

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «Потенційні діуретики на основі молекул, що впливають на
канали натрію та калію»

Виконала: студентка денної (заочної) форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Фатіма Еззахра Ель Муфід

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Жилюк Володимир Іванович

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 17 від 02 червня 2025 р.
Завідувач кафедри
Лєвих Антон Едуардович

Захищено на засіданні ЕК №_____
протокол №2 від «13» червня 2025 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)
Голова ЕК Лєвих Антон Едуардович

Дніпро – 2025

ЗМІСТ

ВСТУП	3
1. ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДІЇ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ	5
1.1. Фізіологічні механізми регуляції водно-сольового обміну в нирках.....	5
1.2. Характеристика іонних каналів та їх вплив на діурез і водно-електролітний баланс	9
1.3. Патофізіологічні механізми порушення роботи іонних каналів та їх регуляція.....	15
1.4. Огляд літератури, присвяченої аналізу дії діуретиків та їх впливу на канали натрію та калію.....	19
2. АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА МЕХАНІЗМУ ДІЇ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ.....	21
2.1. Порівняльна характеристика діуретиків, що впливають на іонні канали	21
2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка діуретиків	23
2.3. Потенційні побічні ефекти та протипоказання до застосування діуретиків	30
2.4. Аналіз поширеності та доступності діуретичних препаратів в Україні та Марокко	34
3. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ, В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	37
3.1. Клінічні дослідження ефективності діуретиків при різних захворюваннях	37
3.2. Порівняльний аналіз ефективності та безпеки різних груп діуретиків.....	40
3.3. Перспективи розробки нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями.....	44
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50

ВСТУП

Актуальність теми. Вивчення потенційних діуретиків, що впливають на канали натрію та калію, є надзвичайно актуальним через зростаючу потребу в ефективних і безпечних препаратах для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням водно-сольового балансу. Діуретики широко застосовуються при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, хронічній хворобі нирок (ХХН) та інших патологіях, що супроводжуються затримкою рідини в організмі. Однак сучасні діуретики мають низку недоліків, серед яких електролітні порушення (гіпокаліємія, гіперкаліємія), нефротоксичність і ризик розвитку резистентності.

Розробка нових діуретичних засобів на основі молекул, що модулюють активність іонних каналів натрію (ENaC, NCC, NKCC2) та калію (ROMK, BKCa), може забезпечити більш точний контроль електролітного балансу, зменшити побічні ефекти та підвищити ефективність терапії. Особливо перспективними є селективні інгібітори або активатори цих каналів, які можуть діяти з мінімальним впливом на інші транспортні системи нефрона.

Актуальність теми дослідження також обумовлена розвитком сучасних методів комп'ютерного моделювання лікарських молекул, що дає змогу прискорити процес розробки нових діуретиків. Вивчення нових підходів до фармакологічної корекції функції ниркових іонних каналів може стати основою для створення більш безпечних і ефективних препаратів, що покращать якість життя пацієнтів з кардіоваскулярними та нирковими захворюваннями.

Мета і завдання дослідження. Метою є проведення аналізу потенційних діуретиків на основі молекул, що впливають на канали натрію та калію.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- 1) Описати фізіологічні механізми регуляції водно-сольового обміну;
- 2) Навести характеристику іонних каналів та їх вплив на діурез і водно-електролітний баланс;
- 3) Визначити патофізіологічні механізми порушення роботи іонних каналів та їх регуляцію;

- 4) Провести огляд літератури, присвяченої аналізу дії діуретиків та їх впливу на канали натрію та калію;
- 5) Навести порівняльну характеристику діуретиків, що впливають на іонні канали;
- 6) Дослідити фармакокінетику та фармакодинаміку діуретиків;
- 7) Визначити потенційні побічні ефекти та протипоказання до застосування діуретиків;
- 8) Здійснити аналіз поширеності та доступності діуретичних препаратів в Україні та Марокко;
- 9) Проаналізувати клінічні дослідження ефективності діуретиків при різних захворюваннях;
- 10) Провести порівняльний аналіз ефективності та безпеки різних груп діуретиків;
- 11) Визначити перспективи розробки нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями.

Методи дослідження. Під час дослідження були використані наступні методи: аналіз баз даних (PubChem, ChEMBL, ZINC) для пошуку нових молекулярних структур; структурно-активний аналіз (SAR – Structure-Activity Relationship) для визначення оптимальної хімічної структури нових молекул. Також було проведено вимірювання діурезу, концентрації натрію та калію в сечі після введення потенційних діуретичних агентів пацієнтам та аналіз змін рівня альдостерону, реніну та вазопресину як показників гормональної регуляції водно-сольового балансу у пацієнтів.

Новизна та значення одержаних результатів. Одержані результати можуть бути використані для розробки нових фармакологічних стратегій, спрямованих не лише на діурез, а й на лікування метаболічних та серцево-судинних порушень.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота обсягом 53 сторінки друкованого тексту складається із 3 розділів, список використаних джерел налічує 20 найменувань.

1. ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДІЇ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ

1.1. Фізіологічні механізми регуляції водно-сольового обміну в нирках

Нирки є життєво важливими органами для підтримання гомеостазу в організмі, зокрема регулюють водно-сольовий обмін. Цей процес включає підтримання оптимального балансу води, іонів та електролітів, таких як натрій (Na^+), калій (K^+), кальцій (Ca^{2+}), хлор (Cl^-) та інші, що є критичними для нормальної роботи всіх органів і систем. Нирки не лише фільтрують кров, видаляючи надлишкові продукти обміну, але й активно реабсорбують необхідні речовини та регулюють їх концентрацію в організмі.

Механізми регуляції водно-сольового обміну є складними та включають різноманітні фізіологічні процеси, що взаємодіють між собою. Вони включають діяльність іонних каналів, гормональну регуляцію, а також взаємодію з іншими системами організму, такими як ренін-ангіотензинова система, симпатична нервова система та гормони, що відповідають за баланс води і електролітів.

Розглянемо основні фізіологічні механізми, які забезпечують регуляцію водно-сольового обміну в нирках, а також роль, яку вони відіграють у підтриманні стабільності внутрішнього середовища організму.

Головною функціональною одиницею нирки, яка відповідає за фільтрацію, реабсорбцію та секрецію, являється нефрон. Нефрон (від греч. νεφρός (нефрос) — «нирка») — це функціональна одиниця нирки, що забезпечує процеси фільтрації, реабсорбції та секреції, необхідні для підтримки водно-сольового балансу та виведення метаболічних продуктів. Кожен сегмент нефрона виконує специфічні функції у регуляції складу сечі.

Нирка містить близько мільйона нефронів, і кожен з них складається з декількох важливих структур:

- гломерулу — це клубочок капілярів, через який фільтрується кров;

- проксимальний каналець — місце, де відбувається активна реабсорбція води, натрію, глюкози та амінокислот;
- петля Генле — структура, яка бере участь у створенні осмотичного градієнту для реабсорбції води та натрію;
- дистальний каналець — тут регулюється реабсорбція натрію, калію та води під впливом гормонів;
- збірна трубочка — місце остаточної реабсорбції води та електролітів під впливом гормонів, таких як антидіуретичний гормон (АДГ) і альдостерон [1].

Основною функцією нефрона є підтримка належного водно-сольового балансу, що досягається через фільтрацію, реабсорбцію та секрецію різних речовин (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Функції нефрону в нирках

Функції нефрону	Локалізація	Процес
Клубочкова фільтрація (гломерулярний апарат)	Нирковий клубочок (гломерул)	Фільтрація крові через клубочковий фільтр (ендотелій капілярів, базальна мембрана, подоцити); утворення первинної сечі, що містить воду, електроліти, глюкозу, амінокислоти, сечовину (високомолекулярні білки та клітини крові не проходять через фільтр)
Реабсорбція основних речовин	Проксимальний звивистий каналець (PCT)	Реабсорбція ~70% води, Na^+ , Cl^- ; повна реабсорбція глюкози та амінокислот через транспортні білки (SGLT2, SGLT1); реабсорбція бікарбонату (HCO_3^-) через Na^+/H^+ обмінник (NHE3), важлива для кислотно-лужного балансу; виведення метаболітів (креатиніну, медикаментів) шляхом секреції
Створення осмотичного градієнта	Петля Генле	Тонкий низхідний сегмент: висока проникність для води, низька – для солей; вода виходить у міжклітинний простір та концентрує сечу. Товстий висхідний сегмент (TAL): активне транспортування Na^+ , K^+ , Cl^- через NKCC2; створює осмотичний градієнт, необхідний для концентрування сечі в збірних трубочках
Тонка регуляція Na^+ , K^+ , Cl^-	Дистальний звивистий каналець (DCT)	Транспортер NCC (Na^+/Cl^- котранспортер) забезпечує реабсорбцію Na^+ ; регулюється альдостероном та тіазидними діуретиками; балансування Ca^{2+} під дією паратгормону (PTH)
Кінцева регуляція складу сечі	Збірні трубочки (CCT, MCD)	Регуляція Na^+ і K^+ : ENaC (епітеліальний натрієвий канал) реабсорбує Na^+ під впливом альдостерону; ROMK і BKCa забезпечують секрецію K^+ . Вазопресин (АДГ) стимулює вставку аквапоринів (AQP2), збільшує реабсорбцію води, концентрує сечу

Водно-сольовий баланс є критично важливим для підтримки нормального функціонування організму, регуляції артеріального тиску та об'єму циркулюючої крові. Головну роль у контролі цих процесів, окрім нефрону, відіграють гормональні системи, які впливають на роботу нирок, судин та серця. Основними регуляторними механізмами є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), антидіуретичний гормон (АДГ) та натрійуретичні пептиди (НУП).

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система є ключовим механізмом, який регулює рівень натрію та води в організмі. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) – це ключова ендокринна система, яка регулює реабсорбцію натрію (Na^+), секрецію калію (K^+) і водний баланс, впливаючи на артеріальний тиск. Вона активується при зниженні об'єму крові, зниженні артеріального тиску або зменшенні рівня натрію в нефроні.

Ренін являється ферментом, який виділяється з юктагломерулярних клітин нирок у відповідь на зниження кров'яного тиску або рівня натрію. Ренін каталізує перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I. Ангіотензин I перетворюється в ангіотензин II за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), який діє на судини, спричиняючи їх звуження, і таким чином підвищує артеріальний тиск. Альдостерон, що виділяється в результаті активації ангіотензину II, сприяє збільшенню реабсорбції натрію в дистальних каналцях і збірних трубочках, що призводить до утримання води та підвищення об'єму циркулюючої крові. Завдяки цьому РААС допомагає підтримувати стабільний артеріальний тиск і баланс натрію та води.

Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) також відіграє важливу роль у регуляції водного балансу. Антидіуретичний гормон вивільняється з задньої частини гіпофіза в відповідь на підвищення осмолярності крові або зниження об'єму рідини в організмі. АДГ зв'язується з рецепторами V2 у збірних трубочках нирок та стимулює вставку аквапоринів (AQP2) у мембрану клітин епітелію, збільшуючи проникність для води. Завдяки цьому АДГ утримує воду в організмі, запобігаючи дегідратації. Також АДГ підвищує артеріальний тиск за рахунок

вазоконстрикції та регулює осмотичний тиск іонів у крові. При дефіциті АДГ розвивається нецукровий діабет, що супроводжується поліурією.

Натрійуретичні пептиди (ANP — артеріальний натрійуретичний пептид, BNP — мозковий натрійуретичний пептид, CNP — С-тип натрійуретичного пептиду) — це гормони, які мають протилежний ефект до РААС і АДГ: вони сприяють виведенню надлишкової рідини та натрію з організму, зменшуючи реабсорпцію води. НУП блокують секрецію реніну, зменшують рівень ангіотензину II і альдостерону та інгібують ENaC у збірних трубочках, забезпечуючи натрійурез. Також НУП відіграють важливу роль у запобіганні гіпертензії, оскільки розширюють судини, знижуючи артеріальний тиск.

Передсердний натрійуретичний пептид секретується передсердцями у відповідь на збільшення об'єму крові. Він сприяє розширенню судин, зниженню виділення альдостерону та зменшенню реабсорбції натрію в нирках, що сприяє виведенню натрію і води через сечу. BNP вивільняється з серця при серцевій недостатності, виконуючи схожу функцію щодо регуляції натрієвого балансу та артеріального тиску. С-тип натрійуретичного пептиду діє переважно на судини.

Симпатична нервова система також бере участь у регуляції водно-сольового балансу через активацію β -адренорецепторів на ниркових судинах і клітинах нефрону. Вона стимулює секрецію реніну та активує РААС, що веде до підвищення реабсорбції натрію і води [2].

Таким чином, кожен сегмент нефрона має чітко визначену роль у процесах фільтрації та реабсорбції. Клубочок формує первинну сечу, проксимальний каналець повертає більшість корисних речовин, петля Генле створює осмотичний градієнт, а дистальний каналець і збірні трубочки забезпечують тонке регулювання водно-сольового балансу. Ці процеси забезпечують стабільність внутрішнього середовища організму та ефективне виведення метаболітів. Також у регуляції водно-сольового обміну в нирках бере участь гормональна система (ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), антидіуретичний гормон (АДГ) та натрійуретичні пептиди (НУП)).

1.2. Характеристика іонних каналів та їх вплив на діурез і водно-електролітний баланс

Нирки виконують важливу роль у підтримці гомеостазу організму, регулюючи рівень води та електролітів, що є критичним для нормальної функції всіх органів і систем.

Одним з основних механізмів, за допомогою яких нирки здійснюють свою функцію, є транспортування іонів через мембрани клітин нефрону, зокрема натрію (Na^+) і калію (K^+). Ці процеси регулюються завдяки активності різних іонних каналів, які контролюють реабсорбцію натрію та секрецію калію в різних сегментах нефрона.

Роль іонних каналів та транспортерів у процесах реабсорбції та секреції в нирках є надзвичайно важливою. Канали натрію, такі як ENaC (епітеліальний натрієвий канал), NCC (Na^+/Cl^- котранспортер) та NKCC2 ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ котранспортер), активно реабсорбують натрій в різних частинах нефрона. Водночас калієві канали, такі як ROMK, відповідають за секрецію калію в збірні трубочки. Вони забезпечують транспортування іонів через клітинні мембрани, що необхідно для підтримки гомеостазу.

Регуляція водно-електролітного балансу залежить від взаємодії іонних каналів та гормональних механізмів. Зокрема, активація ENaC, NCC, NKCC2 та аквапоринів сприяє реабсорбції натрію та води, що зменшує діурез.

Інгібування іонних каналів діуретиками викликає натрійурез і збільшення діурезу, що використовується для лікування гіпертензії та набрякових синдромів. Калієві канали (ROMK, BKCa) забезпечують баланс між секрецією та реабсорбцією калію, впливаючи на кислотно-лужний стан крові та серцевий ритм.

Розглянемо основні канали натрію та калію в нирках, такі як ENaC, NKCC2, NCC, ROMK та BKCa, їх характеристику, функції, механізми регуляції та значення для загального водно-сольового балансу організму (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Характеристика каналів натрію та калію в нирках

Назва каналу	Сімейство	Локалізація	Функція
Епітеліальний натрієвий канал (ENaC)	Входить до сімейства іонних каналів, що регулюються альдостероном	Дистальний звивистий каналець (DCT); збірні трубочки (CCT, MCD)	Контролює реабсорбцію Na^+ у дистальних каналцях та збірних трубках; регулює об'єм рідини та артеріальний тиск
$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортер (NKCC2)	Відноситься до родини котранспортерів SLC12	Густа висхідна частина петлі Генле (TAL)	Забезпечує активний транспорт Na^+ , K^+ і Cl^- через мембрану, що сприяє створенню осмотичного градієнта; відіграє ключову роль у процесі концентрації сечі
$\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ котранспортер (NCC)	Належить до родини SLC12	Дистальний звивистий каналець (DCT)	Відповідає за реабсорбцію Na^+ та Cl^- , що впливає на регуляцію артеріального тиску
Внутр.-канальцевий калієвий канал (ROMK)	Входить до сімейства каналів KCNJ (Kir)	Густа висхідна частина петлі Генле (TAL); збірні трубочки (CCT)	Секретує K^+ у збірні трубочки, підтримуючи баланс калію Забезпечує рециклінг K^+ у товстій висхідній частині петлі Генле, що необхідно для роботи NKCC2
BKCa	Входить до сімейства KCNMA1	Збірні трубочки (CCT); судинна стінка	Регулює вихід K^+ з клітини, що відіграє важливу роль у контролі мембранного потенціалу та тонусу судин; задіяний у механізмі секреції калію при високому споживанні Na^+

Як наведено у табл. 1.1, одним із основних каналів для транспорту натрію в нирках є епітеліальний натрієвий канал (ENaC), який експресується в клітинах проксимальних каналців, дистальних каналців та збірних трубочок. Епітеліальний натрієвий канал складається з трьох основних субодиниць: α , β , γ (рис. 1.1).

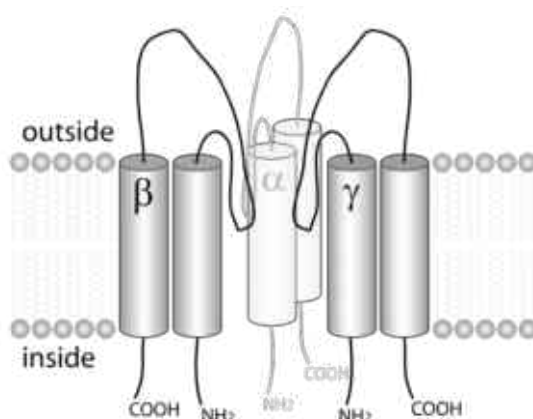


Рис. 1.1. Структура натрієвого каналу (ENaC)

ENaC відповідає за транспортування натрію з фільтрату через апікальну мембрану клітин у внутрішнє середовище. Це критично важливий механізм для регуляції балансу натрію в організмі, оскільки натрій є основним іоном, який визначає осмотичний тиск та об'єм циркулюючої крові.

Крім ENaC, важливу роль в реабсорбції натрію в нирках відіграє $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортер (NCC), який локалізується в дистальному звивистому каналці нефрона. NCC відповідає за транспортування натрію та хлору в клітини, що також важливо для підтримання електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги організму. Хлорид натрію (NaCl) потрапляє в клітину через апікальний тiazид-чутливий NCC і залишає клітину через базолатеральний Cl^- -канал (ClC-Kb) і Na^+/K^+ -АТФазу (рис. 1.3).

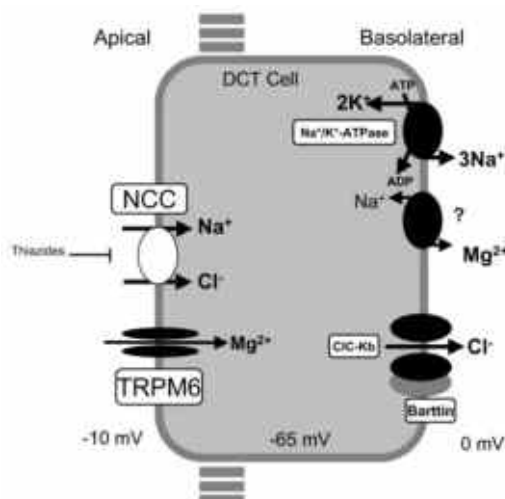


Рис. 1.3. Модель транспортних механізмів у дистальному звивистому каналці

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер (NKCC2) розташований у висхідній частині петлі Генле. Він активно транспортує натрій, калій та хлор у клітини епітелію, що допомагає підтримувати осмотичний баланс у нирках (рис. 1.2).

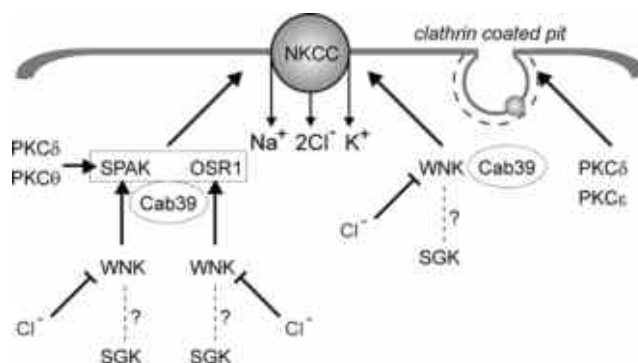


Рис. 1.2. Схема механізму дії NKCC2 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ Cotransporter 2)

Канал NKCC2 є основним компонентом механізму реабсорбції натрію, і його активність може бути регульована петльовими діуретиками, такими як фуросемід, які блокують цей канал [3].

Внутрішньоканальцевий калієвий канал (ROMK – Renal Outer Medullary Potassium Channel) – це калієвий канал, що відповідає за секрецію K^+ у просвіт нефрона. Цей канал є важливим для секреції калію в нирках. Він розташований в збірних трубочках та клітинах дистальних каналців, і його основна функція полягає в транспортуванні калію з клітин у просвіт каналців, що дозволяє виводити надлишок калію з організму (рис. 1.4).

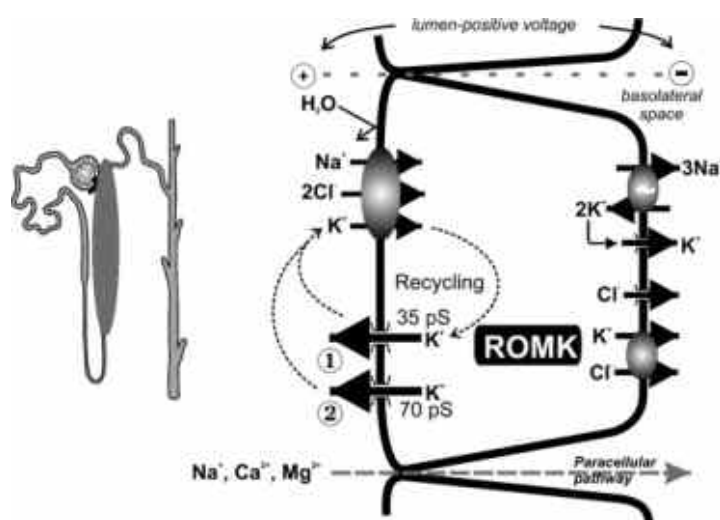


Рис. 1.4. Схема функціонування внутрішньоканальцевого калієвого каналу

Великий кальцій-активованний калієвий канал (BKCa – Big Potassium Calcium-Activated Channel) – калієвий канал, що відкривається при високій концентрації Ca^{2+} у клітині (рис. 1.5).

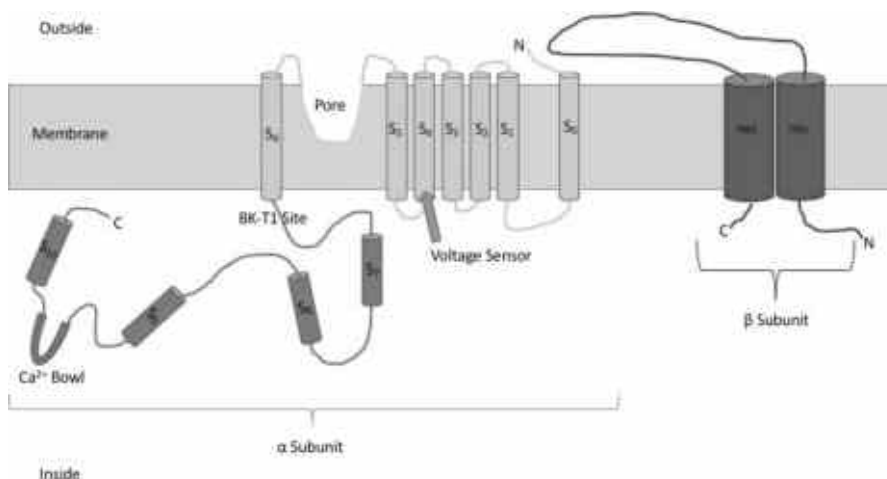


Рис. 1.5. Структура великого кальцій-активованого калієвого каналу (BKCa)

Канал ВКСа, зображений на рис. 1.5, грає ключову роль у регуляції калієвого балансу. Він активується під впливом підвищення концентрації кальцію та деполяризації клітинної мембрани, що призводить до секреції калію в порожнину каналців. ВКСа є важливим для механізмів адаптації до гіперкаліємії.

Іонні канали відіграють важливу роль у регуляції транспорту електролітів та води в клітинах і тканинах. Вони взаємодіють з іншими транспортними системами, такими як іонні насоси, котранспортери та обмінники, утворюючи складні механізми контролю осмотичного балансу, мембранного потенціалу та метаболічних процесів. Ця взаємодія є особливо важливою в нирках, серці, мозку та інших органах, які залежать від точного регулювання іонного складу.

Принципи взаємодії іонних каналів з іншими транспортними системами наведено у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Принципи взаємодії іонних каналів з іншими транспортними системами

Іонні канали	Інші транспортні системи	Локалізація	Принципи взаємодії
K ⁺ -канали (ROMK, ВКСа)	Іонний насос Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Збірні трубочки	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза активно викачує 3 Na ⁺ з клітини та закачує 2 K ⁺ , створюючи градієнт для пасивного транспорту цих іонів через калієві канали. ROMK (Renal Outer Medullary K ⁺ Channel) використовує цей градієнт для секреції K ⁺ у просвіт ниркового каналця. ВКСа активується під впливом зростаючого потоку сечі, що підвищує вихід K ⁺ у просвіт нефрона
K ⁺ -канали (ROMK)	NKCC2 (Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ котранспортер)	Товста висхідна петля Генле	NKCC2 (Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ котранспортер) транспортує ці іони разом із просвіту нефрона до епітеліальних клітин. Калієві канали ROMK дозволяють повернення K ⁺ у просвіт каналця, що забезпечує безперервну роботу NKCC2
Na ⁺ -канали (ENaC)	NHE3 (Na ⁺ /H ⁺ -обмінник)	Проксимальний каналець	NHE3 (Na ⁺ /H ⁺ -обмінник) транспортує Na ⁺ у клітину та H ⁺ у просвіт каналця, сприяючи реабсорбції Na ⁺ . У дистальному відділі нефрона ENaC (епітеліальний натрієвий канал) завершує реабсорбцію Na ⁺ , регулюючи водно-сольовий баланс

Закінчення табл. 1.2

ENaC, Na ⁺ /K ⁺ - АТФаза	AQP2 (аквапорини)	Збірні трубочки	ENaC реабсорбує Na ⁺ , підвищуючи осмотичний градієнт. Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза підтримує низьку внутрішньоклітинну концентрацію Na ⁺ , забезпечуючи безперервний транспорт. AQP2 (аквапорини) реагують на осмотичний градієнт, сприяючи пасивній реабсорбції води під впливом антидіуретичного гормону (АДГ)
--	----------------------	--------------------	--

Як показано у табл. 1.2, іонні насоси, такі як Na⁺/K⁺-АТФаза, забезпечують створення іонного градієнта, який є рушійною силою для роботи іонних каналів (Na⁺/K⁺-АТФаза + ROMK, BKCa). Котранспортні системи здійснюють спільне перенесення кількох іонів через мембрану, використовуючи градієнт концентрацій, створений іонними насосами (NKCC2 + K⁺-канали у товстій висхідній петлі Генле). Обмінники іонів (антипортери) працюють за принципом протилежного транспорту двох іонів, використовуючи енергію градієнта концентрацій (NHE3 + Na⁺-канали (ENaC) у проксимальному каналці). Іонні канали контролюють рух осмотично активних іонів (Na⁺, Cl⁻), що створює осмотичний градієнт для пасивного транспорту води через аквапорини (AQP) (ENaC, Na⁺/K⁺-АТФаза + AQP2 у збірних трубках) [4].

Таким чином, іонні канали нефрону забезпечують точне регулювання рівня Na⁺ і K⁺, що є критично важливим для підтримки водно-сольового балансу. ENaC та NKCC2 відповідають за реабсорбцію Na⁺, а ROMK і BKCa забезпечують секрецію K⁺. Іонні канали тісно взаємодіють з іонними насосами, котранспортерами, обмінниками та аквапоринами, формуючи складні транспортні системи. Ці механізми забезпечують ефективне регулювання водно-сольового балансу, артеріального тиску та осмотичної рівноваги. Взаємозалежність іонних каналів і транспортних систем є ключовою для гомеостазу організму та нормального функціонування нирок, серця й інших органів.

1.3. Патофізіологічні механізми порушення роботи іонних каналів та їх регуляція

Порушення роботи калієвих каналів, таких як ROMK або BKCa, можуть призводити до різноманітних захворювань, зокрема до порушення водно-сольового балансу, розвитку гіперкаліємії або гіпокаліємії. Це може бути наслідком генетичних мутацій, неадекватного використання діуретиків або інших препаратів, що впливають на ці канали, таких як інгібітори ренін-ангіотензинової системи.

Іонні канали можуть нормально функціонувати, але їхня активність може змінюватися під впливом гормонів, аутоімунних атак або порушень клітинного метаболізму:

- гіпонатріємія та гіпернатріємія (дисбаланс у роботі ENaC або NCC може призвести до надмірної втрати або затримки натрію);
- гіпокаліємія та гіперкаліємія (зміни у роботі ROMK можуть спричинити небезпечні порушення серцевого ритму);
- первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна), при якому надлишок альдостерону стимулює ENaC, що спричиняє затримку натрію, гіпертонію та гіпокаліємію;
- дефіцит антидіуретичного гормону (АДГ), який виникає при зниженні експресії аквапоринів (AQP2) у збірних трубках, що призводить до нецукрового діабету (поліурія, дегідратація);
- аутоімунні порушення (синдром Ламберта-Ітона) виникають внаслідок утворення антитіл проти кальцієвих каналів, що зменшує вивільнення ацетилхоліну та викликає м'язову слабкість.

Деякі захворювання, пов'язані з порушенням метаболізму, можуть змінювати функціонування іонних каналів. Наприклад, діабетична нефропатія, при якій гіперглікемія змінює регуляцію ENaC та SGLT2 (натрієво-глюкозного котранспортера), що призводить до затримки натрію та прогресування гіпертонії.

Гіпоксія змінює активність K^+ -каналів, що може спричинити ішемічні ураження мозку.

Генетичні мутації, що змінюють структуру або функцію іонних каналів, можуть призводити до так званих каналопатій – групи захворювань, пов'язаних із порушенням транспорту іонів:

- синдром Ліддла – гіперактивність ENaC (епітеліального натрієвого каналу) в дистальних каналцях нирки призводить до надмірної реабсорбції натрію, затримки рідини та артеріальної гіпертензії;
- гіперкаліємічний періодичний параліч – мутації в натрієвих і калієвих каналах скелетних м'язів порушують їхню збудливість, спричиняючи епізоди слабкості або паралічу;
- синдром Бартера – дефект NKCC2 ($Na^+/K^+/2Cl^-$ котранспортера) у товстому висхідному відділі петлі Генле призводить до втрати натрію, гіпокаліємії та метаболічного алкалозу;
- синдром Гітельмана – мутації в NCC (Na^+/Cl^- котранспортері) у дистальних каналцях спричиняють порушення реабсорбції натрію, гіпомагніємію та гіпокаліємію.

Деякі токсини та лікарські препарати можуть безпосередньо або опосередковано порушувати роботу іонних каналів. Тетродотоксин (ТТХ) блокує натрієві канали, викликаючи параліч та зупинку дихання. Фуросемід інгібує NKCC2, спричиняючи діурез та втрату електролітів. Амідарон блокує калієві канали, подовжуючи реполяризацію серцевого м'яза (використовується при аритміях) [5].

Для мінімізації негативних наслідків, спричинених вищенаведеними порушеннями функціонування іонних каналів, необхідно застосовувати різні методи, які регулюють їх активність.

Активність каналів натрію та калію в нирках регулюється різноманітними гормональними та механічними та гемодинамічними регуляторами. Активність ENaC регулюється кількома механізмами, зокрема через альдостерон, гормон, що стимулює синтез ENaC в клітинах збірних трубочок. Альдостерон сприяє

підвищенню реабсорбції натрію, що, в свою чергу, призводить до утримання води і збільшення об'єму крові. Це є важливим елементом в регуляції артеріального тиску і водно-сольового балансу.

Окрім альдостерону, важливу роль у регуляції каналів відіграють такі гормони, як ангіотензин II, який стимулює реабсорбцію натрію, та натрійуретичні пептиди (ANP), що знижують реабсорбцію натрію і сприяють виведенню натрію та води. Вазопресин (антидіуретичний гормон) регулює баланс води та Na^+ шляхом активації аквапоринів у збірних трубочках.

Активність $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ котранспортера також регулюється гормонально, зокрема під впливом альдостерону та інших факторів, таких як судиноруховий пептид (ANP). ROMK регулюється рівнем натрію, альдостероном і іншими факторами. Коли рівень натрію в організмі високий, зокрема після вживання великих кількостей натрієвих солей, альдостерон може призводити до збільшення секреції K^+ через ROMK у збірних трубочках, щоб підтримати баланс іонів.

Також важливу роль у регуляції каналів відіграє кальцій, який активує $\text{V}\text{K}\text{Ca}$ і впливає на механізми секреції калію. Наявність кальцію в клітині може бути індикатором збільшення секреції калію в умовах підвищеного тиску або інших фізіологічних станів (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Механізми регуляції активності каналів натрію та калію в нирках

Регулятор	Механізм регуляції
Гормональна регуляція	
Альдостерон	Збільшує експресію ENaC у DCT та збірних трубочках; стимулює вироблення білка Nedd4-2, який запобігає деградації ENaC , підвищуючи реабсорбцію Na^+
Ангіотензин II	Стимулює реабсорбцію натрію та натрійуретичних пептидів, що знижують реабсорбцію натрію і сприяють його виведенню
Вазопресин	Стимулює реабсорбцію води, що впливає на концентрацію Na^+ у сечі; сприяє активації ENaC для збільшення реабсорбції натрію

Продовження табл. 1.3

Клітинні механізми регуляції	
Серин/треонінові кінази (SGK1)	Під дією альдостерону фосфорилують білок Nedd4-2, запобігаючи деградації ENaC
Протеїнкіназа А (PKA)	Активує ENaC у відповідь на вазопресин; фосфорилування ROMK протеїнкіназами регулює його відкриття та закриття, залежно від рівня K^+ у плазмі
Внутрішньоклітинний Ca^{2+}	Підвищення концентрації Ca^{2+} активує BKCa, що збільшує вихід K^+
Гемодинамічні механізми	
Механорецептори в нефроні	Високий тиск у нефроні може викликати збільшення активності Na^+ -транспортерів (NKCC2, NCC), що сприяє реабсорбції Na^+
Ацидоз ($\downarrow pH$)	При зниженні pH відбувається пригнічення активності ENaC і NKCC2, що зменшує реабсорбцію Na^+
Алкалоз ($\uparrow pH$)	Підвищений рівень pH стимулює ROMK, сприяючи втраті K^+

Як показано у табл. 1.3, регуляція активності натрієвих та калієвих каналів у нирках здійснюється через гормональні, клітинні та гемодинамічні механізми. Альдостерон, вазопресин, кіназні шляхи, рівень Ca^{2+} і зміни тиску в нефроні – всі ці фактори впливають на функціонування ENaC, NKCC2, NCC, ROMK та BKCa. Порушення цих регуляторних механізмів може призводити до захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, гіперкаліємія або набряковий синдром [6].

Таким чином, іонні канали та транспортери натрію й калію є ключовими елементами функціонування нефрона та регуляції водно-сольового балансу. Порушення роботи іонних каналів є основою багатьох патологічних станів, які впливають на нирки, серце, нервову та м'язову систему. Генетичні мутації, гормональні дисбаланси, токсичний вплив і метаболічні зміни можуть змінювати функціонування каналів, що призводить до розвитку каналопатій, гіпертонії, аритмій та інших захворювань. Розуміння механізмів цих порушень є ключем до розробки ефективних терапевтичних стратегій. Тому важливим є правильне регулювання активності каналів натрію та калію.

1.4. Огляд літератури, присвяченої аналізу дії діуретиків та їх впливу на канали натрію та калію

Діуретики є ключовими препаратами в клінічній практиці, які широко застосовуються для лікування гіпертонії, набряків, що виникають при серцевій недостатності, хворобах нирок та печінки, а також для корекції порушень водно-електролітного балансу. Основною мішенню дії більшості діуретиків є ниркові каналці, де вони впливають на процеси реабсорбції іонів натрію (Na^+) та калію (K^+), змінюючи водно-електролітний баланс. Наукова література останніх десятиліть пропонує глибокий аналіз механізмів дії діуретиків, із детальним описом їх впливу на іонні канали та транспортери в нефроні (табл. 1.4).

Таблиця 1.4

Наукові дослідження, присвячені аналізу дії діуретиків та їх впливу на канали натрію та калію

Автор	Діуретики	Назва наукової публікації
П. О. Лазарєв	Петльові діуретики	«Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності»
Musini V. M., Nazer M, Bassett K, Wright J. M.	Тіазидні діуретики	«Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension»
Williams B, MacDonald TM, Morant S	Калійзберігаючі діуретики	«Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial»
О. А. Галушко	Осмотичні діуретики	«Застосування манітолу у хворих з гострим інсультом при супутньому цукровому діабеті: за і проти»

У науковій статті П. О. Лазарєва «Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності», зазначеній у табл. 1.4, розглядаються ключові аспекти правильного дозування, контролю терапії та профілактики резистентності до діуретиків. Автор наголошує на важливості дотримання правил призначення діуретичної терапії для досягнення ефективності та безпеки для пацієнтів [7].

Стаття «Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension» (Ефективність зниження артеріального тиску за

допомогою монотерапії тіазидними діуретиками при первинній артеріальній гіпертензії») авторів Musini V. M., Nazer M., Bassett K., Wright J. M. присвячена аналізу даних рандомізованих контрольованих випробувань, які порівнюють монотерапію тіазидними діуретиками з плацебо. Дослідження демонструє, що низькі дози тіазидів знижують артеріальний тиск і зменшують ризик серцево-судинних ускладнень [8].

Стаття «Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2)» («Спіронолактон проти плацебо, бісопрололу та доксазозину для визначення оптимального лікування резистентної гіпертензії (PATHWAY-2)») авторів Williams B., MacDonald TM., Morant S. є результатом рандомізованого, подвійно сліпого, кросоверного дослідження, яке мало на меті визначити оптимальне лікування резистентної гіпертонії. У дослідженні порівнювали ефективність спіронолактону з плацебо, а також з іншими препаратами, такими як бісопролол і доксазозин. Результати показали, що спіронолактон значно перевершує плацебо та інші препарати у зниженні систолічного артеріального тиску, що підтверджує його високу ефективність у лікуванні резистентної гіпертонії [9].

У статті О. А. Галушко «Застосування манітолу у хворих з гострим інсультом при супутньому цукровому діабеті: за і проти» обговорюються переваги манітолу для зменшення набряку мозку, а також потенційні ускладнення, пов'язані з порушенням водно-електролітного балансу у пацієнтів із діабетом. Автор акцентує увагу на необхідності індивідуального підходу до лікування, враховуючи специфіку кожного клінічного випадку [10].

Таким чином, наукова література, присвячена дослідженню дії діуретиків, демонструє їхню важливу роль у регуляції іонних каналів натрію і калію в нефроні. Різноманітність механізмів дії діуретиків дозволяє вибирати оптимальні стратегії лікування залежно від потреб пацієнта. Розуміння цих механізмів є ключовим для оптимізації терапії, зменшення побічних ефектів та підвищення ефективності лікування хвороб, пов'язаних з порушенням водно-сольового обміну.

2. АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА МЕХАНІЗМУ ДІЇ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ

2.1. Порівняльна характеристика діуретиків, що впливають на іонні канали

Діуретики – це лікарські засоби, що збільшують утворення та виведення сечі, змінюючи реабсорбцію іонів у нефронах. Вони широко застосовуються для лікування гіпертензії, серцевої недостатності, набряків та інших станів, пов'язаних із водно-електролітним дисбалансом. Одним із ключових механізмів дії діуретиків є вплив на іонні канали нефрона, які контролюють транспорт натрію (Na^+), калію (K^+) та хлору (Cl^-).

Розглянемо основні класи діуретиків, що модулюють роботу іонних каналів та їхню характеристику (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Порівняльна характеристика діуретиків, що впливають на іонні канали

Клас діуретиків	Клінічне застосування	Характеристика
Інгібітори ENaC (амілорид, тріамтерен)	Лікування артеріальної гіпертензії (у комбінації з тіазидами); профілактика гіпокаліємії при тривалому прийомі діуретиків; лікування набрякових синдромів	Блокують ENaC у дистальних відділах нефрона, що перешкоджає реабсорбції натрію; зменшують секрецію калію, що робить їх калійзберігаючими діуретиками; чинять помірний діуретичний ефект, тому зазвичай застосовуються в комбінації з тіазидами або петльовими діуретиками
Інгібітори NKCC2 (фуросемід, торасемід)	Гостра серцева недостатність із набряками легень; хронічна серцева недостатність; хронічна хвороба нирок із набряками	Блокують NKCC2 у петлі Генле, запобігаючи реабсорбції натрію, калію та хлору; викликають потужний діурез, оскільки вода слідує за натрієм осмотичним шляхом; знижують осмотичний тиск в інтерстиціальному просторі нирок, порушуючи механізм концентрування сечі
Інгібітори NCC (гідрохлортіазид, індапамід)	Основна терапія артеріальної гіпертензії; лікування набрякових синдромів; профілактика сечокам'яної хвороби (знижують екскрецію кальцію)	Блокують NCC у дистальному звивистому каналці, зменшуючи реабсорбцію натрію та хлору; сприяють виведенню рідини та знижують загальний об'єм циркулюючої крові; зменшують чутливість судин до вазоконстрикторних стимулів

Закінчення табл. 2.1

Активатори калієвих каналів (циклооксигеназні інгібітори)	Потенційне використання для лікування резистентної гіпертензії; досліджуються як альтернатива для лікування набрякових станів	підтримка клітинного мембранного потенціалу та транспорту іонів у нефронах; підвищення секреції калію та натрію; посилення діурезу
---	---	--

Як показано у табл. 2.1, інгібітори ENaC (амілорид, тріамтерен) застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії (у комбінації з тіазидами). Епітеліальний натрієвий канал (ENaC) знаходиться в дистальному звивистому каналці та збірних трубочках. Його активація сприяє реабсорбції натрію та зменшенню діурезу. Інгібітори ENaC блокують цей процес, сприяючи натрійурезу [11].

Інгібітори NKCC2 – використовуються при лікуванні гострої серцевої недостатності із набряками легень, хронічної серцевої недостатності; хронічної хвороби нирок із набряками. $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ котранспортер (NKCC2) розташований у товстому сегменті висхідної петлі Генле та відповідає за активну реабсорбцію іонів. Петльові діуретики інгібують цей транспортер, викликаючи інтенсивний діурез.

Інгібітори NCC (гідрохлортіазид, індапамід). Na^+/Cl^- котранспортер (NCC) знаходиться в дистальному звивистому каналці та регулює реабсорбцію натрію та хлору. Його інгібування сприяє збільшенню діурезу та зниженню артеріального тиску.

Калієві канали відіграють ключову роль у підтримці клітинного мембранного потенціалу та транспорту іонів у нефронах. Їхня активація за допомогою активаторів калієвих каналів сприяє секреції калію та натрію, що може посилювати діурез. Миноксидил не використовується як діуретик, але активує калієві канали, а циклооксигеназні інгібітори модифікують активність калієвих каналів.

Окрім класичних діуретиків, ведуться дослідження нових препаратів, які можуть селективно впливати на іонні канали нефрона:

- інгібітори нових натрієвих каналів, які мають кращу селективність і менше побічних ефектів;
- модулятори аквапоринів (AQP2) – перспективний напрямок для регуляції водного балансу при нецукровому діабеті;
- селективні блокатори калієвих каналів для контролю калієвого обміну без значних втрат натрію [12].

Таким чином, діуретики, що впливають на іонні канали, є важливими засобами для контролю водно-електролітного балансу. Вони поділяються на класи: інгібітори ENaC, Інгібітори NKCC2, інгібітори NCC, активатори каналів калію, інші потенційні діуретики, що впливають на іонні канали. Інгібітори ENaC (амілорид, тріамтерен) застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії (у комбінації з тіазидами). Інгібітори NKCC2 – використовуються при лікуванні гострої серцевої недостатності із набряками легень, хронічної серцевої недостатності; хронічної хвороби нирок із набряками. Na^+/Cl^- котранспортер (NCC) знаходиться в дистальному звивистому каналці та регулює реабсорбцію натрію та хлору. Його інгібування сприяє збільшенню діурезу та зниженню артеріального тиску. Калієві канали відіграють ключову роль у підтримці клітинного мембранного потенціалу та транспорту іонів у нефронах.

2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка діуретиків

Діуретики – це група лікарських засобів, що збільшують виведення натрію (Na^+) та води через нирки, знижуючи об'єм циркулюючої крові та артеріальний тиск. Вони широко застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ниркових захворювань та інших станів, що супроводжуються затримкою рідини в організмі. Фармакокінетика та фармакодинаміка діуретиків залежать від їхньої хімічної структури, механізму дії та шляху виведення. Дія діуретиків базується на впливі на різні іонні канали та

транспортери в нефроні, що призводить до змін у реабсорбції натрію, калію, хлору та води.

Фармакокінетика описує всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення діуретиків. Більшість діуретиків приймаються перорально, хоча в екстрених випадках (наприклад, при набряку легень) застосовуються внутрішньовенні форми. Діуретики розподіляються переважно у нирках, де діють на специфічні транспортери. Тіазидні діуретики (гідрохлоротіазид) добре всмоктуються у ШКТ, мають середній період напіввиведення (~6-12 годин). Петльові діуретики (фуросемід) діють швидко, але короткочасно (~4-6 годин). Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон) мають повільний початок дії, оскільки їхній ефект залежить від синтезу білків у клітинах нефрона.

Фуросемід та тіазиди виводяться переважно нирками у незміненому вигляді. Спіронолактон метаболізується в печінці до активних метаболітів, а потім виводиться нирками. Ацетазоламід (інгібітор карбоангідрази) виводиться через нирки, тому його ефективність знижується при нирковій недостатності. Деякі діуретики (наприклад, торасемід) частково метаболізуються в печінці. Більшість тіазидів та фуросемід незначною мірою піддаються метаболізму, виводячись у незміненому вигляді.

Фармакодинаміка діуретиків визначається їхньою взаємодією з іонними транспортерами у нефроні. Класифікація діуретиків за механізмом дії наведена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Класифікація діуретиків за механізмом дії

Клас діуретиків	Основний механізм дії	Локалізація дії
Петльові (фуросемід, торасемід)	Інгібують NKCC2 у товстому висхідному відділі петлі Генле	Потужний натрійурез та діурез
Тіазидні (гідрохлоротіазид, індапамід)	Блокують NCC у дистальних каналцях	Помірний натрійурез, зменшення гіпертонії
Калійзберігаючі (спіронолактон, еплеренон, амілорид)	Інгібують ENaC або блокують альдостерон	Запобігають втраті K ⁺
Осмотичні діуретики (манітол)	Підвищують осмотичний тиск фільтрату	Використовуються при набряку мозку

Як показано у табл. 2.2, петльові діуретики (інгібітори NKCC2) інгібують NKCC2 у товстому висхідному відділі петлі Генле, що зменшує реабсорбцію натрію, калію та хлору. Також вони викликають сильний діуретичний ефект (на 20–25% зменшують реабсорбцію натрію) та знижують осмотичний тиск у медулярній зоні, порушуючи механізм концентрування сечі.

Тіазидні діуретики (інгібітори NCC) блокують Na^+/Cl^- котранспортер (NCC), що зменшує реабсорбцію натрію на 5–10%. Також вони викликають вазодилатацію, що додатково знижує артеріальний тиск.

Калійзберігаючі діуретики (інгібітори ENaC) блокують епітеліальний натрієвий канал (ENaC), що зменшує реабсорбцію натрію. Сприяють збереженню калію, запобігаючи його виведенню. Помірний діуретичний ефект, часто використовуються в комбінації з тіазидами.

Осмотичні діуретики збільшують осмотичний тиск у нефроні, перешкоджаючи реабсорбції води. Використовуються при набряку мозку, гострій нирковій недостатності [13].

Іонні канали відіграють вирішальну роль у підтримці електролітного балансу, генерації мембранного потенціалу та регуляції клітинної активності. Їхня функція може змінюватися під впливом різних факторів, таких як зміни мембранного потенціалу, дія гормонів, ліків, токсинів та патологічні стани. Регуляція активності іонних каналів є ключовим механізмом у функціонуванні нервової, серцево-судинної та ниркової систем. Зміни у функціонуванні каналів можуть мати серйозні наслідки для здоров'я, спричиняючи аритмії, гіпертонію, нейродегенеративні та ниркові захворювання.

Іонні канали можуть бути активовані або інгібовані за рахунок змін мембранного потенціалу, лігандів або механічних факторів. Напруго-залежні канали відкриваються при зміні потенціалу мембрани. Наприклад, натрієві (Na^+) та калієві (K^+) канали відіграють центральну роль у генерації потенціалу дії в нейронах. Ліганд-залежні канали активуються при зв'язуванні специфічних молекул. Наприклад, ацетилхолін-регульовані канали у нервово-м'язовому

з'єднанні. Механочутливі канали реагують на зміну тиску або натягу мембрани, такі як канали в ендотелії судин.

Діуретики можуть блокувати або активувати іонні канали, впливаючи на їхню провідність. Фармакологічний вплив діуретиків на іонні канали наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Фармакологічний вплив діуретиків на іонні канали

Тип препаратів	Дія на іонні канали	Приклад
Блокатори натрієвих каналів	Інгібують потенціал дії	Лідокаїн, Тетродотоксин
Антагоністи кальцієвих каналів	Знижують тонус судин	Амлодипін, Верапаміл
Калійзберігаючі діуретики	Блокують ENaC, знижуючи втрату K^+	Амilorид, Тріамтерен
Блокатори калієвих каналів	Подовжують дію в серці	Аміодарон

Як показано у табл. 2.3, петльові діуретики інгібують потенціал дії іонних каналів, антагоністи кальцієвих каналів знижують тонус судин, калійзберігаючі діуретики блокують ENaC, знижуючи втрату K^+ , Блокатори калієвих каналів подовжують дію іонних каналів.

Нирки відіграють центральну роль у регуляції водно-сольового балансу та артеріального тиску, забезпечуючи фільтрацію плазми крові та підтримку гомеостазу. Діуретики впливають на реабсорбцію іонів у нефроні, збільшуючи діурез. Окрім зміни електролітного складу сечі, діуретики також модифікують ниркову гемодинаміку, впливаючи на швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нирковий кровотік та тиск у судинах нефрона.

Ниркова гемодинаміка визначається:

- швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) – обсяг плазми, що фільтрується у клубочках за одиницю часу (нормально ~120 мл/хв);
- нирковим кровотоком – обсяг крові, що проходить через нирки (~20-25% серцевого викиду);

– опором аферентних та еферентних артеріол** – регулює тиск у клубочках і фільтрацію.

Діуретики впливають на ниркову гемодинаміку, змінюючи швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Петльові діуретики здатні тимчасово збільшити ШКФ завдяки вазодилатації аферентних артеріол, що може бути корисним при гострій нирковій недостатності або отруєннях, а тіазидні діуретики здебільшого не змінюють ШКФ значно (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Вплив діуретиків на функціонування нирок

Клас діуретиків	Препарати	Гемодинамічний ефект
Петльові діуретики	фуросемід, торасемід	Зниження ниркового кровотоку (через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, РААС); помірне зниження ШКФ через зменшення об'єму плазми; вазодилатація ниркових судин при внутрішньовенному введенні
Тіазидні діуретики	гідрохлоротіазид, індапамід	Незначний вплив на нирковий кровотік; довготривале зниження артеріального тиску, що покращує ниркову перфузію; збереження ШКФ, оскільки тіазиди діють на дистальні каналці, не впливаючи безпосередньо на клубочкову фільтрацію
Калійзберігаючі діуретики	спіронолактон, еплеренон, амilorид	Покращують нирковий кровотік завдяки зменшенню активації РААС; не впливають суттєво на ШКФ
Осмотичні діуретики	манітол	Збільшення ниркового кровотоку через зниження в'язкості крові; тимчасове підвищення ШКФ, використовується при гострій нирковій недостатності та набряку мозку

Як показано у табл. 2.4, петльові діуретики (фуросемід, торасемід) викликають швидкий діурез та зниження об'єму циркулюючої крові. Тіазидні діуретики (гідрохлоротіазид, індапамід) викликають тривалий, але менш виражений діурез. Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, еплеренон, амilorид) викликають слабкий діурез, затримують калій. Осмотичні діуретики (манітол) підвищують осмотичний тиск у просвіті нефрона, запобігаючи реабсорбції води. Однак довготривале застосування може викликати резистентність до діуретиків через зменшення ниркового кровотоку.

Діуретичні препарати можуть здійснювати вторинні ефекти на нирки, наприклад, деякі діуретичні препарати здійснюють нефропротекторний ефект.

Помірне застосування тіазидів або калійзберігаючих діуретиків покращує нирковий кровотік та захищає клубочки від гіпертензивного пошкодження. Діуретики зменшують протеїнурію у пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Також діуретики можуть значно змінювати функціонування інших органів та систем, що вимагає обережності при їхньому використанні. Вплив діуретиків на електролітний баланс проявляється завдяки збільшенню виведення Na^+ , K^+ , Cl^- петльовими та тіазидними діуретиками, що може викликати гіпокаліємію. Калійзберігаючі діуретики блокують втрату K^+ , але можуть викликати гіперкаліємію. Інгібітори карбоангідази спричиняють метаболічний ацидоз через втрату бікарбонату [13].

Діуретики, особливо тіазиди та петльові діуретики, здійснюють значний вплив на серцево-судинну систему, оскільки мають антигіпертензивний ефект. Зниження об'єму циркулюючої крові через збільшене виведення натрію та води призводить до зниження периферичного опору і, відповідно, зменшення артеріального тиску. Це особливо корисно при лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, де зниження тиску допомагає зменшити навантаження на серце. При застосуванні діуретиків, які знижують рівень калію, може виникати гіпокаліємія, що підвищує ризик розвитку серцевих аритмій, таких як шлуночкові аритмії та фібриляція шлуночків. Однак калійзберігаючі діуретики, такі як амілорид або спіронолактон, допомагають зменшити цей ризик, оскільки вони запобігають втраті калію.

Діуретичні препарати здійснюють неабиякий вплив на електролітний баланс. Діуретики можуть призводити до гіпокаліємії, що є потенційно небезпечним для здоров'я, оскільки калій необхідний для нормальної роботи серцевого м'яза та нервових клітин. Втрата кальцію та магнію також може бути пов'язана з діуретичною терапією, що підвищує ризик розвитку каміння в нирках. З цією метою при лікуванні діуретиками зазвичай застосовуються добавки або препарати, що допомагають підтримувати нормальний рівень електролітів.

Також діуретики впливають на ендокринну систему. Діуретики, що знижують рівень натрію в організмі, можуть викликати активацію ренін-

ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що збільшує вироблення альдостерону. Альдостерон стимулює реабсорбцію натрію і води, що може привести до гіпернатріємії і знову підвищити об'єм циркулюючої крові. Проте калійзберігаючі діуретики, як спіронолактон, блокують ефект альдостерону, що дає можливість зменшити небажане підвищення натрію в організмі.

Деякі діуретики, такі як тіазиди, можуть знижувати чутливість до інсуліну, що може погіршити контроль за рівнем глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом. Це є важливим фактором, який слід враховувати при лікуванні діабетичних пацієнтів, які приймають діуретики для контролю артеріального тиску.

Вплив на шлунково-кишковий тракт проявляється зниженням рівня калію, який може виникнути при застосуванні петльових або тіазидних діуретиків. Це призводить до зниження моторної функції шлунково-кишкового тракту, що збільшує ризик запорів та нудоти. Крім того, через зміни кислотно-лужного балансу можуть виникнути диспептичні розлади.

Вплив на центральну нервову систему проявляється побічними ефектами, такими як головний біль, запаморочення, або навіть слабкість через значну втрату рідини і електролітів. Це зазвичай спостерігається при тривалому або надмірному застосуванні діуретиків. Ще гіпокаліємія може призвести до змін у передачі нервових імпульсів, викликаючи судоми та інші неврологічні симптоми [14].

Таким чином, ефективність діуретиків визначається фармакокінетичними характеристиками (швидкість всмоктування, метаболізм, виведення) та фармакодинамікою (вплив на іонні транспортери нефрона). Петльові діуретики мають найпотужніший ефект і використовуються при тяжких станах. Тіазиди ефективні для контролю артеріального тиску. Калійзберігаючі діуретики запобігають гіпокаліємії. Діуретики, хоча й ефективні в лікуванні багатьох патологічних станів, мають значний вплив на різні органи та системи організму. Розуміння механізмів дії та фармакокінетики діуретиків дозволяє оптимізувати їх використання в клінічній практиці та розробляти нові, більш безпечні препарати.

2.3. Потенційні побічні ефекти та протипоказання до застосування діуретиків

Діуретики є одними з найпоширеніших лікарських засобів, що застосовуються для лікування різноманітних патологій, зокрема артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, набрякового синдрому та хронічної хвороби нирок. Вони діють шляхом збільшення виділення сечі, що дозволяє вивести з організму надлишок води та електролітів. Однак, попри їхню високу ефективність, діуретики можуть спричиняти ряд побічних ефектів, які можуть негативно вплинути на загальний стан пацієнта.

Один з основних побічних ефектів діуретиків — порушення електролітного балансу. Застосування діуретиків, що виводять натрій, калій або кальцій, може призводити до різних електролітних порушень, таких як:

- гіпокаліємія (низький рівень калію в крові), яка є характерним побічним ефектом при застосуванні петльових діуретиків (наприклад, фуросемід) та тіазидних діуретиків (гідрохлоротіазид). Гіпокаліємія може спричиняти серйозні серцеві порушення, зокрема аритмії, слабкість м'язів та судом;

- гіперкаліємія (високий рівень калію в крові) – можливий побічний ефект калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, амілорид). Гіперкаліємія може призвести до серйозних порушень серцевого ритму і навіть зупинки серця;

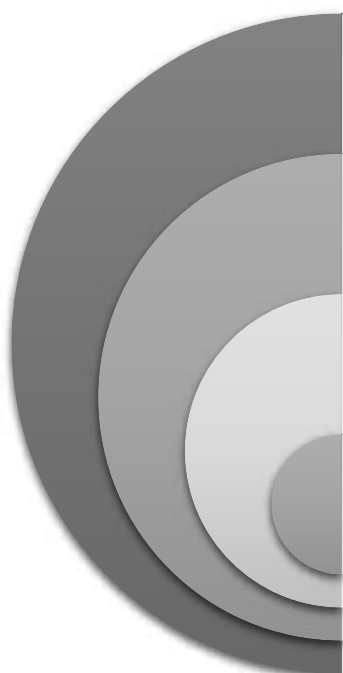
- гіпонатріємія – зниження рівня натрію в крові, що може виникнути при застосуванні діуретиків, особливо у літніх пацієнтів або при надмірному прийомі рідини. Гіпонатріємія може викликати головний біль, нудоту, судом і навіть кому;

- гіпокальціємія — порушення рівня кальцію, що може виникнути при застосуванні деяких діуретиків, зокрема петльових діуретиків, які знижують рівень кальцію.

Також діуретичні препарати можуть спричинити зміни кислотно-лужного балансу. Діуретики можуть викликати метаболічний алкалоз або метаболічний ацидоз, залежно від типу діуретика:

- метаболічний алкалоз найчастіше спостерігається при застосуванні тіазидних діуретиків та петльових діуретиків, оскільки вони сприяють втраті води та натрію, що може підвищувати рівень бікарбонату в крові;
- метаболічний ацидоз характерний для калійзберігаючих діуретиків (наприклад, амілориду або спіронолактону), які знижують виведення водню з організму, що може призвести до підвищення кислотності крові.

Проведемо порівняльний аналіз побічних ефектів різних груп діуретиків (рис. 3.2).



Петльові дауретики	• гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіпотонія • метаболічний алкадоз, ототоксичність • гостра ниркова недостатність
Тіазидні діуретики	• гіпо -каліємія, -натріємія, -магніємія • підвищення інсулінорезистентності • підвищення рівня глюкози в крові
Калійзберігаючі діуретики	• гіперкаліємія, аритмія • метаболічний ацидоз • гормональні порушення
Осмотичні діуретики	• дегідратація • гіпотензія • електролітні порушення

Рис. 3.2. Порівняння побічних ефектів різних груп діуретиків

На рис. 3.2 показано, що петльові діуретики мають ряд побічних ефектів, таких як гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, а також гостра ниркова недостатність при тривалому застосуванні. Крім того, їх застосування може викликати ототоксичність, тобто порушення слуху, особливо при введенні у високих дозах або швидкому внутрішньовенному введенні. Оскільки вони

спричиняють швидке виведення рідини, можуть виникати побічні ефекти у вигляді зневоднення та гіпотонії.

Тіазидні діуретики часто викликають гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпомагніємію. Тіазидні діуретики можуть знижувати чутливість тканин до інсуліну, що може спричиняти тимчасові порушення вуглеводного обміну і підвищення рівня глюкози в крові. Це є важливим фактором для пацієнтів з цукровим діабетом.

Основний побічний ефект калійзберігаючих діуретиків — це гіперкаліємія, що може призвести до порушень серцевого ритму. Зокрема, спіронолактон, як антагоніст альдостерону, може також сприяти розвитку гормональних порушень (гінекомастії у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок).

Основні побічні ефекти осмотичних діуретиків включають дегідратацію та електролітні порушення. Діуретики сприяють виділенню води з організму, що може викликати зневоднення, особливо при тривалому прийомі або високих дозах. Це може призвести до гіпотензії (низький артеріальний тиск), запаморочення, слабкості та навіть до шоку в критичних випадках. Осмотичні діуретики мають низьку токсичність, але можуть спричиняти порушення водно-сольового обміну при тривалому застосуванні [15].

Хронічне застосування діуретиків, особливо у пацієнтів з вже існуючими проблемами з нирками, може призвести до погіршення їх функції, включаючи гостру ниркову недостатність, яка може виникнути через обмеження ниркового кровотоку та зміну фільтраційної здатності нефронів. Тому при призначенні діуретичних препаратів та лікуванні пацієнтів повинні враховуватись протипоказання до застосування діуретиків.

Одним із протипоказань до застосування діуретиків являються алергічні реакції. Пацієнти з алергією на компоненти діуретиків, зокрема на сульфаніламід, повинні уникати прийому тіазидних діуретиків та їх похідних. Також можуть виникати алергічні реакції на петльові діуретики в разі надмірної чутливості до сульфоніламідів (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Протипоказання до застосування діуретиків

Як показано на рис. 2.2, ще одним протипоказанням являється гостра ниркова недостатність, так як діуретики можуть погіршити функцію нирок, тому їх слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з даним порушенням або гломерулонефритом. У пацієнтів з печінковою недостатністю діуретики можуть порушити електролітний баланс та викликати серйозні ускладнення, оскільки печінка відповідальна за метаболізм багатьох лікарських засобів.

Також діуретики не повинні призначатися пацієнтам, які мають порушення електролітного балансу, такі як гіпонатріємія або гіпокаліємія, оскільки вони можуть погіршити ці стани. Пацієнти з вираженим зневодненням або шоківим станом також не повинні приймати діуретики, оскільки це може посилити зневоднення та призвести до небезпечних наслідків, таких як порушення серцевої діяльності або циркуляторний колапс [16].

Таким чином, діуретики широко використовуються для лікування різних патологій, пов'язаних із порушенням водно-сольового балансу. Однак вони можуть здійснювати побічні ефекти, такі як порушення електролітного балансу, зневоднення, порушення функції нирок тощо. Тому при їх застосуванні важливо контролювати рівень електролітів та функцію нирок. Також потрібно враховувати протипоказання до застосування діуретиків, щоб уникнути ускладнень і забезпечити ефективне лікування пацієнтів.

2.4. Аналіз поширеності та доступності діуретичних препаратів в Україні та Марокко

Діуретики є одними з найбільш поширених медикаментів у світі. Вони застосовуються для лікування гіпертонії, набряків, серцевої недостатності, захворювань нирок та інших патологій, що супроводжуються затримкою рідини в організмі. Розглянемо особливості поширеності та доступності діуретичних препаратів в Україні та Марокко — двох країн із різним рівнем розвитку, системами охорони здоров'я та фармацевтичними ринками.

В Україні діуретики широко застосовуються в клінічній практиці. Вони входять до Національного переліку основних лікарських засобів, що забезпечує їх обов'язкову наявність у державних медичних закладах. До найбільш вживаних належать такі препарати, як фуросемід, гідрохлоротіазид, спіронолактон та індапамід (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Найбільш поширені діуретичні препарати в Україні

Завдяки наявності як вітчизняних, так і імпортованих препаратів, наведених на рис. 2.3, українці мають доступ до різних цінових категорій. Зокрема, фуросемід виробництва української компанії ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» можна знайти у багатьох аптеках за доступною ціною (від 17 до 40 грн), а гідрохлоротіазид – за 27-46 грн. Спіронолактон виробництва швейцарської

фармацевтичної компанії SANDOZ можна придбати в українських аптеках за 55-120 грн в залежності від дозування. Вартість індапаміду національного виробника «Астрафарм Україна» варіюється від 68 до 137 грн. Для соціально незахищених верств населення в Україні діє програма «Доступні ліки», яка частково або повністю компенсує вартість деяких діуретиків.

У Марокко також використовуються діуретики, особливо для лікування гіпертонії та серцево-судинних захворювань, які є однією з основних причин смертності в країні. Однак, на відміну від України, система охорони здоров'я Марокко є менш централізованою, а доступ до якісних лікарських засобів залишається обмеженим, особливо у сільських районах.

Марокканський фармацевтичний ринок значною мірою залежить від імпорту, що негативно впливає на вартість препаратів, збільшуючи її. Найбільш поширені імпортовані діуретичні засоби у Марокко наведені на рис. 2.4.

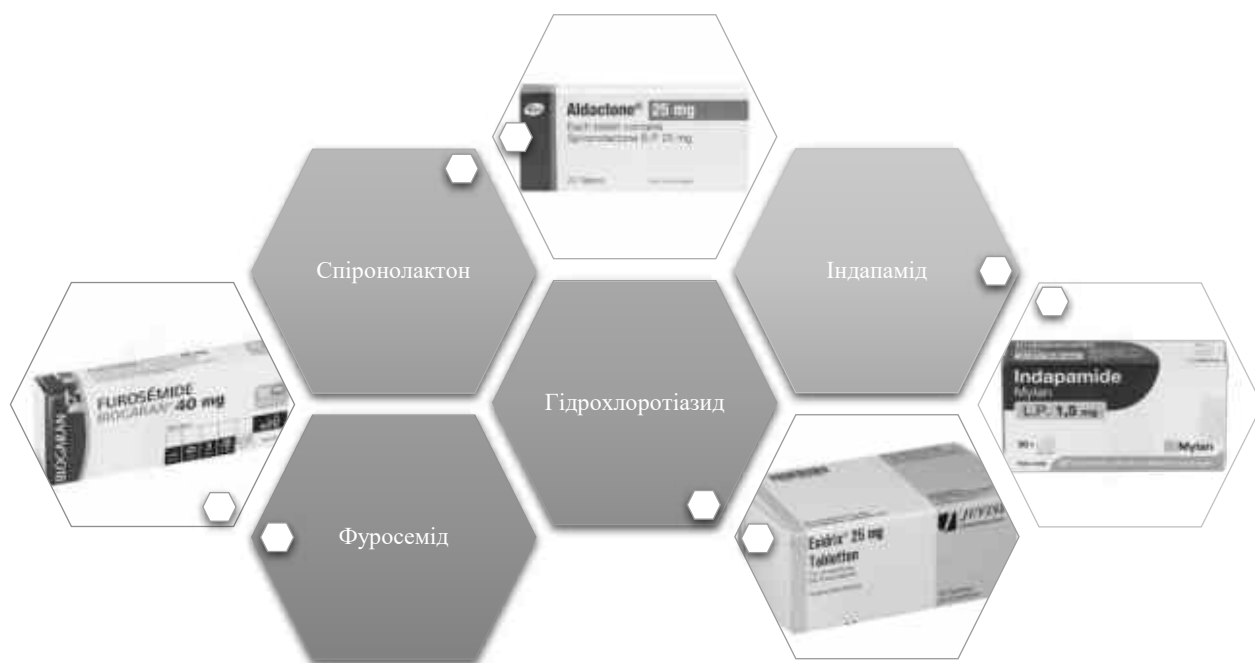


Рис. 2.4. Найбільш поширені імпортовані діуретичні препарати у Марокко

Уряд намагається зменшити витрати на імпортовані діуретики, зображені на рис. 2.4, за допомогою субсидій та розвитку національного виробництва, однак багато препаратів залишаються дорогими для значної частини населення. Зокрема, фуросемід виробництва французької компанії «Biogaran» в аптеках коштує в межах 6,5-11 марокканських дирхам (28-47 грн). Вартість

гідрохлоротіазиду (Esidrix) німецького виробництва компанії «LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS» у Марокко варіюється від 9,25 до 13,8 марроканських дирхам (40-60 грн). Спіронолактон (Aldactone) американського виробника «Pfizer Inc.» в аптеках Марокко вартує в межах 16-33 марроканських дирхам (70-140 грн), а індапамід французького виробника Viatris – в межах 18,5-35 марроканських дирхам (80-150 грн) (рис. 2.5).

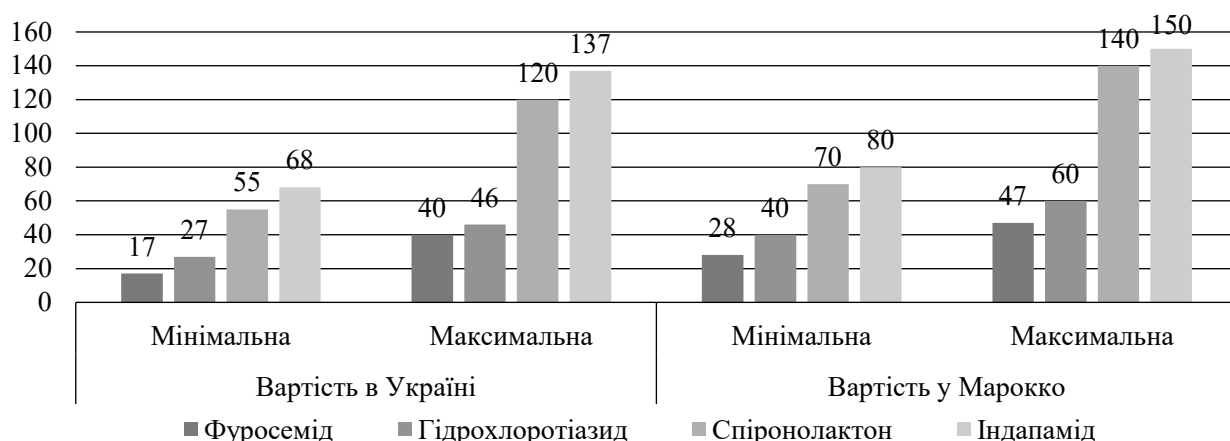


Рис. 2.5. Рівень цін на найбільш поширені діуретичні препарати в Україні та Марокко, грн

Як бачимо на рис. 2.5, вартість діуретичних препаратів у Марокко є досить високою, на відміну від України. Тому деякі марроканські фармацевтичні компанії виробляють генерики, вартість яких в 1,5-2 рази менша за імпортовані лікарські засоби, що робить діуретики більш доступними для малозабезпечених верств населення [17].

Таким чином, доступність і поширеність діуретичних засобів залежить не лише від економіки країни, а й від ефективності медичної політики, рівня освіти населення та організації системи охорони здоров'я. В Україні доступ до препаратів кращий завдяки державним програмам, широкому асортименту та відносно низьким цінам на генерики. У Марокко ситуація складніша через економічні обмеження та географічні бар'єри. Однак попри це обидві країни мають значний потенціал для поліпшення фармакологічного забезпечення, підвищення контролю якості діуретичних препаратів та розвитку медичної освіти щодо безпечного використання діуретиків.

3. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ДІУРЕТИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КАНАЛИ НАТРІЮ ТА КАЛІЮ, В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

3.1. Клінічні дослідження ефективності діуретиків при різних захворюваннях

Діуретики є однією з найважливіших груп лікарських засобів, що застосовуються в кардіології, нефрології та терапії для лікування різноманітних захворювань. Основним механізмом дії діуретиків є стимулювання виведення натрію, води та інших іонів через нирки, що допомагає зменшити об'єм циркулюючої рідини в організмі та покращити симптоми захворювань, пов'язаних з порушенням водно-сольового балансу. Незважаючи на загальну ефективність діуретиків, клінічні дослідження продовжують вивчати їх роль у лікуванні різних захворювань.

Розглянемо результати клінічних досліджень ефективності діуретиків при серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, хронічній хворобі нирок та інших захворюваннях, що супроводжуються набряковим синдромом (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічні дослідження ефективності діуретиків при різних захворюваннях

Клінічне дослідження	Вид діуретиків	Захворювання	Назва препарату
«STICH»	Петльові діуретики	Серцева недостатність	Фуросемід
		Набряковий синдром при цирозі печінки	Фуросемід, Спіронолактон
«ALLHAT»	Тіазидні діуретики	Артеріальна гіпертензія	Гідрохлоротіазид
«REIN»	Калійзберігаючі діуретики	Хронічна хвороба нирок	Спіронолактон

Клінічні дослідження, наведені у табл. 3.1, присвячені вивченню ефективності діуретиків при таких захворюваннях як серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок. Серцева недостатність (СН) є одним із основних показань для застосування діуретиків. У пацієнтів із СН набряки та затримка рідини — це симптоми, які значно погіршують якість життя.

Діуретики допомагають знизити об'єм циркулюючої рідини, зменшити набряки та полегшити навантаження на серце.

«STICH» дослідження ефективності діуретиків при СН показало, що петльові діуретики (наприклад, фуросемід) є найбільш ефективними при набряковому синдромі, пов'язаному із серцевою недостатністю. У багатьох клінічних випробуваннях було продемонстровано, що використання фуросеміду дозволяє швидко зменшити набряки та полегшити дихання у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. Однак при довготривалому застосуванні можуть виникати такі побічні ефекти, як гіпокаліємія, що потребує корекції. В іншому дослідженні «STICH», яке оцінювало ефективність додавання діуретиків до стандартної терапії серцевої недостатності, було показано, що діуретики значно покращують клінічні симптоми, зменшують об'єм набряків та збільшують функціональну здатність пацієнтів. Однак важливою умовою є моніторинг електролітного балансу та попередження гіпотонії.

Набряки, які виникають при цирозі печінки, часто є наслідком порушення водно-сольового балансу, а також зниження синтезу білків в печінці, що спричиняє утворення асцити. Петльові діуретики, такі як фуросемід, в комбінації з спіронолактоном, є основою лікування набряків при цирозі. У клінічних дослідженнях «STICH» було показано, що комбінація фуросеміду і спіронолактону є ефективною для лікування набряків при цирозі, оскільки дозволяє зменшити не тільки набряки, але й попереджати розвиток гіпокаліємії. Однак важливою умовою є контроль за рівнем калію та електролітів у пацієнтів.

Тіазидні діуретики є однією з основних груп лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії. Вони забезпечують зниження артеріального тиску завдяки виведенню натрію та води з організму, що зменшує об'єм циркулюючої крові і знижує навантаження на судини. Крім того, ці препарати зменшують гідрофільність судин, що покращує судинний тонус. У клінічних випробуваннях, таких як «ALLHAT» (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), було продемонстровано, що тіазидні діуретики знижують артеріальний тиск і покращують серцево-судинну систему

у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Препарати, такі як гідрохлоротіазид, мають довготривалий ефект і можуть бути використані як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Водночас застосування діуретиків для лікування гіпертензії може призвести до гіпокаліємії та інших електролітних порушень, що потребує ретельного моніторингу. Однак у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань діуретики є ефективним засобом для зниження ризику інсультів та інфарктів.

У пацієнтів з хронічною хворобою нирок застосування діуретиків може бути корисним для контролю набряків і зменшення набрякових проявів, що супроводжують погіршення функції нирок. При ХХН використання діуретиків дозволяє підтримувати водно-сольовий баланс, попереджати надмірне накопичення рідини в організмі, що може призвести до ускладнень, таких як серцева недостатність або набряки легенів. Клінічне дослідження «REIN» (Renal Effects of Enalapril in Chronic Renal Failure) продемонструвало, що тіазидні та петльові діуретики можуть бути ефективними при корекції набрякових станів у пацієнтів з ХХН. Проте у пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю застосування діуретиків може бути обмеженим через ризик гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо при поєднанні з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи). Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону) в комбінації з іншими препаратами є корисним для запобігання порушень електролітного балансу [18].

Таким чином, клінічні дослідження показують, що діуретики є важливими препаратами для лікування багатьох захворювань, включаючи серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, хронічну хворобу нирок та інші захворювання, що супроводжуються набряковим синдромом. Вони допомагають зменшити набряки, нормалізувати об'єм рідини в організмі та покращити якість життя пацієнтів. Однак застосування діуретиків потребує ретельного моніторингу, оскільки вони можуть спричиняти побічні ефекти, такі як порушення електролітного балансу. Тому до вибору діуретиків потрібно підходити обережно, з урахуванням особливостей кожного препарату.

3.2. Порівняльний аналіз ефективності та безпеки різних груп діуретиків

Залежно від механізму дії та місця застосування в нефроні, діуретики діляться на кілька груп, кожна з яких має свої переваги та недоліки в плані ефективності та безпеки. Проведемо порівняльний аналіз ефективності різних груп діуретиків, таких як петльові, тіазидні, калійзберігаючі діуретики та інші (рис. 3.1).



Петльові дауретики	• зниження реабсорбції натрію, хлору та калію; • забезпечують швидкий діурез
Тіазидні діуретики	• покращують гідрофільність судин; • зменшений ризик токсичності для слуху
Калійзберігаючі діуретики	• запобігають гіпокаліємії; • не викликають значних порушень кислотно-лужного балансу
Осмотичні діуретики	• підвищують тиск в ниркових каналцях; • зменшують внутрішньочерепний та внутрішньоочний тиск

Рис. 3.1. Порівняння ефективності різних груп діуретиків

Петльові діуретики, такі як фуросемід, торасемід та бутемід, діють на висхідну частину петлі Генле, де вони інгібують $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ симпортер, що призводить до значного зниження реабсорбції натрію, хлору та калію. Це забезпечує швидкий діурез, що робить ці препарати ефективними у пацієнтів з гострим набряком, серцевою недостатністю та нирковими порушеннями.

Тіазидні діуретики, такі як гідрохлоротіазид, хлорталідон та індіапамід, діють на проксимальну частину дистального каналця, де інгібують Na^+/Cl^- симпортер. Вони менш потужні за петльові діуретики, однак мають триваліший ефект і сприяють не тільки виведенню натрію та води, але й покращують гідрофільність судин. Одним з переваг цих препаратів є те, що вони мають менший ризик токсичності для слуху в порівнянні з петльовими діуретиками.

Калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон, амілорид та триамтерен, діють шляхом блокування натрій-каналів (ENaC) у дистальних каналцях, що

дозволяє зберігати калій і зменшує втрату електролітів. Ці препарати мають помірну діуретичну активність і використовуються переважно в комбінації з іншими діуретиками для запобігання гіпокаліємії. Перевагою є те, що ці препарати не викликають значних порушень кислотно-лужного балансу, характерних для петльових і тiazидних діуретиків.

Манітол та інші осмотичні діуретики працюють шляхом підвищення осмотичного тиску в ниркових канальцях, що перешкоджає реабсорбції води. Вони застосовуються для швидкого зменшення внутрішньочерепного або внутрішньоочного тиску, а також у разі гострої ниркової недостатності.

Одним із способів покращити терапевтичний ефект та знизити ризик побічних реакцій є комбіноване застосування діуретиків з іншими лікарськими засобами. Це дозволяє не лише підвищити ефективність лікування, але й мінімізувати побічні ефекти та забезпечити більш цілісне та збалансоване лікування.

Проведемо порівняльний аналіз ефективності застосування комбінацій діуретиків з іншими класами лікарських засобів, призначених для лікування різних захворювань (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Порівняльний аналіз ефективності комбінацій діуретиків з іншими класами лікарських засобів

Комбінації препаратів	Ефективність	Ризики
Комбінація діуретиків з антигіпертензивними препаратами		
Тіазидні діуретики та ІАПФ	- Покращення контролю артеріального тиску; - Зменшення ризику розвитку ускладнень при гіпертензії; - Мінімізація гіпокаліємії завдяки ефекту калійзбереження ІАПФ	- Збільшення ризику гіперкаліємії (особливо у пацієнтів із захворюваннями нирок); - Можливе виникнення гіпотензії при надмірному зниженні тиску
Петльові діуретики та бета-блокатори	- Покращення функції серця при серцевій недостатності; - Виведення зайвої рідини та контроль артеріального тиску.	- Можливе виникнення гіпотонії; - Підвищений ризик гіпокаліємії при поєднанні з петльовими діуретиками.

Продовження табл. 3.2

Калійзберігаючі діуретики та блокатори кальцієвих каналів	- Збереження рівня калію; - Підвищення ефективності контролю артеріального тиску.	Підвищений ризик гіперкалемії, особливо у пацієнтів із нирковими порушеннями
Комбінація діуретиків з препаратами для лікування серцево-судинних захворювань		
Петльові діуретики та серцеві глікозиди	- Покращення серцевої функції; - Зменшення набряків та навантаження на серце.	- Підвищений ризик гіпокаліємії (що може сприяти токсичній дії глікозидів); - Ризик розвитку аритмій через зміни рівня електролітів.
Тіазидні діуретики та статини	- Зниження артеріального тиску та ліпідів; - Покращення серцево-судинної функції	- Можливі побічні ефекти від статинів, такі як міопатія або порушення функції печінки; - Важливість моніторингу рівня електролітів для запобігання розвитку побічних ефектів.
Комбінація діуретиків з лікарськими засобами для лікування ниркових захворювань		
Тіазидні діуретики та інгібітори ренін-ангіотензинової системи	- Покращення функції нирок та зниження тиску; - Зниження рівня альдостерону, що може зменшити набряки.	- Ризик розвитку гіперкалемії; - Збільшення ризику гострої ниркової недостатності при зниженні кровообігу через поєднання цих препаратів.

Як показано у табл. 3.2, однією з найбільш ефективних та часто використовуваних комбінацій є поєднання тіазидних діуретиків (наприклад, гідрохлоротіазиду) з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (наприклад, еналаприлом, лізіноприлом). ІАПФ знижують утворення ангіотензину II — потужного вазоконстриктору, що підвищує артеріальний тиск, і одночасно сприяють покращенню функції нирок. Комбінація цієї групи діуретиків з ІАПФ дозволяє посилити ефект зниження артеріального тиску, знижуючи ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (інсульту або інфаркту).

Також тіазидні діуретики можна поєднувати з статинами (наприклад, аторвастатином) для лікування артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Тіазидні діуретики знижують артеріальний тиск і сприяють виведенню зайвої рідини, в той час як статини нормалізують рівень ліпідів у крові, знижуючи ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Інгібітори ренін-ангіотензинової системи (ІРАС), такі як еналаприл або лосартан, в поєднанні з тіазидними діуретиками можуть бути корисними у пацієнтів з хронічною

хворобою нирок та гіпертензією, оскільки ІРАС знижують рівень ангіотензину II, що позитивно впливає на функцію нирок.

Петльові діуретики (наприклад, фуросемід) можуть бути комбіновані з бета-блокаторами (наприклад, метопрололом, атенололом) для лікування серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії. Бета-блокатори знижують частоту серцевих скорочень, покращують функцію серця і зменшують навантаження на серцевий м'яз, в той час як петльові діуретики ефективно знижують набряки та нормалізують об'єм рідини. Також петльові діуретики можуть бути використані в комбінації з серцевими глікозидами (наприклад, дигоксином) при серцевій недостатності. Серцеві глікозиди збільшують серцевий викид, покращуючи ефективність серця, в той час як петльові діуретики зменшують навантаження на серце завдяки виведенню зайвої рідини. Ця комбінація є важливою у пацієнтів, що страждають на серцеву недостатність.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон) можна комбінувати з блокаторами кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін), що є ефективним методом лікування артеріальної гіпертензії. Блокатори кальцієвих каналів знижують артеріальний тиск через релаксацію гладкої мускулатури судин, а калійзберігаючі діуретики дозволяють уникнути гіпокаліємії, що може виникнути при застосуванні інших груп діуретиків [19].

Таким чином, різні групи діуретиків мають свої переваги та недоліки з точки зору ефективності та безпеки. Петльові діуретики є найбільш ефективними, але вони пов'язані з високим ризиком побічних ефектів, таких як електролітні порушення та ототоксичність. Тіазидні діуретики менш потужні, але зручніші для тривалого використання при гіпертензії та серцевій недостатності. Калійзберігаючі діуретики забезпечують збереження калію, але можуть призводити до гіперкаліємії. Осмотичні діуретики застосовуються в специфічних ситуаціях, таких як гостра ниркова недостатність чи підвищення внутрішньочерепного тиску. Вибір препарату залежить від клінічної ситуації, загального стану пацієнта та необхідності контролю за електролітним балансом.

3.3. Перспективи розробки нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями

Діуретики — це одна з найважливіших груп лікарських засобів, що застосовуються для лікування багатьох хвороб, таких як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність та ін. Проте існуючі діуретики мають обмеження і побічні ефекти, такі як порушення електролітного балансу, зневоднення, розвиток аритмій та порушень функції нирок. Тому останніми роками активно ведуться дослідження з метою розробки нових діуретичних препаратів, які мали б покращені фармакологічні властивості і більш точний механізм дії.

Розглянемо перспективи розробки нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Перспективні напрями розробки нових діуретичних препаратів з покращеними фармакологічними властивостями

На рис. 3.2 видно, що одним із перспективних напрямків розробки нових діуретиків є вдосконалення їх механізму дії та здатності впливати на іонні канали, які беруть участь у реабсорбції натрію та інших іонів у нирках. Перспективним підходом є створення специфічних інгібіторів іонних каналів, які можуть точно регулювати баланс електролітів без негативного впливу на

загальний стан організму. Наприклад, нові інгібітори натрій-водневих обмінників або системи натрій-хлору-насосів можуть бути ефективними в корекції водно-сольового балансу з меншими побічними ефектами, ніж традиційні діуретики.

Розробка нових препаратів, орієнтованих на конкретні сегменти нефрона, дозволить досягти більш точного ефекту дії діуретиків. Наприклад, діуретики, що діють на проксимальні канальці або петльові діуретики, які блокують натрій-хлорний транспорт, можуть бути комбіновані для посилення ефекту на різних етапах реабсорбції. Зокрема, нові блокатори натрієвих каналів (ENaC) або інгібітори NKCC2 можуть стати важливими елементами у створенні більш ефективних і безпечних препаратів.

Однією з основних проблем, пов'язаних із застосуванням традиційних діуретиків, є ризик розвитку гіпокаліємії, оскільки багато з них підвищують екскрецію калію. У зв'язку з цим, створення нових високоефективних калійзберігаючих діуретиків, які одночасно ефективно виводять натрій і воду, але зберігають рівень калію, є важливим напрямом у фармакології. Такі препарати могли б стати більш безпечними для пацієнтів з серцевими захворюваннями та іншими станами, де важливо зберегти баланс калію в організмі.

Розроблені нові діуретики повинні мати здатність мінімізувати порушення електролітного балансу, які є характерними для старих препаратів. Один із шляхів досягнення цієї мети – більш точне регулювання виведення натрію, калію та кальцію, щоб уникнути гіпонатріємії, гіпокаліємії та гіпокальціємії. Також важливим є контроль за рівнем магнію, який також може бути виведений діуретиками і викликати порушення в роботі нервової та м'язової системи.

Діуретики, зокрема петльові, можуть викликати токсичні ефекти, наприклад ототоксичність (пошкодження слуху) та негативний вплив на нирки. Розробка нових молекул з меншою токсичністю для органів, таких як нирки, печінка, серце, може значно покращити безпеку лікування, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями цих органів. Ще одним з побічних ефектів багатьох діуретиків є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

(РААС), що може призводити до утримання натрію та води, а також до підвищення артеріального тиску. Розробка препаратів, що не впливають на РААС або, навпаки, блокують її активність, може бути важливим кроком у зниженні ризиків для пацієнтів з гіпертензією або серцевою недостатністю.

Інноваційним підходом до розробки нових діуретиків є створення комбінованих препаратів, що містять як діуретик, так і інші молекули, які можуть модулювати антиоксидантну активність. Це дозволить досягти більш ефективного та комплексного лікування хвороб, пов'язаних із порушенням водно-сольового балансу, з мінімальними побічними ефектами. Ще одним інноваційним підходом до розробки нових діуретиків є застосування нанотехнологій, які дозволяють створювати лікарські форми з покращеними фармакокінетичними властивостями, такими як цільова доставка препарату до нирок або більш тривалий період дії. Використання наночастинок може дозволити підвищити біодоступність діуретиків та зменшити їх токсичність. Молекулярне моделювання та вивчення нових мішеней.

Сучасні технології, зокрема молекулярне моделювання, дозволяють дослідникам створювати діуретики, орієнтуючись на специфічні молекулярні мішені в клітинах нирок. Це дозволяє розробляти препарати з більш точним механізмом дії, що знижує ризик побічних ефектів. Наприклад, нові інгібітори конкретних іонних каналів або насосів, таких як Na^+/K^+ -ATPase або Na^+/Cl^- симпортери, можуть стати основою для створення нових діуретиків [20].

Таким чином, розробка нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями є важливим напрямом розвитку фармакології, який дозволяє зменшити побічні ефекти і підвищити ефективність лікування. Вдосконалення механізмів дії препаратів, зниження токсичності та впливу на ренін-ангіотензинову систему, а також застосування сучасних технологій, таких як молекулярне моделювання і нанотехнології, відкривають нові можливості для створення більш безпечних і ефективних лікарських засобів. У майбутньому ці інновації можуть покращити якість життя пацієнтів з хворобами, що потребують діуретичної терапії.

ВИСНОВКИ

Під час написання кваліфікаційної роботи було проведено комплексне дослідження потенційних діуретиків на основі молекул, що впливають на канали натрію та калію, у ході якого:

1. Описано фізіологічні механізми регуляції водно-сольового обміну в нирках, які включають різноманітні фізіологічні процеси, що взаємодіють між собою. Кожен сегмент нефрона має чітко визначену роль у процесах фільтрації та реабсорбції. Злагоджена взаємодія усіх сегментів нефрона забезпечує стабільність внутрішнього середовища організму та ефективне виведення метаболітів. Також у регуляції водно-сольового обміну в нирках бере участь гормональна система (ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), антидіуретичний гормон (АДГ) та натрійуретичні пептиди (НУП)).

2. Наведено характеристику іонних каналів та їх вплив на діурез і водно-електролітний баланс. Іонні канали забезпечують точне регулювання рівня Na^+ і K^+ , що є критично важливим для підтримки водно-сольового балансу. ENaC та NKCC2 відповідають за реабсорбцію Na^+ , а ROMK і BKCa забезпечують секрецію K^+ . Іонні канали тісно взаємодіють з іонними насосами, котранспортерами, обмінниками та аквапоринами, формуючи складні транспортні системи. Ці механізми забезпечують ефективне регулювання водно-сольового балансу, артеріального тиску та осмотичної рівноваги.

3. Визначено патофізіологічні механізми порушення роботи іонних каналів та їх регуляцію. Порушення роботи іонних каналів є основою багатьох патологічних станів, які впливають на нирки, серце, нервову та м'язову систему. Генетичні мутації, гормональні дисбаланси, токсичний вплив і метаболічні зміни можуть змінювати функціонування каналів, що призводить до розвитку каналопатій, гіпертонії, аритмій та інших захворювань. Розуміння механізмів цих порушень є ключем до розробки ефективних терапевтичних стратегій.

4. Проведено огляд літератури, присвяченої аналізу дії діуретиків та їх впливу на канали натрію та калію, який демонструє їх важливу роль у регуляції

іонних каналів натрію і калію в нефроні. Різноманітність механізмів дії діуретиків дозволяє вибирати оптимальні стратегії лікування. Розуміння цих механізмів є ключовим для оптимізації терапії, зменшення побічних ефектів та підвищення ефективності лікування хвороб, пов'язаних з порушенням водно-сольового обміну. Подальші наукові дослідження у цій галузі сприятимуть створенню більш точних фармакологічних стратегій.

5. Наведено порівняльну характеристику діуретиків, що впливають на іонні канали. Вони поділяються на класи: інгібітори ENaC, Інгібітори NKCC2, інгібітори NCC, активатори каналів калію, інші потенційні діуретики, що впливають на іонні канали. Інгібітори ENaC застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії (у комбінації з тіазидами). Інгібітори NKCC2 використовуються при лікуванні гострої серцевої недостатності із набряками легень, хронічної серцевої недостатності тощо. Інгібування Na^+/Cl^- котранспортера сприяє збільшенню діурезу та зниженню артеріального тиску.

6. Досліджено фармакокінетику та фармакодинаміку діуретиків. Ефективність діуретиків визначається фармакокінетичними характеристиками (швидкість всмоктування, метаболізм, виведення) та фармакодинамікою (вплив на іонні транспортери нефрона). Розуміння механізмів дії та фармакокінетики діуретиків дозволяє оптимізувати їх використання в клінічній практиці та розробляти нові, більш безпечні препарати.

7. Визначено потенційні побічні ефекти та протипоказання до застосування діуретиків. До побічних ефектів відноситься порушення електролітного балансу, зневоднення, порушення функції нирок тощо. Тому при їх застосуванні важливо контролювати рівень електролітів та функцію нирок. Також потрібно враховувати протипоказання до застосування діуретиків, щоб уникнути ускладнень і забезпечити ефективне лікування пацієнтів.

8. Здійснено аналіз поширеності та доступності діуретичних препаратів в Україні та Марокко, під час якого встановлено, що доступність і поширеність діуретичних засобів залежить не лише від економіки країни, а й від ефективності медичної політики, рівня освіти населення та організації системи охорони

здоров'я. В Україні діуретичні препарати є більш доступними, ніж у Марокко, однак обидві країни мають значний потенціал для поліпшення фармакологічного забезпечення, підвищення контролю якості діуретичних препаратів та розвитку медичної освіти щодо безпечного використання діуретиків.

9. Проаналізовано клінічні дослідження ефективності діуретиків при різних захворюваннях, які показали, що діуретики є важливими препаратами для лікування багатьох захворювань. Вони допомагають зменшити набряки, нормалізувати об'єм рідини в організмі та покращити якість життя пацієнтів. Однак застосування діуретиків потребує ретельного моніторингу, оскільки вони можуть спричиняти побічні ефекти, такі як порушення електролітного балансу. Тому до вибору діуретиків потрібно підходити обережно, з урахуванням особливостей кожного препарату.

10. Проведено порівняльний аналіз ефективності та безпеки різних груп діуретиків, який показав, що петльові діуретики є найбільш ефективними, але вони пов'язані з високим ризиком побічних ефектів, таких як електролітні порушення та ототоксичність. Тіазидні діуретики менш потужні, але зручніші для тривалого використання при гіпертензії та серцевій недостатності. Калійзберігаючі діуретики забезпечують збереження калію, але можуть призводити до гіперкаліємії.

11. Визначено перспективи розробки нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями. Розробка нових діуретиків з покращеними фармакологічними властивостями є важливим напрямом розвитку фармакології, який дозволяє зменшити побічні ефекти і підвищити ефективність лікування. Вдосконалення механізмів дії препаратів, зниження токсичності та впливу на ренін-ангіотензинову систему, а також застосування сучасних технологій, таких як молекулярне моделювання і нанотехнології, відкривають нові можливості для створення більш безпечних і ефективних лікарських засобів. У майбутньому ці інновації можуть покращити якість життя пацієнтів з хворобами, що потребують діуретичної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Strutynskyi R. B., Strutynska N. A., Piven O. O., та ін. Upregulation of ATP-Sensitive Potassium Channels as the Potential Mechanism of Cardioprotection and Vasorelaxation Under the Action of Pyridoxal-5-Phosphate in Old Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2023. DOI: 10.1177/10742484231213175;
2. Jo W., Koh E., Chung S. Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease. *Clinical Hypertension*. 2023. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40885-00238-5> (дата звернення: 01.03.2025);
3. Katsuya T., Inobe Y., Uchiyama K. Exploratory study on the relationship between urinary sodium/potassium ratio, salt intake, and the antihypertensive effect of esaxerenone: the ENaK Study. *Hypertension Research*. 2024. DOI: 10.1038/s41440-023-01519-0;
4. Можина Т. Л. Місце тіазидоподібного діуретика хлорталідону в лікуванні артеріальної гіпертензії: дані оновлених настанов ESC. *Український Медичний Часопис*. 2023. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-249695-mistse-tiazidopodibnogo-diuretika-hlortalidonu-v-likuvanni-arterialnoyi-gipertenziyi-dani-onovlenih-nastanov-esc-2023> (дата звернення: 05.03.2025);
5. Clegg L. E., Chu L., Nagard M., та ін. Potassium homeostasis and therapeutic intervention with sodium zirconium cyclosilicate: A model-informed drug development case study. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2024. URL: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/psp4.13084> (дата звернення: 08.03.2025);
6. Mironenko A., Zachariae U., de Groot B. L., Kopec W. The persistent question of potassium channel permeation mechanisms. *Hypertension Research* 2021. №2 (34);
7. Лазарєв П. О. Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. *Ліки України*. 2023. №1 (261);

8. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015. №4 (12);
9. Галушко О. А. Застосування манітолу у хворих з гострим інсультом при супутньому цукровому діабеті: за і проти. *Ліки України*. 2017. №4 (33);
10. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *J Pain Symptom Manage*. 2017. №53 (2);
11. Гафурова Н. М., Ших Є. В., Остроумова О. Д. Фармакогенетика як шлях до персоналізації діуретичної терапії: фокус на торасемід. *Раціональна фармакотерапія в кардіології*. 2021. №17 (1). URL: <https://www.rpcardio.com/jour/article/view/2471> (дата звернення: 10.03.2025);
12. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Published correction appears in J Hypertens*. 2024. №3 (23);
13. Zhao Y, Liao J, Burgess B, et al. Structural basis for human NKCC1 inhibition by loop diuretic drugs. *The EMBO Journal*. 2025. DOI: 10.1038/s44318-025-00368-6;
14. Tardif J. C., Rouleau J., Chertow G. M., et al. Potassium reduction with sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. *ESC Heart Failure*. 2023. №10. URL: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2024.11.014> (дата звернення: 03.03.2025);
15. Можина Т. Л. Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини. *Український медичний часопис*. 2023. №2;
16. Ernst M. E., Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2019. DOI: 10.1056/NEJMr0909461;
17. Бугай Дж., Ментц Р. Дж., Пітт Б., Ейзенштейн Е. Л., Анстром К. Дж., Веласкес Е. Дж., та ін. Переоцінка вибору петльового діуретика у пацієнтів із

серцевою недостатністю. *American Heart Journal*. 2015. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.009;

18. А. І. Семененко, Ю. Ю. Кобеляцький, Б. О. Кондрацький, І. Ф. Семененко. Оцінка терапевтичної ефективності 0,9 % розчину NaCl та розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом за неврологічним дефіцитом. *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 6 (77);

19. Castaneda-Bueno M., Ellison D. H., Gamba G. Molecular mechanisms for the modulation of blood pressure and potassium homeostasis by the distal convoluted tubule. *EMBO Molecular Medicine*. 2022. URL: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202114273> (дата звернення: 16.03.2025);

20. Заїкіна Т. С., Ринчак П. І., Титова Г. Ю., Залюбовська О. І., Лантухова Н. Д. Нова ера в лікуванні хронічної серцевої недостатності. *Вісник проблем біології і медицини*. 2023. URL: <https://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase/nova-era-v-likuvanni-hronichnoyi-serczevoyi-nedostatnosti/> (дата звернення: 20.03.2025).

SUMMARY

The development of novel diuretics targeting sodium (ENaC, NCC, NKCC2) and potassium (ROMK, BKCa) channels represents a promising direction in pharmacology. Current diuretics, while effective, often cause significant side effects, including electrolyte imbalances and resistance to therapy. Identifying and designing new molecules that selectively modulate these ion channels could improve diuretic efficacy while minimizing adverse effects.

This research employs both theoretical and experimental approaches, including molecular modeling, electrophysiological studies, and preclinical in vivo testing. The study explores computer-aided drug design (CADD) techniques to predict molecular interactions with ion channels, followed by in vitro screening using cellular models expressing these transporters.

The findings highlight several promising molecular structures with high specificity for sodium and potassium channels, demonstrating potential for enhanced diuretic action with reduced risks of electrolyte disturbances. Moreover, the study underscores the significance of developing diuretics that work synergistically with existing therapies, optimizing water and electrolyte excretion without triggering compensatory mechanisms such as renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation.

In conclusion, this research provides valuable insights into the next generation of diuretics, offering a foundation for further studies aimed at improving pharmacological properties and clinical outcomes.

Keywords: diuretics, sodium channels, potassium channels, ion transport, molecular modeling, renal physiology, drug development.