ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-33-41

ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДИАРЕЙНЫХ СРЕДСТВ

С. Е. Миронов[1*], А. А. Горбунов[1], Н. В. Кудряшов[1, 2], В. П. Фисенко[1]

Рассмотрены механизмы действия основных групп антидиарейных препаратов: агонистов опиоидных рецепторов, ингибиторов энкефалиназ, энтеросорбирующих средств, блокаторов хлорных каналов, активируемых кальцием и др. Представлены потенциальные мишени и рассмотрены направления поиска новых групп антидиарейных средств.

Ключевые слова: антидиарейные средства; диарея; агонисты опиоидных рецепторов; рацекадотрил; полиметилсилоксана полигидрат.

ВВЕДЕНИЕ

Диарея — состояние, представляющее собой нарушение дефекации, характеризующееся увеличением числа опорожнений кишечника более 3 раз в сутки, увеличением объема каловых масс и/или изменением их консистенции. По продолжительности различают острую (менее 14 дней) и хроническую (более 30 дней) диарею. По данным ВОЗ, регистрируют около 2 млрд случаев диареи в год [38], а в некоторых странах развитие острой диареи (ОД) возникает примерно у 25 % населения ежегодно. Кроме того, хронической диареей (ХД), по некоторым данным, страдают около 5 % населения [61]. Однако эти цифры могут быть существенно занижены ввиду деликатности проблемы. Причиной развития диареи может быть целый ряд причин: нарушение всасывания и/или повышенная секреция жидкости и электролитов в просвет кишечника, усиление перистальтики кишечника, метеоризм, действие токсинов микроорганизмов, нарушение кишечной микробиоты, воспалительные заболевания кишечника, ферментные и гормональные нарушения, прием лекарственных препаратов [14, 22, 44, 58, 61].

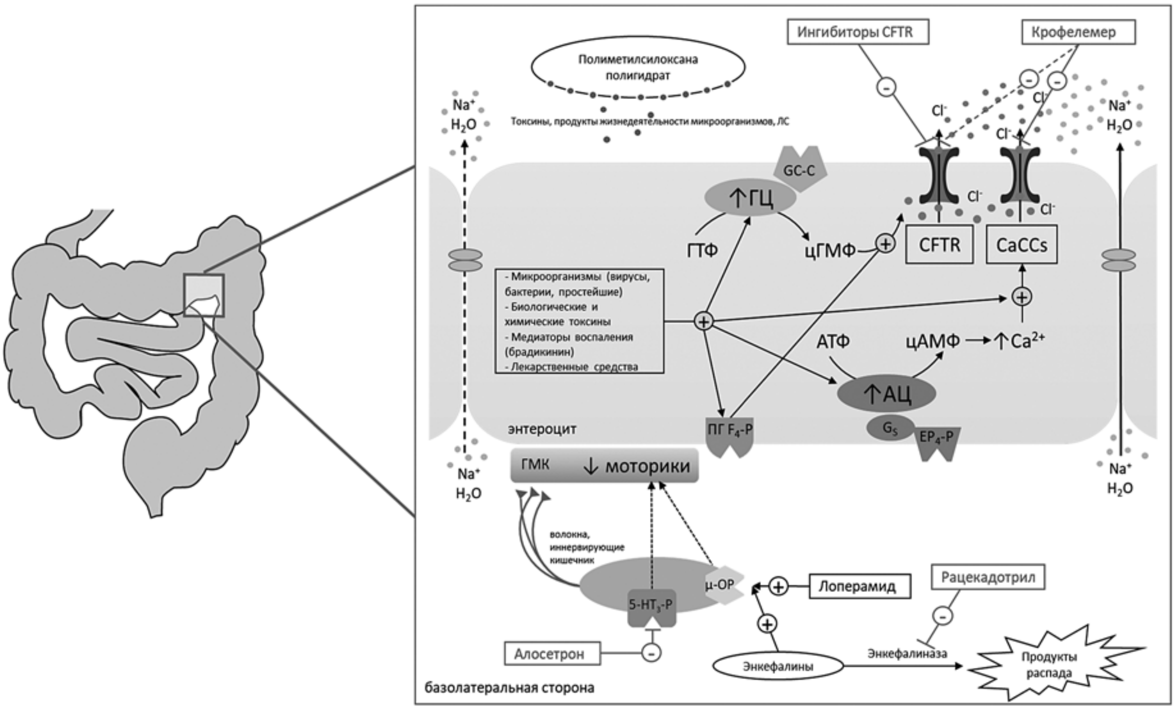
В настоящее время сохраняет свою значимость проблема лекарственного лечения диареи. Количество лекарственных средств (ЛС), обладающих антидиарейной активностью, ограничено и представлено преимущественно агонистами опиоидных рецепторов, ингибиторами энкефалиназы и средствами, обладающими вяжущей и адсорбирующей активностью. Препараты данных групп применяется чаще симптоматически и ориентированы на лечение преимущественно ОД. Существенным недостатком современных антидиарейных ЛС является высокий риск развития запора, в связи с чем актуален поиск новых эффективных и безопасных фармакологических веществ данной группы.

Регуляция процессов всасывания/секреции в кишечнике и потенциальные мишени лекарственных препаратов

Пищеварение — сложный процесс, контролируемый нейрогенной и гуморальной регуляцией на всех этапах. Жидкий компонент химуса состоит из алиментарной воды, слюны, желудочного сока, желчи, сока поджелудочной железы и секрета кишечника и составляет у взрослого человека около 10 л в сутки [61]. В норме 99 % водного компонента кишечного содержимого всасывается, а оставшиеся 100 мл составляют жидкую часть каловых масс, определяющих их нормальную консистенцию. Диарея развивается в результате чрезмерной кишечной секреции, нарушения эпителиальной абсорбции электролитов и воды, а также при сочетании этих факторов. Снижение всасывания хотя бы на 1 % приводит к нарушению консистенции стула и его компонентного состава и может проявляться развитием диареи [61]. Транспорт воды между кишечным просветом и плазмой крови осуществляется посредством активного транспорта ионов (преимущественно Na^+, Cl^-, HCO_3^- и K^+) и глюкозы. Абсорбция и секреция жидкости в кишечнике осуществляется сбалансированным функционированием мембранных транспортеров, локализованных на апикальной и базолатеральной мембранах эпителиоцитов. Кишечный эпителий представлен ворсинками и трубчатыми углублениями (либеркюновы крипты), число которых изменяется на протяжении кишечника (число крипт уменьшается в каудальном направлении). Процессы абсорбции и секреции функционально могут осуществляться как в криптах, так и в ворсинках, однако секреция преобладает в криптах, а абсорбция в ворсинках [71].

Абсорбция жидкости через эпителиоциты осуществляется параллельным активным транспортом Na^+ и Cl^- или K^+ посредством базолатеральной Na^+/K^+-АТФазы.

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
[2] ФГБНУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.
[*] mironoff.s@mail.ru



Локализация действия антидиарейных ЛС.

Обозначения. 5-HT$_3$-P — серотониновый рецептор 3 типа; АТФ — аденозинтрифосфат; АЦ — аденилатциклаза; ГМК — гладкомышечная клетка; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГЦ — гуанилатциклаза; EP$_4$-P — рецептор простагландина E$_2$ 4 типа; ПГ F$_4$-P — рецептор простагландина F$_4$; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; μ-OP — опиоидный μ-рецептор; CFTR — трансмембранный регулятор муковисцидоза; CaCCs — активируемый Ca^{2+} хлорный канал 2; GC-C — рецептор гуанилатциклазы С.

В тонкой кишке поглощение жидкости осуществляется также при участии натриево-водородного антипорта 3 (NHE3 — sodium-hydrogen exchanger 3, SLC26A3), натриево-глюкозного котранспортера 1 (sodium/glucose cotransporter 1 — SGLT1, SLC5A1) и апикальных анионообменников Cl^-/HCO_3^- (DRA, (SLC26A3) и PAT1 (SLC26A6)) [50, 71, 73]. Абсорбция электронейтральной жидкости в тощей и ободочной кишке осуществляется синхронной работой NHE3 с Cl^-/HCO_3^- обменниками (DRA для Cl^- и PAT1 для HCO_3^-). SGLT1 способствует транспорту Na^+ через апикальную мембрану вместе с D-глюкозой и D-галактозой при участии натриево-глюкозного котранспортера 2 (sodium/glucose cotransporter 2 — SGLT2, SLC5A2), облегчающего перенос глюкозы через базолатеральную мембрану [71]. В проксимальном отделе толстой кишки абсорбция воды осуществляется через Na^+ каналы и короткоцепочечные жирные кислоты. Ca^{2+}, цАМФ и цГМФ ингибируют активность апикального Na^+ транспортера [71].

Кишечная секреция жидкости осуществляется за счет трансэпителиальной секреции Cl^- через базолатеральные и апикальные Cl^- каналы и переносчики. Перенос Cl^- в клетку через базолатеральную мембрану происходит с помощью симпорта $Na^+/K^+/Cl^-$ (Na^+-K^+-Cl^--cotransporter (NKCCl), SLC12A2), который функционирует за счет градиента концентрации Na^+, создаваемого Na^+/K^+-АТФазой [7]. Базолатеральные K^+ каналы (KCNQ1/KNE и KCNN4) обеспечивают градиент для транспорта Cl^- через апикальную мембрану через Cl^--каналы, в частности через трансмембранный регулятор муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator — CFTR) и активируемые Ca^{2+} Cl^--каналы (calcium activated Cl^- channels — CaCCs) [7, 71].

Некоторые микроорганизмы высвобождают энтеротоксины, например, *V. cholerae* (холерный токсин) и энтеротоксигенная *E. coli* (термостабильный энтеротоксин), которые способствуют образованию цАМФ и цГМФ. В результате происходит активация апикальных CFTR и увеличивается секреция Cl^- [71]. Кроме того, в экспериментах с использованием культуры кишечных клеток человека повышение концентрации Ca^{2+}, цАМФ и цГМФ бактериальными энтеротоксинами приводило к ингибированию NHE3, а, соответственно, к нарушению абсорбции воды [35, 67]. Бактерии могут увеличивать уровень различных биологически активных веществ, например, серотонина и вазоактивного интестинального пептида, и повышать плотность галаниновых рецепторов 1 типа [56]. Инвазивные бактериальные возбудители, такие как *Salmonella spp*. и *Shigella spp*., вызывают воспаление, в котором участвуют иммунокомпетентные клетки и цитокины, и отмечается увеличение внутриклеточной активности Ca^{2+}. Кроме того, абсорбция Na^+ и Cl^- снижается за счет нарушения экспрессии ионных транспортеров [8, 29, 35, 71].

Кишечная ротавирусная инфекция активирует секрецию жидкости и вызывает поражение кишечного эпителия, что характеризуется развитием диареи [71]. Есть данные о том, что ротавирусный белок (rotavirus nonstructural protein, NSP4) увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} за счет связывания с трансмембранным рецептором интегрином $\alpha 1\beta 2$, нейропептидом галанином, а также непосредственно стимулирует нервные окончания [36, 52, 63]. Кроме того, белок NSP4 ингибирует NHE3 и SGLT1, нарушая абсорбцию жидкости в кишечнике [33].

Воспалительные заболевания кишечника и целиакия часто являются причиной развития диареи. Активация транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-B) приводит к увеличению концентрации Ca^{2+}, цАМФ и цГМФ, а, следовательно — к стимуляции секреции Cl^- и подавлению абсорбции Na^+ [71]. Сенсибилизация Т-лимфоцитов и нейтрофилов характеризуется высвобождением медиаторов воспаления. Фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин (ИЛ)-6 способствуют дегрануляции тучных клеток слизистой оболочки, высвобождению гистамина и простагландинов, а также активации секреции Cl^- [28, 57, 71]. На экспериментальной модели колита у мышей, вызванной ИЛ-10, установлено нарушение абсорбции Na^+, связанное в том числе с нарушением функции NHE3 [47, 71, 77]. Причиной колита и диареи часто является *C. difficile*, активацию роста которой связывают с нарушением баланса микробиоты, а также с применением некоторых противомикробных ЛС [68, 71].

Возможности лекарственного воздействия при диарее

Сложность подхода к лекарственному лечению диареи определяется рядом обстоятельств: причиной и продолжительностью заболевания, тяжестью состояния и сопутствующими заболеваниями. Применение средств регидратации позволяет избежать наиболее значимого осложнения диареи — обезвоживания, что особенно актуально при ОД. Применение ЛС, снижающих двигательную активность кишечника и тонизирующих анальный сфинктер, в частности, агонистов опиоидных рецепторов, позволяет их назначать как при ОД, так и при ХД. Аналогично действуют и ингибиторы энкефалиназ. При диарее с нарушением абсорбции и секреции, актуально применение ЛС с проабсорбционной и антисекреторной активностью. В случае тяжелой инфекционной диареи показано применения противомикробных ЛС, действующих преимущественно в просвете кишечника. Возможно назначение энтеросорбирующих ЛС, обладающих способностью поглощать и удерживать энтеротоксины, излишний водный компонент кишечного содержимого и газы, которые провоцируют кишечную перистальтику. При воспалительных состояниях кишечника целесообразно применение ЛС с противовоспалительной активностью.

В настоящее время перечень антидиарейных ЛС весьма ограничен. Однако значительное число потенциальных мишеней позволяет проводить активный поиск новых препаратов, как среди используемых, так и принадлежащих к принципиально новым фармакологическим группам.

Агонисты опиоидных рецепторов

Применение препаратов опия известно с древних времен (шумерская цивилизация, конец III тысячелетия до н.э.). Опий представляет собой высушенный млечный сок незрелых коробочек мака снотворного (*Papaver somniferum*) и содержит сумму алкалоидов фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда [4, 61]. Морфин был получен Фридрихом Сертюрнером в 1804 г. и стал первым выделенным из растительного сырья алкалоидом [4]. Помимо анальгезирующей и противокашлевой активности, у опия был обнаружен и антидиарейный эффект. Применение опия в качестве антидиарейного ЛС было описано Авиценной в X веке н.э., а также широко практиковалось в китайской медицине. Настойка опия активно начинает использоваться в средние века (Парацельс) [24, 61]. В середине XX века уже существовало большое число препаратов группы опиоидных анальгетиков, а в 1973 г. были обнаружены опиоидные рецепторы (ОР), сопряженные с G-белками: μ-, δ- и κ- (μ-ОР, δ-ОР и κ-ОР) и их эндогенные агонисты: энкефалины, эндорфины и динорфины, синтезируемые нейронами и эндокринными клетками [26, 37, 61].

Механизм уменьшения активности кишечника при применении опиоидов связан со стимуляцией опиоидных рецепторов (преимущественно μ-ОР) сумбукозных и миентеральных сплетений. δ-ОР обнаружены в слизистой оболочке кишечника [26, 37]. Стимуляция μ-ОР приводит к активации K^+-каналов клеточных мембран, нарушению функции потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, ингибированию аденилатциклазы. Возникающая гиперполяризация мембраны приводит к угнетению функции нейронов и препятствует высвобождению медиаторов. Снижение активности кишечника на фоне стимуляции ОР включает следующие эффекты: уменьшение пропульсивных сокращений, увеличение сегментации кишечника, активация и учащение непропульсивных сокращений круговых мышц, увеличение тонуса анального сфинктера, изменение консистенции каловых масс (более плотные и сухие). Стимуляция δ-ОР приводит к снижению кишечной секреции электролитов и воды [26, 37].

Многие агонисты ОР обладают выраженным влиянием на ЦНС и, помимо анальгезирующей и противокашлевой активности, вызывают ряд выраженных побочных эффектов, в том числе их применение может осложниться развитием лекарственной зависимости. К большинству центральных эффектов опиоидов развивается привыкание [4, 31]. В связи с этим в качестве антидиарейных ЛС целесообразно использовать вещества, плохо проникающие через ГЭБ и, соответственно, не обладающие наркогенным потенциалом. Привыкание к антидиарейному эффекту практически отсутствует, что позволяет использовать эти ЛС в течение длительного периода в одной дозе без последующей коррекции [26]. Принципиальным моментом является быстрая скорость наступления и короткая продолжительность действия, что позволяет применять данные ЛС при ОД, а также непосредственно перед приемом пищи [61].

В медицинской практике из агонистов μ-ОР в качестве антидиарейных ЛС разрешены несколько препаратов, различающихся по активности, величине резорбтивного действия, степени проникновения через ГЭБ и вероятности развития привыкания. Лоперамид — агонист μ-ОР, плохо всасывающийся в ЖКТ и не проникающий через ГЭБ. Практически не вызывает привыкания. Стимуляция μ-ОР продольных и круглых мышц кишечника снижает высвобождение ацетилхолина (АЦХ) и простагландинов (ПГ). Снижение перистальтики замедляет пассаж химуса по кишечнику. Активируется всасывание солей и воды из кишечного просвета, подавляется секреция, увеличивается тонус анального сфинктера [4, 31]. Лоперамид применяют как при ОД, так и при ХД, в том числе у пациентов со срочностью опорожнения кишечника и недержанием кала [61]. Лоперамид назначают перорально в капсулах и таблетках, а также сублингвально в быстродиспергируемых таблетках. Метаанализ данных показал, что применение лоперамида в комбинации с антибиотиками при инфекционной диарее снижает продолжительность заболевания и сокращает период реконвалесценции. К значимым побочным эффектам можно отнести развитие запора, ощущение тяжести и дискомфорта в животе [31, 61]. Регулярное применение лоперамида у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д) позволило уменьшить диарею, но не повлияло на болевые ощущения, провоцирующие позывы к дефекации. Поэтому его использование при СРК-Д показано в период обострения [61].

Агонист μ-ОР и κ-ОР и антагонист δ-ОР элюксадолин является новым ЛС с антидиарейной активностью, который одобрен к использованию в США в качестве средства для лечения СРК-Д [61]. Он плохо всасывается из ЖКТ и практически не проникает через ГЭБ, снижает частоту позывов к дефекации и нормализует консистенцию стула. К побочным эффектам можно отнести развитие панкреатита у пациентов без желчного пузыря. Это связывают с увеличением тонуса сфинктера Одди. Кроме того, у 8 % пациентов отмечалось развитие запора [48, 61].

Ингибиторы энкефалиназы

Ингибиторы энкефалиназы — это группа ЛС, препятствующих метаболизму эндогенных энкефалинов, тем самым пролонгирующих их действие. Известно, что антидиарейное действие энкефалинов на кишечник связывают преимущественно с активным подавлением секреции без существенного изменения перистальтики. Рацекадотрил — пролекарство, биотрансформирующееся до активного метаболита тиорфана, который ингибирует поверхностную пептидазу (энкефалиназу), расположенную на мембране эпителиальных клеток тонкого кишечника [71]. В результате этого усиливается антисекреторная активность энкефалинов. В экспериментах на животных рацекадотрил устранял диарею, вызванную введением в кишечник холерного токсина. Кроме того, он снижает кишечную секрецию, вызванную ротавирусной инфекцией и подавляет гиперсекрецию на фоне воспаления. Важно, что рацекадотрил не подавляет базальную секрецию и не ускоряет пассаж кишечного содержимого, а также не проникает через ГЭБ [32, 61, 71].

Антагонисты 5-HT$_3$ рецепторов

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является важнейшим нейромедиатором, участвующим в формировании перистальтики кишечника, который образуется в больших количествах в ЖКТ и депонируется в энтерохромаффинных клетках. Стимулятором высвобождения 5-НТ является прием пищи, а также воздействие некоторых раздражающих факторов [34]. 5-НТ$_3$-рецепторы (5-НТ$_3$-Р) на афферентных нервных окончаниях кишечника являются одними из наиболее значимых инициаторов перистальтики [61]. Антагонисты 5-НТ$_3$-Р (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон) активно используются в качестве противорвотных ЛС, применяемых с целью купирования и профилактики тошноты и рвоты на фоне применения противоопухолевых препаратов [4, 31]. Антагонист 5-НТ$_3$-Р алосетрон устраняет диарею, боль и дискомфорт в животе и одобрен к применению в ряде стран при СРК-Д у женщин. Среди побочных эффектов выделяют развитие запора и ишемию толстой кишки [5, 61].

Агонисты α_2-адренорецепторов

Стимуляция α_2-адренорецепторов (α_2-АР) энтероцитов и нервных окончаний кишечника активирует абсорбцию Na^+ и Cl^- и снижает перистальтику [61]. Агонисты α_2-АР клонидин и гуанфацин традиционно применялись как антигипертензивные ЛС, снижающие активность вазомоторных центров, а также в качестве анальгетика (клонидин) [4]. При этом у пациентов на фоне приема этих ЛС отмечалось развитие запоров. В экспериментах на крысах клонидин устранял диарею, индуцированную введением касторового масла [66]. Применение клонидина приводит к увеличению всасывания электролитов и эквивалентных количеств воды примерно на 15 %, по сравнению с базовым уровнем. Уменьшился объем и нормализовалась консистенция каловых масс [62]. Однако применение клонидина в качестве антидиарейного средства осложняется выраженным снижением артериального давления и седацией.

Аналоги соматостатина

Соматостатин — пептидный гормон гипоталамуса и δ-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Обладает выраженным ингибирующим паракринным действием на физиологические процессы ЖКТ: снижает секрецию 5-НТ, глюкагона, инсулина, холецистокинина, гастрина и др. Эндогенный соматостатин обладает непродолжительным действием [69]. Аналоги, представляющие депо-системы, превосходят его по продолжительности действия и применяются для лечения карциноидного синдрома и других пептид-секретирующих опухолей поджелудочной железы и кишечника. Обширное влияние на ЖКТ позволяет рассмотреть соматостатин с позиции коррекции других расстройств. Отмечается эффективность препаратов соматостатина при диарее у больных СПИДом, на фоне противоопухолевой химиотерапии, гастрэктомии, синдроме короткой кишки и др. [61, 69].

Ингибиторы CFTR

В механизме формирования секреторной диареи значительная роль принадлежит CFTR, участвующим в активном транспорте Cl^- через клеточную мембрану. Активация этого канала зависит от уровня цАМФ, концентрация которого в цитоплазме энтероцитов увеличивается при действии энтеротоксинов, некоторых нейромедиаторов и других биологически активных веществ. Установлено, что кишечная секреция Cl^- и воды нарушена у мышей с отсутствием гена CFTR и у пациентов с муковисцидозом [59, 71]. У мышей с дефицитом CFTR введение холерного энтеротоксина не вызывало изменения секреции [14, 71]. В экспериментах на изолированных тканях толстой кишки человека показано, что применение ингибиторов CFTR блокировало секрецию Cl^- [70].

Соединение группы тиазолидинонов 3-[(3-трифторметил)фенил]-5-[(4-карбоксифенил)метилен]-2-тиоксо-4-тиазолидинон (CFTRinh-172.99) блокирует Cl^--канал в закрытом состоянии [12]. CFTRinh-172.99 — это высокоспецифичный обратимый ингибитор CFTR-сопряженных функций: эпителиального транспорта йода; клеточного транспорта Cl^- и кишечной секреции. Эффективность CFTRinh-172.99 была доказана на экспериментальной модели холеры и при повышенной кишечной секреции, вызванной термостабильным токсином [53].

Глицерилгидразид N-(2-нафталинил)-((3,5-дибром-2,4-дигидроксифенил)метилен) (GlyH-101) блокирует CFTR в открытом состоянии с наружной стороны мембраны, что приводит к инактивации Cl^--канала. Ингибирующая активность GlyH-101 в отношении кишечной секреции была подтверждена на экспериментальной модели холеры у мышей [65].

Блокаторы CaCCs

CaCCs представляют собой Ca^{2+} активируемые Cl^--каналы, участвующие в кишечной секреции. Считается, что активность CaCCs возрастает при вирусных инфекциях, в частности, при ротавирусной инфекции, а также при применении некоторых ингибиторов ВИЧ-протеаз и противоопухолевых ЛС [6, 71]. Определена экспрессия аноктамина-1 CaCCs в интерстициальных клетках Кахаля, которые являются водителями ритма и участвуют в активации перистальтики кишечника, но его роль в транспорте Cl^- в энтероцитах пока не вполне ясна [64]. Ингибиторы CaCCs, из которых наибольший интерес вызывает 3-ацил-2-аминотиофен (CaCCinh-A01), устраняют диарею на модели ротавирусной инфекции у новорожденных мышей [45]. К блокаторам CaCCs также можно отнести соединения группы полифенольных галлотанинов (дубильная кислота). Применение экстракта красного вина (полифенольные соединения) также предотвращало развитие диареи у новорожденных мышей на фоне ротавирусной инфекции [45]. Однако вызванное холерным токсином увеличение кишечной секреции не изменялось. Это дает основание предположить, что в отношении CFTR полифенольные соединения неактивны [71].

Крофелемер — это полифенольное соединение, относящееся к классу проантоцианидинов, которое получают из смолы *Croton lechleri*, традиционно используемой коренным населением Амазонии в качестве противодиарейного средства. Крофелемер является блокатором транспорта Cl^- через апикальную мембрану энтероцитов. Это связывают с блокадой CaCCs, а также с умеренной блокадой CFTR. Будучи макромолекулой, препарат не всасывается из просвета кишечника [20, 71, 72]. Среди пациентов, получающих антиретровирусные ЛС, около 28 % имеют более 4 дефекаций в день. Проведено клиническое исследование с участием 374 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные ЛС и страдающих диареей на фоне данной терапии. В течение 24 недель испытуемые перорально получали крофелемер, что позволило снизить число эпизодов диареи с жидким стулом примерно на 20 % у 17 % пациентов, по сравнению с 8 % в группе плацебо. Кроме того, эффективность отмечалась у 18,1 % пациентов, ранее не реагировавших на антидиарейную терапию, по сравнению с 3,5 % в группе плацебо [19]. Крофелемер одобрен в ряде стран для лечения неинфекционной диареи, возникающей на фоне применения антиретровирусных ЛС. Препарат достаточно хорошо переносится. Побочными эффектами крофелемера являются метеоризм, тошнота, миалгия [19].

Тедуглутид является рекомбинантным аналогом глюкагоноподобного пептида 2 (Glucagon-like peptide-2, GLP-2), отличающегося от последнего структурно (в молекуле аланин заменен глицином), что препятствует его деградации дипептидилпептидазой 4 типа и увеличивает время его активности. Тедуглутид связывается с рецепторами на энтероэндокринных клетках, субэпителиальных миофибробластах и кишечных нейронах, способствуя локальному высвобождению некоторых медиаторов: инсулиноподобного фактора роста 1, NO и фактора роста кератиноцитов [46, 71]. Считают, что эти биологически активные вещества стимулируют формирование слизистой оболочки, увеличивают рост ворсинок и глубину крипт, в результате чего улучшается абсорбирующая способность кишечника до 1000 мл в сутки, что имеет большую значимость при синдроме короткой кишки (СКК) [42]. Клиническое исследование с участием пациентов с СКК, получающих парентеральное питание, показало, что у 63 % больных, которым назначали тедуглутид, более чем на 20 % возросла эффективность энтерального питания. В группе плацебо результат был 30 %. Результаты оценивали через 20 – 24 недели от начала лечения [41]. Аналогичное контролируемое исследование показало результат в 46 % и 6 % в группе пациентов, получавших тедуглутид и плацебо, соответственно [40]. Большинство пациентов оценивали результаты лечения до 2 лет, однако очень немногие смогли отказаться от парентерального питания полностью [71].

Тедуглутид одобрен в ряде стран для применения у пациентов с СКК, зависящих от парентерального питания. Препарат назначают подкожно в пересчете на массу тела. Перед назначением необходимо проведение колоноскопии с целью выявления и удаления полипов. Данная процедура должна повторяться через 1 год после лечения тедуглутидом. Пациенты с любыми выявленными злокачественными образованиями должны прекратить применение этого ЛС. Тедуглутид может вызывать обструкцию тонкой кишки и желчевыводящих путей, панкреатит [71, 75].

Энтеросорбирующие ЛС

Энтеросорбирующие ЛС — вещества с большой сорбционной емкостью, которые при попадании в ЖКТ, не изменяя своей структуры и не оказывая раздражающего влияния на ткани, способны эффективно удерживать эндогенные и экзогенные раздражители (токсины микроорганизмов, антигены, активные радикалы, пузырьки газов и пр.) и быстро выводиться из кишечника. Применение этих ЛС давно известно в медицине. Традиционно применялись глины, смолы, активированный древесный уголь и др. [1, 2, 39].

Глины представляют собой мелкодисперсные минеральные субстанции. Аттапульгит (магния алюмосиликата гидрат) способен в водной среде поглощать и удерживать вещества в 8 раз больше своей массы. Каолин (белая глина) — это гидратированный силикат алюминия, который применялся как энтеросорбирующее и гастропротекторное ЛС. В настоящее время данные ЛС практически утратили свою значимость [1, 14].

Полиметилсилоксана полигидрат (ПСП) является кремнийорганическим полимерным препаратом, разрешенным к применению в России, странах СНГ и ЕС в качестве антидиарейного и дезинтоксикационного средства. Представляет собой микрогранулы, пространство между которыми заполнено водой. На поверхности микрогранул ПСП локализуются метильные и гидроксильные радикалы, с преобладанием первых, что обуславливает его гидрофобные свойства [1, 2, 39]. Это объясняет слабое влияние ПСП на мембраны (по сравнению с препаратами диоксида кремния и углерода), а также отсутствие системного действия. Водные суспензии ПСП обладают высокой вязкостью и имеют гелеобразную консистенцию. Это способствует взаимодействию ПСП со слизистой оболочкой, препятствует влиянию на нее токсинов микроорганизмов и активных молекул. Пористая структура ПСП определяет адсорбционную активность в отношении преимущественно среднемолекулярных веществ. Гелеобразная консистенция способствует поглощению высокомолекулярных токсических веществ (токсины микроорганизмов) по механизму соосаждения в геле. Установлена высокая абсорбционная активность ПСП в отношении липополисахаридов [1, 2].

Эффективность ПСП при диарее оценивали в клиническом рандомизированном исследовании с участием 105 пациентов, у которых в анамнезе присутствовала ОД, продолжительностью более 48 ч. Исследуемая группа, включавшая 51 больного, получала раствор для пероральной регидратации (РПР) и ПСП. Группа контроля (54 пациента) получала только РПР. Лечение проводилось в течение 8 дней [38]. Применение каких-либо других антидиарейных препаратов исключалось. Оценка эффективности лечения проводилась после регистрации первого стула нежидкой консистенции. По окончании исследования результаты оценивались у 43 пациентов из каждой группы. Время до первого мягкого или оформленного стула составило 27,1 ч в группе, принимавшей ПСП, и 38,9 ч в группе контроля [38]. В клиническом исследовании у новорожденных с ротавирусной инфекцией, применение ПСП позволило сократить продолжительность острой диареи в 1,4 раза [38].

Механизм антидиарейной активности ПСП связывают со способностью эффективно адсорбировать бактериальные токсины и практически полностью выводить их из ЖКТ. Результаты исследований *in vitro* подтверждают эффективность ПСП в отношении эндотоксина *E. coli*, энтеротоксинов A и B *Clostridium difficile*, энтеротоксинов *Shigella spp*. и энтеротоксинов A и B *S. aureus*. Также ПСП создает неблагоприятную среду для существования патогенных микроорганизмов. При диарее, осложненной метеоризмом, применение ПСП способствовует адсорбции газов и снижению стимулированной ими перистальтики кишечника [3, 38, 39].

Перспективные мишени для лекарственного воздействия при диарее

Ингибиторы NKCC1

Транспорт Cl^- через базолатеральную мембрану энтероцитов преимущественно осуществляется посредством электронейтрального транспортера NKCC1 [71]. Ингибирование NKCC1 представляется привлекательной мишенью для создания ЛС, способных подавлять секреторную диарею у пациентов с патологически опосредованной активностью CaCCs и CFTR. Ингибиторы NKCC одобрены к применению в качестве мочегонных препаратов. Буметамид ингибирует NKCC2 в толстом сегменте восходящей части петли Генле, препятствуя реабсорбции Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и эквивалентных количеств воды. В настоящее время ведется поиск высокоизбирательных NKCC1 ингибиторов, не всасывающихся в ЖКТ и/или лишенных диуретического и потенциального ототоксического действия [23].

Блокаторы K^+-каналов

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что блокада базолатеральных K^+ каналов подавляет опосредованную энтеротоксином кишечную гиперсекрецию жидкости [55]. Синтетическое противогрибковое средство для лечения дерматомикозов клотримазол блокирует K^+- и Ca^{2+}-каналы мембран энтероцитов. В экспериментах на мышах показано, что предварительное пероральное введение клотримазола в течение 7 дней экспериментальной группе животных снижало вызванное введением холерного токсина увеличение кишечного содержимого на 94 %. Снижение кишечной секреции предположительно связывают с блокадой K^+-каналов базолатеральной мембраны энтероцитов. Это позволяет рассматривать клотримазол и некоторые другие соединения, блокирующие K^+-каналы, в качестве возможных антидиарейных ЛС [60, 76].

Активаторы NHE3

Поглощение воды в проксимальном отделе тонкой кишки зависит, в частности, от активности NHE3. Нарушение функционирования NHE3 в энтероцитах отмечается при резком повышении концентрации цАМФ, цГМФ, а также Ca^{2+}, на фоне влияния бактериальных энтеротоксинов, а также под воздействием 5-НТ и карбахолина [30, 49]. В экспериментах на энтероцитах человека, полученных из проксимального отдела тонкой кишки, отмечено проявление выраженной активности NHE3 под влиянием дексаметазона, которая снижается при увеличении концентрации цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, а также на фоне ротавирусной и бактериальной инфекции [71]. Таким образом, активация NHE3 является перспективной мишенью при поиске потенциальных антидиарейных средств. Например, есть данные о том, что пептид, имеющий структурное сходство с доменом С-конца NHE3, снижает ингибирующее влияние цАМФ, цГМФ, Ca^{2+}, а также токсина холеры в отношении NHE3 [25].

Агонисты кальций-чувствительного рецептора

Кальций-чувствительные рецепторы (calcium-sensing receptor — CaSR), сопряжённые с |G-белком, были выделены из тканей паращитовидной железы быка, а позже идентифицированы и у других животных и человека в различных органах, в том числе в ЖКТ [14]. Установлено, что CaSR играет важную роль в поддержании водно-электролитного баланса и осмотического давления. CaSR обнаружены на поверхности клеток апикальной и базолатеральной мембран колоноцитов крысы и человека [14]. Их эндогенным лигандом является внеклеточный Ca^{2+}, а также аминокислоты, пептиды и полиамины [16, 18, 51, 74]. В эксперименте на крысах было установлено, что активация локализованных в криптах толстой кишки CaSR при помощи Ca^{2+}, спермина или специфического агониста R568 ингибирует секрецию жидкости и уменьшает концентрацию цАМФ и цГМФ на фоне воздействия как эндогенных (гуанилин), так и экзогенных (форсколин) секретогогов [14, 27]. Активация CaSR посредством Ca^{2+} или R568 нарушает действие холерного энтеротоксина, снижая секрецию жидкости, что подтверждается в эксперименте на беспородных мышах. Важно отметить, что эти эффекты не воспроизводятся у животных с отсутствием гена CaSR [14, 27]. Стимуляция CaSR приводит к снижению активности CFTR, а, соответственно, и секреции Cl^-. Агонисты CaSR также нарушают транспорт Cl^- через базолатеральную мембрану, снижая активность NKCC1. Кроме того, агонисты CaSR активируют всасывание в кишечнике [14, 27].

CaSR также обнаружены в нейронах сплетения Ауэрбаха и, вероятно, принимают непосредственное участие в регуляции перистальтики кишечника. Увеличение концентрации Ca^{2+} (основного эндогенного агониста CaSR) приводит к снижению перистальтики [13, 14]. Известно, что у пациентов с гиперкальциемией высока вероятность развития запоров. В эксперименте на животных с моделью СРК-Д показано, что применение полиаминов существенно снижает перистальтику кишечника [9, 10, 14]. Установлено, что у мышей с дефицитом CaSR в кишечных нейронах отмечается усиление пропульсивной активности толстой кишки, о чем свидетельствуют более быстрые опорожнения кишечника, чем у животных группы контроля [9, 10, 14].

Существует предположение о том, что активность CaSR повышается при воспалении. Доказано, что у мышей с дефицитом CaSR снижена экспрессия клаудина-2 и уменьшена барьерная функция кишечника [14, 17, 43]. Микробиота у данных животных изменена в пользу условно патогенных видов, в частности *Diferribacteriacea spp*. [14]. Кроме того, CaSR могут быть функционально связаны с рецептором 1 ФНО-α, что и определяет активацию защитной функции кишечника. Предполагают, что это определяется способностью CaSR увеличивать экспрессию гена Wnt5a и ингибировать высвобождение ФНО-α из макрофагов и, тем самым, снижать активность TNFR1 [14, 17, 54].

Показана эффективность агонистов CaSR — кальция глюконата и кальция ацетата — у детей с длительной диареей на фоне кишечной инфекции и гипокальциемии. Нормализация уровня Ca^{2+} в плазме крови спустя 12 – 24 ч приводила к прекращению диареи [15]. В рандомизированном исследовании у 32 добровольцев, принимавших живые ослабленные энтеротоксигенные *E. coli*, отмечалось развитие диареи. За 10 дней до инфицирования первая группа принимала препараты кальция, вторая группа — плацебо. Диарея возникала у пациентов обеих групп, однако восстановление в группе, принимавшей препараты кальция, произошло в течение первых суток, тогда как у пациентов группы контроля — в течение 2 сут. Из побочных эффектов выявлено развитие запора [11]. Применение кальция алюмосиликата у 7 пациентов с медуллярным раком щитовидной железы для лечения кальцитонин-опосредованной диареи дало положительный результат у 5 пациентов [21].

Таким образам активация CaSR при диарее позволяет стимулировать абсорбцию и подавлять секрецию, уменьшать перистальтику кишечника. Актуальным представляется поиск специфических агонистов CaSR в качестве ЛС с антидиарейной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные сведения указывают на значительное число лекарственных препаратов, обладающих антидиарейной активностью. Такие группы ЛС как агонисты ОР, ингибиторы энкефалиназ, энтеросорбирующие средства традиционно применяются для лечения ОД. Их применение характеризуется быстрым развитием эффекта, однако их использование может характеризоваться формированием запора, что особенно ощутимо в случае курсового приема при ХД. Экспериментальные данные последних лет свидетельствуют о большом числе потенциальных мишеней, воздействие на которые может сопровождаться развитием антидиарейного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Павлов, А. В. Хованов, Ж. В. Фадина, *Эффект. фармакотер.*, № 2, 54 – 62 (2019).
2. А. И. Павлов, А. В. Хованов, А. К. Хаваншанов и др., *Совр. мед.*, **15**(3), 45 – 49 (2019).
3. Ф. С. Флуер, А. В. Кудрявцева, С. И. Титарев и др., *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. (ЖМЭИ)*, **3**, 71 – 77 (2017); doi: 10.36233/0372-9311-2017-3-71-77.
4. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2017), сс. 368 – 396.
5. V. Andresen, V. M. Montori, J. Keller, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **6**(5), 545 – 555 (2008); doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.015.
6. J. Andreyev, P. Ross, C. Donnellan, et al., *Lancet Oncol.*, **15**(10), e447 – 460 (2014); doi: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3.
7. K. E. Barrett, S. J. Keely, *Annu. Rev. Physiol.*, **62**, 535 – 572 (2000); doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.535.
8. J. Berkes, V. K. Viswanathan, S. D. Savkovic, et al., *Gut*, **52**(3), 439 – 451 (2003); doi: 10.1136/gut.52.3.439.
9. R. J. Bergeron, J. Wiegand, T. L. Fannin, *Dig. Dis. Sci.*, **46**(12), 2615 – 2623 (2001); doi: 10.1023/a:1012750723644.
10. R. J. Bergeron, J. Wiegand, J. S. McManis, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(2), 232 – 244 (2001); doi: 10.1021/jm000277+.
11. I. M. J. Bovee-Oudenhoven, M. L. G. Lettink-Wissink, W. V. Doesburg, et al., *Gastroenterology*, **125**(2), 469 – 476 (2003); doi: 10.1016/s0016-5085(03)00884-9.
12. E. Caci, A. Caputo, A. Hinzpeter, et al., *Biochem. J.*, **413**(1), 135 – 142 (2008); doi: 10.1042/BJ20080029.
13. S. X. Cheng, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **303**(1), 60 – 70 (2012); doi: 10.1152/ajpgi.00425.2011.
14. S. X. Cheng, *World J. Gastroenterol.*, **22**(9), 2711 – 2724 (2016); doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2711.
15. S. X. Cheng, H. X. Bai, R. Gonzalez-Peralta, et al., *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **56**(6), 641 – 644 (2013); doi: 10.1097/MPG.0b013e3182868946.
16. S. X. Cheng, J. P. Geibel, S. C. Hebert, *Gastroenterology*, **126**(1), 148 – 158 (2004); doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.064.
17. S. X. Cheng, Y. L. Lightfoot, T. Yang, et al., *FEBS Let.*, **588**(22), 4158 – 4166 (2014); doi: 10.1016/j.febslet.2014.05.007.
18. S. X. Cheng, M. Okuda, A. E. Hall, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **283**(1), 240 – 250 (2002); doi: 10.1152/ajpgi.00500.2001.
19. P. G. Clay, R. D. Crutchley, *Infect. Dis. Ther.*, **3**(2), 103 – 122 (2014); doi: 10.1007/s40121-014-0047-5.
20. R. D. Crutchley, J. Miller, K. W. Garey, *Ann. Pharmacother.*, **44**(5), 878 – 884 (2010); doi: 10.1345/aph.1M658.
21. R. Dadu, M. I. Hu, C. Cleeland, et al., *Thyroid*, **25**(10), 1085 – 1090 (2015); doi: 10.1089/thy.2015.0166.
22. P. Deepak, E. D. Ehrenopreis, *Diabets Trer.*, **10**(9), 1879 – 1892 (2019); doi: 10.1016/j.disamonth.2011.05.005.
23. E. Delpire, J. Lu, R. England, et al., *Nat. Genet.*, **22**(2), 192 – 195 (1999); doi: 10.1038/9713.
24. D. F. Duarte, *Rev. Bras. Anestesiol.*, **55**(1), 135 – 146 (2005).
25. J. Foulke-Abel, J. In, O. Kovbasnjuk, et al., *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **239**(9), 1124 – 1134 (2014); doi: 10.1177/1535370214529398.
26. J. J. Galligan, H. I. Akbarali, *Am. J. Gastroenterol. Supple.*, **2**(1), 17 – 21 (2014); doi: 10.1038/ajgsup. 2014.5.
27. J. Geibel, K. Sritharan, R. Geibel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**(25), 9390 – 9397 (2006); doi: 10.1073/pnas.0602996103.
28. C. M. Gelbmann, C. D. Schteingart, S. M. Thompson, et al., *J. Clin. Invest.*, **95**(6), 2831 – 2839 (1995); doi: 10.1172/JCI117988.
29. R. K. Gill, A. Borthakur, K. Hodges, et al., *J. Clin. Invest.*, **117**(2), 428 – 437 (2007); doi: 10.1172/JCI29625.
30. R. K. Gill, S. Saksena, S. Tyagi, et al., *Gastroenterology*, **128**(4), 962 – 974 (2005); doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.011.
31. *Goodman and Gilmans. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, L. L. Brunton, R. Hilar-Dandan, B. C. Knollemann (eds.), Megraw-Hill (2018).
32. M. Gordon, A. Akobeng, *Arch. Dis. Child.*, **101**(3), 234 – 240 (2016); doi: 10.1136/archdischild-2015-309676.
33. N. Halaihel, V. Liévin, J. M. Ball, et al., *J. Virol.*, **74**(20), 9464 – 9470 (2000); doi: 10.1128/jvi.74.20.9464-9470.2000.
34. A. M. Harrington, M. Castro, A. Erickson, et al., *Sensory Afferent Nerves Innervating the Gastrointestinal Tractin Health and Disease*, Elsevier, London (2018); doi: 10.1016/B978-0-12-809954-4.00017-7.
35. G. Hecht, K. Hodges, R. K. Gill, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **287**(2), G 370 – 378 (2004); doi: 10.1152/ajpgi.00432.2003.
36. S. J. Hempson, K. Matkowskyj, A. Bansal, et al., *Gastroenterology*, **138**(7), 2410 – 2417 (2010); doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.050.
37. P. Holzer, *Regul. Pept.*, **155**(1 – 3), 11 – 17 (2009); doi: 10.1016/j.regpep. 2009.03.012.
38. C. A. Howell, E. Markaryan, V. Allgar, et al., *BMJ Open Gastro.*, **6**, e000287 (2019); doi:10.1136/bmjgast-2019-000287.
39. C. A. Howell, S. V. Mikhalovsky, E. N. Markaryan, et al., *Sci. Reports*, **9**(1), 5629 (2019); doi:10.1038/s41598-019-42176-z.
40. P. B. Jeppesen, R. Gilroy, M. Pertkiewicz, et al., *Gut*, **60**(7), 902 – 914 (2011); doi: 10.1136/gut.2010.218271.
41. P. B. Jeppesen, M. Pertkiewicz, B. Messing, et al., *Gastroenterology*, **143**(6), 1473 – 1481e3 (2012); doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
42. P. B. Jeppesen, E. L. Sanguinetti, A. Buchman, et al., *Gut*, **54**(9), 1224 – 1231 (2005); doi: 10.1136/gut.2004.061440.
43. F. Jouret, J. Wu, M. Hull, et al., *J. Cell. Sci.*, **126** (Pt 22), 5132 – 5142 (2013); doi: 10.1242/jcs.127555.

44. M. J. Kaleman, M. K. Pugsley (eds.), *Adv. Issue Resol. Safety Pharmacol.*, 77 – 101 (2019); doi: 10.1016/B978-0-12-812206-8.00005-4.
45. E. A. Ko, B.-J. Jin, W. Namkung, et al., *Gut*, **63**(7), 1120 – 1129 (2014); doi: 10.1136/gutjnl-2013-305663.
46. K. Krishnan, B. Arnone, A. Buchman, *Inflamm. Bowel. Dis.*, **17**(1), 410 – 422 (2011); doi: 10.1002/ibd.21316.
47. C. B. Larmonier, D. Laubitz, R. D. Thurston, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **300**(6), 998 – 1009 (2011); doi: 10.1152/ajpgi.00073.2011.
48. A. J. Lembo, B. E. Lacy, M. J. Zuckerman, et al., *N. Engl. J. Med.*, **374**(3), 242 – 253 (2016); doi: 10.1056/NEJMoa1505180.
49. X. Li, H. Zhang, A. Cheong, et al., *J. Physiol.*, **556**(Pt. 3), 791 – 804 (2004); doi: 10.1113/jphysiol.2004.060921.
50. R. Lin, R. Murtazina, B. Cha, et al., *Gastroenterology*, **140**(2), 560 – 571 (2011); doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.042.
51. A. P. Liou, Y. Sei, X. Zhao, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **300**(4), 538 – 546 (2011); doi: 10.1152/ajpgi.00342.2010.
52. O. Lundgren, A. T. Peregrin, K. Persson, et al., *Science*, **287**(5452), 491 – 495 (2000); doi: 10.1126/science.287.5452.491.
53. T. Ma, J. R. Thiagarajah, H. Yang, et al., *J. Clin. Invest.*, **110**(11), 1651 – 1658, (2002); doi: 10.1172/JCI16112.
54. R. J. MacLeod, *Lab. Invest.*, **93**(5), 520 – 527 (2013); doi: 10.1038/labinvest.2013.51.
55. L. J. MacVinish, M. E. Hickman, D. A. Mufti, et al., *J. Physiol.*, **510**(Pt 1), 237 – 247 (1998); doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.237bz.x.
56. K. Matkowskyj, S. V. Royan, A. Blunier, *Gut*, **58**(9), 1201 – 1206 (2009); doi: 10.1136/gut.2008.163832.
57. M. Medani, D. Collins, H. M. Mohan, et al., *Life Sci.*, **122**, 87 – 91 (2015); doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.017.
58. N. A. Philip, N. Ahmed, C. S. Pitchumoni, *J. Clin. Gastroenterol.*, **51**(2), 111 – 117 (2017); doi: 10.1097/MCG.0000000000000752.
59. N. M. Tauc, M. Cougnon, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **171**(15), 3716 – 3727 (2014); doi: 10.1111/bph.12726.
60. P. A. Rufo, D. Merlin, M. Riegler, et al., *J. Clin. Invest.*, **100**(12), 3111 – 3120 (1997); doi: 10.1172/JCI119866.
61. L. R. Schiller, *Cur. Gastroenterol. Rep.*, **19**(5), 18 (2017); doi: 10.1007/s11894-017-0557-x.
62. L. Schiller, A. C. Santa, S. Morawski, et al., *Gastroenterology*, **89**(5), 982 – 988 (1985).
63. N.-S. Seo, C. Q-Y Zeng, J. M. Hyser, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**(26), 8811 – 8818 (2008); doi: 10.1073/pnas.0803934105.
64. R. D. Singh, S. J. Gibbons, S. A. Saravanaperumal, et al., *J. Physiol.*, **592**(18), 4051 – 4068 (2014); doi: 10.1113/jphysiol.2014.277152.
65. N. D. Sonawane, D. Zhao, O. Zegarra-Moran, et al., *Gastroenterology*, **132**(4), 1234 – 1244 (2007); doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.018.
66. C. F. Spraggs, K. T. Bunce, *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**(5), 321 – 322 (1983).
67. S. B. Subramanya, V. M. Rajendran, P. Srinivasan, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **293**(4), G 857 – 863 (2007); doi: 10.1152/ajpgi.00462.2006.
68. X. Sun, S. A. Hirota, *Mol. Immunol.*, **63**(2), 193 – 202 (2015); doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.005.
69. A. Szilagyi, I. Shrier, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **15**(12), 1889 – 1897 (2001); doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01114.x.
70. J. R. Thiagarajah, T. Broadbent, E. Hsieh, et al., *Gastroenterology*, **126**(2), 511 – 519 (2004); doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.005.
71. J. R. Thiagarajah, M. Donowitz, A. S. Verkman, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **12**(8), 446 – 457 (2015); doi:10.1038/nrgastro.2015.111.
72. J. R. Thiagarajah, E. A. Ko, L. Tradtrantip, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **12**(2), 204 – 209 (2014); doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.001.
73. N. M. Walker, J. E. Simpson, J. M. Brazill, et al., *Gastroenterology*, **136**(3), 893 – 901 (2009); doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.016.
74. Y. Wang, R. Chandra, L. A. Samsa, et al., *Am. J. Physio.l Gastrointest. Liver Physiol.*, **300**(4), 528 – 537 (2011); doi: 10.1152/ajpgi.00387.2010.
75. S. M. Wilhelm, M. Lipari, J. K. Kulik, et al., *Ann. Pharmacother.*, **48**(9), 1209 – 1213 (2014); doi: 10.1177/1060028014537468.
76. H. Wulff, N. A. Castle, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **3**(3), 385 – 396 (2010); doi: 10.1586/ecp. 10.11.
77. S. Yeruva, K. Farkas, J. Hubricht, et al., *Inflamm. Bowel Dis.*, **16**(7), 1149 – 1161 (2010); doi: 10.1002/ibd.21183.

Поступила 30.06.20

PRINCIPLES OF ACTION OF ANTIDIARRHEAL DRUGS

S. E. Mironov[1*], A. A. Gorbunov[1], N. V. Kudryashov[1,2], and V. P. Fisenko[1]

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia
[2] V. V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia
* e-mail: mironoff.s@mail.ru

General mechanisms of action of the main groups of antidiarrheal drugs (including opioid receptor agonists, enkephalinase inhibitors, enterosorbents, Ca^{2+}-dependent Cl-channel blockers, etc.) are considered. Potential targets are presented and modern directions in the search for new antidiarrheal agents are discussed.

Keywords: antidiarrheal drugs; diarrhea; opioid receptor agonists; racecadotril; polymethylsiloxane polyhydrate.