипокалиемию.

Эсаксеренон (CS-3150) представляет собой нестероидный антагонист альдостерона, одобренный для лечения АГ в ряде стран. Его сродство к МКР выше, чем у спиронолактона и эплеренона в 76 и 4 раза, соответственно [19]. В рандомизированном исследовании с участием 1001 пациента проводили сравнение антигипертензивной активности эплеренона и эсаксеренона. Средний возраст пациентов составлял 55,5 лет с преобладанием мужчин (72 %). Исходное АД составляло в среднем 155,3/98,1 мм рт. ст. Исследование длилось 12 недель. Эсаксеренон применяли внутрь в дозе 2,5 и 5 мг. Эплеренон назначали в стандартной дозе — 25 мг. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД в группе эсаксеренона 2,5 мг, эсаксеренона 5 мг и эплеренона 25 мг составила 31,5, 41,2 и 27,5 % соответственно [19]. Развитие побочных эффектов в группах, получавших эсаксеренон 2,5 мг, эсаксеренон 5 мг и эплеренон 25 мг составила 7,6, 9,2 и 4,8 % соответственно. Случаи отказа от препарата в тех же группах отмечены у 1,5, 0,3 и 0,9 % пациентов. Наиболее значимыми побочными эффектами эсаксеренона были гиперкалиемия и гиперуратемия. Увеличение уровня ионов K^+ в плазме крови отмечалось на 2 неделе приема [19], а потому пациентам со сниженной функцией почек необходим регулярный контроль уровня K^+ . Важно отметить, что побочные эффекты, связанные с

влиянием на рецепторы половых гормонов, не выявлены. Это доказывает высокую избирательность эсаксеренона и эплеренона к МКР.

Осмотические диуретики

ОД (типичный представитель — маннитол) являются высокоэффективными МЛС. Маннитол вводят внутривенно, вследствие чего увеличивается осмотическое давление плазмы крови. Это приводит к перераспределению жидкости из тканей (в том числе из области отека) в сосудистое русло и развитию дегидратирующего действия. Объем циркулирующей жидкости (ОЦГ) и АД при этом повышаются [4, 11]. Маннитол, являясь высоко гидрофильным соединением, фильтруется в просвет канальцев нефрона и практически не реабсорбируется. Увеличение осмотического давления фильтрата приводит к нарушению реабсорбции электролитов и воды. Дегидратирующее действие уменьшает отек головного мозга при черепно-мозговых травмах (ЧМТ) и ОНМК. Короткий латентный период и выраженность мочегонного действия позволяют назначать маннитол при неотложных состояниях, таких как эпилептический статус, повышение внутричерепного давления (ВЧД), острая почечная и печеночная недостаточность. Следует отметить, что риск летального исхода при ЧМТ достоверно зависит от величины ВЧД и составляет 18,4 и 55,6 % при значениях ВЧД ниже 20 и выше 40 мм рт. ст., соответственно [11]. Кроме того, маннитол применяют для форсированного диуреза при отравлениях, в частности высоколипофильными веществами (барбитураты и др.) Побочными эффектами являются жажда, сухость слизистых и кожных покровов, нарушения водно-солевого баланса, риск развития аритмий. Кроме того, существует риск вторичного повышения ВЧД, некроза почечных канальцев и развития острой почечной недостаточности, привыкания. В связи с этим важной задачей является поиск более безопасных ОД [11]. В последние десятилетия в качестве альтернативы используют гипертонический физиологический раствор (ГФР). Применение маннитола и ГФР у пациентов с ЧМТ приводило к сопоставимому по эффективности снижению ВЧД. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о более высокой эффективности ГФР [11].

Перспективные мишени и потенциальные группы мочегонных лекарственных средств

В настоящее время актуальным является поиск новых эффективных и безопасных МЛС. Определены потенциальные мишени для их действия (рис. 2).

Антагонисты рецепторов вазопрессина

Вазопрессин (антидиуретический гормон) является пептидным гормоном гипоталамуса, депонирующимся в задней доле гипофиза. Вызывает снижение диуреза за счет активации реабсорбции воды в СТ. Выделяют 2 типа вазопрессиновых рецепторов (Р): V_1 -Р и

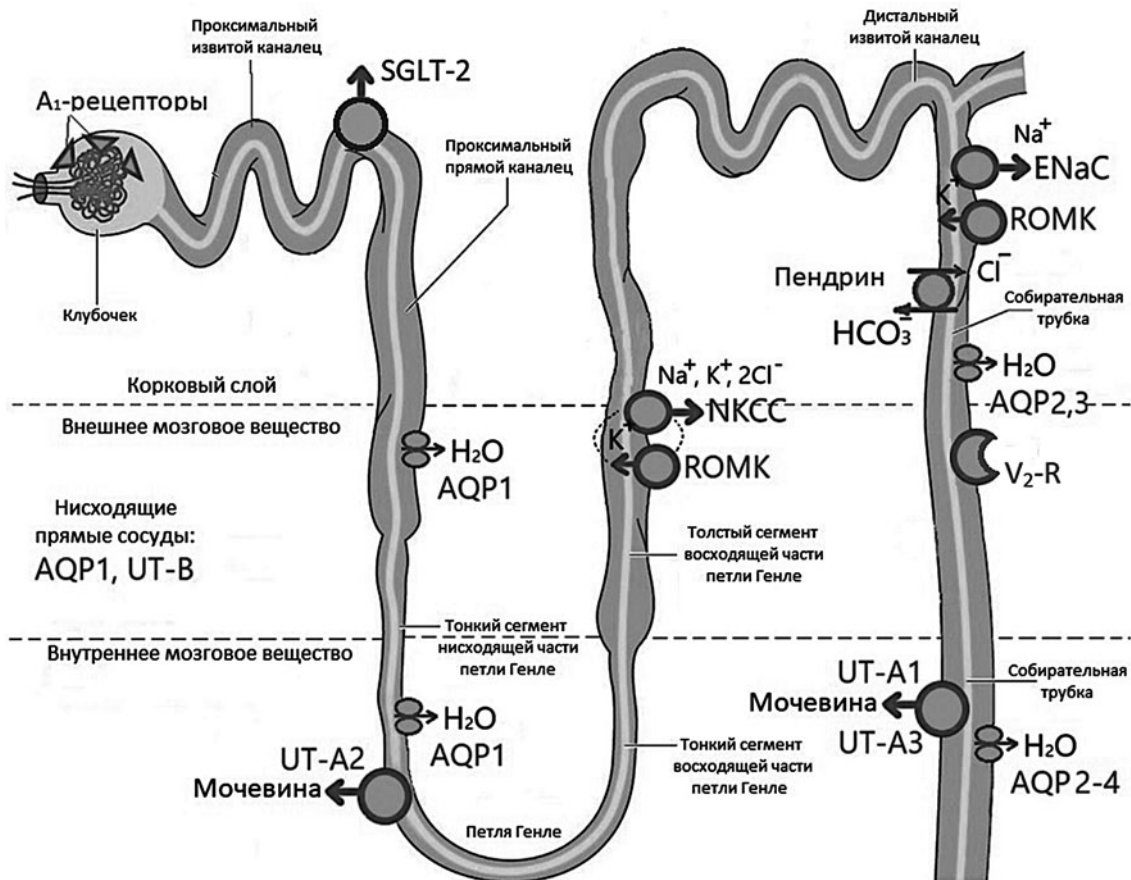


Рис. 2. Потенциальные мишени для новых лекарственных средств с мочегонной активностью [22].

Обозначения: SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; UT — транспортер мочевины; AQP — аквапорины; ROMK — K⁺-канал внутреннего выпрямления; NKCC — трипорт Na⁺/K⁺/Cl⁻; ENaC — эпителиальные Na⁺-каналы, V₂-R — рецепторы вазопрессина.

V₂-P. V₁-P представлены несколькими подтипами и имеют различную локализацию [2]. V_{1A}-P в большом количестве экспрессируются на мембранах эпителиоцитов СТ, в ангиомиоцитах, кардиомиоцитах, гепатоцитах. Роль V_{1B}-P высока в ЦНС, в частности, в адаптации к стрессовым состояниям и при депрессии [22].

V₂-P встречаются преимущественно в эпителиоцитах СТ. Их стимуляция приводит к развитию антидиуретического эффекта вазопрессина, в связи с чем они являются наиболее значимой потенциальной мишенью для ЛС. Это связывают с активацией белка аквапорина-2 в СТ, образующего в мембранах эпителиоцитов поры для реабсорбции воды. В настоящее время созданы ЛС, избирательно блокирующие V₂-P — ваптаны (кониваптан, толваптан, ликсиваптан и др.). Кониваптан — первый зарегистрированный антагонист V_{1A}-P и V₂-P рекомендован для лечения гипонатриемии [2, 22]. Он вызывает снижение нагрузки на сердце и уменьшение ОЦЖ при ХСН. Это ЛС вводится парентерально. Толваптан — первый избирательный антагонист V₂-P для приема внутрь. Применяется для лечения гипонатриемии, в том числе связанной с ХСН, при циррозе печени, синдроме неадекватной секреции вазопрессина (СНСВ), аутосомно-доминантном поли-

кистозе почек. Данная группа препаратов рассматривается как альтернатива или дополнение к ПД. Необходимы дополнительные исследования для объективной оценки их эффективности и безопасности [2, 22].

Ингибиторы SGLT2

Ингибирование SGLT2 в начальном отделе проксимальных канальцев приводит к нарушению реабсорбции глюкозы. Это характеризуется развитием гипогликемического эффекта и используется для лечения СД 2. В настоящее время разрешены к использованию канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин и ипраглифлозин [4]. Кроме того, отмечается снижение нагрузки на сердце за счет уменьшения ОЦЖ. Увеличение осмотического давления в просвете канальцев нефрона, обусловленное нарушением реабсорбции глюкозы, приводит к задержке эквивалентных количеств воды. Это позволяет рассматривать данную группу препаратов в качестве потенциальных МС. Данные клинических исследований свидетельствуют о снижении смертности при нефатальном ИМ и ОНМК, а также об уменьшении случаев госпитализации при ХСН на фоне применения дапаглифлозина.

Проведенные клинические исследования подтверждают эффективность эмпаглифлозина при гипонатриемии вследствие СНСВ [22]. Эти результаты указывают на необходимость дальнейших изысканий. Тем не менее, нельзя забывать, что при назначении глифлозинов существует риск развития бактериальных и грибковых инфекций мочевыводящих путей за счет глюкозурии [22].

Антагонисты рецепторов аденозина

Блокада аденозиновых рецепторов A_1 (A_1 -R) приводит к расширению артериол почек и усилению диуреза [4]. Различают производные ксантина (аминофиллин, ролофиллин, тонапофиллин) и нексантиновые средства (производные аденина, пиразола и др.). Несмотря на предполагаемую пользу, клиническое исследование с участием 2033 пациентов с СН, принимавших ролофиллин, не только не подтвердило клинически значимых результатов эффективности, но и выявило риск увеличения вероятности развития судорог и ОНМК. Применение тонапофиллина также оказалось малоэффективным. Доклинические исследования производных 5-аминоразола показали высокую диуретическую и натрийуретическую активность у крыс [22]. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения. Однако следует учитывать, что антагонисты A_1 -R оказывают неизбирательное влияние на гладкомышечные органы, а, следовательно, обладают большим количеством побочных эффектов [4, 22].

Блокаторы переносчиков мочевины

Переносчики мочевины (urea transporter — UT) в организме человека представлены 2 типами: UT-A и UT-B. UT-A подразделяются на несколько подтипов, из которых A1, A2 и A3 локализуются в эпителиоцитах почечных канальцев [14]. UT-B присутствуют в различных органах и с позиции влияния на диурез менее интересны. Блокада UT-A является перспективным направлением поиска новых МЛС. В частности, UT-A1 отвечает за реабсорбцию около 70 % мочевины [14, 22]. Потенциальными блокаторами UT-A1 могут быть производные 8-гидроксихинолина, аминотиазолона, триазинтиенопиримидина и триазолотиенопиримидина. В эксперименте на крысах применение 5-этил-2-метил-3-амино-6-метилтиено[2,3-β]пиридин-2,5-дикарбоксилата сопровождалось угнетением активности UT-A1 и UT-B. Подкожное введение препарата привело к развитию полиурии без выраженного нарушения электролитного баланса и метаболических изменений. Более высокая избирательность к UT-A1 обнаружена у производных арилтиазола, а развитие мочегонного эффекта было доказано в эксперименте на животных. Показано, что производные 1,2,4-триазолохиноксалина быстро и обратимо ингибируют UT-A1, вызывая усиление диуреза и снижение осмоляльности мочи у крыс [22]. Кроме того, ингибирующая активность в отношении UT-A1 была обнаружена у известных соединений, в частности, у никотина, сан-

гвинарина и индолкарбонилхроменона. Исследован ряд производных мочевины, из которых метилацетамид и диметилтиомочевина являются ингибиторами UT-A1 [22]. В эксперименте на крысах установлено, что у группы животных, получавших диметилтиомочевину, выраженность мочегонного эффекта была выше, чем у крыс, получавших фуросемид. Также у животных в первой группе отмечается менее выраженное нарушение электролитного баланса. Таким образом, применение ингибиторов UT-A1 представляется ценным при состояниях, характеризующихся гипонатриемией, при циррозе печени, нефротическом синдроме, ХСН и СНСВ и требует тщательных дальнейших исследований [14, 22].

Блокаторы калиевых каналов внутреннего выпрямления

Калиевые каналы внутреннего выпрямления (ККВВ) в нефроне локализуются в восходящем толстом сегменте ПГ, а также на эпителиоцитах конечного отдела ДИК и СТ. Их функция в ПГ заключается в транспорте ионов K^+ через люминальную мембрану, что необходимо для работы трипорта $Na^+/K^+/Cl^-$. Секреция ионов K^+ в просвет нефрона в конечном отделе ДИК и СТ происходит также при непосредственном участии ККВВ. ККВВ являются перспективной мишенью для ЛП, так как их блокада в почках приводит к развитию мочегонного эффекта [22], характеризующегося минимальной вероятностью развития гипокалиемии. В качестве первого ингибитора ККВВ получено производное пиперазина МК-7145, показавшее эффективность в эксперименте на животных. Но в ходе клинических испытаний у пациентов с АГ и ХСН эффективность оказалась недостаточной. Тем не менее, следует продолжать дальнейший поиск и проводить дополнительные исследования соединений, ингибирующих ККВВ [22].

Агонисты рецепторов натрийуретического пептида

Уродилатин образуется почками и представляет собой гомолог предсердного натрийуретического пептида (НП). Его физиологическая функция заключается в активации натрийурии, уменьшении секреции альдостерона и снижении АД. Блокада гена НП у животных приводит к развитию АГ на фоне гипернатриемии. В эксперименте показано, что назначение моксонидина приводит к дозозависимому снижению АД, увеличению диуреза и увеличению уровня НП в плазме крови у крыс. Аналогично введение генипозидной кислоты (природный ириодный гликозид) характеризовалось увеличением концентрации НП в плазме крови за счет активации его выброса тканями, что приводило к снижению АД у экспериментальных животных [22]. Кроме того, доказано, что производные триазина и тиенопиримидина также обладают агонистическими свойствами в отношении НП. Это подтверждается увеличением объема мочи у крыс на фоне их применения [22]. Таким образом, проведение дальнейших исследований

НП и агонистов его рецепторов считается крайне целесообразным.

Ингибиторы пендрина

Пендрин представляет собой ионный переносчик, локализованный в СТ, функция которого заключается в обмене Cl^- и HCO_3^- , поддержании значения pH и АД. В эксперименте на мышах установлено, что животные с дефицитом пендрина менее подвержены АГ на фоне потребления поваренной соли или назначения альдостерона. Тогда как у мышей с повышенной экспрессией пендрина отмечается риск развития АГ, в частности на фоне повышенного потребления Cl^- [8, 22]. Основываясь на данных результатах, можно сделать вывод, что ингибирование пендрина представляется перспективным методом лекарственного воздействия при состояниях, характеризующихся задержкой жидкости, в частности, при ХПН, нефротическом синдроме и т.д. Впервые пендрин-ингибирующая активность была обнаружена у нифлуминовой кислоты. Позднее данная активность была определена у тенидапа и 5-нитро-2-[(3-фенилпропил)амино]бензойной кислоты. В настоящее время наиболее высокая способность ингибировать пендрин выявлена у тетрагидропиразолопиридиновых и пиразолотиофенсульфонамидных соединений. Под их влиянием нарушается обмен Cl^- с HCO_3^- , SCN^- , I^- , NO_3^- [22]. Применение производного пиразолотиофенсульфона PDSinh-C01 в эксперименте на мышах в предполагаемых терапевтических дозах не приводило к активации диуреза, а также не изменяло осмоляльность, электролитный состав и pH мочи. Однако у животных в остром эксперименте, получавших фуросемид и PDSinh-C01, диурез возрастал на 30 %, а у животных, получавших комбинацию длительно, на 60 % [8]. Эти и другие экспериментальные данные потенциально позволяют использовать ингибиторы пендрина в комбинациях с другими МС, в частности, при АГ и отеках [22]. Однако существует риск нарушения функции ряда органов, в частности щитовидной железы (нарушение транспорта I).

Антагонисты аквапорина

Аквапорины (AQP) представляют собой специфические трансмембранные водные каналы. Существует большое число разновидностей аквапоринов, встречающихся во многих тканях. В почках выявлено 9 видов аквапоринов, локализующихся в мембранах эпителиоцитов почечных канальцев. Но основная роль принадлежит AQP-1 и AQP-2. AQP-1 экспрессируется в апикальных и базолатеральных мембранах эпителиоцитов проксимальных канальцев и нисходящей части ПГ, его активность не зависит от влияния вазопрессина, а основная задача заключается в реабсорбции воды. В апикальных мембранах СТ высока плотность AQP-2, функция которого регулируется вазопрессинном (обеспечивает встраивание AQP-2 в мембрану). AQP-2 осуществляет перенос воды из просвета канальцев в цитоплазму эпителиоцитов. Транспорт воды

через базолатеральные мембраны реализуется через AQP-3 и AQP-4. AQP-4 в больших количествах присутствует в ЦНС и почечных канальцах. Установлено возрастание значимости AQP-1 и AQP-4 при таких заболеваниях, как отек мозга, эпилепсия, глаукома, менингит, волчаночный церебрит, а также при ишемических состояниях [12, 22]. В связи с этим в настоящее время осуществляется поиск антагонистов AQP-1 и AQP-4. Данное свойство было обнаружено у ИКА (ацетазоламид, 6-этоксibenзотиазол-2-сульфонамид), фуросемида. Установлено ингибирующее влияние в отношении AQP-4 у ряда противоэпилептических ЛС. Ламотриджин и топирамат показали высокое сродство к AQP-4 с энергией связывания 70,7 и 63,7 ккал/моль соответственно. Вальпроат и этосуксимид имели наименьшую степень связывания (примерно 32 ккал/моль) [12]. Фенитоин занял промежуточное место (скорее всего, из-за большого размера молекулы). Активные метаболиты карбамазепина (карбамазепин-эпоксид) и оксикарбазепина (S-(+)-ликкарбазепин) продемонстрировали более высокое сродство к AQP-4, чем их предшественники. Можно предположить, что для исследованных противоэпилептических ЛС, обладающих несколькими механизмами противосудорожной активности, блокада AQP-4 является сопутствующим механизмом. Кроме того, наличие этого механизма у некоторых ИКА объясняет их эффективность при эпилепсии [12, 22]. Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать данные химические соединения в качестве кандидатов для поиска новых МЛС, избирательно блокирующих AQP-4 в почечных канальцах.

Блокаторы WNK-SPAK

Активность эпителиальных транспортеров трипорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ и симпорта Na^+/Cl^- регулируется каскадом ферментов – лизиндефицитной протеинкиназой 1 и богатой пролин-аланином киназой (SPAK), связанной с STE20/SPS1, кодируемых генами *WNK1* и *SRK-39*, соответственно [6]. В эксперименте показано, что блокада SPAK у мышей приводит к снижению активности трипорта $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ и симпорта Na^+/Cl^- и развитию артериальной гипотензии [22]. Установлено, что антигельминтные ЛС клозантел и рафоксанид, а также фотосенсибилизирующий препарат вертепорфин обладают ингибирующим действием в отношении WNK-SPAK. Установлено, что WNK-SPAK активируется инсулином, в связи с чем высока его роль в формировании АГ у пациентов с гиперинсулинемией. Таким образом, ингибирование WNK-SPAK является перспективной мишенью для фармакотерапии АГ у пациентов с гиперинсулинемией, ожирением и метаболическим синдромом [6, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные указывают на высокую значимость МЛС при лечении ряда заболеваний. Их исполь-

зование при патологии сердечно-сосудистой системы, как правило, требует продолжительного применения, в связи с чем они должны иметь минимальные количество и выраженность характерных для МЛС побочных эффектов (гипокалиемия, метаболические влияния и др.), а также возможность применения внутрь. При неотложных состояниях принципиально важно быстрое развитие эффекта. В настоящее время в качестве потенциальных мишеней рассматривается ряд структур нефрона. Кроме того, оценивается возможность использования в качестве МЛС препаратов других групп. Сохраняется актуальность клинических исследований потенциально перспективных и поиск новых эффективных и безопасных МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Кочетков, *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, **16**(6), 994 – 1001 (2020); doi: 10.20996 / 1819-6446-2020-16-09.
2. В. Е. Петров, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(1), 29 – 39 (2018); doi: 10.30906 / 0869-2092-2018-81-1-29-39.
3. В. П. Фисенко, *Врач*, **4**, 29 (2000).
4. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021), сс. 370 – 376.
5. N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher, et al., *N. Engl. J. Med.*, **358**(18), 1887 – 1898 (2008); doi: 10.1056 / NEJMoa0801369.
6. A. Brown, N. F. M. Azlan, Z. Wu, et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, **42**(4), 508 – 517 (2021); doi: 10.1038 / s41401-020-0474-7.
7. F. Carta, C. T. Supuran, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23**(6), 681 – 691 (2013); doi: 10.1517 / 13543776.2013.780598.
8. O. Cil, P. M. Haggie, P.-W. Phuan, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**(12), 3706 – 3714 (2016); doi: 10.1681 / ASN. 2015121312.
9. G. M. Felker, D. H. Ellison, W. Mullens, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **75**(10), 1178 – 1195 (2020); doi: 10.1016 / j.jacc. 2019.12.059.
10. R. Gupta, J. Testani, S. Collins, *Curr. Heart Fail. Rep.*, **16**(2), 57 – 66 (2019); doi: 10.1007 / s11897-019-0424-1.
11. X. Huang, L. Yang, J. Ye, et al., *Medicine (Baltimore)*, **99**(38), e22004 (2020); doi: 10.1097 / MD.00000000000022004.
12. V. J. Huber, M. Tsujita, I. L. Kwee, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**(1), 418 – 424 (2009); doi: 10.1016 / j.bmc.2007.12.038.
13. M. Lainscak, F. Pelliccia, G. Rosano, et al., *Int. J. Cardiol.*, **200**, 25 – 29 (2015); doi: 10.1016 / j.ijcard.2015.05.127.
14. M. Li, S. Zhang, B. Yang, *Curr. Drug Targets*, **21**(3), 279 – 287 (2020); doi: 10.2174 / 1389450120666191129101915.
15. J. J. Lin, H. C. Chang, C. T. Ku, et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **20**(13), 2926 – 2934 (2016).
16. A. Manolis, M. Kallistratos, M. Doumas, *Curr. Pharm. Des.*, **27**(23), 2714 – 2721 (2021); doi: 10.2174 / 1381612827666210406142933.
17. S. Rau, *Pharm. Unserer Zeit*, **35**(4), 286 – 292 (2006); doi: 10.1002 / pausz.200600175.
18. G. C. Roush, R. Kaur, M. E. Ernst, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **19**(1), 5 – 13 (2014); doi: 10.1177 / 1074248413497257.
19. I. Sadayoshi, I. Hiroshi, R. Hiromi, et al., *Hypertension*, **75**(1), 51 – 58 (2020); doi: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.119. 13569.
20. A. Sharma, S. Kuppachi, S. Subramani, et al., *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **34**(8), 2253 – 2259 (2020); doi: 10.1053 / j.jvca.2019.10.035.
21. A. J. Scheen, *Curr. Diab. Rep.*, **18**(2), 6 (2018); doi: 10.1007 / s11892-018-0976-6.
22. T. Titko, L. Perekhoda, I. Drapak, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **208**, 112855 (2020); doi: 10.1016 / j.ejmech.2020.112855.
23. D. Wile, *Ann. Clin. Biochem.*, **49**(Pt 5), 419 – 431 (2012); doi: 10.1258 / acb.2011.011281.

Поступила 16.03.22

PRINCIPLES OF ACTION OF DIURETIC DRUGS

S. E. Mironov¹*, A. A. Gorbunov¹, D. A. Tikhonov¹, and E. Yu. Lemina¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

Mechanisms of action of the main groups of existing diuretic drugs are described, including saluretics, osmotic agents, and aldosterone antagonists. Data about new groups are summarized for vasopressin V2-receptor antagonists, SGLT2 inhibitors, pendrin inhibitors, aquaporin antagonists. etc. Risks of most common adverse effects of diuretics are evaluated.

Keywords: diuretic drugs; chronic heart failure; arterial hypertension; edema.