ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© Я.Ю.Багров, 1997 г.
УДК 615. 357 : 616. 61-085-06

Я.Ю.Багров

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ С ГОРМОНАМИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК (от побочного эффекта к направленному действию)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: вазопрессин, рецепторы V_1 и V_2, альдостерон, ангиотензин, внукриклеточная передача сигнала.

Что такое побочный эффект и всегда ли он вреден?

Подзаголовок главы неслучаен - очень многие варианты лекарственной коррекции эндокринных функций развились из нечаянно обнаруженных последствий воздействия лекарств на гормональные эффекты. Обычно такие эффекты описываются в разделе *побочных*. Но какой эффект следует считать побочным? Например, такое частое и малоприятное осложнение лечения клофеллином импотенции имеет тот же механизм, что и снижение артериального давления (АД) - активацию α_2-адренорецепторов, но на этот раз не сосудов почек и чревной области, а пещеристого тела. Угнетение пуринорецепторов (PI) метилксантинами (эуфиллин) не может не снижать сосудорасширяющего эффекта дипиридамола (курантила), так как курантил частично действует путем накопления аденозина, активирующего рецепторы PI [5]. И это не побочный эффект, а скорее *"нежелательная"* сторона основного действия. Этот термин подходит гораздо лучше, и то только применительно к данной конкретной ситуации.

Все сказанное есть серьезный довод против того, что зовется полипрагмазией. Рассмотрим вполне реальную комбинацию фуросемида с нестероидными, противовоспалительными средствами. Одна из причин мощного диуретического эффекта фуросемида - активация синтеза простагландинов, большинство из которых являются сильнейшими вазодилататорами. Это не просто выгодное добавление к натрийуретическому эффекту фуросемида, но необходимый его компонент. Однако в той же мере, в какой стимуляция образования простагландинов является частью действия фуросемида, угнетение их синтеза обязательно сопутствует действию нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, ибупрофен, аспирин, вольтарен). Их сочетание с фуросемидом не просто снимает диуретический эффект последнего, но становится токсичным.

Не всегда лекарственно-гормональное взаимодействие является злом. Некоторые из них уже давно используются в интересах больного. Так, задержка воды и тенденция к развитию гипонатриемии в результате усиления секреции антидиуретического гормона (АДГ) - довольно неприятное осложнение лечения мисклероном (клофибрат) у больных с нормальной секрецией АДГ. Но поскольку сам по себе препарат нетоксичен, он может с успехом использоваться для лечения мягких форм несахарного диабета, стимулируя секрецию АДГ в ядрах гипоталамуса.

Способностью усиливать эффект вазопрессина (ВП), но уже на уровне почки, обладает и антидиабетический препарат хлорпропамид. Он не может заменить АДГ, но способен усилить его эффект на уровне канальцевого эпителия. Механизм усиления эффекта ВП хлорпропамидом не вполне ясен. Предполагается, что он повышает чувствительность к ВП фермента аденилатциклазы. Секрецию АДГ стимулирует также противосудорожный препарат тегретол (карбамазепин; табл.1).

Таблица 1

Эндокринные эффекты негормональных средств

Вещества	Эффекты	Механизмы
Блокаторы Ca^{++} каналов (нифедипин, дильтиазем)	Задержка жидкости	Депонирование крови на периферии, активация РАС
Нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибупрофен)	Задержка жидкости	Угнетение синтеза простагландинов, снижение натрийуретической реакции
Мисклерон, тегретол, циклофосфамид, винкристин, амитриптилин	Усиление реабсорбции воды, гипонатриемия	Увеличение секреции АДГ
Хлорпропамид	Усиление реабсорбции воды, гипонатриемия	Активация аденилатциклазы ?
Антибиотики тетрациклинового ряда	Полиурия	Снижение чувствительности к АДГ

Существует также возможность использования так называемого побочного эффекта не для усиления, а для подавления секреции и периферического эффекта ВП при его избыточной секреции (синдром Швартца - Бартера). Было давно замечено, что литий обладает способностью тормозить как секрецию ВП, так и его канальцевый эффект. Аналогичное свойство обнаружено и у антибиотиков тетрациклинового ряда (демеклоциклин) [7]. Полиурия может явиться неприятным осложнением у больных, получающих литий или антибиотики тетрациклинового ряда по их прямому назначению, т.е. для лечения маниакально-депрессивного психоза и инфекций. Однако подавление эффекта АДГ на уровне почечных канальцев с помощью этих препаратов может оказаться полезным при неадекватной секреции этого гормона.

Итак, мы убедились, что влияние лекарственных препаратов на гормональные системы может осуществляться на различных уровнях: 1) на уровне секреции гормона и 2) его клеточного эффекта. Полезно помнить, что направленность церебрального и периферического эффектов может не совпадать. Так, противоопухолевый препарат винкристин, нейролептики фенотиазинового ряда и холиномиметики, стимулируя секрецию АДГ, подавляют его периферический эффект. Конечный результат действия таких препаратов предсказать трудно, но надо отчетливо представлять себе варианты их действия. О механизмах центрального воздействия на гормональные системы известно мало. Пути же передачи клеточного сигнала для большинства гормонов изучены довольно основательно. Они включают в себя некоторые общие элементы, сочетание и характер связи между которыми могут широко варьировать.

Что определяет реакцию клетки на гормоны и лекарственные вещества?

Передача сигнала начинается на наружной, так называемой базальной, мембране. На ней расположены рецепторы, сложнейшие белковые образования, с которыми взаимодействуют гормоны и другие биологически активные вещества. Функция рецепторов - распознавание действующего агента и определение пути передачи сигнала к противоположной мембране - апикальной, где находятся другие белковые образования, которые и осуществляют функцию, регулируемую гормоном. Эти структуры могут быть ионными каналами, ионообменниками или переносчиками. Так, мишенью альдостерона являются так называемые амилоридчувствительные Na^+ каналы. Широко известный диуретик амилорид блокирует не только Na^+ каналы, но и Na^+/H^+ обмен. Он действует на каналы непосредственно, как бы закрывая их. Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ) также блокирует Na^+ каналы в почечных канальцах, но делает это косвенно, влияя на внутриклеточные звенья передачи сигнала [3].

Рецепторы, с которых начинается трансмембранный сигнал, становятся естественно и первым объектом фармакологического воздействия на гормональные функции (табл. 2). Нередко речь идет о конкуренции за рецептор близкородственных гормонов (вазопрессин - окситоцин). Способность окситоцина активировать рецепторы ВП особенно четко выявляется при несахарном диабете центрального происхождения. Большую роль в экспериментальной и клинической медицине играет направленный синтез веществ, которые могли бы взаимодействовать с рецепторами вазопрессина. Среди синтетических аналогов ВП есть соединения, которые могут воспроизводить его эффект в случае его недостаточности, например, десмопрессин, или ДДАВП, активирующий рецепторы ВП типа V_2, сопряженные с аденилатциклазой, и повышающий водную проницаемость апикальной мембраны. Антагонисты же рецепторов V_2, напротив, препятствуют действию натурального гормона в случае его повышенной выработки. Антагонисты рецепторов V_1, через которые опосредованы сосудистые и метаболические эффекты ВП, оказались эффективными при злокачественной гипертонии, хотя механизм участия ВП в регуляции АД в нормальных и патологических условиях остается неясным [12]. Возможно, вазопрессин, обладающий

Таблица 2

Влияние фармакологических агентов на эффект гормонов

Мишень	Препараты	Гормон	Эффект	Механизм
А. Рецептор	Десмопрессин	Вазопрессин	+	Активация V_2-рецепторов
				Связывание V_2-рецепторов
	$d(CH_2)5Tyr(Et)VAVP$	Вазопрессин	-	Связывание рецептора
	Верошпирон	Альдостерон,	-	
	Саралазин	ангиотензин II	-	
	Лозартан			
Б. Внутриклеточные механизмы	Хлорпропамид	Вазопрессин	+	Активация АЦ ?
	α-адреномиметики	Вазопрессин	-	Угнетение АЦ
	М-холиномиметики			
	Нестероидные противовоспалительные средства	Вазопрессин	+	Угнетение синтеза простагландинов
	Литий	Вазопрессин	–	Угнетение АЦ
	Тетрациклины	Вазопрессин	–	Связывание Ca^{++}
	Метилксантины	Вазопрессин	+	Блокада ФДЭцАМФ
	Папаверин			
	Фуросемид		±	
	Этакриновая кислота		±	
Na^+ каналы	Амилорид триамтерен	Альдостерон	–	Блокада натриевых каналов
	Предсердный натрийуретический фактор			
	Нитраты			
	М-холиномиметики			
Ca^{++} каналы	Верапамил	Вазопрессин	-	Блокада кальциевых каналов
Водные каналы	Колхицин, винкристин	Вазопрессин	-	Нарушение встраивания, блокада водных каналов
	Подофиллотоксин			
	Ртутные препараты			

способностью стимулировать пролиферацию эндотелия сосудов мышечного типа, приводит к сужению их просвета. В последние годы появились высокоэффективные антагонисты рецепторов вазопрессина непептидной природы, что значительно упрощает их синтез [20].

Другим примером вещества, взаимодействующего с рецептором гормона и подавляющего его функцию, является широко используемый альдактон, или верошпирон, близкий по строению к альдостерону и занимающий его рецепторы.

Антагонистом рецепторов ангиотензина II (AII) является октапептид саралазин. Однако в настоящее время он полностью вытеснен с фармацевтического рынка препаратами, нарушающими образование AII, путем угнетения так называемого конвертирующего, или превращающего, фермента (табл.3). В последние годы появилось много исследований, касающихся фармакологических и клинических эффектов небелкового (низкомолекулярного) блокатора рецепторов AII лозартана [16].

По-видимому, этому препарату и его аналогам принадлежит большое будущее. Однако пока в клинике доминируют ингибиторы конвертирующего, или превращающего фермента, стимулирую-

Таблица 3

Влияние фармакологических агентов на образование и секрецию гормонов

Препараты	Гормон	Эффект	Механизм
Ацетилхолин, фенотиазины, барбитураты, опиаты, финлепсин, винкристин, клофибрат	Вазопрессин	+	?
Алкоголь	Вазопрессин	-	?
Литий		-	?
Пропаналол и	Ренин	-	Угнетение
другие β-адреноблокаторы, индометацин		-	стимуляции катехоламинами и простагландинами
Каптоприл, эналаприл, лизиноприл	Ангиотензин II	-	Угнетение конвертирующего фермента

щего переход ангиотензина I в AII. Они являются уже примером лекарственных средств, влияющих на метаболизм гормона. Важно отметить, что многочисленные ингибиторы конвертирующего фермента (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.) наряду со снижением образования AII усиливают образование брадикинина, подавляя его ферментативное превращение в неактивную форму [18]. Это свойство ингибиторов конвертирующего фермента помогает осуществлению их главного клинического эффекта - вазодилатации. По-видимому, их способность увеличивать образование брадикинина и простагландинов объясняет их высокий терапевтический эффект не только при высокоренинных, но и при низкоренинных формах гипертонии.

Следующим уровнем взаимодействия фармакологических средств с гормональными системами являются вторичные мессенджеры (посредники). Большинство известных рецепторов сопряжено с ферментами, катализирующими образование вторичных мессенджеров. Эти ферменты нередко становятся мишенью действия лекарств. Если у гормона или нейротрансмиттера имеется несколько подтипов рецепторов, то каждому из них присуща своя система внутриклеточной передачи сигнала. Так, рецепторы ВП, опосредующие передачу сигнала, повышающего водную проницаемость (V_2), связаны с АЦ, способствующей образованию циклического аденозинмонофосфата из АТФ. С АЦ сопряжены также и β-адренорецепторы, и рецепторы глюкагона. "Сосудистые" же рецепторы ВП (V_1), α-адренорецепторы, M_1- и M_2-холинорецепторы, а также рецепторы AII, гормона роста и гистамина сопряжены с фосфолипазой С (ФЛ-С). В результате ее активации образуются диацилглицерин (ДАГ), стимулирующий протеинкиназу С (ПК-С), и инозитол-3-фосфат ($ИФ_3$), вызывающий освобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо и (или) вход его в клетку через каналы плазматической мембраны (в некоторых типах клеток).

Важную роль в передаче сигнала играет еще один фермент - гуанилатциклаза, катализирующий образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). К этому внутриклеточному посреднику (мессенджеру) мы еще вернемся. К сказанному же необходимо добавить, что связь рецепторов с внутриклеточными ферментными системами осуществляется через систему ГТФ-связывающих белков, или G-белков [8]. Их функция в клетке универсальна - от модуляции чувствительности рецепторов до регуляции активности каналов. G-белки имеют активирующую и ингибирующую субъединицы. Сильнейшим стимулятором первой в некоторых G-белках является холерный токсин, а ингибитором второй (тормозной) - коклюшный токсин. Оба эти вещества приводят к нерегулируемому образованию цАМФ в результате снятия негативного контроля с АЦ.

Рецепторы различного типа могут находиться в одной клетке, а внутриклеточные системы посредников вступают в сложные и не всегда однонаправленные взаимодействия. Так, уже упоминавшаяся ПК-С на начальных этапах передачи сигнала тормозит эффект ВП, осуществляемый через V_2 рецепторы, но на конечных этапах действие ПК-С может быть и потенцирующим [2].

Некоторые функции имеют множественное обеспечение. Так, секреция альдостерона стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), AII и ионами калия, причем эти стимуляторы используют различные механизмы. АКТГ стимулирует секрецию альдостерона через активацию АЦ и цАМФ-зависимые механизмы, AII через ФЛ-С, обмен фосфоинозитидов и освобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо, а ионы калия путем прямой активации Ca^{++} каналов на плазматической мембране и входа Ca^{++} из внешней среды [18].

Очевидно, что множественность типов и подтипов рецепторов гормональных и иных биологически активных средств в сочетании с множественностью механизмов обеспечения функции гарантирует надежность и гибкость регуляции. Принято говорить о *дублировании* механизмов регуляции. Однако уже из примера со стимуляторами секреции альдостерона видно, что речь идет не просто о дублировании, но о своеобразном *плюрализме* обеспечения функций, как основе их надежности. Очевидно, этой же цели служит множественность форм ферментов, так называемых изозимов. Они могут иметь различный характер зависимости от температуры, от pH и от других параметров функционального состояния клетки.

Перейдем к следующему уровню фармакогормонального взаимодействия: - внутриклеточным вторичным мессенджерам. Это уже упоминавшаяся цАМФ, вторичный посредник действия ВП (через рецепторы V_2), адреналина и норадреналина (β-адренорецептор), АКТГ (стимуляция секреции альдостерона). К вторичным посредникам относятся также инозитол-3-фосфат ($ИФ_3$) и диацилглицерид (ДАГ), стимулирующие соответственно выход Ca^{++} из клеточных депо и протеинкиназу С. ДАГ и $ИФ_3$ - вторичные посредники сосудистых эффектов ВП (V_1), и действия катехоламинов через α_1-адренорецепторы. Через эти же мессенджеры осуществляются эффекты AII,

как сосудосуживающий, так и стимулирующий секрецию альдостерона.

Вторичным посредником является и уже упоминавшийся цГМФ, образующийся из ГТФ с помощью гуанилатциклазы (ГЦ). Он опосредует эффект предсердного натрийуретического гормона. Через систему ГЦ-цГМФ действует также эндотелиальный сосудорасширяющий фактор - NO. Сенсационное открытие этого вещества и характера его действия по существу объяснило и механизм сосудорасширяющего эффекта нитратов, из которых наибольшее фармакологическое сходство с ПНФ обнаруживает нитропруссид [3]. Оба соединения, в частности, подавляют действие веществ, рецепторы которых сопряжены с ФЛ-С (АII, норадреналин, ВП-V_1). Однако во многом функциональная роль цГМФ во внутриклеточной передаче сигнала, особенно в транспортном эпителии, неясна. Что же касается гладких мышц, то не подлежит сомнению, что цГМФ является едва ли не главным фактором их расслабления [19]. По-видимому, можно считать правилом, что лекарственные средства, которые усиливают содержание цГМФ в клетках гладких мышц сосудов почек, способствуют диурезу, поскольку почечная вазодилатация - непременный спутник форсированного диуреза. И, напротив, все вещества, повышающие тонус почечных сосудов, приводят к падению натрийуреза в результате усиления реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце. Из сказанного ясно, что воздействие на сосудистый тонус почек немедленно отражается на их натрийуретической способности.

Сосудорасширяющий эффект цГМФ и стимуляторов его образования (ПНФ, нитраты, ацетилхолин) связан со способностью этого мессенджера влиять на общее содержание и распределение ионов Ca^{++} в клетке. Механизм этого действия сложен и многообразен (см. монографию [1]).

Он включает в себя и усиление выброса Ca^{++} из клетки специальным Ca^{++} насосом, и депонирование его в саркоплазматическом ретикулуме и прямую блокаду его входа в клетку через специфические каналы. По-видимому, немалую роль в расслабляющем действии цГМФ (и цАМФ) играет вызванное ими снижение чувствительности легких цепей миозина к кальцию.

Практически все средства, нарушающие вход Ca^{++} в клетку (блокаторы Ca^{++} каналов), должны способствовать и почечной вазодилатации и натрийурезу. Особенно эффективны в этом отношении дильтиазем (дильзем, кардизем) и нифедипин (адалат, коринфар) и его аналог феллодипин. Изоптин (верапамил) обладает еще способностью угнетать стимулированный ВП транспорт воды [10]. По нашим данным это действие оказывают и блокаторы Ca^{++} каналов, относящиеся к другим группам, нифедипин (коринфар) и дильтиазем.

Как и сосудорасширяющие вещества с другим механизмом действия (α_1-адренолитики, ингибиторы конвертирующего фермента), блокаторы Ca^{++} каналов с успехом применяются в сочетании с диуретиками для лечения отеков. Механизм их действия двоякий: увеличение сердечного выброса за счет снижения общего периферического сопротивления и снятие почечной вазоконстрикции, непременного компонента всех отечных состояний.

Таким образом, влияние гормонов и других биологически активных веществ на почечный кровоток в огромной степени определяет их действие на функцию почки. Очевидно, из этого следует, что на основании действия лекарственных веществ на клеточном уровне нельзя делать вывод о характере их влияния на почку или тем более на систему регуляции водно-солевого обмена в целом. На тканевом уровне метилксантины способны усиливать антидиурез, вследствие угнетения ФДЭцАМФ и накопления вторичного мессенджера вазопрессина цАМФ. В экспериментах же на целом организме метилксантины (эуфиллин, теофиллин) способствуют усилению диуреза. Причина этого в изменении почечного кровотока, который неизменно усиливается под влиянием препаратов типа эуфиллина.

Механизм сосудорасширяющего эффекта метилксантинов, по-видимому, состоит в том, что, будучи неселективными ингибиторами фосфодиэстераз циклических нуклеотидов, они угнетают не только ФДЭцАМФ, но и ФДЭцГМФ, обладающего сильным сосудорасширяющим и натрийуретическим эффектом [19]. Кроме того, цГМФ может снижать содержание цАМФ в клетках канальцев, активируя ФДЭцАМФ [3]. Поэтому метилксантины на уровне целого организма вызывают не антидиуретический эффект, а усиление диуреза и натрийуреза. Повышение уровня цГМФ оказывается доминирующим.

На уровне клетки все также оказывается много сложнее и интереснее. Хотя циклических нуклеотидов, выполняющих функции вторичных мессенджеров всего два (цАМФ и цГМФ), насчитывается пять функциональных вариантов, расщепляющих их фосфодиэстераз (изозимов). Они обозначаются обычно римскими цифрами от I до V и различаются степенью сродства к субстрату и рядом других свойств, наиболее интересным из которых для нас является чувствительность к различным ингибиторам [13]. Ингибиторы III типа ФДЭ амринон, мильринон, эноксимон интересны тем, что являются сильными стимуляторами сократимости миокарда

не вызывая осложнений, свойственных сердечным гликозидам, в частности аритмии [21]. Чрезвычайно важной особенностью действия этих препаратов является сосудорасширяющий эффект, создающий оптимальные условия как для работы сердца, так и для выведения натрия хлорида.

Из сказанного ясно, что фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов могут быть мишенями лекарственных веществ, модулирующих действия гормонов. Кроме названных выше препаратов, можно назвать еще папаверин, курантил (дипиридамол), фуросемид, этакриновую кислоту. Курантил интересен тем, что он блокирует ФДЭ V типа, способствуя накоплению цГМФ. Именно с этим эффектом курантила связано подавление им агрегации тромбоцитов [13].

Процесс образования цАМФ и цГМФ на уровне аденилатциклазы (АЦ), как и фосфодиэстеразы (ФДЭ) также может быть объектом целенаправленного фармакологического воздействия. АЦ, как и ФДЭ, отличаются множественностью форм, их не менее восьми [11]. Физиологические и клинические последствия активации и угнетения АЦ столь многочисленны, что едва ли поддаются классификации и учету, особенно в целом организме. Кроме вазопрессина (рецепторы V_2), активаторами АЦ могут быть изопротеренол (β-адренорецепторы), допамин (рецепторы D_1). Как и ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ, они никогда не вызывают антидиуреза. Напротив, благодаря усилению сердечного выброса и расширению почечных сосудов они стимулируют диурез. Их использование (особенно допамина) может предотвратить развитие ОПН при шоке. К веществам, прямо или косвенно угнетающим АЦ, относятся адренергические препараты, активирующие α_1-адренорецепторы (адреналин, норадреналин), которые могут вызывать почечную вазоконстрикцию и снижение диуреза, как за счет прямого действия на сосуды, так и за счет стимуляции секреции ренина.

Из веществ, стимулирующих ГЦ, однозначным фармакологическим эффектом обладают, как уже говорилось, нитраты, прежде всего нитропруссид. Он является препаратом выбора при лечении гипертонических кризов.

Надо сказать, что строгая избирательность эффекта - свойство чрезвычайно ценное для лекарства, но в принципе малодостижимое. Пока полную селективность обеспечивают только антитела. Однако в избыточной широте действия лечебных препаратов нет ничего страшного, если знать о ней и учитывать ее последствия.

В этой связи следует отметить, что опасность "незапланированных" эффектов особенно велика у больных с патологией печени, где осуществляется инактивация огромного числа лекарств, и у лиц преклонного возраста, у которых печеночный метаболизм чужеродных веществ снижен. Назовем лишь некоторые лекарства, чей метаболизм оказывается существенно ослаблен у престарелых - анаприлин, трициклические антидепрессанты, теофиллин, ибупрофен, дифенин, хинидин, барбитураты. В то же время барбитураты усиливают инактивацию в печени хинидина и преднизолона. Это не всегда хорошо, так как может снижаться не только токсический, но и терапевтический эффект лекарств. Общий же итог сказанного - необходимость крайне осторожного дозирования лекарств престарелым больным.

Что касается следующего после циклических нуклеотидов уровня передачи сигнала - протеинкиназ, то возможности их фармакологической модуляции изучены мало. Особенно плохо оказалась изучена протеинкиназа А, или цАМФ-зависимая протеинкиназа А - необходимый компонент передачи сигнала от "антидиуретических" рецепторов вазопрессина (V_2). Большой практический интерес представляют все вещества, активирующие протеинкиназу С и ТК, ферменты, связанные с процессами роста клетки, поскольку они обладают потенциальными канцерогенными свойствами. К ним относятся, в частности, форболовые эфиры. Способность активировать протеинкиназу С и тирозинкиназу обладают также биологически активные вещества, не являющиеся канцерогенами: вазопрессин, ангиотензин II, эндотелеин, катехоламины [6]. Напротив, соединения, блокирующие протеинкиназу С и тирозинкиназу, являются антиопухолевыми средствами, например тамоксифен, доксорубицин, так называемые тирфостины [14]. Факторы роста, стимулирующие протеинкиназу С и тирозинкиназу, усиливают пролиферацию мезангия, что способствует прогрессированию гломерулонефрита. Большую роль в этом процессе играют ионы кальция.

Одна из полифункциональных протеинкиназ активируется Ca^{++}-связывающим белком - кальмодулином, чья роль в клетке очень велика. Он является, в частности, активатором всех Ca^{++}-зависимых ферментов, включая и Ca^{++}-зависимые формы АЦ, ФДЭ, а также ПК-С [15]. Кальмодулин является объектом действия очень многих веществ, в частности, его угнетают фенотиазиновые нейролептики, прежде всего трифтазин. Фенотиозиновые препараты усиливают секрецию антидиуретического гормона, но подавляет его эффект на уровне чувствительных к нему клеток.

Заключение: клиническая фармакология - эмпиризм или наука?

Подведем некоторые предварительные итоги. Мы только в малой степени смогли показать сложность и многовариантность регуляторных механизмов, особенно внутриклеточных. Быстрота и надежность передачи нейрогуморальных сигналов поразительны, особенно, если учесть, что на клетку падает множество сигналов, которые она анализирует, сравнивает, сортирует. Не подлежит сомнению, что множественность типов рецепторов и молекулярных форм внутриклеточных ферментов, участвующих в передаче сигнала, обеспечивают пластичность клетки и в то же время способствуют своеобразной фильтрации, сортировке сигнала. Неким дополнительным, но уже искусственным, навязанным организму извне сигналом является и наше фармакологическое вмешательство. Казалось бы, после всего сказанного не стоило бы удивляться значительной вариабельности клинического эффекта подавляющего большинства используемых лекарств, но чаще бывает поразительно другое - относительное постоянство и предсказуемость эффекта. Одно из объяснений этого феномена, или если угодно парадокса предсказуемости эффекта, заключается в огромной, неосознаваемой нами степени отбора лекарств. Это, говоря принятым в популяционной генетике языком, поистине сравнимо с тем *давлением отбора*, которое имеет место в эволюции живой природы. Результат этого отбора известен - сохранение наиболее приспособленных популяций. Видимо, нечто подобное происходит и в фармакологии: сохраняются лишь наиболее "приспособленные", т.е. действенные формы лекарств. Кроме того, принцип отбора становится все более физиологичным. Как уже говорилось, в целом ряде случаев создатели лекарств уже могут имитировать природные образцы, создавая их аналоги (синтетические эндорфины и энкефалины, органические нитраты и т.п.; табл.4).

Однако не будем впадать в снобизм и гордыню - огромная масса полезнейших лекарств появляется случайно. И опять возникает аналогия с эволюцией - естественный отбор (закономерность) и мутации (случайность). Однако поскольку закрепляются в основном адаптивные мутации, закономерность торжествует.

Таблица 4

Экзогенные аналоги эндогенных регуляторов

Эндогенное вещество	Экзогенный аналог
Эндотелиальный сосудорасширяющий фактор	Нитраты
Эндорфины	Морфин и родственные соединения
Эндогенный дигоксиноподобный натрийуретический фактор	Сердечные гликозиды (дигоксин, уабаин)

Возвращаясь к диуретикам, напомним, что мощный фуросемид, чье действие не связано с угнетением карбоангидразы, шаг за шагом эволюционировал из слабого диакарба, ингибирующего этот фермент. Диакарб был и, пожалуй, до сих пор остается единственным диуретиком с четко установленным механизмом действия (на уровне фермента). Это первый диуретик сульфаниламидной природы. Следующими представителями группы сульфаниламидов были тиазиды (гипотиазид) с очень слабой антикарбоангидразной активностью, но более сильным чем у диакарба, диуретическим эффектом. Эволюция сульфаниламидных диуретиков завершилась появлением фуросемида, начисто лишенного способности угнетать карбоангидразу.

Существует много версий механизма его действия, но они не считаются окончательными. Точно установлено, что он угнетает котранспорт, т.е. совместный однонаправленный транспорт натрия, калия и хлора. Как мы уже говорили, фуросемид стимулирует синтез простагландинов. Он влияет на конечный эффект ВП, но не на уровне чувствительной к антидиуретическому гормону клетки, а на уровне всей почки. В данном случае внутриклеточный эффект фуросемида совпадает с его общим действием, — стимулируя секрецию простагландинов, ингибирующих АЦ, фуросемид ослабляет антидиуретическое действие ВП. Действуя в восходящем толстом колене петли Генле, фуросемид нарушает проникновение натрия хлорида в межуточную ткань (интерстиций) внутренней части мозгового вещества почки. В силу особых свойств интерстиция там может создаваться и поддерживаться более высокое, чем в крови и просвете канальца осмотическое давление. Поэтому после повышения под влиянием ВП водной проницаемости апикальной мембраны собирательных трубок вода устремляется по осмотическому градиенту в интерстиций, а затем в сосуды. При отсутствии градиента даже при стимулированной водной проницаемости потока воды нет. Исчезновению градиента способствует и усиление медуллярного кровотока под влиянием простагландинов, чей синтез стимулирует фуросемид.

Таким образом, этот диуретик косвенно подавляет и водный транспорт, стимулированный ВП. Транспорт же натрия хлорида, активируемый этим гормоном в петле Генле, подавляется фуросемидом прямо. Этот диуретик подавляет также канальцевый и сосудистый эффекты АII. Фуросемид - удивительное лекарство, больше напоминающее по

комплексному характеру своих эффектов гормон. Поэтому будет неудивительно, если он подобно морфину, нитратам и дигоксину, окажется аналогом какого-либо эндогенного вещества, например недавно экстрагированного из мочи "котранспорт ингибирующего фактора" [17].

На основании всего сказанного, мы можем сформулировать причины столь закономерного лекарственного вмешательства в эндокринные функции:

Историческая:	общее происхождение (принцип общего котла).
Химическая:	сходство с эндогенными аналогами (принцип подобия).
Физиологическая:	наличие общего конечного пути (принцип воронки).

Прежде всего это общее происхождение гормонов и лекарств, которые зачастую являются своеобразными растительными гормонами. Отсюда проистекает и частая аналогия лекарств с биологически активными веществами человеческого организма. И, наконец, гормоны и негормональные лекарственные средства неминуемо имеют общее звено действия. Это является отражением известного принципа воронки Шеррингтона, согласно которому число афферентных путей намного превышает количество эфферентных. Иными словами, число внешних воздействий на клетку неизмеримо больше числа ее реакций на них.

Итак, мы исчерпали нашу программу, рассмотрев все уровни возможного воздействия лекарственных веществ на гормональные эффекты. Надеюсь, читатель сделал вывод, что факты, полученные в этой новой, но быстро развивающейся области фармакологии, рождаются не только, и не столько в лаборатории, сколько в клинике, больнице, поликлинике. И главный инструмент получения этих фактов наша с Вами наблюдательность.

А теперь несколько правил движения по лесу клинической фармакологии, лесу, который понемногу становится парком.

1. Лекарство делает не только то, что мы от него ждем, но и многое другое. Хлорпропамид не только антидиабетическое средство, но и препарат, усиливающий действие АДГ. Иногда это плохо, иногда - хорошо. И это зависит от нашей наблюдательности.

2. Комбинация полезных лекарств может оказаться бесполезной или даже вредной (эуфиллин и курантил, фуросемид и индометацин).

3. Теория описывает то, что может быть, а в своей практике мы встречаем то, что бывает. Но бывает только то, что может быть. Будучи практиком, не забывай о теории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Медицина, 1994.- 288 с.
2. Багров Я.Ю., Дмитриева Н.И., Манусова Н.Б. О роли протеинкиназы С и мускариновых холинорецепторов в стимулированном вазопрессином водном транспорте // Экспер. клин. фармакол. - 1995. - Т. 58, N 4.- С.33-35.
3. Anand-Srivastava M.B., Trachte G.Y. Atrial natriuretic factor receptor and signal transduction mechanisms // Pharmacol.Rev.1993.- V.45, N 4.- P.455-497.
4. Blaustein M.P. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca^{2+} stores and cell responsiveness // Am. Y. Physiol.- 1993.- Vol.264, N 6.- P.C1367-C1387.
5. Burnstock G. (Бернсток Ж.) Основания для разграничения двух типов пуринэргических рецепторов // Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов.- М.: Медицина, 1983.- С. 120-132.
6. Force T., Bonventre Y.V. Endothelein activates SRC tyrosine kinase in glomerular mesangial cells // Y. Am. Soc. Nephrol.1992.- Vol. 3, N 3.- P. 491.
7. Forrest Ym.Yr., Cox M., Hong C. et al. Singer Y Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of in appropriate antidiuretic hormone // N.Engl.Y.Med.- 1978.- V.298, N 2.- P.173-177.
8. Gilman A.G. G-proteins: transducers of receptor-generated signal // Ann. Rev. Biochem.- 1987.- Vol. 56.- P. 615-649.
9. Gusovsky F., Gutkind Y.S.Selective effects of activation of protein kinase C isozymes on cyclic AMP accumulation // Mol. Pharmacol.- 1991.- V.39, N.- P.124-129.
10. Humes H.D., Simmons C.F., Brenner B.M. Effect of verapamil on the hydroosmotic response to antidiuretic hormone in toad urinary bladder // Am. Y. Physiol.- 1980.- Vol.239, N 3.- P.F250-F257.
11. Jyengar R. Molecular and functional diversity of mamalian G8-stimulated adenylyl ceclases // FASEB Y.- Vol.7, N9.- P.768-775.
12. Kinter L.B., Ilson B.E., Brooks D.P. et al. Clinical pharmacology of agonists and antagonists of vasopressin receptors //Recent progress in posteraior pituitary hormones/ 1988, N.Y. "ELsevier".- P.167-175
13. Nicholson C.D., Challiss R.A.Y., Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes // TIBS.- 1991.- Vol. 12, N 1.- P.19-27.
14. Powis G. Signalling targets for anticancer drug development // TIBS.- 1991.- Vol. 12, N 5.- P. 188-194.
15. Schulman H., Lou L.L. Multifunctional Ca^{2+}/calmodulin independent protein kinase: domain structure and regulation // TIBS.- 1989.- Vol.14, N 2.- P.62-66.
16. Smith R.D., Chin A.T., Wong P.C. et al. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.- 1992.- V. 92.- P. 135-165.

17. Soler A., Alba Y.O., Gimenez Y. et al. Inhibition of Na-K-CL cotransport fluxes and salidiuretic action by an urinary extracy of salt-loaded rats // Pflug.Arch.- 1994.Vol.426, N 3-4.- P.357-359.

18. Valloton M.B. The renin-angiotensin system // TIBS.- 1987.- Vol.8, N 2.- P. 69-74.

19. Waldman S.A., Murad F. Cyclic GMP synthesis and function // Pharmacol. Rev.- 1987.- Vol.39, N 3.- P.163-196.

20. Watson S., Arkinstall S. The G-protein linked receptor. - London ect.:Acad. Press, 1994.- 427 c.

21. Weishaar R.E., Cain M.H., Bristol Y.A. A new generation of phosphodiesterase inhibitors: multiple molecular forms of phosphodiesterase and the potential for drug selectivity // Y. Med. Chem.- 1985.- Vol.28, N 5.- P.537-545.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ С ГОРМОНАМИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК- ПОЛЕЗНЫЕ И ВРЕДНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

(от побочного эффекта к направленному действию)

Я.Ю.Багров

Статья посвящена взаимодействию лекарственных средств с гормональными системами, регулирующими работу почек и водно-солевой обмен. Это взаимодействие может осуществляться как на уровне образования или секреции гормона, так и на различных этапах внутриклеточной передачи сигнала от их рецепторов. Наиболее управляемым является воздействие на обмен гормонов (ингибиторы конвертирующего фермента) и связывание их с рецепторами (антагонисты вазопрессина). Многообразно и трудно предсказуемо взаимодействие лекарственных веществ с системой внутриклеточной передачи сигнала. Однако знание возможных вариантов этого взаимодействия позволяет избежать многих нежелательных его последствий.

THE INTERACTION OF NONHORMONAL DRUGS WITH HORMONES IN THE TREATMENT OF KIDNEY DISORDERS

(useful and harmful results)

Ya. Yu. Bagrov

This paper is devoted to the problem of interactions of the drugs with the hormonal systems controlling the kidney and water and electrolyte metabolism. Such an interaction may be realyzed at the level of hormones formation as well as at the different steps of signal transduction from their receptors. The most controllable is the action of the drugs on the hormones metabolism (converting hormone inhibitors) and their binding with receptors (vasopressin antagonists). The most multiple and poorly predictable is the drug interaction wich the systems of intracellular signal transduction. But taking into account the possible variants of such interactions permits to avoid many adverse reactions.