

НЕДІУРЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Петльові діуретики – група лікарських засобів, яка включає фуросемід, торасемід, етакринову кислоту, буметанід, ксіпамід, піретанід. Традиційно вони використовуються, як сечогінні препарати при лікуванні набрякового синдрому, зумовленого гострою та хронічною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок, як компонент детоксикаційної форсованої діуретичної терапії при отруєннях водорозчинними сполуками. Механізм дії цих препаратів полягає в блокуванні $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортера (NKCC). Існують дві ізоформи NKCC1 та NKCC2. Експерсія NKCC2 обмежується нирками, і якраз блокування цієї ізоформи транспортера в петлі Генле забезпечує сечогінну дію. В той же час, NKCC1 функціонує у гладеньких м'язах, нейронах, епітеліальних клітинах. На додаток до блокади $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортера, фуросемід блокує ГАМК-А рецептори. Під впливом петльових діуретиків на NKCC1 та ГАМК-А-рецептори виникають ефекти, що не мають ніякого відношення до діуретичного ефекту. Тобто петльові діуретики володіють широким спектром фармакодинамічних ефектів, діуретичних та недіуретичних. І в клінічній практиці їх ефекти можуть бути як корисними, так і шкідливими.

Так, фуросемід за рахунок блокади $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ котранспортної системи в бронхіальному епітелії знижує бронхоконстрикцію, індуковану непрямыми стимулами [8]. Порівняння бронходилатуючої ефективності фуросеміду і торасеміду проведено у подвійному-сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [8]. Інгаляційне введення фуросеміду показало вищу здатність знижувати індуковану бронхоконстрикцію, ніж торасемід. При цьому інгаляційно введений торасемід, на відміну від фуросеміду, проявив діуретичний ефект. Вплив петльових діуретиків на дихальні шляхи до кінця не вивчений. Причому ефект виникає ще до виникнення діуретичної дії або без неї [10].

Оскільки, при хворобі гіалінових мембран у новонароджених спостерігається легеневий застій, гіперволемія малого кола кровообігу, периферичні набряки, то діуретики з успіхом використовуються у терапії цього захворювання [2]. Ефективність фуросеміду при гострій легеневої патології новонароджених вивчалась у декількох дослідженнях. Їх узагальнені результати вказують на покращення легеневої функції без довготривалого позитивного ефекту [1]. Призначення фуросеміду дітям з хронічними захворюваннями легень приводило до покращення механічних властивостей легень, зниження PCO_2 та покращення оксигенації [6, 13, 19]. Проте, вказані ефекти не виникали при використанні непетльового

діуретика альдактазиду, незважаючи на продукований ним діуретичний ефект. Крім цього, позитивний ефект фуросеміду не завжди корелював за часом з діуретичним ефектом [19]. Це вказує, що вплив фуросеміду на легені, може бути не тільки наслідком сечогінної дії, а й викликатися недіуретичними ефектами. Покращення газообміну, можливо, було зумовлене продукцією та звільненням простагландинів нирками та судинним ендотелієм [5, 11].

Нещодавно виявленим недіуретичним ефектом етакринової кислоти є її здатність блокувати Wnt/ β -катенінову передачу. Вважається, що надмірна активація Wnt/ β -катенінової сигнальної системи призводить до дефекту апоптозу в клітинах деяких пухлин, в тому числі в клітинах хронічного лімфолейкозу. В досліджах *in vitro* етакринова кислота пригнічувала експресію Wnt/ β -катенінових таргетних генів, включаючи LEF-1, циклін D1 та фібрoneктин. За рахунок цього механізму активується апоптоз та загибель клітин хронічного лімфолейкозу [9]. Тому, до показів для етакринової кислоти, що не пов'язані з діуретичними ефектами, відносять онкологічні захворювання.

При лікуванні гострої лівошлуночкової недостатності у дорослих після внутрішньовенного введення фуросеміду спостерігається швидкий регрес клінічної симптоматики зі зниженням тиску наповнення лівого шлуночка та наростанням ємкості венозного русла, в межах 5-15 хвилин після ін'єкції. Протягом цього часу не спостерігалось зміни продукції сечі, ритму серця, фракції викиду лівого шлуночка та системного артеріального тиску [20]. Вазодилатуючий ефект петльових діуретиків, описаний на тваринних експериментальних моделях, виникає як в артеріях, так і у венах, включаючи легеневі судини. Проте, вираженість вазодилатації вища в венах, що, можливо, пов'язано з більшою щільністю $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ котранспортера у венах [22]. Існують як мінімум два недіуретичних механізми вазодилатуючої дії фуросеміду. Перший, пов'язаний з блокуванням NKCC1, що функціонує в судинах [14]. Це приводить до гіперполяризації та релаксації гладеньких м'язів судин. Інший механізм вазодилатації пов'язаний з дією вазодилатуючих простагландинів, продукованих в нирках та судинному епітелії [11].

Розширення артеріальної протоки під впливом фуросеміду показано в дослідженні на щурах [23], де доказано участь, як мінімум двох механізмів такого впливу фуросеміду на артеріальну протоку. Це підтверджується тим, що, одночасне з фуросемідом, введення індометацину (блокатора синтезу простагландинів) зменшувало, але повністю не

нівелювало вазодилатуючий ефект фуросеміду на артеріальну протоку. В дослідженні Green [12] показано підвищення ризику функціонування відкритої артеріальної протоки у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом при використанні фуросеміду. За інформацією Suarez [16], вазодилатуючий ефект на артеріальну протоку при-таманний фуросеміду, але не буметаніду.

Петльові діуретики впливають на центральну нервову систему через модуляцію ГАМК-А хлоридних каналів [3]. Концентрація іонів хлору в нейроні регулюється кількома механізмами: $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортером (NKCC1), K^+Cl^- -котранспортером (KCC2) та хлорними каналами, що регулюються ГАМК-А-рецепторами. Функціональна активність NKCC1 в незрілих нейронах вираженіша, ніж KCC2. Це приводить до підвищення внутріклітинної концентрації Cl^- , і при активації ГАМК-А-рецепторів виникає вхідний потік хлору через канали і деполяризація. В зрілих нейронах функціонально переважає KCC2, що викликає зниження внутріклітинної концентрації Cl^- . В цьому випадку активація ГАМК-А-рецепторів приводить до відкриття Cl^- -каналів і виникнення вхідного току хлору з наступною гіперполяризацією. Тому речовини, що впливають на ГАМК-А-рецептори (петльові діуретики в тому числі), в залежності від того, активність якого транспортера в клітині переважає, можуть приводити в одному випадку до активуючого, а іншому – до інгібіторного ефекту. Це називають ефектом ГАМК-перемикача [7]. Вища активність NKCC1 у незрілому мозку приводить до надмірної збудливості, що можна пов'язати з виникненням судом у новонароджених. А блокуючий вплив буметаніду на NKCC1 та ГАМК-А-рецептори пояснює механізми антиконвульсантної дії буметаніду при судомному синдромі новонароджених [7]. Тому, можливе використання буметаніду в якості антиконвульсанта як препарату для терапії судом у новонароджених [4].

В дослідженні Tyzio et al. [15] доказано важливість ГАМК-перемикача для протекції мозку новонародженої дитини від гіпоксичного ушкодження під час пологів. Підвищення ГАМК-активності у незрілому мозку супроводжується активацією його структур та зростання енергетичних затрат. В дослідженні на щурах [7] виявлено гальмування ГАМК-залежних процесів за 1-2 години до народження окситоцином, який виділяється організмом матері під час пологів та блокує ГАМК-рецептори. Такий фізіологічний механізм захищає мозок новонародженого від ішемічного пошкодження. Окрім цього фізіологічного механізму, існує ще один, фармакологічний підхід, направлений на блокування ГАМК-рецепторів, з наступним зменшенням активності мозкових структур і їх енергетичних затрат – це використання петльових діуретиків. У досліді *in vitro* підтверджено церебропротективну активність буметаніду у новонароджених.

Петльові діуретики збільшують продукцію простагландинів, за рахунок цього впливають на гладенькі м'язи судин, дихальних шляхів, артеріального протоку та, теоретично, на ШКТ. Крім цього,

ефекти сечогінних з боку ШКТ пов'язані з впливом на ГАМК-А-рецептори, які також локалізують в ШКТ. Активація їх приводить до різних ефектів, які залежать від розташування [25]. Крім цього, стимуляція ГАМК-А-рецепторів опосередковано підвищує тонус парасимпатичної системи та викликає зростання активності неадренергічних, нехолінергічних (NANC) інгібіторних мотонейронів, це приводить до різнонаправленого, в різних відділах ШКТ, ефекту: розслаблення або скорочення гладеньких м'язів. В декількох ретроспективних дослідженнях виявлено взаємозв'язок між застосуванням фуросеміду та гастроезофагеальним рефлюксом [17, 21, 24]. Але (крім діуретика) пацієнти, включені у дослідження, отримували дофамін, опіоїди, кофеїн, сурфактант, глюкокортикостероїди, бронходилататори. Це ускладнювало трактування механізму виникнення гастроезофагеального рефлюкса. Але, оскільки достовірно прогнозувати вплив петльових діуретиків на моторику ШКТ неможливо, при існуючих результатах ретроспективних досліджень, використання цих препаратів, все ж таки, слід розцінювати, як фактор ризику гастроезофагеального рефлюкса.

Висновки. Петльові діуретики блокують $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортер 1 та 2 типу, ГАМК-А-рецептори, збільшують продукцію простагландинів. Діуретичний ефект забезпечується блокадою $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортера 2 типу. Вплив на інші мішені проявляється недіуретичними ефектами:

- Фуросемід, за рахунок блокади $\text{Na}^+\text{2Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортної системи в бронхіальному епітелії, знижує бронхоконстрикцію, індуковану непрямыми стимулами;

- Етакринова кислота пригнічує експресію Wnt/ β -катенінових таргетних генів, включаючи LEF-1, циклін D1 та фібрoneктин. За рахунок цього механізму активується апоптоз та загибель клітин хронічного лімфолейкозу;

- Збільшення продукції простагландинів під впливом фуросеміду приводить до розширення артеріальної протоки;

- Збільшення продукції простагландинів під впливом петльових діуретиків приводить до вазодилатуючого ефекту (переважно венодилатація), що забезпечує зменшення симптоматики гострої лівошлуночкової недостатності, ще до виникнення діуретичного ефекту.

- Блокуючий вплив буметаніду на NKCC1 та ГАМК-А-рецептори забезпечує антиконвульсантну дію буметаніду при судомному синдромі новонароджених;

- Блокування ГАМК-рецепторів в незрілих структурах мозку петльовим діуретиком приводить до виникнення процесів гальмування, з наступним зменшенням активності мозкових структур і їх енергетичних затрат, що забезпечує церебропротекторний ефект при народженні;

- Вплив петльових діуретиків на ГАМК-А-рецептори, локалізовані в у ШКТ, викликає різнонаправлені ефекти, але все-таки їх використання слід розглядати, як фактор ризику виникнення гастроезофагеального рефлюкса.

Література

1. Brion L. P. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants / L. P. Brion, R. F. Soll // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 1. – P. 1–68. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405991>.
2. Cotton R. B. Pathophysiology of hyaline membrane disease (excluding surfactant). In: *Fetal and neonatal physiology*. 4 ed. / [R. A. Polin, W. W. Fox, S. H. Abman et al.]. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2011. – 2208 p.
3. Cotton R. Unexpected extra-renal effects of loop diuretics in the preterm neonate / R. Cotton, S. Suarez, J. Reese // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 8. – P. 835–845.
4. Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na⁺(+)-K⁺(+)-2Cl⁻(-) cotransporter NKCC1 / K. T. Kahle, S. M. Barnett, K. C. Sassower [et al.] // *J Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 572–576.
5. Diuretic-induced changes in renal blood flow and prostaglandin excretion in the dog / R. V. Patak, S. Z. Fadem, S. G. Rosenblatt [et al.] // *Am J Physiol.* – 1979. – Vol. 236, № 5. – P. 494–500.
6. Doubleblind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia / M. G. Rush, B. Engelhardt, R. A. Parker [et al.] // *J Pediatr.* – 1990. – Vol. 117, № 1. – P. 112–118.
7. Dzhala V. Seizures accelerate anoxia-induced neuronal death in the neonatal rat hippocampus / V. Dzhala, Y. Ben-Ari, R. Khazipov // *Ann Neurol.* – 2000. – Vol. 48, № 4. – P. 632–640.
8. Furosemide differentially relaxes airway and vascular smooth muscle in fetal, newborn, and adult guinea pigs. / E. L. Stevens, C. F. Uyehara, W. M. Southgate [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1992. – Vol. 146, № 5. – P. 1192–1197.
9. Furosemide enhances the release of endothelial kinins, nitric oxide and prostacyclin / G. Wiemer, E. Fink, W. Linz [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1994. – Vol. 271, № 3. – P. 1611–1615.
10. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome / T. P. Green, T. R. Thompson, D. E. Johnson [et al.] // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 308, № 13. – P. 743–748.
11. Engelhardt B. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia / B. Engelhardt, S. Elliott, T. A. Hazinski // *J Pediatr.* – 1986. – Vol. 109, № 6. – P. 1034–1039.
12. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters / M. Haas, B. Forbush // *J Bioenerg Biomembr.* – 1998. – Vol. 30, № 2. – P. 161–172.
13. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery / R. Tyzio, R. Cossart, I. Khalilov [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 314, № 5806. – P. 1788–1792.
14. Mechanisms for direct vasodilatory actions of loop diuretics via the NKCC1 and GABA-A receptor chloride channels in the ductus arteriosus: (Pediatrics Academic Societies: Annual Meeting) [електронний ресурс] / S. Suarez, R. Cotton, N. Ehinger [et al.]. – 2011. – Режим доступу: <https://vivo.upenn.edu/vivo/individual/citfd288116>.
15. Mezzacappa M. A. Clinical predictors of abnormal esophageal pH monitoring in preterm infants / M. A. Mezzacappa, A. C. Rosa // *Arq Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 234–238.
16. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain / V. I. Dzhala, D. M. Talos, D. A. Sdrulla [et al.] // *Nat Med.* – 2005. – № 11. – P. 1205–1213.
17. Pulmonary effects of furosemide in preterm infants with lung disease / Z. D. Najak, E. M. Harris, A. J. Lazzara [et al.] // *Pediatr.* – 1983. – Vol. 102, № 5. – P. 758–763.
18. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction / K. Dikshit, J. K. Vyden, J. S. Forrester [et al.] // *N Engl J Med.* – 1973. – Vol. 288, № 21. – P. 1087–1090.
19. Risk factors for gastroesophageal reflux disease in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia / T. B. Mendes, M. A. Mezzacappa, A. A. Toro [et al.] // *J Pediatr (Rio J).* – 2008. – Vol. 84, № 2. – P. 154–159.
20. Selective pulmonary and venous smooth muscle relaxation by furosemide: a comparison with morphine / S. Greenberg, C. McGowan, J. Xie [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1994. – Vol. 270, № 3. – P. 1077–1085.
21. Toyoshima K. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat / K. Toyoshima, K. Momma, T. Nakanishi // *Pediatr Res.* – 2010. – Vol. 67, № 2. – P. 173–176.
22. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants / W. F. Malcolm, M. Gantz, R. J. Martin [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121, № 1. – P. 22–27.
23. Zizzo M. G. Functional evidence for GABA as modulator of the contractility of the longitudinal muscle in mouse duodenum: role of GABA(A) and GABA(C) receptors / M. G. Zizzo, F. Mule, R. Serio // *Neuropharmacology.* – 2007. – Vol. 52, № 8. – P. 1685–1690.

УДК 615. 035. 1

НЕДІУРЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

Стопінчук О. В.

Резюме. Петльові діуретики блокують Na⁺2Cl⁻K⁺-котранспортер 1 та 2 типу, ГАМК-А-рецептори, збільшують продукцію простагландинів. Діуретичний ефект забезпечується блокадою Na⁺2Cl⁻K⁺-котранспортера 2 типу. Вплив на інші мішені проявляється недіуретичними ефектами. Фуросемід за рахунок блокади Na⁺2Cl⁻K⁺-котранспортної системи в бронхіальному епітелії знижує бронхоконстрикцію, індуковану непрямыми стимулами. Етакринова кислота пригнічує експресію Wnt/β-катенінових таргетних генів, включаючи LEF-1, циклін D1 та фібрoneктин, з наступною активацією апоптозу та загибелі клітин хронічного лімфолейкозу. Збільшення продукції простагландинів під впливом фуросеміду приводить до розширення артеріальної протоки. Зростання продукції простагландинів під впливом петльових діуретиків спричиняє вазодилатуючий ефект (переважно венодилатацію), що забезпечує зменшення симптоматики гострої лівошлуночкової недостатності, раніше ніж виникає діуретичний ефект. Блокуючий вплив буметаніду на NKCC1 та ГАМК-А-рецептори забезпечує антиконвульсантну дію буметаніду при судомному синдромі новонароджених. Блокування ГАМК-рецепторів в незрілих структурах мозку петльовим діуретиком викликає процеси гальмування,

з наступним зменшенням активності мозкових структур і їх енергетичних затрат, що забезпечує церебро-протекторний ефект при народженні. Вплив петльових діуретиків на ГАМК-А-рецептори, локалізовані у ШКТ, має різнонаправлені ефекти, але все-таки, їх використання слід розглядати, як фактор ризику виникнення гастроєзофагеального рефлюкса.

Ключові слова: петльові діуретики, діуретичний ефект, недіуретичні ефекти, $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортер, ГАМК-А-рецептори.

УДК 615. 035. 1

НЕДИУРЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

Стопинчук А. В.

Резюме. Петлевые диуретики блокируют $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортер 1 и 2 типа, ГАМК-А-рецепторы, увеличивают продукцию простагландинов. Диуретический эффект обеспечивается блокадой $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортера 2 типа. Влияние на другие мишени проявляется недіуретическими эффектами. Фуросемид за счет блокады $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортной системы в бронхиальном эпителии снижает бронхоконстрикцию, индуцированную косвенными стимулами. Этакриновая кислота подавляет экспрессию Wnt/ β -катениновых таргетных генов, включая LEF-1, циклин D1 и фибронектин, с последующей активацией апоптоза и гибели клеток хронического лимфолейкоза. Увеличение продукции простагландинов под влиянием фуросемида приводит к расширению артериального протока. Увеличение продукции простагландинов под влиянием петлевых диуретиков сопровождается сосудорасширяющим эффектом (преимущественно венодилатацией), что обеспечивает уменьшение симптоматики острой левожелудочковой недостаточности до возникновения диуретического эффекта. Блокирующее влияние буметанида на NKCC1 и ГАМК-А-рецепторы обеспечивает антиконвульсантное действие при судорожном синдроме новорожденных. Блокада ГАМК-рецепторов в незрелых структурах мозга петлевым диуретиком приводит к возникновению процессов торможения, с последующим уменьшением активности мозговых структур и их энергетических затрат, обеспечивает церебропротекторный эффект при рождении. Влияние петлевых диуретиков на ГАМК-А-рецепторы, локализованные в ЖКТ, вызывает разнонаправленные эффекты, но все же их использование должно рассматриваться как фактор риска возникновения гастроэзофагеального рефлюкса.

Ключевые слова: петлевые диуретики, диуретический эффект, недіуретические эффекты, $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -котранспортер, ГАМК-А-рецепторы.

UDC 615. 035. 1

Nondiuretic Effects of the Loop Diuretics

Stopinchuk A. V.

Summary. The article is a review of studies of nondiuretic effect of the loop diuretics. Loop diuretics – a group of drugs that includes furosemide, torasemid, ethacrynic acid, bumetanide, xipamide, piretanide. Traditionally, they are used as diuretics in the treatment of edema syndrome caused by acute and chronic heart failure, kidney diseases. The mechanism of action of these drugs is to block $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -cotransporter (NKCC). There are two isoforms of NKCC: NKCC1 and NKCC2. Expression of NKCC2 limited to the kidneys, and just blocking this transporter isoform in the Henle's loop provides diuretic effect. At the same time, NKCC1 functions in smooth muscle, neurons, epithelial cells. Loop diuretics block the GABA-A receptors, in addition to the blockade of $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -cotransporter. Under the influence of loop diuretics on NKCC1 and GABA-A-receptor nondiuretic effects occur. Furosemide blocks NKCC1 in the bronchial epithelium and reduces bronchoconstriction induced by indirect stimulus. Comparison of bronchodilator effectiveness of furosemide and torasemid conducted in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Inhalation of furosemide showed a higher ability to reduce induced bronchoconstriction than torasemid. Effect of loop diuretics on airway is not fully understood. Effectiveness of furosemide in acute lung disease of newborns has been studied in several trials. Their results indicate a generalized improvement in lung function with long-term positive effect. Furosemide resulted in improved mechanical properties of the lungs, decreased PCO₂ and improve oxygenation in children with chronic lung disease. Moreover, the positive effect of furosemide is not always correlated in time with the diuretic effect. This indicates that the effect of furosemide on lung may not only be the result of diuretic action, but also caused nondiuretic effects. Improved gas exchange may have been caused by production and release of prostaglandin in kidney or vascular endothelium. Newly diagnosed nondiuretic effects of ethacrynic acid is its ability to block Wnt/ β -catenin transmission. Through this mechanism activates apoptosis and cell death of chronic lymphocytic leukemia. Loop diuretics decrease symptoms of acute left ventricular failure within 5-15 minutes after intravenous injection, before diuretic effect, by vasodilation which caused by blocking of NKCC1 and increasing of prostaglandins production. Green showed an increased risk of open ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome after the using of furosemide. Loop diuretics affect on the central nervous system through modulation of GABA-A chloride channel. The concentration of chloride ions into the neuron is regulated by several mechanisms: $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -cotransporter (NKCC1), K^+Cl^- -cotransporter (KCC2) and chloride channels regulated by GABA-A-receptors. Functional activity of NKCC1 in immature neurons is higher

than KCC2. This leads to increased intracellular concentrations of Cl^- , and in the activation of GABA-A-receptor occurs the output stream of chlorine through the channels and depolarization. In mature neurons are functionally dominant KCC2, which lowers the intracellular concentration of Cl^- . In this case, activation of GABA-A-receptor leads to opening of Cl^- channels and the emergence of the input current of chlorine. Therefore, agents that affect GABA-A-receptors (loop diuretics included), depending on which transporter activity in the cell prevails, may lead in one case to activating and otherwise – to the inhibitory effect. This effect is called GABA switch. Higher activity of NKCC1 in immature brain leads to excessive excitability. A blocking of NKCC1 and GABA-A-receptor explains antyconvulsant effect of bumetanide in newborn. The study Tyzio et al. proved the importance of GABA switch for protection of the brain from newborn hypoxic damage during delivery. Increased GABA activity in the immature brain is accompanied by activation of its structures and rising energy costs. In a study in rats found inhibition of GABA-dependent processes for 1-2 hours before the birth of oxytocin released by the mother during labor and blocks GABA receptors. This physiological mechanism protects newborn brain from ischemic injury. In addition to this physiological mechanism, there is another, a pharmacological approach aimed at blocking GABA receptors, with subsequent decrease in the activity of brain structures and their energy costs. Cerebroprotective effect of bumetanide in newborns confirmed in experiments in vitro. Loop diuretics increase the production of prostaglandins, due to this effect on vascular smooth muscle, respiratory, arterial duct and, theoretically, the gastrointestinal tract. In addition, the effects of diuretics on the gastrointestinal tract associated with effects on GABA-A-receptors which are localized in the gastrointestinal tract, also. Several retrospective studies found the relationship between the use of furosemide and gastroesophageal reflux.

Key words: loop diuretics, diuretic effect, nondiuretic effects, $\text{Na}^+2\text{Cl}^-\text{K}^+$ -cotransporter, GABA-A-receptor.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 9. 06. 2013 р.