

Застосування у клінічній практиці антагоністів α -адренорецепторів



- Тяжка артеріальна гіпертензія (див. розд. 23): α_1 -селективні антагоністи (наприклад **доксазозин**) у комбінації з іншими препаратами.
- Доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (наприклад **тамсулозин**, селективний антагоніст α_{1A} -рецепторів).
- Феохромоцитома: **феноксibenзамін** (незворотний антагоніст) при підготовці до операції.

ються для контролю обструктивних симптомів у пацієнтів із доброякісною гіпертрофією передміхурової залози.

Феохромоцитома – це пухлина хромафінної тканини, яка секретує катехоламін і спричиняє тяжку та спочатку епізодичну гіпертензію. Комбінація антагоністів α - і β -рецепторів є найефективнішим способом контролю артеріального тиску. Пухлина може бути видалена хірургічним шляхом, і важливо заблокувати α - і β -рецептори до початку операції, щоб уникнути наслідків раптового вивільнення катехоламінів при травмуванні пухлини. Для цієї мети **феноксibenзамін**, незворотний α -антагоніст, який демонструє максимальне зниження агоніста на кривій доза-відповідь (див. розд. 2, рис. 2.4, Б), комбінується з антагоністом β -адренорецепторів.

Антагоністи β -адренорецепторів

Антагоністи β -адренорецепторів мають терапевтичне значення. Уперше вони були виявлені в 1958 р., через 10 років після того, як Алквіст передбачив існування β -адренорецепторів. Перша сполука, **дихлорізопреналін**, була частковим агоністом. Подальші розробки привели до створення **пропранололу**, який є набагато потужнішим і чистим антагоністом, що однаково блокує рецептори β_1 і β_2 . Потенційні клінічні переваги препаратів із частковою агоністичною активністю та/або селективністю щодо рецепторів β_1 дали поштовх до розробки **практололу** (селективного щодо рецепторів β_1 , але через нецільову токсичність застосування лікарського засобу припинили), **окспренололу** та **алпренололу** (неселективних зі значною частковою агоністичною активністю), а також **атенололу** (β_1 -селективного без агоністичної активності). Двома новими препаратами є **карведилол** (неселективний антагоніст β -адренорецепторів із додатковою активністю з блокування α_1 -рецепторів) і **небіволлол** (β_1 -селективний антагоніст із судинорозширювальною активністю, опосередкованою оксидом азоту; див. розд. 21). Обидва ці препарати виявилися ефективнішими за звичайні антагоністи β -адренорецепторів при лікуванні серцевої недостатності (див. розд. 22 і 23).

Характеристики найважливіших сполук наведено в табл. 15.5. Більшість клінічно доступних антагоністів β -рецепторів неактивні щодо β_3 -рецепторів, тому не впливають на ліполіз.

Дія

Основні фармакологічні ефекти антагоністів β -рецепторів можна визначити з табл. 15.1. Спричинені у людини гострі ефекти залежать від ступеня симпатичної активності; в осіб у стані спокою вони незначні. Найважливішими є ефекти на серцево-судинну систему та гладкі м'язи бронхів (див. розд. 22, 23 і 29).

У здорової особи в стані спокою пропранолол зумовлює помірні зміни частоти серцевих скорочень, серцевого викиду або артеріального тиску, але β -блокада помітно знижує вплив фізичних вправ або збудження на ці показники (рис. 15.6). Препарати з частковою агоністичною активністю, зокрема окспренолол, збільшують частоту серцевих скорочень у стані спокою, але знижують її під час вправ. У здорових людей значно знижується максимальна толерантність до фізичного навантаження, частково через обмеження серцевої реакції, а частково через зниження β -опосередкованого розширення судин у скелетних м'язах. Коронарний кровотік знижений, але відносно менше, ніж споживання кисню міокардом, тому оксигенація міокарда поліпшується, що має важливе значення при лікуванні стенокардії (див. розд. 22). У здорових осіб зменшення сили скорочення серця неважливе, на відміну від пацієнтів із серцевими захворюваннями (див. далі в розділі).

Важливим і дещо несподіваним ефектом антагоністів β -рецепторів є антигіпертензивна дія (див. розд. 23). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігається поступове зниження артеріального тиску, яке досягає максимуму через кілька днів. Механізм складний і включає:

- зниження серцевого викиду;
- зменшення вивільнення реніну з юктагломерулярних клітин нирок;
- центральну дію, зниження симпатичної активності.

Розширення судин може сприяти антигіпертензивній дії препаратів (наприклад, карведілолу та небіволлолу, див. раніше) з такими властивостями.

Блокада стимулювальної дії пресинаптичних β -рецепторів на вивільнення норадреналіну (див. табл. 15.1) також може сприяти антигіпертензивному ефекту. Антигіпертензивний ефект антагоністів β -рецепторів має клінічну користь. Оскільки рефлекторне звуження судин збережене, постуральна гіпотензія та артеріальна гіпотензія, зумовлена фізичним навантаженням, менш небезпечні, ніж при застосуванні багатьох інших гіпотензивних препаратів.

Багато антагоністів β -рецепторів мають важливу антиаритмічну дію на серце (див. розд. 22).

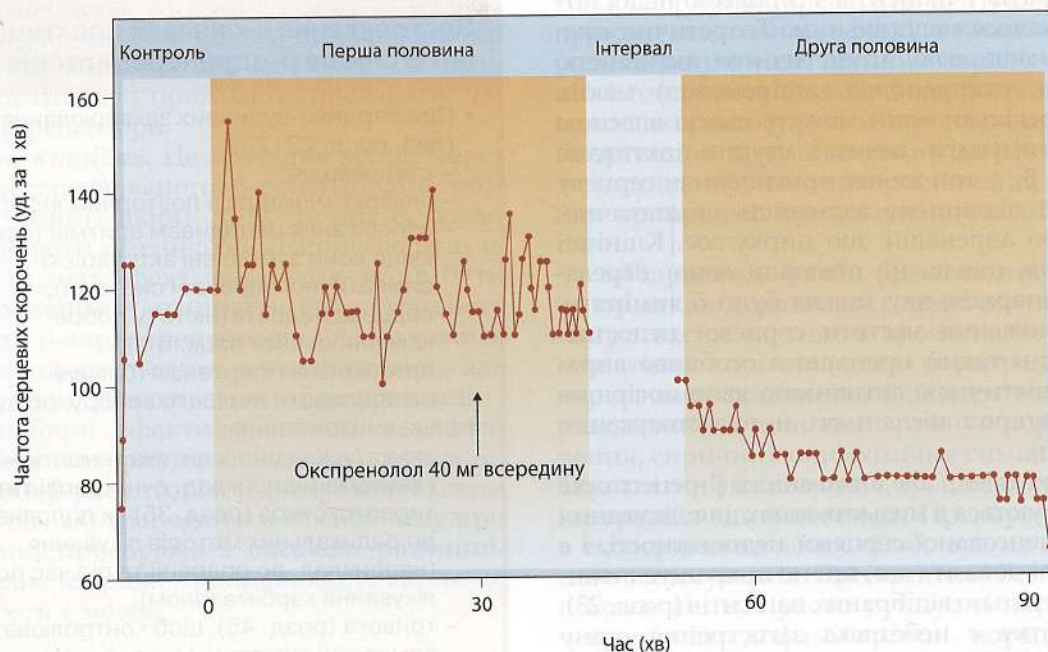


Рис. 15.6 Частота серцевих скорочень, що безперервно реєструється у глядача, який спостерігає за футбольним матчем у прямому ефірі, демонструє дію антагоніста β -адренорецепторів окспренололу. (За мат.: Taylor, S.H., Meeran, M.K., 1973 // Burley et al. (Eds.) *New Perspectives in Beta-Blockade*, CIBA Laboratories, Horsham)

Опір дихальних шляхів у здорових людей зовсім неістотно підвищується антагоністами β -рецепторів, і це не має жодного значення. Однак у астматиків неселективні антагоністи β -рецепторів (зокрема пропранолол) можуть спричинити тяжкий бронхоспазм, який, звісно, не реагує на звичайні дози препаратів, таких як салбутамол або адреналін. Ця небезпека менша при застосуванні β_1 -селективних антагоністів, але жоден із них не є настільки селективним, щоб її можна було ігнорувати.

Незважаючи на участь β -рецепторів у гіперглікемічній дії адреналіну, антагоністи β -рецепторів спричиняють лише незначні метаболічні зміни у здорових людей. Вони не впливають на виникнення гіпоглікемії після ін'єкції інсуліну, але дещо затримують відновлення концентрації глюкози в крові. У пацієнтів із цукровим діабетом використання антагоністів β -рецепторів збільшує ймовірність гіпоглікемії внаслідок фізичного навантаження, оскільки нормальне вивільнення глюкози з печінки, спричинене адреналіном, знижується. Більш того, антагоністи β -рецепторів можуть змінювати усвідомлення гіпоглікемії, притупляючи її симптоми (див. розд. 32 і далі, с. 252).

Застосування у клінічній практиці

Основні показання до застосування антагоністів β -рецепторів пов'язані з їх впливом на серцево-судинну систему та обговорюються в розд. 22 і 23. Інформацію щодо них коротко викладено в блоці про застосування в клінічній практиці (с. 252).

Антагоністи β -адренорецепторів

- Неселективні між β_1 - і β_2 -адренорецепторами: **пропранолол, алпренолол, окспренолол**.
- β_1 -Селективні: **атенолол, небіволл**.
- **Алпренолол і окспренолол** мають часткову агоністичну активність.
- Багато видів клінічного застосування (див. блок про застосування у клінічній практиці далі).
- Важливими ризиками є бронхоспазм, брадикардія та серцева недостатність (при використанні у нестабільних пацієнтів з погіршеною серцевою функцією).
- Побічні ефекти включають холодні кінцівки, безсоння, депресію, стомлюваність.
- Деякі препарати (наприклад пропранолол) демонструють швидкий досистемний метаболізм, отже, мають низьку біодоступність.
- Окремі засоби (наприклад, **лабеталол, карведилол**) блокують як α -, так і β -адренорецептори.

Особливої уваги заслуговує використання антагоністів β -рецепторів при серцевій недостатності, оскільки думка клініцистів щодо цього кардинально змінилася. Пацієнти із серцевими захворюваннями потребують певного рівня симпатичного стимулювання серця для підтримки достатнього серцевого викиду, та його припинення шляхом блокування β -рецепторів може погіршити серцеву недостатність, тому використання

цих препаратів у пацієнтів з серцевою недостатністю вважалося недоцільним. Теоретично препарати з частковою агоністичною активністю (наприклад, окспренолол, алпренолол) мають перевагу, оскільки вони можуть своєю власною дією підтримувати певний ступінь активації рецепторів β_1 , у той же час пригнічуючи серцеву реакцію на підвищену активність симпатичної системи або адреналін, що циркулює. Клінічні дослідження, однак, не показали явної переваги цих препаратів, яку можна було б виміряти, зокрема зниження частоти серцевої недостатності, а один такий препарат з особливо вираженою агоністичною активністю явно погіршив стан (**ксамотерол**, після цього його застосування припинили).

Парадоксально, але антагоністи β -рецепторів використовуються в низьких дозах для лікування добре компенсованої серцевої недостатності, і є переконливі докази того, що це покращує виживаність у ретельно відібраних пацієнтів (розд. 23), хоча спочатку є небезпека загострення стану (Bristow, 2011). Для цих цілей часто використовуються **карведилол**.

Дитяча гемангіома – найпоширеніша пухлина м'яких тканин у дітей, що трапляється у 3–10 % немовлят і зазвичай регресує без лікування. Приблизно в 12 % з них виникають ускладнення, зокрема ураження життєво важливих органів, наприклад очей, що потребує втручання. У 2008 р. випадкове спостереження, що лікування серцевої недостатності пропранололом у двох маленьких дітей з тяжкими гемангіомами було пов'язане з їхнім регресом, привело до клінічних досліджень, які підтвердили ефективність пропранололу за цим показанням. Таке використання було схвалене FDA, а також в Європі, й пропранолол наразі є стандартом терапії тяжкої дитячої гемангіоми. Докази такої помітної ефективності (Léauté-Labrèze et al., 2015) підкреслюють ймовірну важливість трофічних ефектів, опосередкованих β -адренорецепторами, принаймні в цій дитячій ендотеліальній пухлині. Легші неускладнені форми дитячої гемангіоми іноді лікують місцевим застосуванням тимололу або пропранололу.

Побічні ефекти

Основні побічні ефекти антагоністів β -рецепторів при терапевтичному використанні є результатом їхньої основної (рецептор-блокувальної) дії.

Бронхоспазм. Він не має великого значення за відсутності захворювання дихальних шляхів, але для пацієнтів з бронхіальною астмою ефект може бути небезпечним для життя. Він також є клінічно важливим для пацієнтів з іншими формами обструктивного захворювання легень (наприклад, хронічний бронхіт, емфізема), хоча співвідношення ризику та користі може свідчити про перевагу обережного лікування окремих пацієнтів, і, як згадувалося раніше, було висловлено припущення, що антагоністи β -рецепторів

Застосування в клінічній практиці антагоністів β -адренорецепторів



- При серцево-судинних захворюваннях (див. розд. 22 і 23):
 - стенокардія;
 - інфаркт міокарда з повторним інфарктом;
 - запобігання рецидивам аритмій (особливо якщо вони зумовлені активацією симпатичної нервової системи);
 - серцева недостатність (у добре компенсованих пацієнтів);
 - артеріальна гіпертензія (більше не препарати першого вибору; розд. 23).
- Інше використання:
 - тяжка/ускладнена дитяча гемангіома;
 - глаукома (наприклад, очні краплі **тимолол**);
 - тиреотоксикоз (розд. 35) як доповнення до радикальних методів лікування (наприклад, до операції та під час початку лікування карбімазолом);
 - тривога (розд. 45), щоб контролювати соматичні симптоми (наприклад, серцебиття, тремор);
 - профілактика мігрені (розд. 16);
 - доброякісний есенціальний тремор (сімейне захворювання).

насправді можуть мати значення при лікуванні стабільних пацієнтів з бронхіальною астмою.

Пригнічення серцевої діяльності. Може виникнути пригнічення серцевої діяльності, що призводить до ознак серцевої недостатності, особливо в осіб похилого віку. У пацієнтів, які страждають на серцеву недостатність і отримують лікування антагоністами β -рецепторів (див. раніше), часто спостерігається симптоматичне погіршення в перші кілька тижнів до розвитку позитивного ефекту.

Брадикардія. Синусова брадикардія може прогресувати до небезпечної для життя блокади серця, особливо якщо антагоністи β -адренорецепторів приймаються одночасно з іншими протиаритмічними препаратами, що порушують серцеву провідність (див. розд. 22).

Гіпоглікемія. Вивільнення глюкози у відповідь на адреналін – це безпечна реакція, яка може бути важливою для пацієнтів з цукровим діабетом та інших осіб, схильних до нападів гіпоглікемії. Симпатична реакція на гіпоглікемію зумовлює симптоми (особливо тахікардію), які попереджають пацієнтів про термінову потребу у вуглеводах (зазвичай у формі солодкого напою). Антагоністи β -рецепторів зменшують ці симптоми, отже, якщо виникає гіпоглікемія, вона з більшою ймовірністю залишиться непоміченою пацієнтом. Використання β_1 -селективних препаратів надає теоретичну перевагу, оскільки вивільнення глюкози з печінки контролюється рецепторами β_2 .

Втомлюваність. Ймовірно, вона пов'язана зі зниженням серцевого викиду та зменшенням кровопостачання м'язів під час вправ. Це часта скарга пацієнтів, які приймають препарати, що блокують β -рецептори.

Холодні кінцівки. Це звичайне явище через втрату опосередкованого β -рецепторами розширення судин шкіри. Теоретично β_1 -селективні препарати з меншою ймовірністю будуть спричиняти цей ефект, він також може бути менш виражений у пацієнтів, що приймають антагоністи β -адренорецепторів з додатковими судинорозширювальними властивостями, але невідомо, чи підтверджується це на практиці.

Інші побічні ефекти, пов'язані з антагоністами β -рецепторів, вочевидь, не є результатом блокади β -рецепторів. Одним з них є поява поганих снів, які трапляються в основному при застосуванні препаратів з високою розчинністю в жирах, зокрема пропранололу, які легко потрапляють у мозок.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НОРАДРЕНЕРГІЧНІ НЕЙРОНИ

Особливу увагу в цьому розділі приділено периферійній симпатичній передачі. Однак ті самі принципи застосовні й до ЦНС (див. розд. 40, де також описано багато зі згаданих тут препаратів). Основні лікарські засоби та механізми дії наведено в табл. 15.6.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ НОРАДРЕНАЛІНУ

α -Метилтирозин, який пригнічує тирозингідроксилазу, застосовувався експериментально, але більше не використовується в клінічній практиці. Насправді далеко не всі клінічно важливі препарати безпосередньо впливають на синтез норадреналіну. Одним із прикладів є **карбідopa**, гідразинове похідне допи, яка пригнічує допа-декарбоксилазу та використовується при лікуванні паркінсонізму (див. розд. 41).

Метилдопа, яка все ще використовується для лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності (див. розд. 23), захоплюється норадренергічними нейронами, де вона перетворюється на псевдомедіатор α -метилнорадреналін. Ця речовина не дезамінується всередині нейрона під дією MAO, тому вона накопичується та витісняє норадреналін із синаптичних везикул. α -Метилнорадреналін вивільняється так само, як і норадреналін, але є менш активним щодо рецепторів α_1 і, отже, менш ефективним щодо звуження судин. Однак він чинить більш активну дію на пресинаптичні рецептори (α_2), тому механізм аутогальмівного зворотного зв'язку працює краще, ніж зазвичай, що знижує вивільнення медіатора. Обидва ці ефекти (а також центральний ефект, ймовірно, зумовлений одним і тим самим клітинним механізмом) сприяють гіпотензивній дії. Він спричиняє побічні ефекти, типові для ан-

тиадренергічних препаратів центральної дії (наприклад седативний ефект), а також «нецільові» ризики виникнення імунних гемолітичних реакцій і токсичності для печінки, тому наразі його мало використовують, за винятком артеріальної гіпертензії в другій половині вагітності, коли є значний досвід його використання та немає жодних припущень про шкоду для майбутньої дитини.

6-Гідроксидофамін (ідентичний дофаміну, за винятком додаткової гідроксильної групи) – нейротоксин за типом троянського коня. Він селективно поглинається норадренергічними нервовими закінченнями, де перетворюється на реактивний хінон, який руйнує нервові закінчення, спричиняючи «хімічну симпатектомію». Тіла клітин виживають, і, зрештою, симпатична іннервація відновлюється. Препарат корисний в експериментальних цілях, але не має клінічного застосування. При введенні безпосередньо в мозок він вибірково руйнує ті нервові закінчення (тобто дофамінергічні, норадренергічні та адренергічні), які його захоплюють, але не досягає мозку при системному введенні.

МРТР (1-метил-4-феніл-1,2,3,5-тетрагідропіридин; див. розд. 41) є подібним селективним нейротоксином, що діє на дофамінергічні нейрони.

Дроксідopa (дигідроксифенілсерин, L-DOPS) вивчається з метою лікування артеріальної гіпертензії. Вона проникає через гематоенцефалічний бар'єр і є проліками, які перетворюються на норадреналін під дією допа-декарбоксилази, мінаючи стадію гідроксильовання, що каталізується DBH. Підвищує артеріальний тиск за рахунок збільшення вивільнення норадреналіну.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗБЕРІГАННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Резерпін – це алкалоїд *раувольфії* (чагарник), який століттями використовувався в Індії для лікування психічних розладів. Резерпін потужно блокує транспортування норадреналіну та інших амінів у везикули зберігання, унеможливаючи VMAT. Замість цього норадреналін накопичується в цитоплазмі, де він розщеплюється MAO. Вміст норадреналіну в тканинах знижується, й симпатична передача блокується. Резерпін також виснажує 5-HT і дофамін у нейронах мозку, де ці аміни є медіаторами (див. розд. 40). Резерпін нині застосовується тільки експериментально, але колись використовувався як гіпотензивний засіб. Його центральні ефекти, особливо депресія, яка, ймовірно, є наслідком порушення норадренергічної та 5-HT-опосередкованої передачі в головному мозку (див. розд. 48), стали серйозною проблемою в разі збільшення дози.

ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВІЛЬНЕННЯ НОРАДРЕНАЛІНУ

Препарати можуть впливати на вивільнення норадреналіну чотирма основними способами:

S-nitрозоглутатіон (SNOG) використовували як сурогат. Тут наявні негативні моменти, зокрема аскорбінова кислота посилює SNAP, проте інгібує відповіді на справжній NO⁵.

NO може активувати гуанілатциклазу в тих самих клітинах, які її продукують, та спричиняти аутокринні впливи, наприклад на бар'єрну функцію ендотелію. NO також дифундує з місця його синтезу та активує гуанілатциклазу в сусідніх клітинах. Збільшення внаслідок цього цГМФ впливає на протеїнкіназу G, іонні канали та, можливо, інші білки, інгібуючи індуковане [Ca²⁺] скорочення гладких м'язів та агрегацію тромбоцитів. NO гіперполяризує гладкі м'язи судин унаслідок активації калієвих каналів та інгібує адгезію й міграцію моноцитів, адгезію та міграцію тромбоцитів, проліферацію гладких м'язів та фібробластів. Ці клітинні ефекти, ймовірно, лежать в основі протиатеросклеротичної дії NO (розд. 24).

Велика кількість NO (вивільнена після індукції NOS або надсильної стимуляції NMDA-рецепторів мозку, розд. 40 і 41) зумовлює цитотоксичні ефекти або безпосередньо, або через утворення пероксинітриду. Така цитотоксичність сприяє захисту організму, а також зумовлює загибель нейронних клітин, яка відбувається при надмірній стимуляції NMDA-рецепторів глутаматом (розд. 39 і 41). Парадоксально, але за певних обставин NO може чинити цитопротекційну дію (розд. 41).

СУДИННІ ЕФЕКТИ (див. також розд. 23)

Шлях L-аргінін/NO впливає на тонус судин, знижує опір периферійних судин та, як наслідок, системний артеріальний тиск. Мутантні миші, у яких немає гена, що кодує NOS3, є гіпертоніками, що відповідає ролі синтезу NO у фізіологічному контролі артеріального тиску. Крім того, NO, отриманий за участю NOS1, бере участь у контролі базального тонусу резистивних судин у судинному руслі передпліччя та міокарда людини (Seddon et al., 2008, 2009).

Вважають, що NO призводить до генералізованої вазодилатації, яка відбувається під час вагітності. Окрім впливу на базальний тонус резистивних судин та опосередковування ефектів ендотелій-залежних агоністів вазодилаторів, таких як ацетилхолін та речовина P, нещодавно було виявлено, що NO сприяє утворенню нових судин (ангіогенезу) та ремоделюванню судин (Kraehling & Sessa, 2017; Ghimire et al., 2017).

НЕЙРОНАЛЬНІ ЕФЕКТИ (див. також розд. 13)

NO є ненорадренергічним нехолінергічним (NANC) нейротрансмітером у багатьох тканинах (рис. 13.5), у тому числі верхніх дихальних

шляхів, органів травлення та печеристих тіл статевого члена (розд. 29, 31 і 36). Він бере участь у контролі розвитку нейронів та синаптичної пластичності в ЦНС (розд. 38 і 41). Миші з мутованим геном кодування NOS1 мають сильно дилатовані шлунки, подібно до тих, що спостерігаються при пілоростенозі в людини (розлад, при якому виявляється дефіцит утворення NO і для якого характерні пілорична гіпертрофія та непрохідність виходу з шлунка, виникає приблизно у 1 з 150 дітей чоловічої статі та корегується хірургічним шляхом). NOS1 «нокаутної» миші захищає від ішемічного інсульту, який виник через перев'язку середньої мозкової артерії, проте такі тварини виявляють агресію та гіперсексуальність (ознаки, які не можна однозначно вважати негативними в контексті принаймні природного відбору).

ЗАХИСНІ ФУНКЦІЇ ОРГАНІЗМУ (див. розд. 7)

Цитотоксичні та/або цитостатичні ефекти NO задіяні у примітивних неспецифічних механізмах захисту організму від численних патогенів, зокрема вірусів, бактерій, грибів, найпростіших та паразитів, а також пухлинних клітин. Про важливість цього свідчить сприйнятливості мишей, котрі не мають NOS2, до *Leishmania major* (до якої миші дикого типу виявляють високу стійкість). До механізмів, з допомогою яких NO пошкоджує інвазійні патогени, належать нітрозилювання нуклеїнових кислот та комбінація з гемовмісними ферментами, у тому числі мітохондріальними ферментами, які беруть участь у клітинному диханні.

Ефекти оксиду азоту



- Оксид азоту (NO) діє через:
 - з'єднання з гемом гуанілатциклази, активуючи фермент, збільшуючи рівень цГМФ, і, як наслідок, знижує [Ca²⁺];
 - зв'язування з гемовими групами в інших білках (наприклад цитохромоксидази C);
 - зв'язування з супероксидним аніоном для виходу цитотоксичного пероксинітридного аніона;
 - нітрозилювання протеїнів, ліпідів та нуклеїнових кислот.
- До ефектів NO належать:
 - вазодилатація, інгібування адгезії тромбоцитів і моноцитів, пригнічення проліферації гладких м'язів, захист від атерогенезу, ремоделювання судин та ангіогенез;
 - синаптичні ефекти в периферійній і центральній нервовій системі;
 - захист організму та цитотоксичний вплив на патогени;
 - цитопротекція.

⁵ Аскорбінова кислота вивільняє NO зі SNAP, але прискорює деградацію NO у розчині, що могло б пояснити цю розбіжність.

Судинна система

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Цей розділ присвячено впливу лікарських засобів на судинну систему. Стінки артерій, артеріол, венул і вен складаються з гладких м'язів, скоротливий стан яких контролюється циркулювальними гормонами та медіаторами, що локально вивільняються із симпатичних нервових закінчень (розд. 15), клітин ендотелію та інших клітин, що містяться в стінці судини або потрапляють в неї із кровотоку. Вони працюють, переважно, регулюючи Ca^{2+} у гладком'язових клітинах судин, як описано в розд. 4. У цьому розділі спочатку буде розглянуто контроль гладких м'язів судин ендотелієм та ренін-ангіотензиною системою, а потім – дію судинозвужувальних та судинорозширювальних препаратів. Насамкінець ми коротко викладемо деякі особливості клінічного застосування вазоактивних лікарських засобів при таких важливих захворюваннях, як гіпертензія (легенева, а також системна), серцева недостатність, шок, хвороби периферійних судин та хвороба Рейно. Застосування вазоактивних препаратів для лікування стенокардії висвітлено в розд. 22.

ВСТУП

За дією на судинну систему лікарські засоби можна розподілити на ті, що впливають на:

- загальний системний («периферійний») судинний опір, один з основних факторів, що визначають артеріальний тиск;
- опір окремих судинних русел, від якого залежить місцевий розподіл кровотоку в різних органах та всередині них; такі ефекти стосуються медикаментозного лікування стенокардії (розд. 22), феномену Рейно, легеневої гіпертензії та циркуляторного шоку;
- аортальну комплаентність і реакцію пульсової хвилі, які мають значення для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та стенокардії;
- венозний тонус і об'єм крові («наповненість» кровообігу), які в сукупності визначають центральний венозний тиск і мають значення для лікування серцевої недостатності та стенокардії; діуретики (зменшують об'єм крові) розглядаються в розд. 30;
- атеросклероз (розд. 24) та тромбоз (розд. 25);
- формування нових судин (ангіогенез), що важливо, наприклад, при діабетичній ретинопатії (розд. 32) та при лікуванні злоякісних захворювань (розд. 57).

Вплив лікарських засобів, розглянутий у цьому розділі, спричинений дією на гладком'язові клітини. Як і інші м'язи, гладкі м'язи скорочуються, коли рівень Ca^{2+} у цитоплазмі підвищується, але зв'язок між Ca^{2+} та скороченням менш виражений, ніж у пошматованих скелетних м'язах та серцевому м'язі (розд. 4). Судинозвужувальні та судинорозширювальні засоби діють шляхом збільшення або зменшення іонів Ca^{2+} та/або шляхом зміни чутливості контрактильних структур до іонів Ca^{2+} . Рисунок 4.10 (див. розд. 4) узагальнює клітинні механізми, які беруть участь у контролі скорочення та розслаблення гладких м'язів. Контроль тону судинних м'язів різними медіаторами описано в інших розділах (норадреналін у розд. 15, 5-HT у розд. 16, простагландини у розд. 18, оксид азоту в розд. 21, серцеві натрійуретичні пептиди у розд. 22, антидіуретичний гормон у розд. 34). Перш ніж описувати дії вазоактивних препаратів та їх застосування при деяких важливих клінічних порушеннях (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, шок, захворювання периферійних судин та хвороба Рейно), ми зосередимося на медіаторах, які продукуються ендотелієм, та на ренін-ангіотензиновій системі.

СТРУКТУРА СУДИН ТА ЇХ ФУНКЦІЯ

Кров викидається при кожному серцевитті з лівого шлуночка в аорту, звідки вона швидко надходить до органів через великі провідні артерії. Послідовне розгалуження веде через м'язові артерії до артеріол (ендотелій, оточений шаром гладких м'язів товщиною лише в одну клітину) та капілярів (оголених трубок ендотелію), де відбувається обмін газами та поживними речовинами. Капіляри зливаються, утворюючи посткапілярні венули, венули й ще далі більші вени, що ведуть через порожнисту вену до правих відділів серця. Дезоксигенована кров, викинута з правого шлуночка, рухається через легеневу артерію, легеневі капіляри та легеневі вени назад до лівого передсердя¹. Дрібні м'язові артерії та артеріоли є основними резистивними судинами,

¹ Вільям Гарвей (лікар короля Карла I) зробив висновок про циркуляцію крові на основі надзвичайно елегантних кількісних експериментів задовго до того, як винахід мікроскопа дав змогу візуально підтвердити крихітні судини, наявність яких він передбачав. Його інтелектуальний триумф не був сприйнятий. Айзек Ньютон писав, що він втратив у своїй практиці і вульгарно оцінив його як «тріскачий мозок».

тоді як вени – це судини, що містять велику частину загального об'єму крові. Отже, з погляду серцевої функції артерії та артеріоли регулюють перенавантаження, тоді як вени та легеневі судини регулюють попереднє навантаження шлуночків (див. розд. 22).

В'язкопружні властивості великих артерій визначають їх відповідність (тобто ступінь збільшення обсягу артеріальної системи при збільшенні тиску). Це важливий механізм у системі кровообігу, що приводиться в дію переривчастим насосом, таким як серце. Кров, викинута з лівого шлуночка, розміщується шляхом розтягування аорти, яка поглинає пульсації і забезпечує відносно стабільний потік до тканин. Чим більший комплаєнс аорти, тим плавнішими є коливання² і тим менші коливання артеріального тиску з кожним серцебиттям (тобто різниця між систолічним та діастолічним тиском, відома як «пульсовий тиск»). Відбиття³ хвилі тиску від точок відгалуження на судинному дереві також підтримує артеріальний тиск під час діастолі. У молодих людей це допомагає зберегти стійку перфузію життєво важливих органів, таких як нирки, під час діастолі.

Однак надмірне відбиття може патологічно збільшити систолічний тиск в аорті, оскільки чим менше піддається аорта, тим більша швидкість пульсової хвилі. Отже, зворотні (відбиті) хвилі тиску стикаються з імпульсною хвилею, що рухається вперед від наступного серцебиття на початку серцевого циклу. Це відбувається внаслідок жорсткості аорти через втрату еластину в процесі старіння, особливо в осіб з артеріальною гіпертензією. Еластин замінюється нееластичним колагеном. Роботу серця (див. розд. 22) можна зменшити, збільшивши артеріальну відповідність або зменшивши відбиття артеріальної хвилі (обидва вони зменшують пульсовий тиск), навіть якщо серцевий викид та середній артеріальний тиск не змінюються. У віці близько 55 років пульсовий тиск і жорсткість аорти є важливими факторами ризику серцевих захворювань.

КОНТРОЛЬ ТОНУСУ ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ

Окрім симпатичної нервової системи (розд. 15), особливої уваги заслуговують дві важливі фізіологічні системи, що регулюють судинний тонус, а саме ендотелій судин та ренін-ангіотензинова система.

² Цю амортизаційну дію називають «ефектом Віндкесселя». Цей принцип використовувався для забезпечення стабільного, а не переривчастого потоку від старомодних пожежних насосів.

³ Подумайте про хвилі у своїй ванні, коли ви сидите: вниз у ванну, сплеск по переливу, але більшість повертається, відбиваючись від кінця стопи під кранами і заважає прямим хвилям.

ЕНДОТЕЛІЙ СУДИН

Новий розділ, в якому викладено наше розуміння судинного контролю, починаємо із відкриття, що ендотелій судин діє не лише як пасивний бар'єр між плазмою та позаклітинною рідиною, а і як джерело численних потужних медіаторів. Вони активно контролюють прилеглі гладкі м'язи, а також впливають на функцію тромбоцитів і мононуклеарних клітин: роль ендотелію в гемостазі та тромбозі розглянуто в розд. 25. У цьому процесі задіяно кілька різних класів медіатора (рис. 23.1).

- *Простаноїди* (див. розд. 18). Відкриття Бантінгом (Bunting), Григлевським (Gryglewski), Монкадою (Moncada) та Вейном (Vane) (1976) простагландину PGI_2 (простацикліну) дало початок новій епосі. Зазначений медіатор, діючи на IP -рецептори (розд. 18), розслаблює гладкі м'язи та пригнічує агрегацію тромбоцитів, активуючи аденілатциклазу. Ендотеліальні клітини мікросудин також синтезують PGE_2 , який є прямим судинорозширювальним засобом і додатково пригнічує вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичного нерва, не маючи ефекту PGI_2 на тромбоцити. Ендопероксидні проміжні простагландини (PGG_2 , PGH_2) – контрактильні фактори ендотеліального походження, які діють через тромбоксан-простаноїдні рецептори (ТТР).
- *Оксид азоту* (див. розд. 21). Ендотеліальний релаксуювальний фактор (ЕРФ, англ. Endothelium-derived relaxing factor, EDRF) був описаний Фурчготтом (Furchgott) та Завадзкі (Zawadzki) у 1980 р. і визначений Монкадою та Ігнаго (Ignarro) як NO (див. рис. 21.2). Ці відкриття надзвичайно розширили наше розуміння ролі ендотелію. NO активує гуанілілциклазу. Він безперервно виділяється в резистивних судинах, сприяючи підвищенню судинорозширювального тонусу та фізіологічному контролю артеріального тиску. Окрім розслаблення судин, він пригнічує проліферацію судинних гладком'язових клітин, адгезію й агрегацію тромбоцитів, адгезію та міграцію моноцитів; отже, він може захищати судини від атеросклерозу і тромбозу (див. розд. 24 та 25).
- *Пептиди*. Ендотелій виділяє кілька вазоактивних пептидів (див. розд. 19 щодо загальних механізмів секреції пептидів). *C-натрій-уретичний пептид* (CNP) (розд. 22) та *адреномедулін* (судинорозширювальний пептид, спочатку виявлений у пухлині надниркових залоз – феохромоцитомі, – але експресований у багатьох тканинах, включаючи ендотелій судин) є судинорозширювальними засобами, що діють, відповідно, за допомогою cGMP та cAMP . *Ангіотензин II*, утворений ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) на поверхні ендотеліальних клітин (див. с. 349), та *ендотелін* є потужними судинозвужувальними пептидами ендотеліального походження.

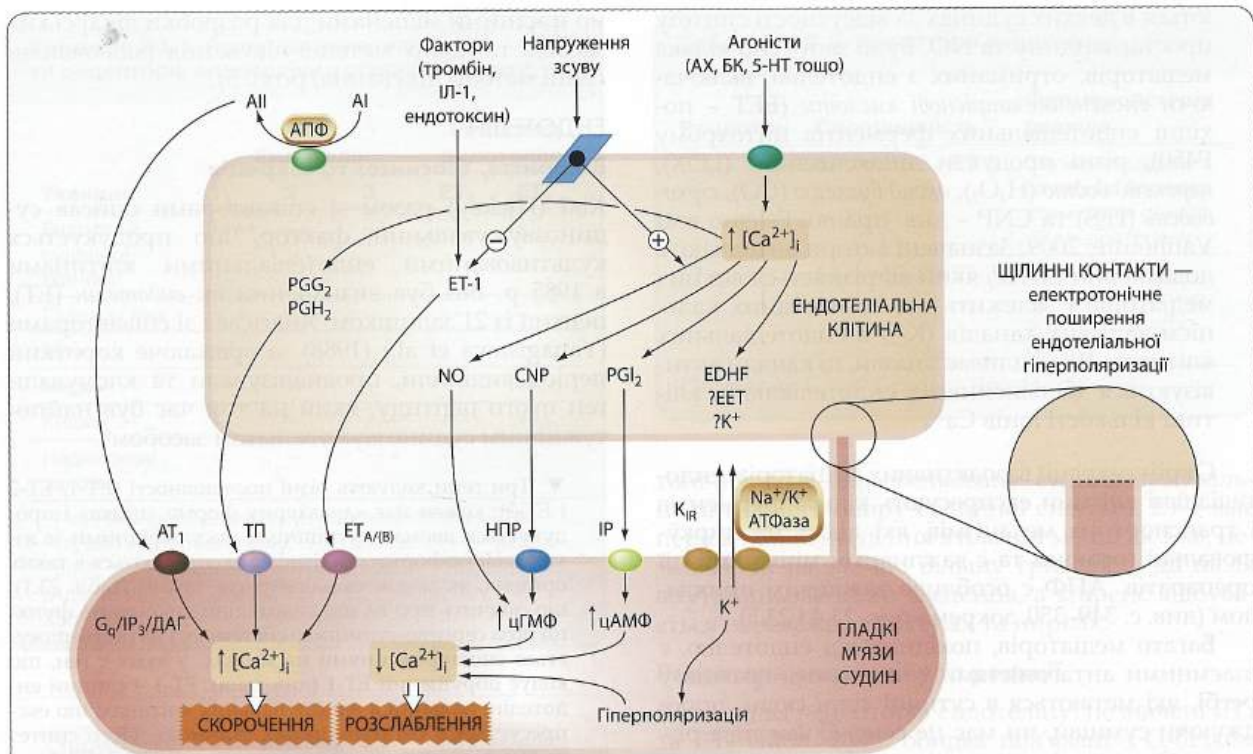


Рис. 23.1 Медіатори, отримані з ендотелію. На схемі показані деякі найважливіші медіатори скорочення та розслаблення, отримані з ендотелію; багато (якщо не всі) судинорозширювальних речовин також спричиняють мітогенез гладких м'язів, тоді як судинорозширювальні засоби загалом пригнічують мітогенез. 5-НТ – 5-гідрокситриптамін; А – ангіотензин; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АХ – ацетилхолін; АТ₁ – рецептор ангіотензину АТ₁; БК – брадикинін; CNP – С-натрійуретичний пептид; ДАГ – діацилгліцерин; EDHF – ендотеліальний гіперполяризувальний фактор; EET – епоксидний козатетраєнова кислота; ET-1 – ендотелін-1; ET_{A/B} – рецептори ендотеліну А і В; Gq – G-білок; IL-1 – інтерлейкін-1; IP – протанодійний рецептор І; IP₃ – інозитол-1,4,5-трифосфат; K_{IR} – калієві канали внутрішнього випрямлення; Na⁺/K⁺-АТФаза – електрогенний насос; NO – оксид азоту; NPR – натрійуретичний пептидний рецептор; PG – простагландин; TP – Т-протанодійний рецептор

Гладкі м'язи судин

- Судинні гладкі м'язи контролюються медіаторами, що виділяються симпатичними нервами (розд. 15) та ендотелієм судин, а також циркулюювальними гормонами.
- Скорочення клітин гладких м'язів ініціюється збільшенням кількості іонів Ca²⁺, які активують кіназу легких ланцюгів міозину, спричиняючи фосфорилування міозину, або сенсibiliзацією міофіламентів до Ca²⁺ шляхом інгібування фосфатази міозину (див. розд. 4).
- Скорочення судин спричиняють один або кілька механізмів:
 - вивільнення внутрішньоклітинного Ca²⁺ через інозитолтрифосфат;
 - деполаризація мембрани, відкриваючи потенціалкеровані кальцієві канали і забезпечуючи надходження Ca²⁺;

- підвищення чутливості до Ca²⁺ шляхом дії на кіназу легких ланцюгів міозину та/або міозинфосфатазу (розд. 4, рис. 4.9).
- Розслаблення судин зумовлюють:
 - інгібування надходження Ca²⁺ через потенціалкеровані кальцієві канали безпосередньо (наприклад **ніфедипін**) або опосередковано шляхом гіперполяризації мембрани (наприклад через вплив активаторів калієвих каналів, таких як активний метаболіт **міноксидилу**);
 - збільшення внутрішньоклітинного цАМФ або цГМФ; цАМФ інактивує кіназу легких ланцюгів міозину та сприяє відтіканню Ca²⁺, цГМФ протистить індукованому агоністом збільшенню кількості іонів Ca²⁺.

- Ендотеліальні гіперполяризувальні фактори (ЕГФ, *англ.* endothelium-derived hyperpolarisation factor, EDHF). Кожен PGI₂ та NO гіперполяризують судинні клітини гладких

м'язів, що сприяє їх розслаблювальній дії. Ендотелійзалежне розширення та гіперполяризація у відповідь на кілька медіаторів (зокрема ацетилхолін та брадикинін) зберіга-

ються в деяких судинах за відсутності синтезу простагландину та NO. Було залучено кілька медіаторів, отриманих з ендотелію, включаючи *епоксидеїкозатрієнові кислоти* (EET – похідні ендотеліальних ферментів цитохрому P450), різні продукти ліпоксигенази (LOX), *пероксид водню* (H_2O_2), *оксид вуглецю* (CO), *сірководень* (H_2S) та CNP – див. працю: Félétou and Vanhoutte, 2009. Зазначені автори визначають додатковий EDHF, який відрізняється від цих медіаторів і залежить від активованих кальцієм калієвих каналів (K_{Ca}) в ендотеліальних клітинах. Як вишлює з назви, ці канали активізуються збільшенням в ендотеліальній клітині кількості іонів Ca^{2+} .

Окрім секреції вазоактивних медіаторів, ендотеліальні клітини експресують кілька ферментів і транспортних механізмів, які діють на циркулювальні гормони та є важливими мішенями дії препаратів. АПФ є особливо важливим прикладом (див. с. 349–350, зокрема рис. 23.4 і 23.5).

Багато медіаторів, похідних від ендотелію, є взаємними антагоністами і нагадують гравців у регбі, які метаються в сутичці туди-сюди, породжуючи сумніви, чи має це сенс. Є важлива різниця між механізмами, які є тонічно активними в резистивних судинах у базальних умовах, як це відбувається з норадренергічною нервовою системою (розд. 15), NO (розд. 21) та ендотеліном (див. с. 346–348), і тими, що діють переважно у відповідь на травми, запалення тощо, як у випадку із PGI_2 . Деякі з останньої групи можуть бути функціонально зайвими, можливо, представляючи пережитки механізмів, важливих для наших еволюційних предків, вони можуть перебувати у рівновазі й готові знову приєднатися до «сутички», якщо це буде зумовлено пошкодженням судин. Докази такої «резервної» ролі можемо спостерігати на прикладі лабораторних мишей, яким бракує IP-рецептора для PGI_2 ; у них нормальний артеріальний тиск і не виникає спонтанного тромбозу, але вони сприйнятливіші до судинозвужувальних та тромботичних подразників, ніж представники цього виду, що живуть у дикій природі (Murata et al., 1997).

ЕНДОТЕЛІЙ В АНГІОГЕНЕЗІ

Як зазначалося у розд. 9, бар'єрна функція ендотелію судин помітно відрізняється у різних органах, і його розвиток під час ангіогенезу контролюється кількома факторами росту, зокрема фактором росту ендотелію судин (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) та різними тканинспецифічними факторами, такими як фактор росту ендотелію судин ендокринних залоз (англ. endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor, EG-VEGF). Вони беруть участь у процесах репарації та патогенезі (наприклад, при рості пухлини та неоваскуляризації ока – важливій причині сліпоти у хворих на цукровий діабет). Ці фактори та їх рецептори є потенцій-

но плідними мішенями для розробки лікарських засобів та нових методів лікування (включаючи генні методи лікування; розд. 5).

ЕНДОТЕЛІН

Відкриття, біосинтез та секреція

Хікі (Hickey) разом зі співавторами описав судинозвужувальний фактор, що продукується культивованими ендотеліальними клітинами в 1985 р. Він був визначений як *ендотелін* (ET), пептид із 21 залишком. Янагісава зі співавторами (Yanagisawa et al.) (1988) за вражаюче короткий період виділили, проаналізували та клонували ген цього пептиду, який на той час був найпотужнішим судинозвужувальним засобом⁴.

▼ Три гени кодують різні послідовності (ET-1, ET-2 і ET-3), кожен має характерну форму «ціпка» і продукується двома внутрішніми дисульфідними зв'язками. Ці ізоформи по-різному експресуються в таких органах, як мозок та надниркові залози (табл. 23.1), що свідчить про те, що ендотеліни виконують функції поза серцево-судинною системою, і це підтверджується спостереженнями на мишах, у яких є ген, що кодує порушений ET-1 (див. далі). ET-1 – єдиний ендотелін, наявний в ендотеліальних клітинах, що експресується в багатьох інших тканинах. Його синтез та дію схематично узагальнено на рис. 23.2. ET-2 набагато менше поширений: він міститься у нирках та кишках. ET-3 є у мозку, легенях, кишках та надниркових залозах. ET-1 синтезується з залишку-212 молекули прекурсор (препро-ET), яка переробляється до «великого ET-1» і, зрештою, розщеплюється ферментом, що перетворює ендотелін, утворюючи ET-1. Розщеплення відбувається не в звичайному положенні Lys-Arg або Arg-Arg (див. розд. 19), а в парі Trp-Val, що означає дуже нетипову ендонептидазу. Перетворювальний фермент є металопротеазою та інгібується **фосфорамідоном** (фармакологічним засобом, який не використовується терапевтично). Великий ET-1 перетворюється в ET-1 внутрішньоклітинно, а також на поверхні ендотеліальних і гладком'язових клітин.

Стимулами для синтезу ендотеліну є багато вазоактивних медіаторів, що вивільняються внаслідок травми або запалення, зокрема активовані тромбоцити, ендотоксин, тромбін, різні цитокіни та фактори росту, ангіотензин II, антидіуретичний гормон (АДГ), адреналін, інсулін, гіпоксія та низьке напруження зсуву. Інгібітори синтезу ендотеліну включають NO, натрійуретичні пептиди, PGE_2 , PGI_2 , гепарин та високе напруження зсуву.

Вивільнення ET-1 погано вивчено. Попередньо сформований ET-1 можна зберігати в ендотеліальних клітинах, але, ймовірно, не в гранулах. Концентрація ET-1 у плазмі крові занадто низька (< 5 пмоль/л) для активації рецепторів ендотеліну, але концентрація у позаклітинному просторі між ендотелієм та гладкими м'язами

⁴ Згодом з мозку кісткових риб виділили 11-амінокислотний пептид (*уротензин*), який у деяких кровоносних судинах виявився в 50–100 разів потужнішим, ніж ендотелін. Він і його рецептор є в тканинах людини, але його функція, якщо така наявна, у людини залишається незрозумілою.

Таблиця 23.1 Розподіл ендотелінів та рецепторів ендотеліну в різних тканинах^a

Тканини	Ендотелін			Рецептор ендотеліну	
	1	2	3	ET _A	ET _B
Ендотелій судинної тканини	++++	-	-		+
Гладкі м'язи	+	-	-	++	-
Мозок	+++		+	+	+++
Нирки	++	++	+	+	++
Кишки	+	+	+++	+	+++
Надниркові залози	+	-	+++	+	++

^a Рівні експресії ендотелінів або рецепторів мРНК та/або імунореактивних ендотелінів: ++++ – найвищий; +++ – високий; ++ – помірний; + – низький. (Адаптовано за: Masaki, T., 1993. Endocr. Rev. 14, 256–268)

Таблиця 23.2 Рецептори ендотеліну

Рецептор	Спорідненість	Фармакологічна реакція
ET _A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Звуження судин, звуження бронхів, стимуляція секреції альдостерону
ET _B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Вазодилатація, інгібування <i>ex vivo</i> агрегації тромбоцитів

(За: Masaki, T., 1993. Endocr. Rev. 14, 256–268)

тонічну ET-1-опосередковану судинозвужувальну активність опору судинної системи. ET-1 має період напіввиведення з плазми менш як 5 хв, незважаючи на значно більшу тривалість дії після внутрішньовенного введення, а кліренс відбувається переважно в легенях та нирках.

Рецептори ендотеліну та реакції

Є два типи рецепторів ендотеліну, позначені ET_A та ET_B (табл. 23.2), обидва пов'язані з G-білком (розд. 3). Переважною загальною реакцією є звуження судин. Ключове невирішене питання – точний молекулярний механізм тривалої судинозвужувальної реакції, згаданий вище; дисоціація міченого ET-1 від рецепторів ET_A повільна порівняно з іншими пептидними агоністами / рецепторною дисоціацією з періодом напіввиведення близько 6 год, як очікувалося, тривалі реакції констриктора зумовлені повільною дисоціацією агоністів. Однак зв'язування не є незворотним, що важливо при розгляді можливих терапевтичних показань для антагоністів (Davenport et al., 2016).

▼ ET-1 переважно активує рецептори ET_A. Матрична РНК для рецептора ET_A експресується в багатьох тканинах людини, зокрема гладких м'язах судин, серця, легень та нирок. Не експресується в ендотелії. Реакції, опосередковані ET_A, включають звуження судин, бронхоконстрикцію та секрецію альдостерону. Рецептори ET_A пов'язані з фосфоліпазою C, яка стимулює обмін Na⁺/H⁺, протеїнказу C та мітогенез, а також спричиняє звуження судин через вивільнення Ca²⁺, інозитолтрифосфат (розд. 3). Є кілька частково селективних антагоністів ET_A-рецепторів, включаючи BQ-123 (циклічний пентапептид) і кілька перорально активних непептидних препаратів (наприклад, **бозентан**, змішаний антагоніст ET_A/ET_B, та **амбразентан**, селективний антагоніст ET_A, обидва використовуються при лікуванні легеневої гіпертензії – див. с. 364). Рецептори ET_B активуються однаковою мірою кожною з трьох ізоформ ендотеліну, але **сарафотоксин S6c** (пептид із залишком-21, який відповідає структурі ендотелінів і був виділений з отрути земляної гадюки) є селективним агоністом і виявився корисним як фармакологічний засіб для вивчення рецептора ET_B. Матрична РНК рецептора ET_B в основному експресується в мозку (особливо в корі головного мозку та мозочку) з помірною експресією в аорті, серці, легенях, нирках та надниркових

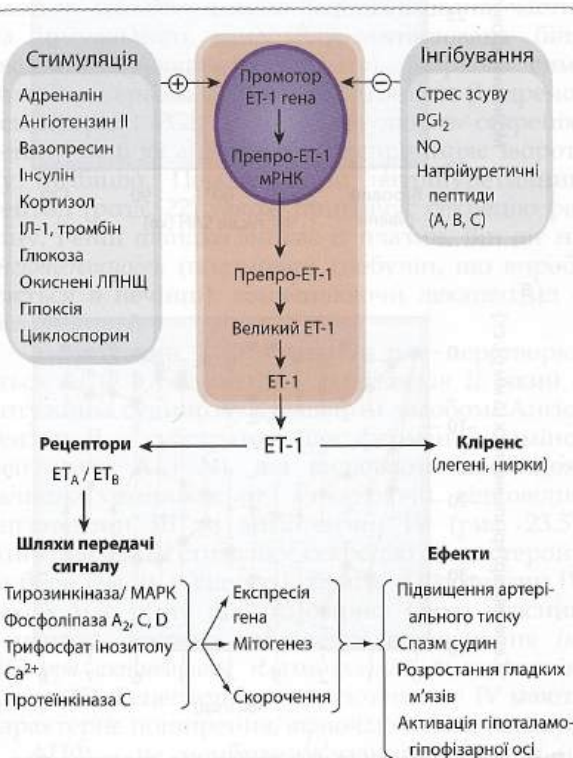


Рис. 23.2 Синтез та дія ендотеліну-1 (ET-1). На схемі показано лише деякі найважливіші процеси. IL-1 – інтерлейкін-1; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; MARK – мітоген-активована протеїнкіназа; NO – оксид азоту; PGI₂ – простагландин I₂

судин, мабуть, значно вища, оскільки антагоністи рецепторів ендотеліну (див. далі) спричиняють розширення судин при введенні безпосередньо в плечову артерію, вказуючи на

залозах. На відміну від рецептора ET_A , він інтенсивно експресується в ендотелії, де спричиняє розширення судин, стимулюючи вироблення NO та PGI_2 , він також наявний у гладких м'язах судин, де ініціює звуження судин як рецептор ET_A . Рецептори ET_B відіграють важливу роль у виведенні ET-1 з кровообігу, а антагоністи ET_B , що мають значну спорідненість із рецепторами ET_B , відповідно збільшують концентрації ET-1 у плазмі, ускладнюючи інтерпретацію таких концентрацій під час експериментів з цими препаратами.

Функції ендотеліну

ET-1 є локальним медіатором, а не циркулювальним гормоном, хоча і стимулює секрецію кількох гормонів (див. табл. 23.1). Введення антагоніста ET_A -рецептора фосфорамідону в плечову артерію збільшує кровообіг у передпліччі, антагоністи ET_A -рецепторів знижують артеріальний тиск, що свідчить про те, що ET-1 сприяє судинозвужувальному тону та контролю периферійного судинного опору в людини. Ендотеліни можуть виконувати кілька інших функцій відповідно до їх ролі у:

- вивільненні різних гормонів, зокрема передсердного натрійуретичного пептиду, альдостерону, адреналіну, а також гормонів гіпоталамуса та гіпофіза;
- натрійурезі та діурезі через впливи трубчастого походження ET-1 на рецептори ET_B в епітеліоцитах;
- синтезі тиреоглобуліну (концентрація ET-1 у фолікулах щитоподібної залози надзвичайно висока);
- контролі матково-плацентарного кровотоку (ET-1 багато у навколоплідних водах);
- спазмі судин нирок та головного мозку (рис. 23.3);

Роль ендотеліну в контролі гладких м'язів судин

- Ендотеліальні клітини вивільняють вазоактивні медіатори, зокрема простациклін (PGI_2), оксид азоту (NO) та окремі, але не повністю охарактеризовані гіперполяризуючі фактори EDHF (судинорозширювальні засоби), а також ендотелін і агоністи рецептора ендопероксиду тромбоксану (вазоконстриктори).
- Багато вазодилаторів (наприклад, ацетилхолін і брадикінін) діють шляхом вироблення ендотеліального NO. NO походить від аргініну і виробляється, коли кількість іонів Ca^{2+} в ендотеліальній клітині зростає або підвищується чутливість ендотеліальної NO-синтази до Ca^{2+} (див. рис. 21.3).
- NO розслаблює гладкі м'язи, збільшуючи утворення цГМФ.
- Ендотелін – потужний судинозвужувальний пептид тривалої дії, що виділяється з ендотеліальних клітин багатьма хімічними та фізичними факторами. Він не обмежується судинами і виконує кілька функціональних ролей.

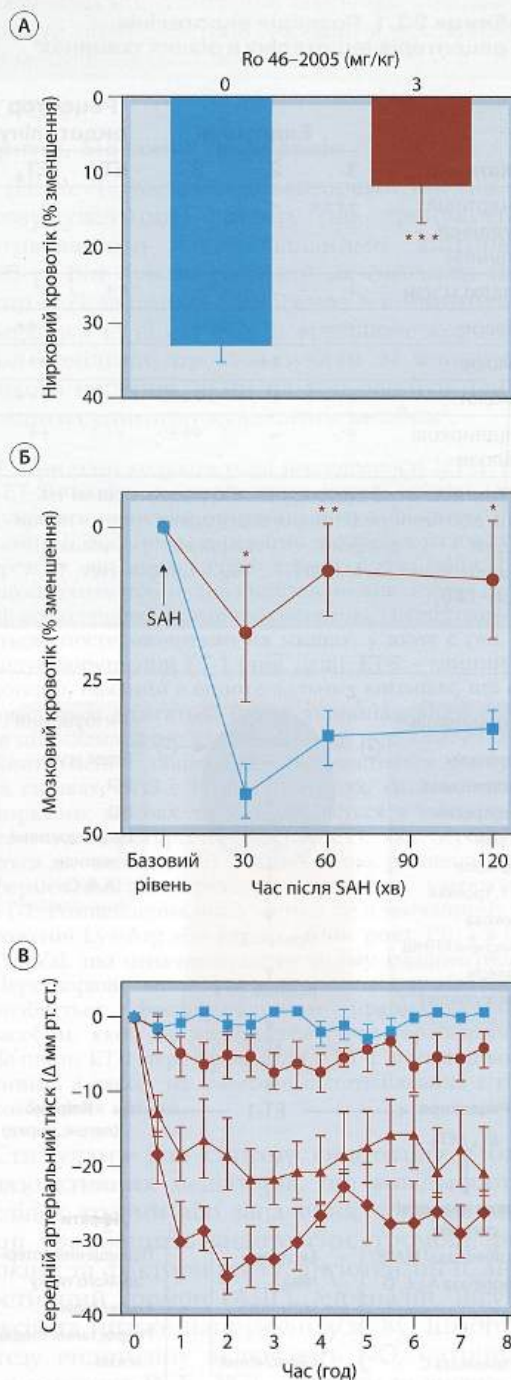


Рис. 23.3 Ефекти *in vivo* потужного непептидного ендотеліну-1 ET_A - та ET_B -рецепторного антагоніста, Ro 46-2005, на трьох тваринних моделях. **А.** Профілактика Ro 46-2005 постішемичного звуження судин нирок у щурів. **Б.** Профілактика Ro 46-2005 зменшення мозкового кровотоку після субарахноїдального крововиливу (SAH) у щурів, які отримували плацебо (синій) або Ro 46-2005 (червоний). **В.** Вплив перорально введеного Ro 46-2005 на середній артеріальний тиск у виснажених натрієм мавп саймірі, які отримували плацебо (синій) або збільшення доз антагоніста (червоний: • < ▲ < ♦). (За: Clozel, M., et al., 1993. Nature 365, 759–761)

- розвитку кардіореспіраторної системи (якщо у мишей порушений ген ET-1, тканини глоткової дуги розвиваються аномально, а гомозиготи гинуть від дихальної недостатності при народженні; антагоністи рецепторів ET терагенні, спричиняють порушення розвитку кардіореспіраторної системи).

РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА

Ренін-ангіотензинова система синергізується із симпатичною нервовою системою, наприклад, збільшуючи вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичного нерва. Він стимулює секрецію альдостерону та відіграє головну роль у контролі виведення Na^+ та об'єму рідини, а також судинного тону. Контроль секреції реніну (рис. 23.4) лише частково зрозумілий. Це протеолітичний фермент, який секретується юктагломерулярним апаратом (див. розд. 30, рис. 30.2) у відповідь на різні фізіологічні подразники, зокрема знижений нирковий перфузійний тиск або знижену концентрацію Na^+ в дистальній канальцевій рідині, що сприяється щільною плямою (спеціалізована частина дистального каналця, розташована біля юктагломерулярного апарату). Ниркова симпатична нервова активність, агоністи β -адренорецепторів і PGI_2 прямо стимулюють секрецію реніну, тоді як ангіотензин II спричиняє зворотну інгібіцію. Передсердний натрійуретичний пептид (розд. 22) також пригнічує секрецію реніну. Ренін швидко зникає із плазми. Він діє на ангіотензиноген (плазматичний глобулін, що виробляється в печінці), відщеплюючи декапептид – ангіотензин I.

Ангіотензин I неактивний, але перетворюється АПФ в октапептид, ангіотензин II, який є потужним судинозвужувальним засобом. Ангіотензин II є субстратом для ферментів (амінопептидази A і N), які видаляють поодинокі залишки амінокислот, утворюючи відповідно ангіотензин III та ангіотензин IV (рис. 23.5). Ангіотензин III стимулює секрецію альдостерону та бере участь у відчутті спраги. Ангіотензин IV також має різну дію, ймовірно, через власний рецептор, зокрема забезпечує вивільнення інгібітора активатора плазміногену-1 з ендотелію (розд. 25). Рецептори для ангіотензину IV мають характерне поширення, включаючи гіпоталамус.

АПФ – це мембранозв'язаний фермент на поверхні ендотеліальних клітин, його особливо багато в легенях, які мають значну площу судинного ендотелію⁵.

Поширена ізоформа АПФ також наявна в інших судинних тканинах, зокрема в серці, мозку, пошматованих м'язах та нирках, і не обмежена клітинами ендотелію. Отже, місцеве утворення ангіотензину II може відбуватися в різних судинних руслах, і воно забезпечує місцевий контроль,



Рис. 23.4 Контроль вивільнення та утворення реніну та дії ангіотензину II. Показано мішені дії лікарських засобів, що інгібують каскад. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; AT₁ – рецептор ангіотензину II, підтип 1; PGI₂ – простагландин I₂

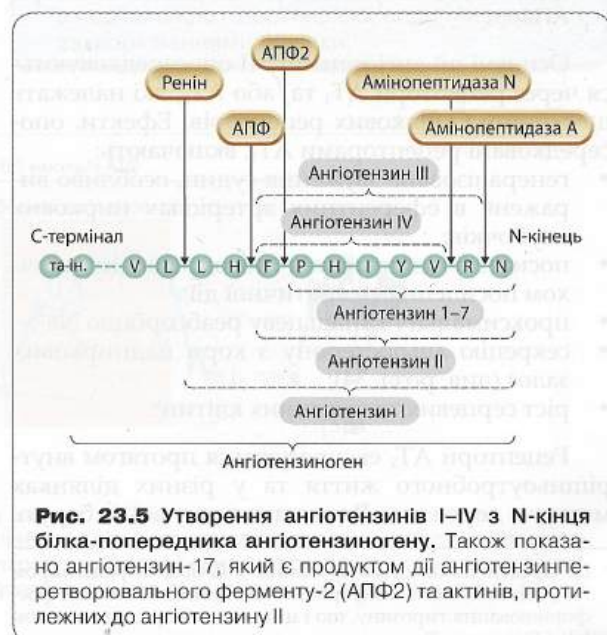


Рис. 23.5 Утворення ангіотензинів I-IV з N-кінця білка-попередника ангіотензиногену. Також показано ангіотензин-17, який є продуктом дії ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ2) та активів, протилежних до ангіотензину II

⁵ Приблизно як площа футбольного поля.

Таблиця 23.3 Класифікація вазоактивних препаратів, які діють опосередковано

Мішень	Механізм	Приклади	Див. розд.
Судинозвужувальні засоби			
Симпатичні нерви	Вивільнення норадреналіну (норепінефрину)	Тирамін	15
	Блокує зворотне захоплення норадреналіну	Кокаїн	15
Ендотелій	Вивільнення ендотеліну	Ангіотензин II (частково)	Цей розділ
Судинорозширювальні засоби			
Симпатичні нерви	Інгібує вивільнення норадреналіну	Простагландин E ₂ , гуанетидин	18 15
Ендотелій	Виділення оксиду азоту	Ацетилхолін, речовина P	21
Центральна нервова система	Вазомоторна інгібіція	Анестетики	42
Ферменти	Інгібування АПФ	Каптоприл	Цей розділ

незалежно від ангіотензину II, що переноситься кров'ю. АПФ інактивує брадикінін (див. розд. 19) та деякі інші пептиди. Це може сприяти фармакологічній дії інгібіторів АПФ, що розглянуто нижче.

▼ АПФ2, гомолог АПФ, перетворює ангіотензин II в ангіотензин 1-7 (Анг 1-7), як показано на рис. 23.5. Ангіотензин 1-7 діє на рецептор Mas (рецептор, пов'язаний з G-білками, кодований онкогеном MASI, протидіючи ефектам ангіотензину II. АПФ2 широко експресується, зокрема в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах, і потенційно захищає від серцевої недостатності. Рекombінантний АПФ2 людини був протестований на людях без побічних ефектів при одночасному зниженні плазмового ангіотензину II та збільшенні концентрації ангіотензину 1-7. Нещодавній огляд терапевтичного потенціалу посилення дії АПФ2/ангіотензин 1-7 при серцевій недостатності див.: Patel et al., 2016. АПФ2 експресується в клітинах Лейдига в яєчках у самців мишей, у яких відсутня ця ізоформа АПФ і помітно знижена фертильність. АПФ2 нечутливий до звичайних інгібіторів АПФ.

Основні дії ангіотензину II опосередковуються через рецептори AT₁ та/або AT₂, які належать до родини G-білкових рецепторів. Ефекти, опосередковані рецепторами AT₁, включають:

- генералізоване звуження судин, особливо виражене в еферентних артеріолах ниркових клубочків;
- посилене вивільнення норадреналіну шляхом посилення симпатичної дії;
- проксимальну каналцеву реабсорбцію Na⁺;
- секрецію альдостерону з кори надниркових залоз (див. розд. 34);
- ріст серцевих та судинних клітин⁶.

Рецептори AT₂ експресуються протягом внутрішньоутробного життя та у різних ділянках мозку в дорослих. Вважається, що вони беруть

участь у рості, розвитку та пізнанні. Серцево-судинні ефекти рецепторів AT₂ (пригнічення росту клітин та зниження артеріального тиску) є відносно незначними та протилежні ефектам рецепторів AT₁. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) лежить в основі патогенезу серцевої недостатності, і кілька провідних класів лікарських засобів діють на різні її мішені (див. рис. 23.4).

ВАЗОАКТИВНІ ПРЕПАРАТИ

Лікарські засоби можуть впливати на гладкі м'язи судин, діючи або безпосередньо на клітини цих м'язів, або побічно, наприклад на ендотеліальні клітини, закінчення симпатичних нервів або центральну нервову систему (ЦНС) (табл. 23.3).

СУДИНОЗВУЖУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

Агоністи адренорецепторів α₁ та препарати, що вивільняють норадреналін із закінчень симпатичного нерва або інгібують його зворотне захоплення (симпатоміметичні аміни), розглянуто в розд. 15. Деякі ейкозаноїди (наприклад тромбоксан A₂; див. розд. 18 і 25) та кілька пептидів, зокрема ендотелін, ангіотензин та АДГ також є переважно судинозвужувальними. Суматриптан та алкалоїди ріжків, діючи на певні 5-гідрокситриптамінові рецептори (5-HT₂ та 5-HT_{1D}), також спричиняють звуження судин (розд. 16).

АНГІОТЕНЗИН II

Фізіологічну роль ренін-ангіотензинової системи описано раніше. Ангіотензин II приблизно у 40 разів потужніший, ніж норадреналін, у підвищенні артеріального тиску. Як і агоністи адренорецепторів α₁, він звужує в основному шкірні, спланхнічні та ниркові судини, менше впливаючи на приплив крові до мозку та скелетних м'язів. Зазвичай його клінічно не застосовують, хоча

⁶ Ці ефекти ініціюються зв'язаним з G-білком рецептором AT₁, діючи за тими ж внутрішньоклітинними шляхами фосфорилування тирозину, що і цитокіни, наприклад шляхом Jak / Stat (розд. 3).

він є перспективним для лікування судинорозширювального шоку (Khanna et al., 2017), головне терапевтичне значення ангіотензину II полягає в тому, що деякі лікарські засоби (наприклад, **каптоприл** та **лозартан**, див. с. 354, 356) впливають на серцево-судинну систему, зменшуючи його продукування або дію.

АНТИДІУРЕТИЧНИЙ ГОРМОН

АДГ (інша назва – вазопресин) є пептидним гормоном задньої частки гіпофіза (розд. 34). АДГ фізіологічно важливий своєю антидіуретичною дією на нирки (розд. 30), але також є потужним вазоконстриктором. Його ефекти обумовлені впливом на два різні рецептори (V_1 та V_2). Затримка рідини, спричинена впливом на рецептори V_2 , відбувається при низьких концентраціях АДГ і включає активацію аденілатциклази в збірних ниркових трубках. Вазоконстрикція, зумовлена впливом на рецептори V_1 (два субтипи, див. розд. 34), потребує вищих концентрацій АДГ і включає фосфоліпазу C (див. розд. 3). АДГ спричиняє генералізовану вазоконстрикцію судин шкіри, кишок, мезентерійних та вінцевих судин. Він також впливає на інші (наприклад, шлунково-кишкові та маткові) гладкі м'язи, спричиняючи спазми в животі. Вазопресин або його аналог, **терліпресин**, зазвичай використовується для лікування пацієнтів із кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу та портальною гіпертензією до початку ендоскопічного лікування; хоча гастроентерологи також мають можливість використовувати для цього **октреотид** (неліцензоване призначення; див. розд. 34). Він також може застосовуватися при лікуванні судинорозширювального шоку (див. с. 363).

ЕНДОТЕЛІН

Ендотеліні було розглянуто раніше в контексті їх фізіологічної ролі; як уже пояснювалося, вони мають судинорозширювальну та судинозвужувальну дії, з переважанням вазоконстрикції.

Внутрішньовенне введення спричиняє тимчасове розширення судин, за яким слідує глибоке та тривале звуження судин. Ендотеліні є навіть більш потужними судинозвужувальними засобами, ніж ангіотензин II. Поки що вони не мають клінічного застосування, а антагоністи ендотеліну ліцензовані лише для первинної легеневої гіпертензії (див. с. 364).

СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Судинорозширювальні препарати відіграють важливу роль у лікуванні загальних станів, зокрема артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та стенокардії, а також декількох менш поширених, але серйозних захворювань, включаючи легеневу гіпертензію та хворобу Рейно.

Судинозвужувальні речовини

- Основними групами є симпатоміметичні аміни (прямі та непрямі; розд. 15), певні ейкозаноїди (особливо тромбоксан A_2 ; розд. 18), пептиди (ангіотензин II, антидіуретичний гормон й ендотелін; розд. 19) та група різних препаратів (наприклад алкалоїди ріжків; розд. 16).
- Клінічне застосування включає місцеві аплікації (наприклад, назальний деконгестант, одночасне застосування з місцевими анестетиками). Симпатоміметичні аміни та **АДГ** застосовуються при шоці. **Адреналін** рятує життя при анафілактичному шоці та зупинці серця. **АДГ** або **терліпресин** (аналог) вводили внутрішньовенно для зупинки кровотечі з варикозних вен стравоходу перед операцією у пацієнтів з портальною гіпертензією, спричиненою захворюваннями печінки.

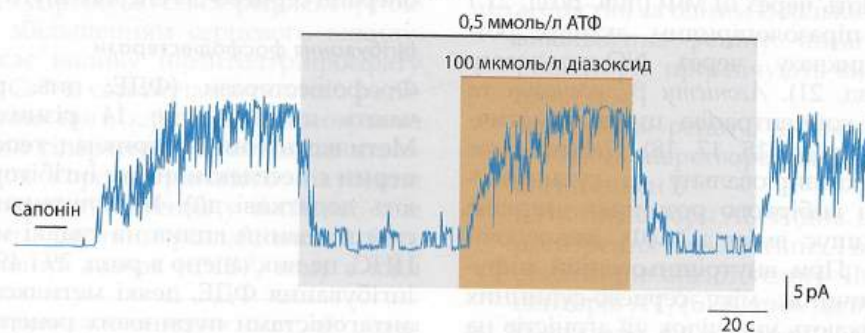


Рис. 23.6 АТФ-чутливі калієві канали. Запис петч-клемпи (див. розд. 3) з інсулін-секретувальних β -клітин: сапонін, проникнувши в клітину з втратою внутрішньоклітинної АТФ, спричиняє відкриття каналів, поки вони не були загальмовані АТФ. Додавання діазоксиду, судинорозширювального препарату (який також пригнічує секрецію інсуліну; див. текст), знову відкриває канали. У гладких м'язах це спричиняє гіперполяризацію та розслаблення. (Перемальовано з: Dunne, et al., 1990. Br. J. Pharmacol. 99, 169)

СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ПРЯМОЇ ДІЇ

Мішені, на які лікарські засоби впливають шляхом розслаблення гладких м'язів судин, включають плазматичні потенціалзалежні кальцієві канали, канали саркоплазматичного ретикулуму (вивільнення або зворотне захоплення Ca^{2+}) та ферменти, що визначають чутливість Ca^{2+} скорочувальних білків (див. рис. 4.10).

Антагоністи кальцію

Антагоністи кальцію L-типу розглянуто в розд. 22.

Препарати, що активують калієві канали

Деякі препарати (наприклад, **міноксидил**, **діазоксид**) розслаблюють гладкі м'язи, відкриваючи канали K_{ATP} (рис. 23.6). Це гіперполяризує клітини і виключає потенціалзалежні кальцієві канали. Активатори калієвих каналів впливають, протидіючи ефектам внутрішньоклітинного АТФ на ці канали.

Міноксидил (діючи через активний метаболіт сульфату) є особливо потужним судинорозширювальним засобом тривалої дії, що використовується для лікування тяжкої артеріальної гіпертензії, що не реагує на інші препарати. Це спричиняє гірсутизм (активний метаболіт також використовується як крем для втирання при лікуванні облисіння, див. розд. 28). Як наслідок спостерігається помітна затримка солі та води, тому зазвичай його призначають із петльовим діуретиком. Це зумовлює рефлекторну тахікардію, і для її запобігання використовується антагоніст β -адренорецепторів. **Нікорандил** (розд. 22) поєднує активацію каналу K_{ATP} з активністю донорів NO та застосовується при рефрактерній стенокардії.

Препарати, які діють через циклічні нуклеотиди

Активация циклази

Багато препаратів розслаблюють гладкі м'язи судин, збільшуючи концентрацію цГМФ або цАМФ у клітинах. Наприклад, NO, нітрати та натрійуретичні пептиди діють через цГМФ (див. розд. 21 і 22); **BAU41-2272**, піразолопіридин, активує розчинну гуанілціклазу через NO-незалежну ділянку (див. розд. 21). Агоністи β_2 , **аденозин** та **PGI_2** збільшують концентрацію цитоплазматичного цАМФ (див. розд. 15, 17, 18). **Дофамін** має змішану судинорозширювальну та судинозвужувальну дію. Він вибірково розширює ниркові судини, де підвищує вміст цАМФ, активуючи аденилатциклазу. При внутрішньовенній інфузії дофамін спричиняє мікс серцево-судинних ефектів, що виникають унаслідок дії агоністів на адренорецептори α та β , а також на рецептори дофаміну. Артеріальний тиск незначно зростає, але основними наслідками є розширення судин у нирках та збільшення серцевого викиду. Дофамін широко застосовувався у відділеннях інтенсивної терапії в пацієнтів, у яких ниркова недостат-

ність, пов'язана зі зниженням ниркової перфузії, здавалася неминучою; незважаючи на його сприятливий вплив на ниркову гемодинаміку, клінічні випробування показали, що він не покращує виживання за цих обставин, і цей спосіб використання застарів. **Несиритид**, рекомбінантна форма натрійуретичного пептиду типу В (BNP) людини (див. розд. 22), широко використовувався в США для лікування гостро декомпенсованої серцевої недостатності, але дані про ефективність не є переконливими (O'Connor et al., 2011). Однак **сакубітріл**, проліки активного метаболіту сакубітрілату, інгібітор неприлізину (який також відомий як нейтральна ендопептидаза, NEP), збільшує циркулювальні натрійуретичні пептиди (BNP та ANP) і у фіксованій комбінації з **валсартаном** ефективний для лікування хронічної серцевої недостатності (див. далі, с. 361).

Нітропрусид (нітрофериціанід) є потужним судинорозширювальним засобом, який діє, вивільняючи NO (розд. 21). На відміну від органічних нітратів, він однаково діє на артеріальні та венозні гладкі м'язи. Клінічна корисність обмежена, оскільки його слід вводити внутрішньовенно. У розчині, особливо під впливом світла, нітропрусид гідролізується з утворенням ціаніду. Отже, внутрішньовенний розчин повинен бути виготовлений перед вживанням із сухого порошку та захищений від світла. Нітропрусид швидко перетворюється в тілі на тіоціанат, період його напіввиведення з плазми становить лише кілька хвилин, тому його слід вводити у вигляді безперервної інфузії під ретельним контролем, щоб уникнути гіпотензії. Тривале застосування спричиняє накопичення і токсичність тіоціанату (слабкість, нудота та гальмування функції щитоподібної залози); отже, нітропрусид корисний лише для короткочасного лікування (зазвичай максимум до 72 год). Застосовується у відділеннях інтенсивної терапії при надзвичайних ситуаціях, пов'язаних із гіпертонічною хворобою, для стимуляції контрольованої артеріальної гіпотензії під час операції та сповільнення роботи серця під час оборотних порушень серцевої діяльності після операції серцево-легеневого шунтування.

Інгібування фосфодіестерази

Фосфодіестерази (ФДЕ; див. розд. 3) включають щонайменше 14 різних ізоферментів. Метилксантини (наприклад **теофілін**) та **папаверин** є неселективними інгібіторами ФДЕ (і мають додаткові дії). Метилксантини здійснюють свій головний вплив на гладкі м'язи бронхів та ЦНС, це викладено в розд. 29 і 49. На додаток до інгібування ФДЕ, деякі метилксантини також є антагоністами пуринових рецепторів (розд. 17). Папаверин виробляється із опійного маку (див. розд. 43) та розслаблює гладкі м'язи судин. Його механізм недостатньо вивчений, але, схоже, включає поєднання інгібування ФДЕ та блокування кальцієвих каналів. Селективні інгібітори ФДЕ III типу (наприклад **мілринон**) збільшують

Судинорозширювальні препарати



- Вазодилататори використовують для:
 - збільшення місцевого тканинного кровотоку;
 - зниження артеріального тиску;
 - зниження центрального венозного тиску.
- Сповільнення роботи серця за рахунок зменшення серцевого переднавантаження (зниження тиску наповнення) та післянавантаження (зменшення опору судин).
- Основними напрямками використання є:
 - антигіпертензивна терапія (наприклад, антагоністи ангіотензину II типу 1 [AT₁], антагоністи кальцію та антагоністи адренорецепторів α_1);
 - лікування/профілактика стенокардії (наприклад, антагоністи кальцію, нітрати);
 - лікування серцевої недостатності (наприклад, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи AT₁);
 - лікування еректильної дисфункції.

концентрацію цАМФ у серцевому м'язі. Вони мають позитивний інотропний ефект, але, незважаючи на короточасне поліпшення гемодинаміки, підвищують смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю та, можливо, спричиняють порушення ритму. **Дипіридамо́л** також посилює дію аденозину (див. розд. 17), спричинює розширення судин, інгібуючи ФДЕ. Селективні інгібітори ФДЕ V типу (наприклад **силденафі́л**) пригнічують розпад цГМФ, тим самим посилюючи передачу сигналів NO. Це зробило революцію в лікуванні еректильної дисфункції (див. розд. 36) та має терапевтичний потенціал в інших ситуаціях, включаючи легеневу гіпертензію (див.: Клінічні розлади, с. 365).

ВАЗОДИЛАТОРИ З НЕВІДОМИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

Гідралазин

Гідралазин діє, переважно розслабляючи артерії та артеріоли і спричиняючи зниження артеріального тиску, що супроводжується рефлексною тахікардією та збільшенням серцевого викиду. Він перешкоджає впливу інозитолтрифосфату на вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулу. Первинно його клінічно застосовували при артеріальній гіпертензії, і він все ще використовується для короткотривалого лікування тяжкої артеріальної гіпертензії у вагітних, але може спричинити імунний розлад, що нагадує системний червоний вовчак (СЧВ)⁷, тому в наш

⁷ Аутоімунне захворювання, що уражає одну або кілька тканин, зокрема суглоби, нирки, мозок, тромбоцити крові, шкіру та шлєвральні оболонки (розд. 27 і 58). Аутоантитіла спрямовані проти антигенів, які у здорових клітинах є внутрішньоклітинними, але групуються в пухири на поверхні апоптичних клітин. При СЧВ апоптичні відходи можуть представляти множинні антигени до клітин імунної системи; гідралазин є одним із кількох лікарських засобів, які можуть імітувати СЧВ, але механізм не повністю зрозумілий.

час при довготривалому лікуванні артеріальної гіпертензії віддають перевагу альтернативним лікарським засобам. Гідралазин застосовується для лікування серцевої недостатності у пацієнтів африканського походження в поєднанні з органічними нітратами тривалої дії (див. блок, с. 362).

Етанол

Етанол (див. розд. 50) розширює шкірні судини, зумовлюючи характерне для алкоголезалежних почервоніння обличчя. Деякі загальні анестетики (наприклад **пропофол**) спричиняють розширення судин як небажаний ефект (розд. 42).

СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ

Препарати непрямої дії впливають шляхом інгібування судинорозширювальних систем, а саме симпатичної нервової системи (див. розд. 15) та ренін-ангіотензин-альдостеронової та ендотелінової систем, або шляхом посилення дій ендогенних вазодилататорів, таких як натрійуретичні пептиди (див. розд. 22 і далі в цьому розділі – с. 361).

Центральний контроль симпатично опосередкованої вазоконстрикції спрямований на адренорецептори α_2 та інший клас рецепторів, які називають *імідазоліновими рецепторами* I₁, що містяться у ростральному вентролатеральному відділі стовбура головного мозку. Клонідин (агоніст адренорецепторів α_2 , який у наш час застарів як антигіпертензивний препарат) та моксонідин, агоніст I₁-рецепторів, знижують артеріальний тиск за рахунок центрального зменшення симпатичної активності. Крім того, багато судинорозширювальних засобів (наприклад, ацетилхолін, брадикінін, речовина P) обумовлюють частину або всі свої ефекти, стимулюючи біосинтез судинорозширювальних простагландинів або NO (або обох) ендотелієм судин (розд. 21), тим самим спричиняючи функціональний антагонізм вазоконстрикторному тону, зумовленому симпатичною нервовою системою та ангіотензином II.

Багато корисних препаратів блокують РААС (див. табл. 23.4 з коротким описом селективних антагоністів) за одним із кількох пунктів:

- вивільнення реніну: антагоністи β -адренорецепторів пригнічують вивільнення реніну (розд. 15);
- активність реніну: інгібітори реніну пригнічують перетворення ангіотензиногену в ангіотензин I;
- АПФ: інгібітори АПФ (див. далі) блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II;
- рецептори ангіотензину II: антагоністи рецепторів AT₁ (БРА, див. далі);
- рецептори альдостерону: антагоністи рецепторів альдостерону (див. далі).

Інгібітори реніну

Аліскірен, перорально активний непептидний інгібітор реніну, був розроблений та зареєстрований як гіпотензивний препарат. Він є значним

Таблиця 23.4 Короткий опис препаратів, які інгібують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему

Клас	Препарати ^a	Фармакокінетика	Побічні ефекти ^b	Застосування	Примітки
Інгібітори АПФ	Каптоприл	Короткої дії $t_{1/2} \sim 2$ год 2–3 рази на добу	Кашель Артеріальна гіпотензія Протеїнурія Порушення смаку	Артеріальна гіпертензія Серцева недостатність Постінфарктний стан	Інгібітори АПФ виводяться переважно нирками
	Еналаприл	Проліки – активний метаболіт еналаприлат $t_{1/2} \sim 11$ год 1–2 рази на добу	Кашель Артеріальна гіпотензія Оборотна ниркова недостатність (у пацієнтів із стенозом ниркових артерій)	Як у каптоприлу	Лізиноприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл подібні Деякі ліцензовані для різних видів захворювання (наприклад, при інсульті, гіпертрофії лівого шлуночка)
БРА	Валсартан	$t_{1/2} \sim 6$ год	Артеріальна гіпотензія Оборотна ниркова недостатність (у пацієнтів із стенозом ниркових артерій)	Артеріальна гіпертензія Серцева недостатність	Блокатори ангіотензинових рецепторів зазнають печінкового метаболізму
	Лозартан	Метаболіти тривалої дії $t_{1/2} \sim 8$ год	Як у валсартану	Як у валсартану Діабетична нефропатія	Ірбесартан схожий, $t_{1/2} \sim 10$ –15 год
	Кандесартан	$t_{1/2} \sim 5$ –10 год Тривалої дії, оскільки рецепторний комплекс стабільний	Як у валсартану	Як у валсартану	Застосовують як складний ефір проліків (кандесартан цилексетил)
Інгібітори реніну	Аліскірен	Низька оральна біодоступність $t_{1/2} 24$ год	Як у валсартану, також діарея	Первинна артеріальна гіпертензія	FDA попереджає проти поєднання з інгібіторами АПФ і БРА у пацієнтів з нирковою недостатністю та цукровим діабетом
Антагоністи альдостерону	Еплеренон	$t_{1/2} 3$ –5 год	Як у валсартану, особливо гіперкаліємія Нудота, діарея	Серцева недостатність після інфаркту міокарда	Обережно при нирковій недостатності; моніторингу рівня калію плазми
	Спіронолактон	Проліки, конвертуються у канренон, який має $t_{1/2} \sim 24$ год	Як у еплеренону Також естрогенні ефекти (гінекомастія, порушення менструального циклу, еректильна дисфункція)	Первинний гіперальдостеронізм Серцева недостатність Набряк і асцит (наприклад цироз печінки)	

^a Усі перелічені лікарські засоби є перорально активними.^b Побічні ефекти, загальні для всіх перелічених лікарських засобів, включають гіперкаліємію (особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок) та тератогенез.

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину

явищем у сфері конструювання ліків, знижує артеріальний тиск, але виявляє несприятливі ефекти, які включають діарею, гостру ниркову недостатність, реакції з боку серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет, рідко – набряк Квінке та тяжкі алергічні реакції.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)

Першим ІАПФ, який вийшов на ринок, був **каптоприл** (рис. 23.7), ранній приклад успішного конструювання ліків на основі хімічного знання

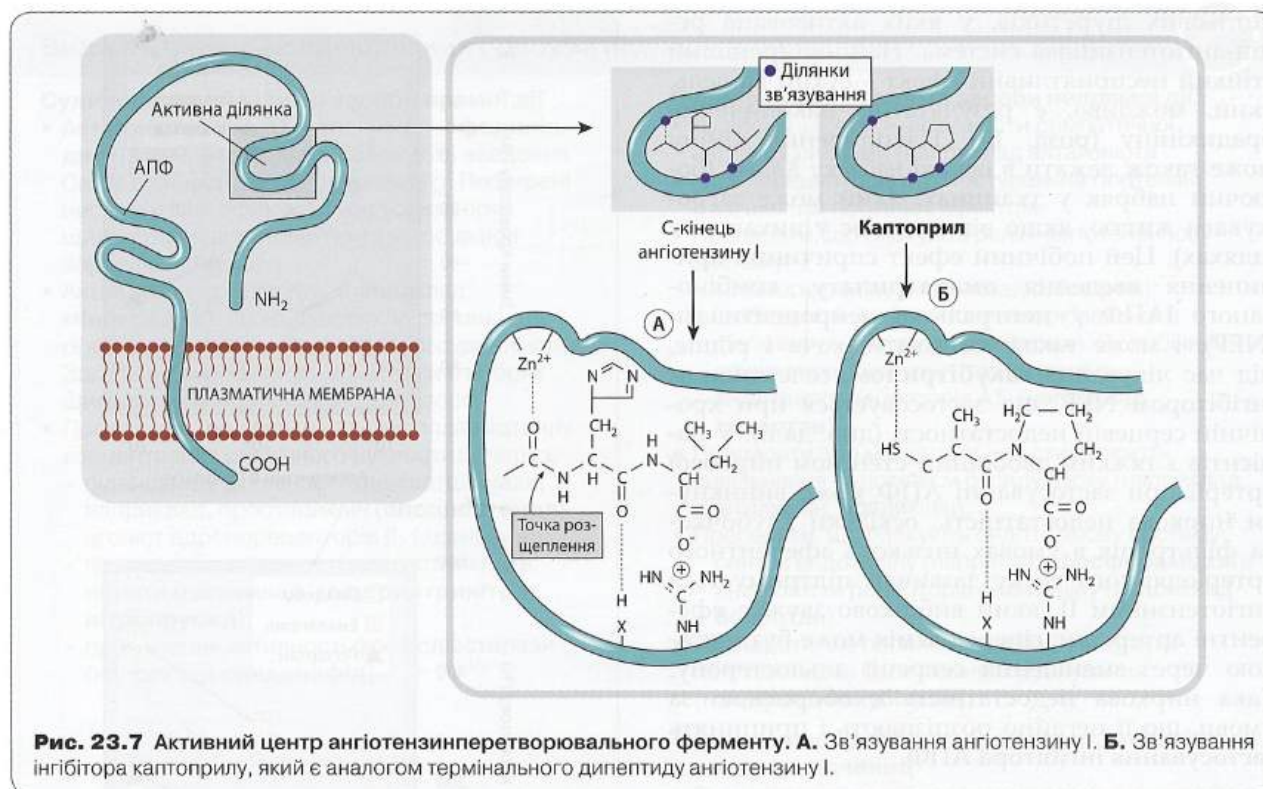


Рис. 23.7 Активний центр ангіотензинперетворювального ферменту. **А.** Зв'язування ангіотензину I. **Б.** Зв'язування інгібітора каптоприлу, який є аналогом термінального дипептиду ангіотензину I.

про молекулу-мішень. Було виявлено різні дрібні пептиди – слабкі інгібітори ферменту⁸.

Каптоприл був розроблений на основі поєднання властивостей пептидних антагоністів у непептидній молекулі, яка була активною при вживанні всередину. Каптоприл має короткий період напіввиведення (близько 2 год) і його слід вживати 2–3 рази на добу. Інші ІАПФ, які були розроблені пізніше (див. табл. 23.4) і широко використовуються в клінічній практиці, мають довшу тривалість дії та вводяться один раз на день.

Фармакологічні ефекти

ІАПФ спричиняють незначне зниження артеріального тиску в здорових людей, які споживають кількість солі, що міститься у звичайному раціоні європейців, але значно більше зниження артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, особливо у тих, у кого збільшується секреція реніну (наприклад у пацієнтів, які отримують діуретики). ІАПФ впливають на емісні та резистивні судини і зменшують серцеве навантаження, а також артеріальний тиск. Вони діють переважно на чутливі до ангіотензину судинні русла нирок, серця та мозку. Ця вибірковість може мати важливе значення для підтримки адекватної перфузії життєво важливих органів в умовах зниження перфузійного тиску. Винятком

⁸ Першою сполукою було непептидне похідне з отрути південноамериканської змії *Bothrops jararaca*. Воно спочатку характеризувалося як брадикінін-потенційний пептид (АПФ інактивує брадикінін, розд. 19).

Клінічне застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність.
- Постінфарктний стан (особливо коли він проявляється шлуночковою дисфункцією).
- У пацієнтів з високим ризиком ішемічної хвороби серця.
- Діабетична нефропатія.
- Хронічна ниркова недостатність – для запобігання прогресуванню.

є критичний стеноз ниркової артерії⁹, при цьому пригнічення АПФ призводить до падіння швидкості клубочкової фільтрації (див. далі).

Клінічне застосування ІАПФ узагальнено у блоці.

Небажані ефекти

Загальними для всіх засобів цього класу є побічні ефекти (див. табл. 23.4), безпосередньо пов'язані з інгібуванням АПФ. Вони включають артеріальну гіпотензію, особливо після першої дози та у пацієнтів з уже наявною серцевою недостатністю, яких лікують із застосуванням

⁹ Значне звуження ниркової артерії, спричинене, наприклад, атеросклерозом (розд. 24).

петльових діуретиків, у яких активована ренін-ангіотензинова система. Найпоширеніший стійкий несприятливий ефект – сухий кашель, який, можливо, є результатом накопичення брадикініну (розд. 19). Накопичення кініну може також лежати в основі набряку Квінке (болючий набряк у тканинах, який може загрожувати життю, якщо він виникає у дихальних шляхах). Цей побічний ефект спричинив припинення введення **омапатрилату**, комбінованого ІАПФ / нейтральної нейропептидази (NEP), і може також виникати, хоча і рідше, під час лікування **сакубітрілом**, селективним інгібітором NEP, що застосовується при хронічній серцевій недостатності (див. далі). У пацієнтів з тяжким двобічним стенозом ниркової артерії при застосуванні АПФ може виникнути ниркова недостатність, оскільки клубочкова фільтрація в умовах низького аферентного артеріолярного тиску зазвичай підтримується ангіотензином II, який вибірково звужує еферентні артеріоли; гіперкаліємія може бути тяжкою через зменшення секреції альдостерону. Така ниркова недостатність є оборотною за умови, що її негайно розпізнають і припиняють застосування інгібітора АПФ.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II

Лозартан, кандесартан, валсартан та ірбесартан (сартани) є непептидними, перорально активними антагоністами рецепторів AT_1 (БРА). БРА фармакологічно відрізняються від інгібіторів АПФ (рис. 23.8), але діють так само, крім того, не спричиняють кашель (внаслідок «накопичення брадикініну»); однак ІАПФ ефективніші, ніж БРА, при артеріальній гіпертензії з погляду зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності (зокрема інсульту) порівняно з плацебо. З етичних причин не розголошуються дані про результати плацебо-контрольованих досліджень БРА, які використовуються як окремі агенти, оскільки вони були введені після незаперечних доказів ефективності інших класів лікарських засобів. Ситуація погіршилась, коли були представлені докази сфабрикованих у кількох дослідженнях даних клінічних випробувань валсартану.

АПФ – не єдиний фермент, здатний до утворення ангіотензину II. **Хімаза** (не інгібується АПФ) забезпечує один із альтернативних шляхів. Не відомо, чи альтернативні шляхи утворення ангіотензину II важливі *in vivo*, але якщо це так, то БРА можуть бути ефективнішими, ніж інгібітори АПФ, коли такі альтернативні шляхи активні. Знову ж таки, не відомо, чи сприятливий вплив АПФ опосередкований брадикініном/NO. Тому нерозумно припускати, що для БРА характерні всі терапевтичні властивості ІАПФ, хоча показання до клінічного застосування у цих лікарських засобів значною мірою ідентичні (див. табл. 23.4).

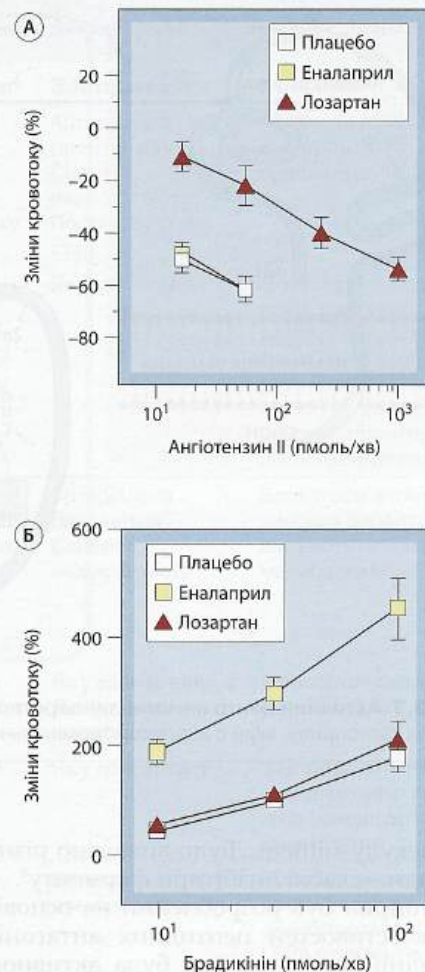


Рис. 23.8 Порівняння ефектів інгібіції ангіотензинперетворювального ферменту та блокади рецепторів ангіотензину в судинній системі передпліччя людини. **А.** Вплив на плечову артерію інфузії ангіотензину II в кров передпліччя після прийому всередину плацебо, еналаприлу (10 мг) або лозартану (100 мг). **Б.** Вплив інфузії брадикініну на плечову артерію, як і в А. (Cockcroft, J.R. et al., 1993. J. Cardiovasc. Pharmacol. 22, 579–584)

Пригнічення нейтральної ендопептидази (NEP, неприлізин)

▼ NEP (див. також розд. 22) – це цинкзалежна металопротеаза, яка інактивує кілька пептидних медіаторів, включаючи не лише натрійуретичні пептиди (ANP та BNP), а також глюкагон, енкефаліни, речовину P, нейротензин, окситоцин та брадикінін. Він також розкладає β-пептид амільду (підозрюваний у патогенезі хвороби Альцгеймера, див. розд. 41). У здорових людей нейтральна ендопептидаза експресується в багатьох тканинах, включаючи нирки та легені. Було розроблено кілька інгібіторів нейтральної ендопептидази, серед можливих показань – знеболення та артеріальна гіпертензія; як згадувалося вище, один такий лікарський засіб, **омапатрилат**, є комбінованим ІАПФ/NEP, однак не використовується, оскільки спричиняє набряк Квінке.

Види судинорозширювальних препаратів



Судинорозширювальні засоби прямої дії

- Антагоністи кальцію (наприклад, **ніфедипін**, **дилтіазем**, **верапаміл**): блокують введення Ca^{2+} у відповідь на деполяризацію. Поширені несприятливі ефекти включають набряк щиколотки і (особливо при застосуванні верапамілу) закреп.
- Активатори каналів K_{ATP} (наприклад **міноксидил**): відкривають калієві канали, гіперполяризують гладком'язові судинні клітини. Загальними побічними ефектами є набряк щиколотки і посилений ріст волосся.
- Препарати, що збільшують цитоплазматичну концентрацію циклічного нуклеотиду через:
 - підвищення активності аденілатциклази, наприклад, простациклін (**епопростенол**), агоніст адренорецепторів β_2 (аденозин);
 - підвищення активності гуанілатциклази: нітрати (наприклад, **гліцерилтринітрат**, **нітропрусид**);
 - пригнічення активності фосфодіестерази (наприклад **силденафіл**).

Судинорозширювальні засоби непрямої дії

- Лікарські засоби – антагоністи симпатичної нервової системи (наприклад антагоністи адренорецепторів α_1). Постуральна гіпотензія є загальним побічним ефектом.
- Препарати, що блокують ренін-ангіотензинову систему:
 - інгібітори реніну (наприклад **аліскірен**);
 - інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад **раміпріл**). Як побічний ефект може турбувати сухий кашель;
 - антагоністи рецепторів AT_1 (наприклад **лозартан**).
- Препарати або медіатори, що стимулюють вивільнення ендотелієм оксиду азоту (наприклад, ацетилхолін, брадикінін).
- Препарати, що блокують ендотелінову систему:
 - синтез ендотеліну (наприклад **фосфорамідон**);
 - антагоністи рецепторів ендотеліну (наприклад **бозентан**).
- Препарати, які посилюють вазодилаторні пептиди через блокування їх руйнування (наприклад **сакубітріл**).

Судинорозширювальні препарати, механізм яких не визначений

- Різні лікарські засоби, зокрема етанол, **пропофол** (розд. 42) та **гідралазин**.

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

Надання детальної інформації щодо клінічного застосування вазоактивних препаратів виходить за рамки цієї книги, проте корисно коротко розглянути лікування певних важливих розладів, а саме:

- системної гіпертензії;
- серцевої недостатності;
- судинорозширювального шоку;
- захворювань периферійних судин;
- хвороби Рейно;
- легеневої гіпертензії.

СИСТЕМНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Системна гіпертензія – це поширене захворювання, яке, якщо ефективно не лікується, збільшує ризик коронарного тромбозу, інсульту та ниркової недостатності. Приблизно до 1950 р. не було ефективного лікування, і створення антигіпертензивних засобів стало важливим досягненням. Високий артеріальний тиск є «сурогатним маркером» зростання ризику патології серцево-судинної системи, є вагомі докази рандомізованих контрольованих досліджень, які показують, що поширені антигіпертензивні лікарські засоби (діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію) у поєднанні зі зміною способу життя не лише знижують артеріальний тиск, але і подовжують

Клінічне застосування антагоністів рецепторів підтипу 1 ангіотензину II (сартанів)



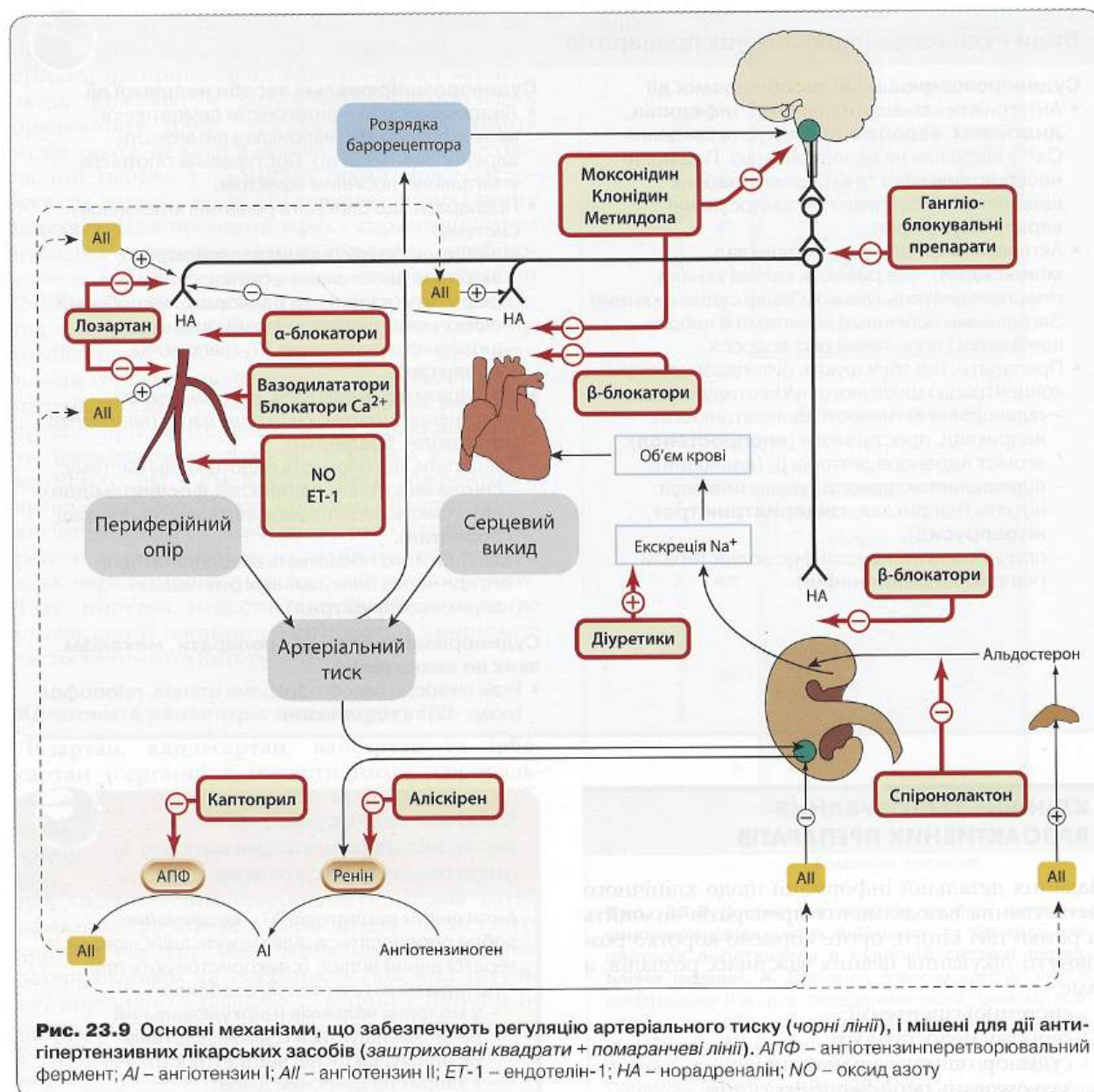
Антагоністи рецепторів AT_1 надзвичайно добре переносяться, але можуть здійснювати тератогенний вплив. Їх використовують при:

- Артеріальній гіпертензії, особливо:
 - у молодих чоловіків (циркулювальний ренін зменшується із віком, сартанів не призначають під час вагітності);
 - у хворих на цукровий діабет;
 - при ускладненій гіпертрофії лівого шлуночка;
 - як додатковий засіб у пацієнта, недостатньо чутливого до тіазидного діуретика.
- Серцевій недостатності; особливо комбінацію валсартану з сакубітрілом (інгібітор нейтральної ендопептидази).
- Діабетичній нефропатії.

життя та зменшують ризик серцевих нападів і, особливо, інсультів, пов'язаних з високим артеріальним тиском.

Причини вторинної гіпертензії: феохромоцитома¹⁰ (стероїдосекретувальна пухлина кори надниркових залоз) і коарктація (звуження) аорти. Але здебільшого артеріальна гіпертензія

¹⁰ Катехоламін-секретувальні пухлини хромафінової тканини зазвичай мозкової речовини надниркових залоз (розд. 13).



не має очевидної причини і називається *есенціальною гіпертензією* (раніше вважалося, що підвищений артеріальний тиск був «необхідний» для підтримки адекватної перфузії тканин). Збільшений серцевий викид може бути ранньою ознакою, але з часом встановлюється есенціальна гіпертензія (зазвичай усередині життя) і спостерігається підвищений периферійний опір, тоді як серцевий викид може бути в нормі. Контроль артеріального тиску тісно пов'язаний з нирками, як показано у людей, яким проведено трансплантацію нирки: артеріальна гіпертензія «переходить з» ниркою від донора-гіпертоніка. Донорство нирки від нормотензивного пацієнта до гіпертонічного коригує артеріальну гіпертензію у реципієнта (див. також розд. 30). Ймовірно, причина більшості випадків есенціальної гіпер-

тензії – це комбінація успадкованих варіацій обробки іонів натрію в ниркових каналцях та споживання харчової солі (Meneton et al., 2005). Постійно підвищений артеріальний тиск призводить до гіпертрофії лівого шлуночка і ремоделювання резистивних артерій зі звуженням просвіту та схильності до атеросклерозу у великих провідних артеріях.

Рисунок 23.9 узагальнює фізіологічні механізми, що контролюють артеріальний тиск, і показує мішені, на які діють антигіпертензивні лікарські засоби, зокрема симпатичну нервову систему, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та медіатори, що походять від ендотелію. Ремоделювання резистивних артерій у відповідь на підвищений тиск зменшує відношення діаметра просвіту до товщини стінки та збіль-

шує периферійний опір судин. Роль клітинних факторів росту (включаючи ангіотензин II) та інгібіторів росту (наприклад NO) в еволюції цих структурних змін представляє великий інтерес для судинних біологів і потенційно важлива для застосування інгібіторів АПФ та БРА.

Зниження артеріального тиску суттєво покращує прогноз у хворих на артеріальну гіпертензію. Тому боротьба з артеріальною гіпертензією (перебіг якої безсимптомний) без виникнення неприйнятних побічних ефектів є важливою клінічною потребою, яка зазвичай добре задовольняється сучасними лікарськими засобами. Лікування передбачає нефармакологічні заходи (наприклад, збільшення фізичних навантажень, зниження вживання харчової солі та насичених жирів, збільшення вживання фруктів і клітковини, зниження надлишкової маси тіла та вживання алкоголю) з подальшим поетапним введенням препаратів, починаючи з тих, що мають доведену ефективність і найменш імовірні побічні ефекти. Деякі лікарські засоби, які використовувались для зниження артеріального тиску раніше, зокрема *гангліоблокатори*, *блокатори адренергічних нейронів* та *резерпін* (див. розд. 15), спричинили значний спектр побічних ефектів і зараз не використовуються. Схеми лікування поступово змінювались у міру того, як стали доступні лікарські засоби, які краще переносяться. Рациональна стратегія – почати лікування або з інгібітора АПФ, або з БРА у пацієнта, у якого, ймовірно, нормальний або підвищений рівень реніну в плазмі крові (тобто молоді білої людини), або з тiazидного діуретика, або антагоніста кальцію (людини похилого віку або людини африканського походження, які частіше мають низький рівень реніну в плазмі крові). Якщо цільовий артеріальний тиск не досягається, але лікарський засіб добре переноситься, тоді додається засіб іншої групи. Краще не збільшувати надмірно дозу будь-якого лікарського засобу, оскільки це часто спричиняє несприятливі ефекти та задіює гомеостатичні механізми контролю (наприклад вивільнення реніну діуретиком), які обмежують ефективність.

Антагоністи β -адренорецепторів переносяться гірше, ніж інгібітори АПФ або БРА, а докази, що підтверджують їх рутинне застосування, менш значимі, ніж для інших класів антигіпертензивних лікарських засобів. Вони корисні для пацієнтів з гіпертонічною хворобою з деякими додатковими показаннями до блокади β -рецепторів, такими як стенокардія або серцева недостатність.

Часто необхідне додавання третього або четвертого препарату (наприклад, до комбінації БРА/діуретик або БРА/антагоніст кальцію), і одним із варіантів у цій ситуації є антагоніст адренорецепторів α_1 тривалої дії (розд. 15), наприклад **доксазозин** один раз на день. Антагоністи адренорецепторів α_1 додатково зменшують симптоми гіперплазії передміхурової залози (також відомі

як доброякісна гіпертрофія передміхурової залози) (розд. 15, 30 і 36), що часто трапляється у чоловіків похилого віку, хоча і з ризиком постуральної гіпотензії, що є основним небажаним ефектом цих засобів. **Спіронолактон**, чий активний метаболіт канренон є конкурентним антагоністом альдостерону (розд. 30), застосовується як додатковий засіб при лікуванні тяжкої гіпертензії. Необхідний ретельний моніторинг концентрації K^+ у плазмі крові, оскільки спіронолактон пригнічує виведення K^+ із сечею, а також спричиняє естроген-пов'язані побічні ефекти, але зазвичай він добре переноситься у низьких дозах. Нині **метилдопа** застосовується переважно для лікування артеріальної гіпертензії у вагітних з огляду на відсутність задокументованих побічних впливів на дитину (на відміну від інгібіторів АПФ, БРА та стандартних антагоністів β -адренорецепторів, які протипоказані під час вагітності, тому їх часто не призначають жінкам у дітородному віці). **Клонідин** (агоніст адренорецепторів α_2 центральної дії) зараз використовується рідко. **Моксонідин**, агоніст центральної дії на імідазолінові рецептори I_1 , спричиняє менше сонливості, ніж агоністи адренорецепторів α_2 , призначається при гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості, але за даними клінічних досліджень ще мало остаточної інформації про підтвердження його використання. **Міноксидил** у поєднанні з діуретиком та антагоністом β -адренорецепторів іноді ефективний там, де інші ліки не дають результатів при тяжкій артеріальній гіпертензії, стійкій до інших препаратів. **Фенолдопам**, селективний агоніст рецепторів дофаміну D_1 , схвалений у США для нетривалого лікування в лікарні пацієнтів з тяжкою гіпертензією. Його ефект за своєю величиною подібний до ефекту внутрішньовенного введення нітропрусида, однак він не має токсичності, пов'язаної з тіоціанатом, і повільніше починає і закінчує дію.

Загальновживані антигіпертензивні препарати та їх основні побічні ефекти наведені в табл. 23.5.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Серцева недостатність – це клінічний синдром, що характеризується симптомами задишки та/або втоми, зазвичай з ознаками перевантаження рідиною (набряки, підвищений венозний тиск і тріск при аускультатії грудної клітки). Основним проявом (див. також розд. 22) є знижений серцевий викид, недостатній для задоволення енергетичних потреб організму, спочатку під час фізичних вправ, але, в міру прогресування хвороби, також у стані спокою. Це може бути спричинено ураженням самого міокарда (найчастіше вторинним до ІХС, а також іншою патологією, включаючи кардіотоксичні препарати, такі як **доксорубіцин** та **трастузумаб** – розд. 57), або циркуляторними факторами, такими як об'ємне перевантаження (наприклад, недостатність

Таблиця 23.5 Загальновживані антигіпертензивні препарати та їх побічні ефекти

Препарати	Побічні ефекти ^a		
	Постуральна гіпотензія	Імпотенція	Інше
Тіазидні (наприклад бендрофлуметіазид) та споріднені діуретики (наприклад хлорталідон)	±	++	Часте сечовипускання, подагра, непереносимість глюкози, гіпокаліємія, гіпонатріємія
Інгібітори АПФ (наприклад еналаприл)	±	–	Кашель, гіпотензія при першій дозі, тератогенність, оборотна ниркова дисфункція (за наявності стенозу ниркової артерії)
Антагоністи АТ ₁ (наприклад лозартан)	–	–	Тератогенність, оборотна ниркова дисфункція (за наявності стенозу ниркової артерії)
Антагоністи кальцію (наприклад ніфедипін)	–	±	Набряк щиколоток
Антагоністи β-адренорецепторів (наприклад метопролол)	–	+	Бронхоспазм, втома, холодні руки і стопи, брадикардія
Антагоністи адренорецепторів α ₁ (наприклад доксазозин)	++	–	Гіпотензія після першої дози

^a ± вказує на те, що несприятливий ефект виникає лише за особливих обставин (наприклад, постуральна гіпотензія виникає при застосуванні тіазидного діуретика лише у тому разі, якщо в пацієнта зневоднення з якихось інших причин, він приймає якийсь додатковий препарат або страждає на додаткові розлади).

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

клапанів або артеріовенозні шунти, спричинені вродженими дефектами) або перевантаження тиском (наприклад, стеноз клапанів, системна або легенева гіпертензія). Деякі з цих основних причин можуть бути виправлені хірургічним способом, а деякі – основне захворювання (наприклад гіпертиреоз, розд. 35) або обтяжливий фактор, такий як анемія (розд. 26) чи фібриляція передсердь (розд. 22) – можуть бути скориговані за допомогою лікарських засобів. Тут ми зосереджуємося на препаратах, що використовуються для лікування серцевої недостатності як такої, незалежно від основної причини.

Коли серцевий викид недостатній для задоволення енергетичних потреб, відбувається збільшення об'єму рідини, частково тому, що підвищений венозний тиск збільшує капілярний тиск і, отже, утворюється тканинна рідина, а частково тому, що зменшений нирковий кровотік активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, спричиняючи затримку Na⁺ і води. Незалежно від причини, прогноз для дорослих із серцевою недостатністю невтішний: 50 % людей з найважчим ступенем тяжкості помирають протягом 6 місяців, а серед тих, хто страждав на легку чи середньотяжку форму, 50 % померли протягом 5 років. Немедикаментозні заходи, зокрема обмеження харчової солі та фізичні вправи для хворих із легким ураженням¹¹, важливі, але лікарські засоби

необхідні для зменшення набряків, втоми та задишки й поліпшення прогнозу.

Спрощену схему послідовності процесів представлено на рис. 23.10. Спільним є те, що декілька зворотних зв'язків, які активуються, є «контррегулювальними», тобто вони погіршують ситуацію. Це відбувається тому, що організм не відрізняє гемодинаміку серцевої недостатності від стану при крововтраті, за якого вивільняються судинозвужувальні засоби, такі як ангіотензин II та АДГ¹².

АПФ та БРА, антагоністи β-адренорецепторів та альдостерону переривають ці протирегуляторні нейрогормональні механізми та, як було показано, подовжують життя при серцевій недостатності, хоча прогноз залишається невтішним, незважаючи на оптимальне лікування. Препарати, що використовуються для лікування серцевої недостатності, діють різними додатковими способами, що спрямовані на такі процеси.

Збільшення натріюурезу. Діуретики, особливо петльові (розд. 30), важливі для збільшення виведення солі та води, зокрема якщо є набряк легень. При хронічній серцевій недостатності лікарські засоби, що, як було показано, покращують виживаність, вивчали переважно у пацієнтів, які отримували діуретики.

¹¹ Раніше рекомендувався ліжковий режим, але це призводить до погіршення стану, кориснішими для пацієнтів виявилися помірні регулярні фізичні навантаження.

¹² Природний відбір, мабуть, сприяв розвитку основних механізмів, що виявилися корисними для молодих мисливців, яким загрожувала крововтрата, та осіб середнього та похилого віку пострепродуктивного періоду з високим ризиком серцевої недостатності.

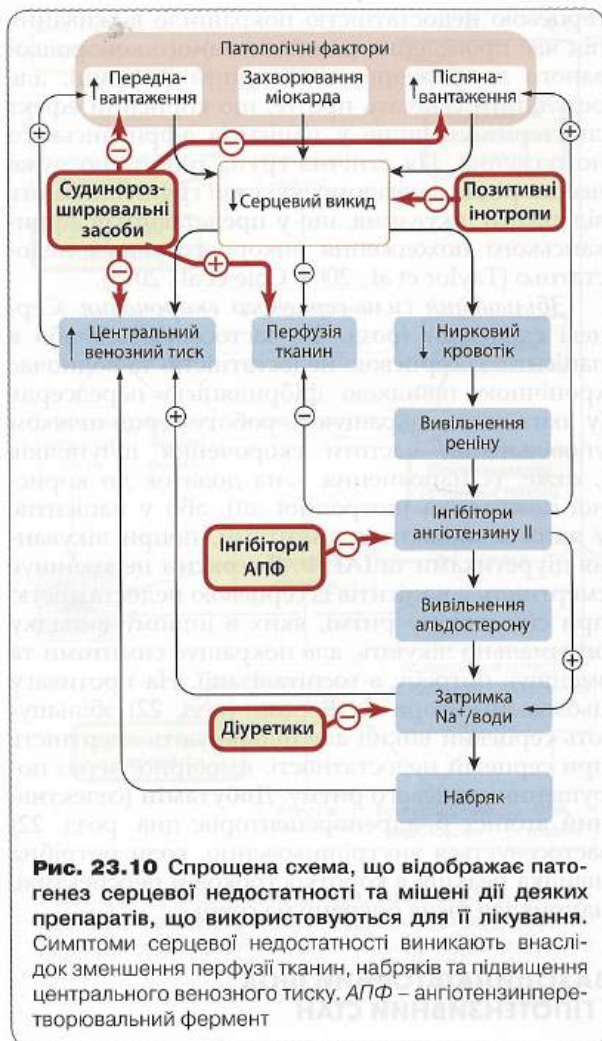


Рис. 23.10 Спрощена схема, що відображає патогенез серцевої недостатності та мішені дії деяких препаратів, що використовуються для її лікування. Симптоми серцевої недостатності виникають внаслідок зменшення перфузії тканин, набряків та підвищення центрального венозного тиску. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

Пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи / посилення нейтральної ендопептидази. РААС неадекватно активується у пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо коли вони лікуються діуретиками. Антагоністи β -адренорецепторів пригнічують секрецію реніну і застосовуються у клінічно стабільних пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (див. блок на с. 362). ІАПФ та БРА блокують утворення ангіотензину II та відповідно пригнічують його дію, тим самим зменшуючи судинний опір, покращуючи перфузію тканин і зменшуючи післянавантаження серця. Вони також спричиняють натрійурез, пригнічуючи секрецію альдостерону та зменшуючи прямий стимулювальний ефект ангіотензину II на реабсорбцію Na^+ та HCO_3^- у початковій частині проксимальних звивистих каналців. Найголовніше – вони продовжують життя.

▼ Унаслідок відмінності у фармакології інгібіторів АПФ та БРА виникла гіпотеза, згідно з якою спільний прийом цих препаратів («подвійна блокада») може надати додаткову перевагу над збільшенням дози будь-якого препарату, що вводиться як окремий

засіб. Однак результати двох великих рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали монотерапію ІАПФ або БРА із комбінованою терапією, показали, що в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда комбіноване лікування призводило до більшої кількості симптомів, пов'язаних з артеріальною гіпотензією, і не мало переваг щодо виживання порівняно з монотерапією (Pfeffer et al., 2003).

На відміну від невтішного досвіду поєднання БРА з ІАПФ, фіксована комбінація сакубітрілу з валсартаном застосовується у пацієнтів із симптомами хронічної серцевої недостатності та зменшенням серцевого викиду. Порівняно з ІАПФ (еналаприлом), сакубітріл/валсартан більш ефективно знижують зумовлену хворобами серця загальну смертність таких пацієнтів. Джунд (Jhund) і Мак-Мюррей (McMurray) (2016) стверджують, що ця комбінація повинна замінити ІАПФ як основу лікування симптоматичної серцевої недостатності.

▼ Вибір валсартану як БРА у цій комбінації підтримується його фармакокінетичною подібністю до сакубітрілу. Сакубітріл, акубітрілат і валсартан тісно зв'язуються з білками плазми крові (94–97 %), але сакубітріл незначною мірою перетинає гематоенцефалічний бар'єр (0,28 %). Кліренс ангіотензину в спинномозковій рідині (СМР) у молодих мавп цинномольгуса зменшувався при використанні сакубітрілу/валсартану. Унаслідок введення комбінації впродовж двох тижнів здоровим суб'єктам рівень Ang II підвищувався без зміни показників Ang I та Ang III . Клінічна значимість цього не відома, і продукт підлягає постійному контролю за безпеку.

Побічні ефекти та лікарські взаємодії, що спостерігаються під час лікування валсартаном / сакубітрілом, відповідають ефектам двох його компонентів. Артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та ниркова недостатність – найбільш часті побічні ефекти. Ангіоневротичний набряк спостерігався під час основного контрольованого дослідження у 0,5 % пацієнтів, які отримували комбінацію, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували еналаприл. Одночасне застосування сакубітрілу з ІАПФ протипоказано, оскільки, відповідно до результатів використання омапатрилату, згаданим вище, супутнє інгибування нейтральної ендопептидази та АПФ збільшує ризик набряку Квінке. Ефекти інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (розд. 22), включаючи силденафіл, які діють через передачу сигналів цГМФ, посилюються сакубітрілом.

Ангіотензин II не єдиний стимулятор секреції альдостерону, і під час постійного вживання ІАПФ концентрації альдостерону в циркуляторному руслі повертаються до попередніх значень (явище, відоме як «втеча альдостерону»). Це обґрунтовує поєднання **спіронолактону** (антагоніста альдостерону; див. розд. 34) з ІАПФ, що ще більше знижує смертність. **Еплеренон** – антагоніст альдостерону з меншою кількістю естроген-подібних побічних ефектів, ніж спіронолактон; також покращує виживаність у пацієнтів із сер-

цевою недостатністю при додаванні до звичайної терапії. Пацієнти з порушеннями функції нирок були виключені з цих досліджень. У випадку вживання пацієнтом ІАПФ або БРА у комбінації з антагоністом альдостерону важливо забезпечити контроль концентрації K^+ у плазмі крові.

Блокада β -адренорецепторів. Серцева недостатність супроводжується потенційно шкідливою активацією симпатичної нервової системи, а також ренін-ангіотензинової системи, що обґрунтовує застосування антагоністів β -адренорецепторів. Більшість клініцистів дуже насторожено ставилися до такого підходу через негативну інотропну дію цих препаратів, але при застосуванні у низьких дозах, які повільно збільшують, **метопролол**, **карведилол** та **бісопролол** покращують виживаність при додаванні до оптимального лікування у клінічно стабільних пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Гліцерилтринітрат (розд. 22) вводять внутрішньовенно для лікування гострої серцевої недостатності. Його судинорозширювальний ефект знижує венозний тиск, а вплив на артеріальний комплаєнс та відбиття хвиль ще більше зменшує роботу серця. Поеднання **гідралазину** (для зменшення післянавантаження) з органічними нітратами тривалої дії (для зменшення переднавантаження) у пацієнтів із хронічною

серцевою недостатністю покращило виживання під час проведення рандомізованого контрольованого дослідження в Північній Америці, але результати свідчать про те, що корисний ефект спостерігався лише у пацієнтів африканського походження. Ця етнічна група генетично дуже неоднорідна, і невідомо, які інші групи виграють від такого лікування, що у представників африканського походження використовується недостатньо (Taylor et al., 2004; Cole et al., 2014).

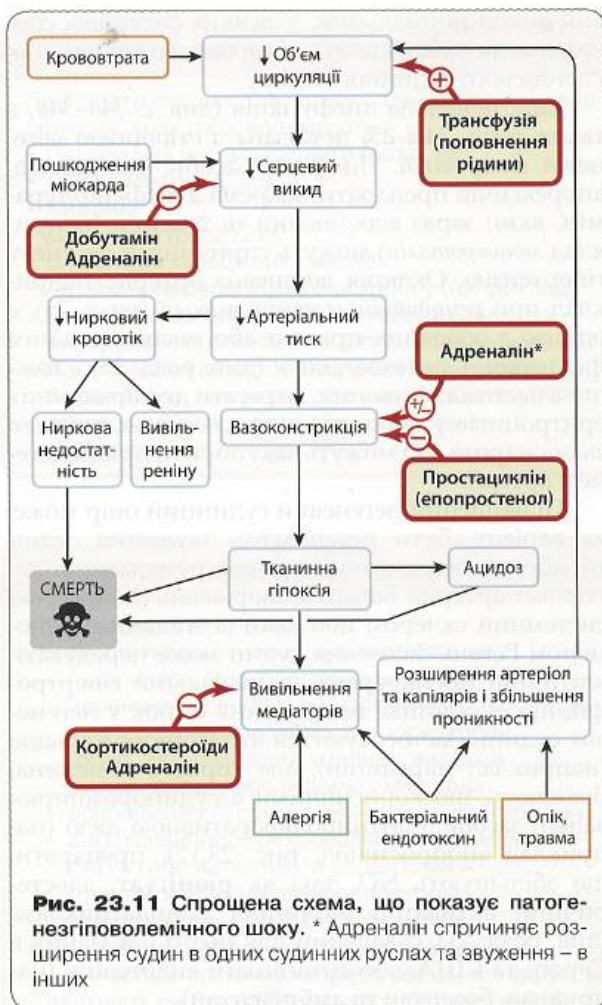
Збільшення сили серцевого скорочення. Серцеві глікозиди (розд. 22) застосовуються або в пацієнтів із серцевою недостатністю та водночас хронічною швидкою фібриляцією передсердь (у яких вони покращують роботу серця шляхом уповільнення частоти скорочення шлуночків і, отже, їх наповнення – на додаток до корисної позитивної інотропної дії), або у пацієнтів, у яких залишаються симптоми, попри лікування діуретиками та ІАПФ. **Дигоксин** не зменшує смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю при синусовому ритмі, яких в іншому випадку оптимально лікують, але покращує симптоми та зменшує потребу в госпіталізації. На противагу цьому, інгібітори ФДЕ (див. розд. 22) збільшують серцевий викид але підвищують смертність при серцевій недостатності, ймовірно, через порушення серцевого ритму. **Добутамін** (селективний агоніст β_1 -адренорецепторів; див. розд. 22) застосовується внутрішньовенно, коли потрібна швидка реакція в короткостроковій перспективі, наприклад після операції на серці.

Препарати, що застосовуються при хронічній серцевій недостатності

- Петльові діуретики, наприклад **фуросемід** (розд. 30).
- Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад **раміприл**).
- Антагоністи рецепторів підтипу 1 ангіотензину II (наприклад, **валсартан**, **кандесартан**) окремо або, частіше, у поєднанні з інгібітором нейтральної ендопептидази (**валсартан/сакубітріл**).
- Антагоністи β -адренорецепторів (наприклад, **метопролол**, **бісопролол**, **карведилол**), що вводяться у низьких дозах стабільним пацієнтам.
- Антагоністи рецепторів альдостерону (наприклад, **спіронолактон** (розд. 30) та **еплеренон**).
- **Дигоксин** (див. розд. 22), особливо при серцевій недостатності, пов'язаній із швидкою фібриляцією передсердь. Дигоксин також показаний пацієнтам, у яких спостерігаються симптоми серцевої недостатності, незважаючи на оптимальне лікування.
- Органічні нітрати (наприклад, **ізосорбід мононітрат**) зменшують попереднє навантаження, а **гідралазин** зменшує додаткове навантаження. В комбінації вони подовжують життя афроамериканців із серцевою недостатністю.

ВАЗОДИЛАТОРНИЙ ШОК І ГІПОТЕНЗИВНИЙ СТАН

Шок – це надзвичайна медична ситуація, що характеризується недостатньою перфузією життєво важливих органів, зазвичай через дуже низький артеріальний тиск. Шок призводить до анаеробного метаболізму і, отже, до збільшення вироблення лактату. Смертність при цьому дуже висока, навіть при оптимальному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Причини шоку можуть бути різні, зокрема крововтрата, опік, бактеріальні інфекції, анафілаксія (розд. 18) та інфаркт міокарда (рис. 23.11). Основним фактором є зменшення ефективного об'єму циркулювальної крові (гіповолемія), спричинене безпосередньо кровотечею або переміщенням рідини з плазми в просвіт кишки або позаклітинну рідину. Фізіологічна (гомеостатична) реакція при цьому ускладнена: розширення судин у життєво важливих органах (наприклад, мозку, серці чи нирках) сприяє перфузії цих органів, але за рахунок подальшого зниження артеріального тиску зменшується перфузія інших органів. Виживання залежить від балансу між звуженням судин у менш важливих судинних руслах та розширенням судин у життєво важливих. Розмежувачем між нормальною фізіологічною реакцією на крововтрату та клінічним шоком є



те, що в шоківій тканині гіпоксія тканин створює вторинні ефекти, які посилюють, а не коригують первинне порушення.

Тому пацієнти з діагнованим шоком мають глибоку та неадекватну вазодилатацію в життєво неважливих органах, і це важко виправити судинозвужувальними препаратами. Вивільнення медіаторів (наприклад, гістаміну, 5-гідрокситриптаміну, брадикініну, простагландинів, цитокінів, включаючи інтерлейкіни та фактор некрозу пухлини, NO й, безсумнівно, багато ще невідомих речовин), які спричиняють розширення капілярів та крововтрату, є протилежним до того, що потрібно для поліпшення цієї функції. Посередники, що сприяють розширенню судин при шоці, мають два спільні основні механізми:

1. Активація АТФ-чутливих калієвих каналів у гладких м'язах судин за рахунок зниження цитоплазматичного АТФ та збільшення лактату й протонів.
2. Посилений синтез NO, який активує фосфатазу легких ланцюгів міозину та активує K_{Ca} канали.

Третім важливим механізмом є відносний дефіцит АДГ, який швидко секретується у відповідь на крововилив, але згодом його концентрація зменшується, ймовірно, через виснаження в нейрогіпофізі (див. розд. 34).

Пацієнти з шоком не є однорідною групою, що ускладнює проведення клінічних випробувань, і, на відміну від артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, є дуже мало доказів, що підтверджують стратегії лікування, орієнтовані на значимі клінічні цілі (такі як поліпшення виживання). Переливання крові корисне, якщо є гіповолемія; антибіотики необхідні, якщо є стійка бактеріальна інфекція. Адреналін може врятувати життя при анафілактичному шоці, а також застосовується лікарями інтенсивної терапії для керування кровообігом при шоці іншої етіології. Гіпоперфузія призводить до поліорганної недостатності (включаючи ниркову недостатність), і фахівці з інтенсивної терапії витрачають багато зусиль, підтримуючи циркуляцію крові в таких пацієнтів коктейлями вазоактивних препаратів, намагаючись оптимізувати кровотік у життєво важливих органах. Випробування антагоністів, призначених для блокування або нейтралізації ендотоксину, інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин, індуцибельної ізоформи синтази NO та рекомбінантного людського білка C, показали, що вони неефективні або шкідливі. Вазопресин або ангіотензин II можуть підвищувати артеріальний тиск навіть тоді, коли існує стійкість до адреналіну; кортикостероїди пригнічують утворення NO та простагландинів, але не мають доведеної користі після розвитку шоку; епопростенол (PGI_2) може бути корисним у пацієнтів з неадекватною активацією тромбоцитів (наприклад менінгококовий сепсис); позитивні інотропні агенти, включаючи адреналін та добутамін, можуть допомогти окремим пацієнтам.

ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕРИФЕРІЙНИХ СУДИН

Коли атеросклероз уражує периферійні артерії, першим симптомом зазвичай є біль у литках при ходінні (кульгавість), потім біль турбує і в стані спокою, а у тяжких випадках виникає гангрена нижніх кінцівок. Інші судинні русла (наприклад, вінцеві, мозкові та ниркові) часто також уражуються атеросклерозом у пацієнтів із захворюваннями периферійних судин. Лікування переважно механічне (відкрита хірургічна операція або ендovasкулярні процедури для відкриття стенозованої артерії), поєднане з препаратами, що знижують ризик ішемічної хвороби серця та інсультів. Медикаментозне лікування включає антитромбоцитарні лікарські засоби (наприклад, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель; див. розд. 25), статини (наприклад, симвастатин; див. розд. 24) та ІАПФ (наприклад, раміпріл; див. с. 354).

ХВОРОБА РЕЙНО

Виразена вазоконстрикція дрібних артерій та артеріол породжує феномен Рейно (побіління пальців під час звуження судин, а потім посилення внаслідок дезоксигенації застійної крові та почервоніння, зумовлене реактивною гіперемією після повернення кровотоку). Цей стан може бути легким, при тяжкому перебігу виникає виразка та гангрена пальців. Симптоми можуть спостерігатися ізольовано (хвороба Рейно) або у поєднанні з низкою інших захворювань, включаючи кілька так званих захворювань сполучної тканини (наприклад, системний склероз, системний червоний вовчак). Лікування феномену Рейно потребує відмови від куріння (це має вирішальне значення), уникнення застуди; протипоказані антагоністи β -адренорецепторів. Вазодилататори (наприклад **ніфедипін**; див. розд. 22) допомагають у тяжких випадках, і, як свідчать результати кількох невеликих досліджень, корисним є силденафіл, а також інші судинорозширювальні засоби (наприклад, простаглілін (PGI_2), пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP)), які можуть суттєво подовжувати ефекти на тривалий час, що перевищує їх наявність у кровообігу, але їх важко застосувати.

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Після народження легеневий судинний опір стає значно нижчим, ніж системний судинний опір, а систолічний тиск у легеневій артерії у дорослих зазвичай становить приблизно 20 мм рт. ст.¹³

Вимірюють тиск у легеневій артерії набагато рідше, ніж системний тиск, часто це потребує катетеризації серця, тому діагностується лише тяжка та симптоматична легенева гіпертензія. Легенева гіпертензія зазвичай спричиняє деяку регургітацію крові з правого шлуночка в праве передсердя. Ця тристулкова регургітація може бути використана для оцінювання тиску в легеневій артерії опосередковано за допомогою ультразвукової діагностики. Легенева гіпертензія рідко може бути ідіопатичною (тобто з невідомої причини у тяжкій та прогресивній формі), частіше асоціюється з якоюсь іншою хворобою. Це може бути наслідком збільшення серцевого викиду (наприклад, що виникає у пацієнтів з цирозом печінки, коли вазодилатація може супроводжувати періодичний субклінічний вплив бактеріального ендотоксину, або в пацієнтів із вродженими комунікаціями між системним та легеним кровообігом). Звуження судин та/або структурне звуження артерій легеневого опору підвищують легеневий артеріальний тиск, навіть якщо серце-

вий викид нормальний. У деяких ситуаціях спостерігається збільшення як серцевого викиду, так і легеневого судинного опору.

Ендотеліальна дисфункція (див. с. 344–348, а також розд. 24 і 25) пов'язана з етіологією легеневої гіпертензії. Лікарські засоби (наприклад, анорексичні препарати, зокрема **дексфенфлурамін**, який зараз відкликано) та токсини (наприклад **монокроталін**) можуть спричиняти легеневу гіпертензію. Оклюзія легених артерій, наприклад при рецидивній легеневій емболії (розд. 25), є однією з основних причин або посилювальним фактором, і **антикоагуляція** (див. розд. 25) – важлива частина лікування. Агрегати деформованих еритроцитів у пацієнтів з *серпоподібно-клітинною анемією* (розд. 26) можуть закупорити дрібні легеневі артерії.

Підвищений легеневий судинний опір може, як варіант, бути результатом звуження судин та/або структурних змін стінок резистивних легених артерій. Багато захворювань (наприклад системний склероз) пов'язані зі згаданим феноменом Рейно. Звуження судин може передувати клітинній проліферації та медіальній гіпертрофії, що спричиняє потовщення стінок у легеневій судині. Застосовуються антагоністи кальцію (наприклад **ніфедипін**), але користь обмежена. Вважають, що кориснішими є судинорозширювальні засоби з антипроліферативним дією (наприклад **епопростенол**, рис. 23.12), препарати, що збільшують NO, такі як **ріоцигуат**, алостеричний активатор розчинної гуанілатциклази (див. розд. 21), схвалений для цього показання в Європі та США, або антагоністи ендотеліну (наприклад, **бозентан** та **амбрізентан**).

Препарати, що використовуються для лікування легеневої артеріальної гіпертензії та клінічних розладів, при яких важливі вазоактивні препарати, перелічені в блоках про клінічне застосування.

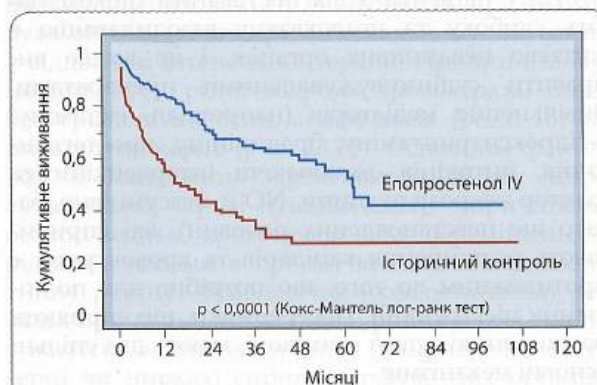


Рис. 23.12 Вживання при первинній легеневій гіпертензії. Вживання 178 пацієнтів, які отримували епопростенол внутрішньовенно порівняно з історичною контрольною групою із 135 пацієнтів із відповідною тяжкістю захворювання. (Адаптовано за: Sitbon, O. et al., 2002 Prog.Cardiovasc.Dis. 45, 115)

¹³ У плода опір легених судин високий; брак належної адаптації при народженні пов'язаний з недоношеністю, відсутністю легеневого сурфактанту та гіпоксемією. Легенева гіпертензія, що виникла, лікується спеціалістами дитячої інтенсивної терапії шляхом вжиття заходів, що передбачають заміну сурфактанту та вентиляційну підтримку, іноді з використанням інгаляційного NO – див. розд. 21.

Препарати, що застосовуються при легеневій артеріальній гіпертензії

Препарати використовуються залежно від основної причини; крім того, враховують:

- Пероральні антикоагулянти (розд. 25).
- Діуретики (розд. 30).
- **Кисень**.
- **Дигоксин** (розд. 22).
- Блокатори кальцієвих каналів.
- Антагоністи рецепторів ендотеліну (наприклад, **бозентан, амбрізентан, ситаксентан**) перорально при нетяжких формах захворювання.
- Простанойдні аналоги (**ілопрост, трепростиніл, берапрост**), підшкірно або у вигляді інгаляцій застосовують при більш тяжких формах захворювання.

- **Епопростенол** (розд. 18) вводять як тривалу внутрішньовенну інфузію, він покращує виживання (див. рис. 23.12).
- Інгаляційний **NO** вводять у реанімації, наприклад при легневих гіпертонічних кризах у новонароджених дітей.
- Інгібітор фосфодіестерази типу 5: пероральне вживання **силденафілу та тадалафілу** дозволене при лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії.
- Ріоцигуат (активатор гуанілліклази).

Клінічні розлади, при яких важливо застосовувати вазоактивні препарати

- Системна гіпертензія:
 - вторинна до основного захворювання (наприклад, ниркового або ендокринного);
 - первинна «есенціальна» гіпертензія, важливий фактор ризику розвитку атеросклерозу (розд. 24). Лікування зменшує високий ризик інсульту або інфаркту міокарда, основними класами препаратів є: а) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністи рецепторів АТ₁; б) антагоністи β-адренорецепторів; в) антагоністи кальцію; г) діуретики.
- Серцева недостатність. Кілька захворювань (найчастіше ішемічна хвороба серця) погіршують здатність серця забезпечувати продуктивність, достатню для задоволення енергетичних потреб. Набряки зменшують за допомогою діуретиків. Тривалість життя скорочується, але може бути подовжена при лікуванні гемодинамічно стабільних пацієнтів із застосуванням:
 - ІАПФ або антагоністів рецепторів АТ₁;
 - антагоністів β-адренорецепторів (наприклад, **карведилолу, бісопрололу**);
 - антагоністів альдостерону (наприклад, спіронолактону).
- Шок. Деякі захворювання (наприклад, переважна кількість бактеріальних інфекцій, розд. 52; анафілактичні реакції, розд. 28) призводять до неадекватної вазодилатації, артеріальної гіпотензії та зменшення перфузії тканин із підвищеною концентрацією молочної кислоти в крові. Використовуються пресори (наприклад **адреналін**).
- Захворювання периферійних судин. Атеросклеротичні бляшки в артеріях ніг часто асоціюються з атеросклерозом в інших судинних ділянках. Важливе значення мають **статини** (розд. 23) та антитромбоцитарні препарати (розд. 24).
- Хвороба Рейно. Значне звуження дрібних артерій рук спричиняє побіління пальців, що супроводжується посинінням та болем. Застосовують **ніфедипін** або інші судинорозширювальні засоби.
- Легенева гіпертензія, яка може:
 - бути ідіопатичною (рідкісне захворювання): епопростенол, ілопрост, бозентан та силденафіл корисні для деяких пацієнтів;
 - асоціюватися з респіраторною гіпоксією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Судинний ендотелій

(див. розд. 21 для поглиблення знань про оксид азоту)
Простациклін

Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., Vane, J.R., 1976. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* 12, 897–913. (Класика.)

Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., et al., 1997. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 388, 678–682. (І миші з дефіцитом простанойдних рецепторів є життєздатними, репродуктивними та нормальними; проте їх сприйнятливість до тромбозу збільшується... результати показують, що простациклін є ендогенним антитромботичним засобом.)

Ендотеліальний гіперполяризовувальний фактор

Ellinsworth, D.C., Sandow, S.L., Shukla, N., et al., 2016. Endothelium-derived hyperpolarization and coronary vasodilation: diverse and integrated roles of epoxyeicosatrienoic acids, hydrogen peroxide, and gap junctions. *Microrcirculation* 23, 15–32. (Огляд механізмів, за допомогою яких EET та H₂O₂ регулюють тонус судин, досліджується гіпотеза, що сигналізація міоендотеліальних мікродоменів полегшує ендотеліальну гіперполяризацію у серці людини.)

Ендотелін

Hickey, K.A., Rubanyi, G., Paul, R.J., Highsmith, R.F., 1985. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 248 (Pt 1), C550–C556. (Важливе відкриття.)

Нирки та сечова система

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Перш ніж розглядати лікарські засоби, що впливають на функцію нирок, ми стисло висвітлимо фізіологію нирок, яка базується на розумінні функціональної одиниці органа – нефроні. Основну увагу приділено діуретикам – лікарським засобам, що збільшують екскрецію іонів Na^+ та води і знижують артеріальний тиск. Також розглянемо використання лікарських засобів для лікування пацієнтів із нирковою недостатністю та захворюваннями сечових шляхів, проте деякі групи препаратів буде описано в інших розділах цього видання.

ВСТУП

Основна функція нирок полягає в тому, щоб підтримувати сталість внутрішнього середовища організму шляхом виведення кінцевих продуктів обміну та регулювання об'єму, вмісту електролітів і рН у позаклітинній рідині, з урахуванням відмінностей у раціоні харчування та інших умов навколишнього середовища (зокрема кліматичних). Нирки отримують приблизно 20 % від серцевого викиду, у підлітків їх клубочковий (гломерулярний) апарат за добу фільтрує близько 180 л рідини, 99 % якої повторно всмоктується назад у каналцях. Отже, за добу виробляється близько 1,8 л сечі (табл. 30.1). Нирки виконують важливі супутні ендокринні функції, зокрема синтез еритропоєтину (розд. 25), реніну (розд. 23) та активної форми вітаміну D (розд. 37), а також зазнають впливу медіаторів, таких як вазопресин (розд. 34) і ангіотензин II (розд. 23).

Нирки є мішенями для широкого кола патологічних процесів – інфекційних, структурних, імунологічних, токсичних (у тому числі токсичності ліків) тощо. Незалежно від типу патологічного процесу результатом будь-якого захворювання буде порушення ниркової функції (зниження швидкості клубочкової (гломерулярної) фільтрації) із термінальною стадією у вигляді ниркової недостатності, яка (за умови, що патологічний процес оборотний) може бути гострою і піддаватися відновленню або (якщо ні) хронічною та необоротною, з можливістю лікування тільки шляхом трансплантації.

Лікарські засоби, що переважно впливають на функцію нирок – діуретики – є вкрай важливими для лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, особливо такими як артеріаль-

на гіпертензія і серцева недостатність (розд. 23), а також із хворобами нирок з порушенням здатності до виведення солей і води. Імуносупресанти (ефективні при деяких захворюваннях, здатних спричинити ниркову недостатність, а також дуже потрібні після трансплантації нирки) розглянуто в розд. 27, а антибактеріальні препарати (які використовують для лікування інфекцій нирок і сечових шляхів) – у розд. 52. Кілька лікарських засобів, що діють на вегетативну нервову систему, впливають на м'язи сечового міхура (а саме – м'язи детрузора) та його сфінктер, і деякі з них застосовують з терапевтичною метою для покращення симптомів при нестабільності детрузора або для усунення обструкції сечовипускання («простатизму») (розд. 14, 15 і 36).

Нирки – це головний орган, за допомогою якого лікарські засоби та їхні метаболіти виводяться з організму (розд. 10), тому для пацієнтів з порушенням функції нирок потрібно змінювати схеми дозування багатьох препаратів. Ще однією проблемою для нефрологів є медикаментозне лікування пацієнтів з нирковою недостатністю, яким проводять гемодіаліз за допомогою апарату «штучна нирка», оскільки цей пристрій виводить препарати інакше, ніж нирки. Зазначене питання виходить за межі цієї книги, а зацікавлені читачі можуть знайти більше інформації у книзі: The Oxford Textbook of Clinical Nephrology (2015, автори відповідних розділів: Golper, Udy і Lipman; Olyaei, Foster і Lermer). У нашому виданні ми пропонуємо огляд фізіології нирки з подальшим висвітленням лікарських засобів, що впливають на цей орган, та короткі підрозділи про препарати, які застосовують при нирковій недостатності та захворюваннях сечових шляхів.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ НИРОК

Клубочковий фільтрат за складом подібний до плазми, за винятком відсутності білка. При проходженні через ниркові каналці приблизно 99 % відфільтрованої води та значна частина відфільтрованого Na^+ реабсорбуються, а деякі речовини секретуються з крові в клубочковий фільтрат.

Кожна нирка складається із зовнішньої кіркової та внутрішньої мозкової речовин і ниркової миски, яка переходить у сечовід. Функціональна одиниця нирки – нефрон, їх у кожній нирці нараховується близько $1,4 \times 10^6$ (в осіб з гіпертонічною хворобою приблизно вдвічі менше),

зі значними індивідуальними відмінностями. Кількість нефронів з віком зменшується навіть у здорових людей, цей процес супроводжується очікуваним зниженням функції нирок.

СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ НЕФРОНУ

Кожен нефрон складається з клубочка, проксимального каналця, петлі Генле, дистального звивистого каналця та збірної ниркової протоки (рис. 30.1). Клубочок містить пучок капілярів, що виступає в

капсулу Боумена, чашоподібне заглиблення, яке виходить у проксимальний каналець. Більшість нефронів повністю або значною мірою знаходяться в кірковій речовині. Решту 12 % називають юкстамедулярними нефронами, вони мають власні клубочки та звивисті каналці, що поєднують кіркову та мозкову речовини, а їхні петлі Генле глибоко занурені в мозкову речовину.

КРОВОПОСТАЧАННЯ НЕФРОНУ

Відмітною рисою нефрону є наявність двох капілярних сіток, розташованих поруч і послі-

Таблиця 30.1 Реабсорбція рідини і розчинних речовин у нирках^a

	Відфільтровано за добу	Виведено за добу ^b	Відсоток реабсорбції
Na ⁺ (ммоль)	25 000	150	99+ %
K ⁺ (ммоль)	600	90	93+ %
Cl ⁻ (ммоль)	18 000	150	99+ %
HCO ₃ ⁻ (ммоль)	4900	0	100 %
Загальна кількість (мосмол)	54 000	700	87 %
H ₂ O (л)	180	~1,5	99+ %

^a Типові значення для здорової молодшої дорослої людини: нирковий кровотік – 1200 мл/хв (20–25% серцевого викиду); нирковий потік плазми – 660 мл/хв; швидкість клубочкової фільтрації – 125 мл/хв.

^b Нирки виводять більшою чи меншою мірою кожну із зазначених речовин для підтримання сталості внутрішнього середовища, хоча при раціоні з низьким вмістом натрію (наприклад у індіанців яномамі у верхній частині басейну річки Амазонки) екскреція NaCl може бути менша від 10 ммоль/день. Натомість у осіб, котрі мешкають у риболовних об'єктах Японії, споживання NaCl (і відповідно виведення) становить декілька сотень ммоль/день

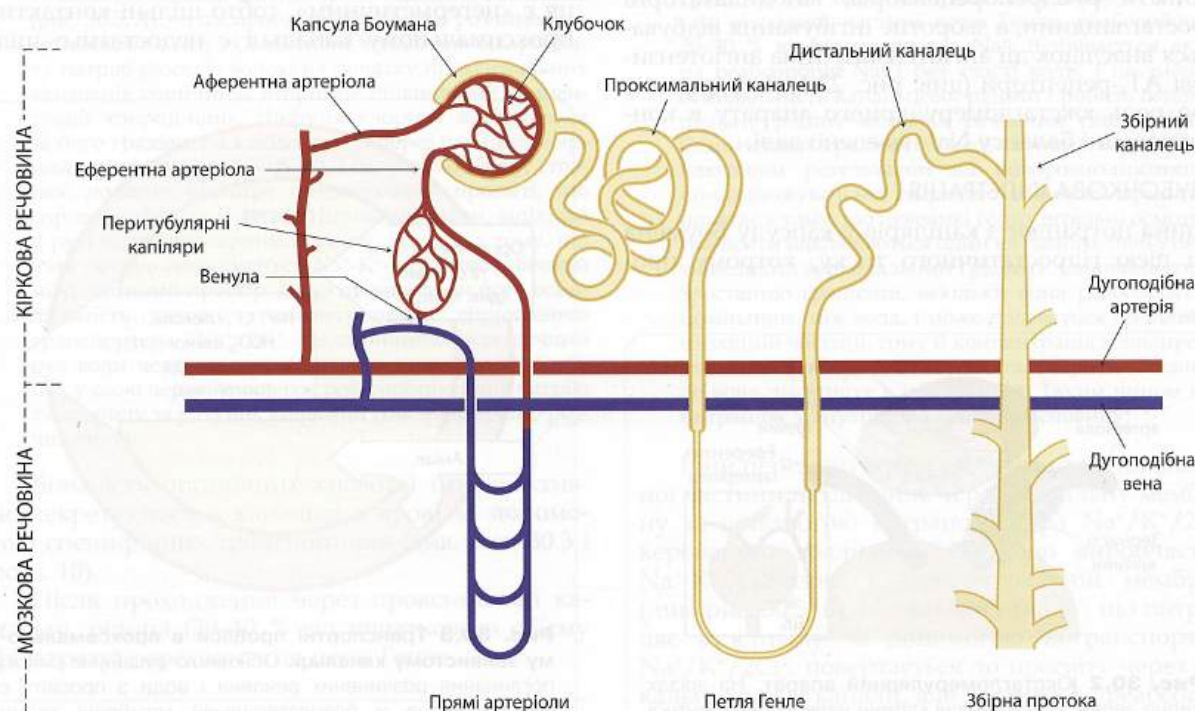


Рис. 30.1 Спрощена діаграма юкстамедулярного нефрону та його кровопостачання. Канальці та судини для наочності показано окремо. У нирці перитубулярна капілярна сітка оточує звивисті каналці, а дистальні звивисті каналці проходять близько до клубочка, між аферентною та еферентною артеріолами (останнє детальніше показано на рис. 30.2)

довно з'єднаних одна з одною (див. рис. 30.1). Аферентна (приносна) артеріола кожного кіркового нефрону розгалужується, утворюючи клубочок; клубочкові капіляри зливаються в еферентну (виносну) артеріолу, яка постачає кров у другу капілярну сітку в кірковій речовині навколо звивистих каналців і петель Генле, перш ніж судини знову з'єднуються, утворюючи венули, а потім ниркові вени. Еферентні артеріоли юкстамедулярних нефронів, навпаки, йдуть до судинних петель (*прямі артеріоли*), які глибоко залягають у мозковій речовині разом із тонкими петлями Генле (див. рис. 30.1).

ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНИЙ АПАРАТ

З'єднання аферентних і еферентних артеріол та дистального звивистого каналця разом з клубочком утворює юкстагломерулярний (приклубочковий) апарат (рис. 30.2). У цьому місці контакту розташовані спеціалізовані клітини аферентної артеріоли й каналця. Останні називають клітинами щільної плями (*macula densa*), які реагують на зміни швидкості потоку та складу рідини в каналцях і контролюють – ймовірно, за допомогою пуринергічної передачі сигналів (див. розд. 17) – вивільнення *реніну* зі спеціалізованих гранулярних (зернистих) реніномісних клітин в аферентній артеріолі ниркових клубочків (розд. 23). Ці клітини також вивільняють ренін у відповідь на зниження тиску в аферентній артеріолі. Різні хімічні речовини-медіатори також можуть впливати на секрецію реніну, зокрема агоністи β_2 -адренорецепторів, вазодилаторні простагландини, а зворотне інгібування відбувається внаслідок дії ангіотензину II на ангіотензинові AT_1 -рецептори (див. рис. 23.4). Інформацію про роль юкстагломерулярного апарату в контролюванні балансу Na^+ наведено далі.

КЛУБОЧКОВА ФІЛЬТРАЦІЯ

Рідина потрапляє з капілярів у капсулу Боумена під дією гідростатичного тиску, котрому про-

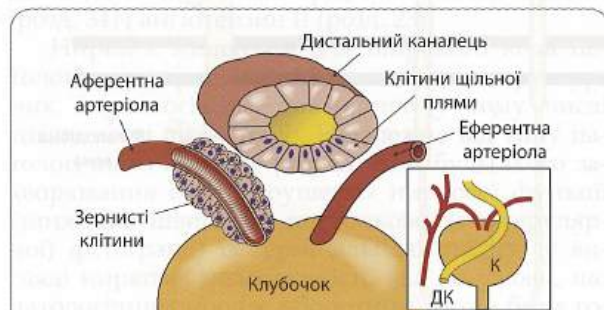


Рис. 30.2 Юкстагломерулярний апарат. На зрізах видно зерністі реніномісні клітини навколо аферентної артеріоли та клітини щільної плями в дистальному звивистому каналці. На вставці показано загальні взаємозв'язки між структурами. ДК – дистальний каналець; К – клубочок

тидіе онкотичний тиск білків плазми, для яких клубочкові капіляри є непроникними. Усі низькомолекулярні компоненти плазми з'являються у фільтраті, тоді як альбумін і більші білки затримуються в крові.

ФУНКЦІЯ НИРКОВИХ КАНАЛЬЦІВ

Апікальна (люмінальна) поверхня кожної клітини каналця оточена щільними контактами, як і в усьому епітелії. Це спеціалізована ділянка мембрани, яка відділяє внутрішньоклітинний простір від просвіту капсули. Рух іонів та води через епітелій відбувається *безпосередньо через клітину* (трансклітинне транспортування) або через щільні контакти між клітинами (параклітинне транспортування). Загальний процес полягає в тому, що енергія витрачається на перенесення Na^+ з клітини за допомогою Na^+-K^+ -АТФази, розташованої на базолатеральній мембрані клітини, а отриманий градієнт концентрації Na^+ забезпечує надходження Na^+ з просвіту за допомогою різних транспортерів, які полегшують потрапляння Na^+ разом з переміщенням інших іонів або їх рухом у тому самому напрямку, що й Na^+ , у цьому випадку їх називають *симпортерами*, або *котранспортерами*, а якщо транспортування відбувається в зворотному напрямку – *антипортерами*. У різних частинах нефрону ці транспортери можуть відрізнятися, про що йтиметься далі.

ПРОКСИМАЛЬНИЙ ЗВИВИСТИЙ КАНАЛЕЦЬ

Епітелій проксимального звивистого каналця є «негерметичним», тобто щільні контакти у проксимальному каналці є недостатньо щіль-

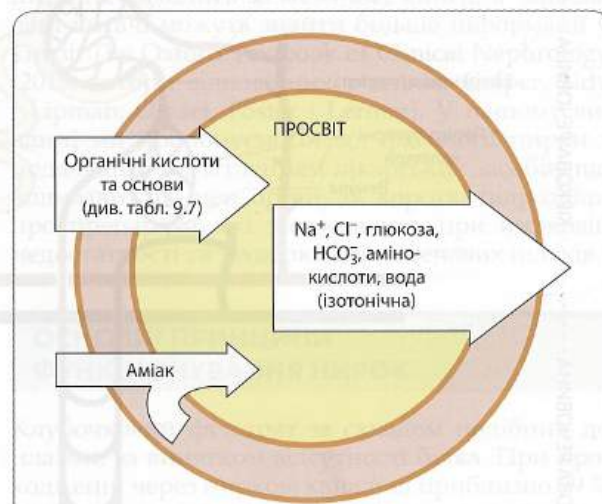


Рис. 30.3 Транспортні процеси в проксимальному звивистому каналці. Основною рушійною силою поглинання розчинених речовин і води з просвіту є Na^+-K^+ -АТФаза у базолатеральній мембрані клітин каналців. Багато лікарських засобів секретуються в проксимальні каналці (див. розд. 10). (Перемальовано з: Burg, 1985. Brenner, B.M., Rector, F.C. (eds). In: The Kidney, third ed., Philadelphia: WB Saunders, pp. 145–175)

ними, проникними для іонів та води, й можливе пасивне протікання води та іонів у будь-якому напрямку. Така особливість запобігає накопиченню великих градієнтів концентрації, тому навіть при реабсорбції 60–70 % Na^+ у проксимальних каналцях це перенесення супроводжується пасивною абсорбцією води, так що рідина, яка виходить з проксимального каналця, переважно залишається ізотонічною для клубочково-го фільтрату.

Деякі транспортні процеси в проксимальних каналцях показано на рис. 30.3–30.5. Одним з найважливіших механізмів надходження Na^+ з фільтрату в клітини проксимальних каналців ґрунтується на обміні Na^+/H^+ (див. рис. 30.5). Для утворення H^+ , що секретується в просвіт, потрібна внутрішньоклітинна карбоангідраза. Na^+ реабсорбується з каналцевої рідини в цитоплазму клітин проксимальних каналців в обмін на цитоплазматичний H^+ . Потім він транспортується з клітин в інтерстицій за допомогою Na^+/K^+ -АТФази (натрієвого насосу) в базолатеральній мембрані. Це основний активний транспортний механізм нефрону з погляду споживання енергії. Надалі реабсорбований Na^+ дифундує в кровеносні судини.

▼ Бікарбонат-іон зазвичай повністю реабсорбується в проксимальних каналцях. Це досягається завдяки поєднанню з протонами, в результаті чого утворюється вугільна кислота, яка дисоціює з утворенням вуглекислого газу та води – цю реакцію каталізує карбоангідраза, наявна на люмінальній щіткової облямівці клітин проксимальних каналців (рис. 30.5, А), – з пасивною реабсорбцією розчиненого вуглекислого газу¹. Селективне видалення бікарбонату натрію разом із водою на початку проксимальних каналців спричиняє вторинне підвищення концентрації хлорид-іонів. Дифузія хлориду відбувається за його градієнтом концентрації через парацелюлярний шунт (див. рис. 30.5, А), і це, у свою чергу, створює додатну різницю потенціалів у просвіті, що сприяє реабсорбції натрію. Інший механізм, задіяний у русі парацелюлярним шляхом, полягає в тому, що іони натрію секретуються Na^+/K^+ -АТФазою у бічний міжклітинний простір, дещо підвищуючи його осмольність завдяки стехіометричному відношенню транспортера $3\text{Na}^+ : 2\text{K}^+$. Це спричиняє осмотичний рух води через щільні з'єднання (див. рис. 30.5, А), що, у свою чергу, зумовлює реабсорбцію іонів натрію та хлориду за рахунок конвекції (так званий опір розчиннику).

Більшість органічних кислот і основ активно секретуються в каналці з крові за допомогою специфічних транспортерів (див. рис. 30.3 і розд. 10).

Після проходження через проксимальні каналці, рідина (30–40 % від початкового об'єму фільтрату) переходить до петлі Генле.

ПЕТЛЯ ГЕНЛЕ, МЕДУЛЯРНА ПОВОРОТНО-ПРОТИПЛІННО-ПОМНОЖУВАЛЬНА СИСТЕМА

Петля Генле складається із низхідної та висхідної частин (див. рис. 30.1 і 30.4), висхідна частина має як товсті, так і тонкі сегменти. Ця частина нефрону дає змогу ниркам виділяти сечу, яка є більш чи менш концентрованою, ніж плазма, і, отже, регулювати осмотичний баланс організму загалом. Петлі Генле юкстамедулярних нефронів функціонують як протиПЛІННІ помножувачі, а прямі артеріоли – як протиПЛІННІ обмінники. NaCl активно реабсорбується в товстій висхідній частині, спричиняючи гіпертонічний стан інтерстицію. Низхідна частина проникна для води, і цей гіпертонічний стан інтерстицію приводить до витікання води, так що каналцева рідина поступово стає концентрованою із наближенням до вигину.

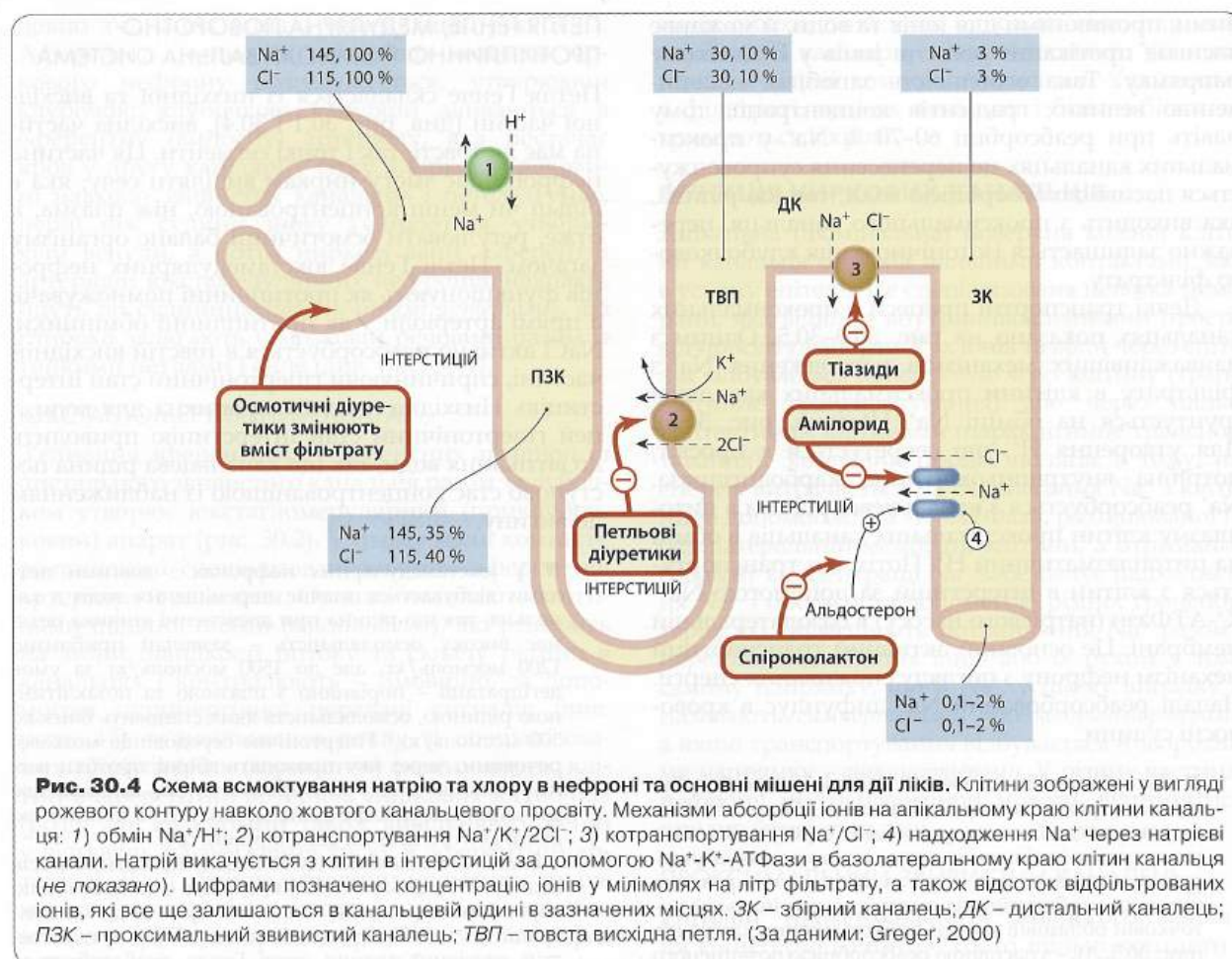
▼ У юкстамедулярних нефронах з довгими петлями відбувається значне переміщення води з каналця, так що рідина при досягненні кінчика петлі має високу осмольність – зазвичай приблизно 1200 мосмоль/кг, але до 1500 мосмоль/кг за умов дегідратації – порівняно з плазмою та позаклітинною рідиною, осмольність яких становить близько 300 мосмоль/кг². Гіпертонічне середовище мозкової речовини, через яку проходять збірні протоки всіх нефронів на шляху до ниркової миски, має важливе значення для забезпечення механізму, за допомогою якого контролюється осмольність сечі.

Висхідна частина має дуже низьку проникність для води, тобто щільні з'єднання справді є щільними, що сприяє накопиченню значного градієнта концентрації по той бік стінки каналця. Саме тут, у товстій висхідній частині петлі Генле, реабсорбується 20–30 % відфільтрованого Na^+ . Відбувається активна реабсорбція NaCl без участі води, і це зменшує осмольність каналцевої рідини і робить інтерстиціальну рідину мозкової речовини гіпертонічною. Осмотичний градієнт у медулярному інтерстиції є ключовим результатом дії поворотно-протиПЛІННО-ПОМНОЖУВАЛЬНОЇ системи, і головний принцип її полягає в тому, що невеликі горизонтальні осмотичні градієнти накладаються один на одного, щоб утворити великий вертикальний градієнт. Сечовина сприяє зростанню градієнта, оскільки вона реабсорбується повільніше, ніж вода, і може додаватися до рідини в низхідній частині, тому її концентрація збільшується вздовж нефрону, поки не досягає збірних каналців, де вона дифундує в інтерстицій. Таким чином вона потрапляє у внутрішню мозкову речовину.

Іони переміщуються в клітини товстої висхідної частини петлі Генле через апікальну мембрану за допомогою котранспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, керованого градієнтом Na^+ , що виробляється Na^+/K^+ -АТФазою у базолатеральній мембрані (див. рис. 30.5, Б). Більша частина K^+ , що потрапляє в клітину за допомогою котранспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, повертається до просвіту через апікальні калієві канали, але частина K^+ реабсорбується разом з Mg^{2+} і Ca^{2+} .

¹ Реакція оборотна, і фермент (як і будь-який каталізатор) не змінює рівноваги, а лише прискорює швидкість, з якою вона досягається. Концентрації всередині клітини є такими, що вуглекислий газ поєднується з водою з утворенням вуглекислоти: це також каталізує той самий фермент (карбоангідраза) (див. рис. 30.5, А).

² Ці дані визначено в людей; деякі інші види, зокрема пустельний шур, можуть мати кращі показники осмольності сечі – до 5000 мосмоль/кг.



Реабсорбція солі з товстої висхідної частини не збалансована реабсорбцією води, тому каналцева рідина у разі потрапляння в дистальний звивистий каналець є гіпотонічною порівняно з плазмою (див. рис. 30.4). У зв'язку з цим товсту висхідну частину нефрону іноді називають «розріджувальним сегментом».

ДИСТАЛЬНИЙ КАНАЛЕЦЬ

На початкових ділянках дистальних каналців реабсорбція NaCl пов'язана із непроникністю *замикального сполучення* (*zonula occludens*) для води, а надалі відбувається розведення каналцевої рідини. Транспортування забезпечується Na^+/K^+ -АТФазою у базолатеральній мембрані. Це знижує концентрацію цитоплазматичного Na^+ , внаслідок чого Na^+ разом із Cl^- надходить у клітину з просвіту за своїм градієнтом концентрації з допомогою ко-транспортера Na^+/Cl^- (див. рис. 30.5, В).

Апікальні поверхні (з боку просвіту) клітин дистального каналця пропускають Ca^{2+} через TRPV5-канал. На базолатеральній поверхні знаходиться активний транспортер $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, а базолатеральний АТФ-залежний насос Na^+/K^+ утворює градієнт для Ca^{2+} , який реабсорбується через окремий базолатеральний антипорт $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Виведення Ca^{2+} регулюється в цій частині нефрону *паратиреоїдним гормоном* (ПТГ) і *кальцитріолом*, які збільшують реабсорбцію Ca^{2+} і екскрецію фосфатів за рахунок посилення синтезу деяких із цих транспортерів (див. розд. 37).

ЗБІРНИЙ КАНАЛЕЦЬ ТА ЗБІРНА ПРОТОКА

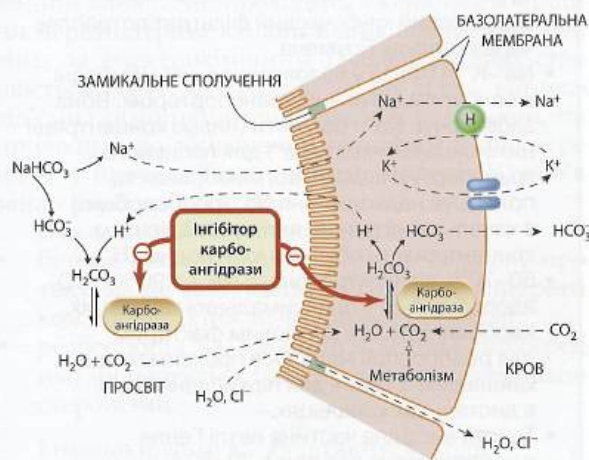
Дистальні звивисті каналці впадають у збірні каналці, які зливаються, утворюючи збірні протоки (див. рис. 30.1). Збірні каналці містять основні клітини, які реабсорбують Na^+ і секретують K^+ (див. рис. 30.5, Г), а також дві популяції вставних клітин, α та β , які, відповідно, секретують кислоти або основи.

Щільні з'єднання в зазначеній частині нефрону є непроникними для води та катіонів. Рух іонів і води в цьому сегменті перебуває під незалежним гормональним контролем: поглинання NaCl контролює *альдостерон* (розд. 23) і абсорбцію води – *антидіуретичний гормон* (АДГ), який також називають *вазопресином* (розд. 34).

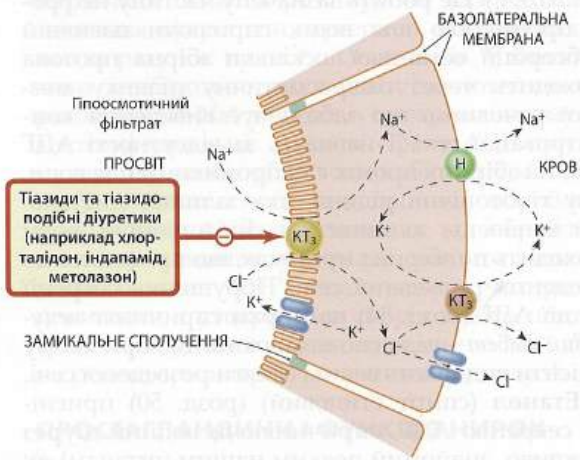
Альдостерон посилює реабсорбцію Na^+ та сприяє виведенню K^+ (див. рис. 30.5, Г). Він впливає на реабсорбцію Na^+ через створення:

- швидкого ефекту, активуючи епітеліальні натрієві канали в збірній протоці, збільшуючи

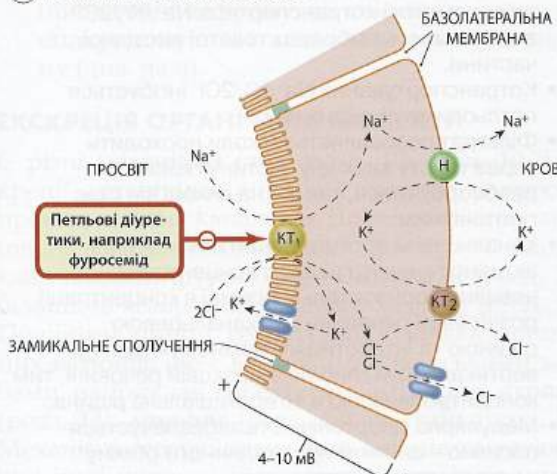
А Проксимальний каналець



В Дистальний каналець



Б Висхідна частина петлі Генле



Г Збірний каналець

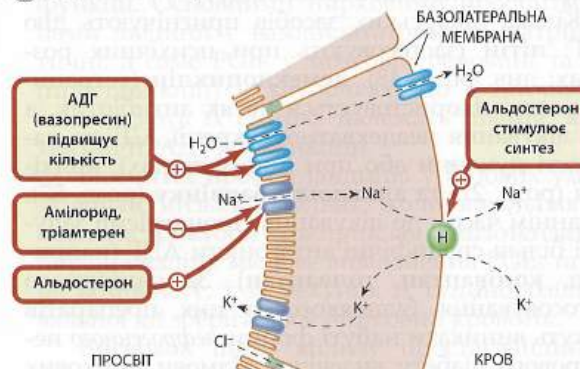


Рис. 30.5 Вплив лікарських засобів на транспортування іонів по ниркових каналцях. Основним активним транспортним механізмом у кожному місці є насос Na^+/K^+ (H) у базолатеральній мембрані клітин; схеми спрощені, у них насос обмінює 3 іони Na^+ на 2 іони K^+ . **А.** Реабсорбція бікарбонат-іонів у проксимальному звивистому каналці, що демонструє дію інгібіторів карбоангідрази. **Б.** Транспортування іонів у товстій висхідній частині петлі Генле, показано мішені для дії петльових діуретиків, а саме котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (KT_1). Хлорид-іони залишають клітину як через базолатеральні хлоридні канали, так і за допомогою електронейтрального котранспортера K^+/Cl^- (KT_2), який також наявний у дистальних каналцях. **В.** Транспортування солі в дистальних звивистих каналцях, показано мішені для дії тіазидних діуретиків, а саме котранспортер Na^+/Cl^- (KT_3). **Г.** Дія гормонів та ліків на збірний каналець. Клітини є непроникними для води за відсутності антидіуретичного гормону (АДГ) та для Na^+ за відсутності альдостерону. Альдостерон діє на ядерний рецептор у клітині каналця та на мембранні рецептори. (Адаптовано за: Greger, 2000)

проникність апікальної мембрани і, відповідно, реабсорбцію іонів натрію за рахунок дії на мембранні рецептори альдостерону³;

- відтермінованих ефектів через ядерні рецептори (див. розд. 3), стимулюючи синтез специфічного білкового медіатора, що регулює й активізує базолатеральний насос Na^+/K^+ ,

який відкачує 3 іони натрію і 2 іони калію з клітини в інтерстиціальну рідину і стимулює синтез епітеліального іонного натрієвого каналу – на додаток до швидкого ефекту, що реалізується через мембранний рецептор, згаданий раніше.

АДГ та нефрогенний нецукровий діабет. АДГ секретується задньою часткою гіпофіза (розд. 34) і діє на V_2 -рецептори в базолатеральних мембранах клітин збірних каналців та проток,

³ Механізм цього процесу відрізняється від регуляції транскрипції генів, що є звичайним механізмом трансдукції стероїдних гормонів (розд. 3).

збільшуючи експресію білка *аквапорину* (водні канали; див. розд. 9) в апікальних мембранах (див. рис. 30,5, Г). Це робить зазначену частину нефрону проникною для води, сприяючи пасивній реабсорбції останньої, оскільки збірна протока проходить через гіперосмотичну ділянку мозкової речовини, що забезпечує виведення концентрованої сечі. І навпаки, за відсутності АДГ епітелій збірних проток є непроникним для води, тому гіпотонічна рідина, яка залишає дистальний каналець, залишається гіпотонічною, коли проходить по збірних протоках, що приводить до виведення розведеної сечі. Порушення секреції або дії АДГ (розд. 34) на нирки спричиняє *нецукровий діабет* – рідкісне захворювання, при якому пацієнти виділяють великі обсяги розведеної сечі.

Етанол (спирт етиловий) (розд. 50) пригнічує секрецію АДГ, спричиняючи водний діурез (можливо, знайомий деяким нашим читачам) як різновид транзиторного нецукрового діабету. **Нікотин** посилює секрецію АДГ (можливо, тому сигара так приваблює після обіду?).

Кілька лікарських засобів пригнічують дію АДГ: **літій** (застосовують при психічних розладах; див. розд. 48), **демеклоциклін** (тетрациклін, що використовується не як антибіотик, а для лікування неадекватної секреції АДГ за наявності пухлини або при інших станах), **колхіцин** (розд. 27) та **алкалоїди барвінку** (розд. 57). Останнім часом до лікування гіпонатріємії залучені більш специфічні антагоністи АДГ (наприклад, **конівалтан**, **толваптан**). За надмірного застосування будь-якого з цих препаратів можуть виникати набуті форми *нефрогенного нецукрового діабету* внаслідок відмови ниркових збірних проток реагувати на АДГ. Нефрогенний нецукровий діабет також можуть провокувати генетичні чинники, пов'язані з порушеннями функціонування V_2 -рецепторів або аквапорину.

КИСЛОТНО-ОСНОВНА РІВНОВАГА

Нирки (разом із легеньми; розд. 29) регулюють концентрацію іонів H^+ у біологічних рідинах. Кисла або лужна сеча може виділятися залежно від потреби, при цьому звичайною умовою є утворення кислої сечі для виведення фосфорної та сірчаної кислот, що утворюються під час метаболізму нуклеїнових кислот та сірковмісних амінокислот, спожитих разом із продуктами харчування. Отже, метаболічний ацидоз часто супроводжує ниркову недостатність. Про зміну рН сечі при виведенні ліків буде згадано далі.

БАЛАНС КАЛІЮ

Позаклітинна концентрація K^+ – критично важлива для функцій збудливих тканин (див. розд. 4) – суворо контролюється за допомогою регулювання виведення K^+ нирками. Виведення K^+ із сечею відповідає його споживанню з їжею, зазвичай приблизно 50–100 ммоль за 24 год у за-

Функція ниркових каналців



- Безбілковий клубочковий фільтрат потрапляє через капсулу Боумена.
- Na^+ - K^+ -АТФаза у базолатеральній мембрані є основним активним транспортером. Вона забезпечує Na^+ -градієнти (низькі концентрації цитоплазматичного Na^+) для пасивного транспорту в апікальних мембранах та полегшує надходження Na^+ (реабсорбцію) з каналцевої рідини вниз за градієнтом концентрації та обмін на іони водню (H^+).
- 60–70 % відфільтрованого Na^+ і > 90 % HCO_3^- адсорбуються у проксимальних каналцях.
- Карбоангідраза є ключовим фактором для реабсорбції $NaHCO_3$ в проксимальних каналцях, а також для підкислення сечі в дистальних каналцях.
- Товста висхідна частина петлі Генле є непроникною для води; 20–30 % відфільтрованого $NaCl$ активно реабсорбується в цьому сегменті.
- Іони реабсорбуються з каналцевої рідини за допомогою котранспортера $Na^+/K^+/2Cl^-$ в апікальних мембранах товстої висхідної частини.
- Котранспортування $Na^+/K^+/2Cl^-$ інгібується петльовими діуретиками.
- Фільтрат розбавляється, коли проходить через товсту висхідну частину і коли іони реабсорбуються, так що на виході він стає гіпотонічним.
- Канальцевий протиплинний помножувач активно генерує градієнт концентрації – невеликі горизонтальні різниці в концентрації розчиненої речовини між каналцевою рідиною та інтерстицієм помножуються по вертикалі. Чим глибше в мозковій речовині, тим концентрованішою є інтерстиціальна рідина.
- Медулярна гіпертонічність забезпечується пасивно – шляхом протиплинного обміну у прямих артеріолах.
- Котранспортування Na^+/Cl^- (інгібується тiazидними діуретиками) реабсорбує 5–10 % відфільтрованого Na^+ в дистальних каналцях.
- K^+ секретується в каналцеву рідину в дистальних і збірних каналцях та збірних протоках.
- За відсутності антидіуретичного гормону (АДГ) збірні каналці та збірні протоки мають низьку проникність для солі та води. АДГ підвищує проникність води.
- Na^+ реабсорбується зі збірної протоки через епітеліальні натрієві канали.
- Ці епітеліальні Na^+ -канали активуються альдостероном та інгібуються **амілоридидом** і **тріамтереном**. K^+ або H^+ секретується в каналці в обмін на Na^+ в цій дистальній частині.

хідних країнах. Більшість діуретиків спричиняють втрату K^+ (див. далі).

Іони калію транспортуються в збірну ниркову протоку і клітини збірних каналців з інтерстиціальної рідини за допомогою Na^+ - K^+ -АТФази базолатеральної мембрани, яка перебуває під

контролем альдостерону (див. раніше, с. 460), і просочуються в просвіт через K^+ -селективний іонний канал. Na^+ проходить з каналцевої рідини через натрієві канали в апікальній мембрані вниз за електрохімічним градієнтом, що створюється Na^+ - K^+ -АТФазою; як наслідок, виникає від'ємна різниця потенціалів між клітинами, що приводить до збільшення рушійної сили секреції K^+ у просвіт. Таким чином, секреція K^+ пов'язана з реабсорбцією Na^+ .

Отже, іони K^+ втрачаються, коли:

- більше Na^+ потрапляє в збірну ниркову протоку, як це відбувається з будь-яким діуретиком, що діє ближче до збірної протоки;
- реабсорбція Na^+ в збірній протоці безпосередньо збільшується (наприклад при гіперальдостеронізмі).

І навпаки, іони K^+ зберігаються, коли:

- реабсорбція Na^+ в збірній протоці зменшується, наприклад, під дією **амілориду** або **тріамтерену**, які блокують натрієвий канал у цій частині нефрону, чи **спіронолактону** або **еплеренону**, які є антагоністами альдостерону (див. далі).

ЕКСКРЕЦІЯ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ

Є різні механізми (див. розд. 10, табл. 10.7) секреції органічних аніонів і катіонів у просвіті проксимальних каналців. До секретованих аніонів належать деякі важливі препарати, наприклад **тіазиди**, **фуросемід**, **саліцилати** (розд. 27), більшість **пеніцилінів** та **цефалоспоринів** (розд. 52). Подібним чином секретуються кілька органічних катіонів, що є важливими лікарськими засобами, наприклад **тріамтерен**, **амілорид**, **атропін** (розд. 14), **морфін** (розд. 43) та **хінін** (розд. 55). Механізми транспортування аніонів та катіонів, як і інші процеси транспортування іонів у нирках, опосередковано забезпечуються активним транспортуванням Na^+ та K^+ , а енергія отримується за допомогою Na^+ - K^+ -АТФази, локалізованої в базолатеральній мембрані.

Органічні аніони в інтерстиціальній рідині обмінюються з цитоплазматичним α -кетоглутаратом за допомогою антипорту (тобто обмінника, який поєднує всмоктування та вивільнення α -кетоглутарату зі зворотним захопленням і вивільненням іншого органічного аніона) в базолатеральній мембрані й пасивно проникають у просвіт каналців (див. рис. 30.3).

Органічні катіони просочуються в клітину з інтерстицію, а потім активно транспортуються в просвіт каналців в обмін на H^+ .

НАТРІЙУРЕТИЧНІ ПЕПТИДИ

Ендогенні натрійуретичні пептиди А, В і С (англ. А, В, С natriuretic peptides, ANP, BNP і CNP; див. розд. 22 і 23) беруть участь у регуляції екскреції Na^+ . Вони вивільняються із серця у відповідь на розтягнення (А і В), з ендотелію (С) та з мозку (В). Ці речовини активують гуанілатциклазу

(розд. 3) і спричиняють натрійурез як за рахунок ниркової гемодинаміки (підвищення тиску в клубочках шляхом розширення аферентних та звуження еферентних артеріол), так і безпосередньо за рахунок прямої дії каналців. У каналцях вони інгібують стимульовану ангіотензином II реабсорбцію Na^+ та води в проксимальному звивистому каналці, а також ефект АДГ при стимулюванні реабсорбції води в збірному каналці.

У нирках посттрансляційне оброблення прогормону ANP відрізняється від оброблення в інших тканинах, унаслідок чого до амінокислотного кінця ANP додаються ще чотири амінокислоти з утворенням спорідненого пептиду, **уродилатину**, який сприяє виведенню Na^+ , діючи на рецептори натрійуретичного пептиду А.

ПРОСТАГЛАНДИНИ І ФУНКЦІЯ НИРОК

Простагландини (англ. prostaglandins, PG; див. розд. 18), що утворюються в нирках, впливають на їхні гемодинамічні та видільні (екскреторні) функції. Основними нирковими простагландинами людини є вазодилаторні та натрійуретичні, а саме PGE_2 у мозковій речовині та PGI_2 (простациклін) у клубочках. До факторів, що стимулюють їх синтез, належать ішемія, ангіотензин II, АДГ і брадикінін.

Біосинтез простагландинів у базових умовах зазвичай низький. Однак, коли вивільняються вазоконстриктори (наприклад ангіотензин II, норадреналін), місцеве вивільнення PGE_2 та PGI_2 це компенсує, і за рахунок їх судинорозширювальної дії зберігається нирковий кровотік.

Висновок щодо впливу простагландинів у нирках на сольовий баланс та гемодинаміку можна зробити за ефектами нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ, які інгібують вироблення простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази; див. розд. 27). НПЗЗ практично не впливають на функцію нирок у здорових людей, однак передбачувано спричиняють гостру ниркову недостатність у клінічних умовах, коли нирковий кровотік залежить від біосинтезу вазодилаторних простагландинів. Це цироз печінки, серцева недостатність, нефротичний синдром, гломерулонефрит та скорочення позаклітинного об'єму (див. розд. 58, табл. 58.1). НПЗЗ підвищують артеріальний тиск у пацієнтів, яких лікують від артеріальної гіпертензії, за рахунок порушення опосередкованих простагландинами вазодилатації та виведення солей. Вони посилюють затримку натрію та води у пацієнтів із серцевою недостатністю (див. розд. 23), частково за тим самим прямим механізмом⁴.

⁴ Крім того, НПЗЗ знижують ефективність багатьох діуретиків, застосованих для лікування серцевої недостатності, конкуруючи з ними за згаданий раніше механізм транспортування органічних аніонів; петльові діуретики та тіазиди діють ізсередини просвіту, інгібуючи механізми обміну – див. далі в цьому розділі, – тому блокування секреції їх у просвіт знижує ефективність цих препаратів за рахунок зменшення їхньої концентрації в місцях дії.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НИРКИ

ДІУРЕТИКИ

Діуретики збільшують виведення Na^+ та води. Вони зменшують реабсорбцію Na^+ та супутнього аніона (зазвичай Cl^-) з фільтрату, при цьому підвищення втрати води є вторинним щодо збільшення екскреції NaCl (натрійурез). Цього можна досягти:

- прямою дією на клітини нефрону;
- опосередковано, модифікацією вмісту фільтрату.

Оскільки дуже велика частка солі (NaCl) і води, що проходить у каналці через клубочки, реабсорбується (див. табл. 30.1), навіть невелике зменшення реабсорбції може спричинити помітне збільшення виведення Na^+ . Зведену схему механізмів та мішеней для дії різних діуретиків показано на рис. 30.4, а детальнішу інформацію про різні класи сечогінних препаратів подано на рис. 30.5.

Більшість діуретиків, що чинять пряму дію на нефрон, впливають ізсередини просвіту каналців і досягають мішеней своєї дії завдяки секреції в проксимальні каналці (спіронолактон є винятком).

ДІУРЕТИКИ, ЩО ДІЮТЬ ПРЯМО НА КЛІТИНИ НЕФРОНУ

Основні діуретики, використовувані в терапевтичній практиці, діють на:

- товсту висхідну частину петлі Генле;
- початкові ділянки дистальних каналців;
- збірні каналці і протоки.

Детальніший огляд механізмів дії та клінічного застосування діуретиків див. у публікації: Ellison and Subramanya (2015).

Петльові діуретики

Петльові діуретики (див. рис. 30.5, Б) – це найпотужніші діуретики (див. рис. 30.6 для порівняння з тiazидами), здатні спричиняти виведення 15–25 % відфільтрованого Na^+ . Їхню дію часто описують фразою, що демонструє досить незручну картину: спричиняють «рясне виділення сечі». Головним прикладом таких діуретиків є **фуросемід**; альтернативи – **буметанід** і **торасемід**. Ці препарати діють на товсту висхідну частину петлі, інгібуючи транспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ на лопинальній мембрані, поєднуючись із його сайтом зв'язування Cl^- .

Петльові діуретики також мають не зовсім зрозумілий вплив на судини. Внутрішньовенне введення фуросеміду пацієнтам із набряком легень, спричиненим гострою серцевою недостатністю (див. розд. 23), зумовлює терапевтично корисний судинорозширювальний ефект, незалежно від початку впливу на діурез. Можливо,

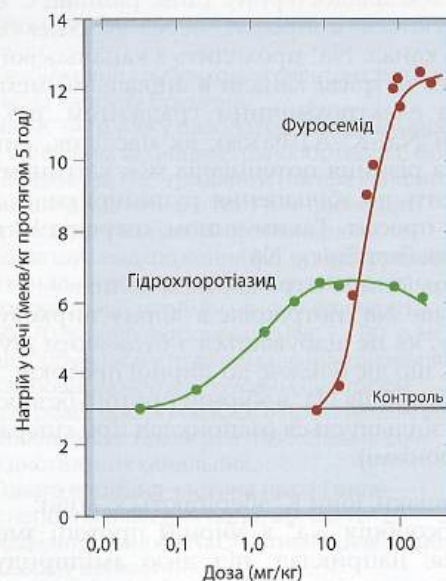


Рис. 30.6 Криві «доза-ефект» для фуросеміду та гідрохлоротіазиду, що показують різницю в ефективності та максимальній «межі» ефекту. Зверніть увагу, що ці дози не застосовують у клінічних умовах. (Адаптовано за матеріалами: Timmerman, R.J. et al., 1964. Curr. Ther. Res 6, 88)

до цього залучено такі механізми, як знижена судинна реакція на судинозвужувальні засоби, зокрема ангіотензин II та норадреналін; посилене утворення судинорозширювальних простагландинів (див. вище); зменшення вироблення ендогенного уабаїноподібного натрійуретичного гормону (Na^+/K^+ -інгібітор АТФази; див. розд. 22); ефекти розкриття калієвих каналів у резистивних артеріях (див.: Ellison & Subramanya, 2015).

Петльові діуретики збільшують надходження Na^+ до дистального відділу нефрону, спричиняючи втрату H^+ і K^+ . Оскільки Cl^- , але не HCO_3^- , втрачається із сечею, концентрація HCO_3^- у плазмі зростає в міру зменшення об'єму плазми – форма метаболічного алкалозу, яку називають «алкалозом скорочення».

Петльові діуретики збільшують виведення Ca^{2+} і Mg^{2+} і зменшують екскрецію сечової кислоти.

Фармакокінетичні аспекти

Петльові діуретики абсорбуються з травного тракту, і їх зазвичай застосовують перорально. Також ці лікарські засоби можна вводити внутрішньовенно в невідкладних ситуаціях (зокрема, при гострому набряку легень) або коли порушується всмоктування в кишківнику, наприклад, у результаті зменшення кишкової перфузії у хворих з тяжкою хронічною застійною серцевою недостатністю такі пацієнти можуть бути резистентними до дії перорально введених діуретиків. Петльові діуретики діють протягом 1 год при пероральному застосуванні; при внутріш-

ньовенному введенні їх максимальний ефект настає протягом 30 хв. Вони міцно зв'язуються з білками плазми крові, тому не переходять безпосередньо у клубочковий фільтрат. Петльові діуретики досягають місця своєї дії – люмінальної мембрани клітин товстої висхідної частини петлі Генле – шляхом їх секреції в проксимальному звивистому каналці за допомогою механізму транспортування органічної кислоти; фракція, яка секретується таким чином, виводиться із сечею.

При нефротичному синдромі⁵ петльові діуретики зв'язуються з альбуміном у каналцевій рідині і, відповідно, не можуть впливати на транспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ – це ще одна причина розвитку толерантності до дії діуретиків.

Фракція діуретика, що не виводиться з сечею, метаболізується переважно у печінці – **буметанід** за участі цитохрому P450, а **фуросемід** – через утворення глюкуроніду. Період напіввиведення обох цих препаратів із плазми крові становить приблизно 90 хв (довший при нирковій недостатності), а тривалість дії – 3–6 год. Інформацію про клінічне застосування петльових діуретиків наведено у відповідному блоці.

Небажані ефекти

Поширені небажані ефекти безпосередньо пов'язані з дією петльових діуретиків⁶ на нирку. Надмірна втрата Na^+ та води, особливо у пацієнтів похилого віку, може спричинити гіповолемію та артеріальну гіпотензію. Поширеними є втрата калію, що призводить до низького рівня K^+ у плазмі крові (гіпокаліємія), та метаболічний алкалоз. Гіпокаліємія посилює ефекти та токсичність деяких лікарських засобів (наприклад **дигоксину** та антиаритмічних препаратів III класу, розд. 22), тому потенційно це клінічно важлива інформація щодо взаємодії ліків. У разі потреби гіпокаліємії можна запобігти або лікувати її одночасним застосуванням калійзберігальних діуретиків (див. далі) чи додатковим застосуванням препаратів калію. Гіпомagneмія виникає рідше, але також може мати клінічне значення. Гіперурикемія є поширеною і може спричинити гостру подагру (див. розд. 27). Надмірний діурез призводить до зменшення ниркової перфузії та розвитку преренальної ниркової недостатності (раннім показником, що попереджає про це, є підвищення концентрації сечовини в сироватці крові).

⁵ При деяких захворюваннях пошкоджуються ниркові клубочки, що погіршує їхню здатність утримувати плазмовий альбумін, спричиняючи масивну втрату альбуміну в сечі та зниження його концентрації в плазмі, що, у свою чергу, може зумовлювати периферичні набряки. Це називають нефротичним синдромом.

⁶ Такі небажані ефекти посилюються при екстремальній формі синдрому Барттера типу 1, рідкісному генетичному розладі – втраті функції транспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, особливостями якого є багатоводдя, спричинене поліурією плода, а у постнатальний період втрата солі через нирки, низький артеріальний тиск, гіпокаліємічний метаболічний алкалоз та гіперкальціурія.

Клінічне застосування петльових діуретиків (наприклад фуросеміду)

- Петльові діуретики застосовують (обережно!) у поєднанні з обмеженням споживання солі (хлориду натрію) в харчуванні та часто разом з іншими класами діуретиків для лікування сольових та водних перевантажень, пов'язаних з:
 - гострим набряком легень;
 - хронічною серцевою недостатністю;
 - цирозом печінки, ускладненим асцитом;
 - нефротичним синдромом;
 - нирковою недостатністю.
- Лікування артеріальної гіпертензії, ускладненої нирковою недостатністю (якщо функція нирок збережена, то краще віддати перевагу тіазидам).
- Лікування гіперкальціємії після поповнення об'єму плазми внутрішньовенним введенням розчину NaCl.

Небажані ефекти, не пов'язані з дією лікарських засобів на нирки, трапляються рідко. Дозозалежна втрата слуху (ймовірність зростає при одночасному вживанні інших ототоксичних препаратів, таких як аміноглікозидні антибіотики) може бути наслідком порушення транспортування іонів базолатеральною мембраною судинної смуги (*stria vascularis*) у внутрішньому вусі. Це відбувається лише при застосуванні в дозах, значно більших, ніж зазвичай потрібні для стимуляції діурезу. Можуть виникати побічні реакції, не пов'язані з основним фармакологічним ефектом (наприклад, висипання, пригнічення функції кісткового мозку).

Діуретики, що діють на дистальні каналці

До діуретиків, що діють на дистальні каналці, належать тіазиди (наприклад, **бендрофлуметіазид**, **гідрохлоротіазид**) та тіазидоподібні препарати (наприклад, **хлорталідон**, **індапамід** і **метолазон**; див. рис. 30.5, В).

Тіазиди є менш потужними, ніж петльові діуретики, принаймні щодо пікового збільшення швидкості утворення сечі, і саме їм віддають перевагу під час лікування неускладненої артеріальної гіпертензії (розд. 22). Пацієнти переносять їх краще, ніж петльові діуретики, і в клінічних випробуваннях було показано, що тіазиди знижують ризик інсульту та інфаркту, пов'язаних з артеріальною гіпертензією. У найбільшому дослідженні (ALLHAT, 2002) вивчали хлорталідон, а також новіші антигіпертензивні препарати (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [АПФ] та антагоністи кальцію). Тіазиди зв'язуються з Cl^- -ділянкою системи транспортування Na^+/Cl^- у дистальному каналці, пригнічуючи її дію та спричиняючи натрійурез із виведенням іонів натрію та хлориду із

сечею. Унаслідок скорочення об'єму крові стимулюється секреція реніну, що приводить до утворення ангіотензину та виділення альдостерону (розд. 23, див. рис. 23.4 та 23.9). Цей гомеостатичний механізм обмежує дію діуретика на артеріальний тиск, що зумовлює дозозалежну гіпотензивну реакцію *in vivo* з незначним відхиленням під час тривалого застосування.

Вплив тіазидів на баланс Na^+ , K^+ , H^+ та Mg^{2+} якісно подібний до впливу петльових діуретиків, але менший за потужністю. Однак, на відміну від петльових діуретиків, тіазиди зменшують екскрецію Ca^{2+} , що може бути корисним у пацієнтів старшого віку з ризиком розвитку остеопорозу та забезпечити перевагу тіазидам порівняно з петльовими діуретиками щодо впливу на кістковий метаболізм (Aung & Htay 2011).

Хоча в разі окремого використання ефект тіазидів є м'якшим, ніж петльових діуретиків, одночасне застосування з петльовими діуретиками має синергетичну дію, оскільки петльовий діуретик доставляє більшу частину відфільтрованого Na^+ до місця дії тіазиду в дистальних каналцях.

Тіазидні діуретики чинять судинорозширювальний вплив. При застосуванні для лікування артеріальної гіпертензії (розд. 23) початкове падіння артеріального тиску відбувається внаслідок зменшення об'єму крові, спричиненого діурезом, але подальшій гіпотензивній дії сприяє розширення судин.

Ефект тіазидних діуретиків при нецукровому діабеті є парадоксальним: вони зменшують обсяг сечі, перешкоджаючи виробленню гіпотонічної рідини в дистальних каналцях, а отже, знижують здатність нирок виділяти гіпотонічну сечу (тобто зменшують вільний кліренс води).

Фармакокінетичні аспекти

Тіазиди та тіазидоподібні діуретики ефективні при пероральному застосуванні. Усі вони виводяться із сечею, здебільшого шляхом каналцевої секреції, та конкурують із сечовою кислотою за транспортер органічних аніонів (англ. organic anion transporter, OAT; див. розд. 9). Бендрофлуметіазид виявляє максимальний ефект приблизно через 4–6 год, а тривалість дії становить 8–12 год. Хлорталідон має більшу тривалість дії. Інформацію про клінічне вико-

ристання тіазидних діуретиків наведено у відповідному блоці.

Небажані ефекти

Окрім збільшення частоти сечовипускань, найчастішим небажаним ефектом тіазидів, очевидно, не пов'язаним з основною їх дією на нирки, є еректильна дисфункція. Це з'ясували під час аналізу причин відмови пацієнтів від «сліпого» лікування у дослідженні легкої артеріальної гіпертензії, яке проводила Рада з медичних досліджень, де (на подив дослідників) чоловіки, які приймали тіазидні діуретики, еректильну дисфункцію зазначали набагато частіше, ніж чоловіки, які отримували β -адреноблокатори або плацебо. Еректильна дисфункція, пов'язана з тіазидами, оборотна; вона рідше трапляється при застосуванні низьких доз, використовуваних у сучасній практиці, але залишається проблемою. Втрата калію може бути суттєвою, як і втрата Mg^{2+} . Зменшується екскреція сечової кислоти, що може призвести до гіпохлоремічного алкалозу.

Вважають, що порушення толерантності до глюкози (див. розд. 32) через інгібування секреції інсуліну відбувається внаслідок активації K_{ATP} -каналів у клітинах підшлункової залози⁷. Діазоксид, недіуретичний тіазид, також активує K_{ATP} -канали, спричиняючи розширення судин та порушення секреції інсуліну. Як вважають, індапамід знижує артеріальний тиск із меншим порушенням метаболізму, ніж споріднені препарати, можливо тому, що його продають у нижчій еквівалентній дозі.

Гіпонатріємія потенційно небезпечна, особливо для осіб похилого віку. Гіпокаліємія може спричиняти несприятливу взаємодію ліків (див. про це раніше в підрозділі «Петльові діуретики») і призводити до розвитку енцефалопатії у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки.

Побічні реакції, не пов'язані з основним фармакологічним впливом (наприклад, висип, діскразія крові), трапляються рідко, але можуть бути серйозними.

Антагоністи альдостерону

Спіронолактон та еплеренон (Weinberger, 2004) мають обмежену діуретичну дію при застосуванні їх окремо, оскільки дистальний обмін Na^+/K^+ – мішень для їхньої дії – забезпечує реабсорбцію лише 2 % відфільтрованого Na^+ . Однак вони виявляють помітний антигіпертензивний ефект (розд. 23), збільшують тривалість життя пацієнтів із серцевою недостатністю (розд. 23) і можуть запобігати гіпокаліємії у поєднанні з петльовими діуретиками або тіазидами. Вони конкурують з альдостероном за його внутрішньоклітинний рецептор (див. розд. 34), тим самим інгібуючи

Клінічне використання тіазидних діуретиків (наприклад бендрофлуметіазиду)

- Артеріальна гіпертензія.
- Легка серцева недостатність (зазвичай віддають перевагу петльовим діуретикам).
- Тяжкі стійкі набряки (особливо застосовують метолазон разом із петльовими діуретиками).
- Для профілактики повторного утворення каменів при ідіопатичній гіперкальціємії.
- Нефрогенний нецукровий діабет.

⁷ Хімічно споріднена група лікарських засобів – похідних сульфонілсечовини, які застосовують для лікування цукрового діабету (розд. 32), діє протилежним чином, закриваючи K_{ATP} -канали та підвищуючи секрецію інсуліну.

дистальне утримання Na^+ та секрецію K^+ (див. рис. 30.5, Г).

Фармакокінетичні аспекти

Спіронолактон добре всмоктується з кишківника. Період напіввиведення цього лікарського засобу з плазми становить лише 10 хв, але його активний метаболіт, **канренон**, має період напіввиведення з плазми 16 год. Дія спіронолактону значною мірою пов'язана з канреноном. Крім повільного відновлення мембранних транспортерів, це сповільнює початок дії, що відбувається протягом декількох днів. Період напіввиведення еплеренону порівняно з канреноном є коротшим, і він не має активних метаболітів. Препарат приймають перорально один раз на день.

Небажані ефекти

Антагоністи альдостерону спричиняють гіперкаліємію, яка потенційно може стати летальною. Препарати калію не слід призначати одночасно, тільки у виняткових обставинах, а також під пильним контролем рівня креатиніну та електролітів у плазмі крові. Такий моніторинг необхідний і тоді, коли ці лікарські засоби застосовують у пацієнтів із порушеннями функції нирок, особливо якщо також призначено інші препарати, котрі можуть підвищувати вміст калію в плазмі, такі як *інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину (сартани) (розд. 23) або антагоністи β -адренорецепторів (розд. 15)*, – як це часто буває у пацієнтів із серцевою недостатністю. Розлади травного тракту досить поширені. Дія спіронолактону/канренону на прогестеронові та андрогенові рецептори в інших тканинах, крім нирок, можуть спричинити гінекомастію, порушення менструального циклу та атрофію яєчок. Еплеренон має нижчу спорідненість до цих рецепторів, і такі естрогеноподібні побічні ефекти зумовлює рідше.

Інформацію про клінічне використання калійзберігальних діуретиків наведено у відповідному блоці.

Тріамтерен та амілорид

Як і антагоністи альдостерону, **тріамтерен** та **амілорид** виявляють помірну діуретичну активність, оскільки також діють у дистальному відділі нефрону, де відбувається лише незначна частина реабсорбції Na^+ . Вони впливають на збірні каналці та збірні протоки, інгібуючи реабсорбцію Na^+ шляхом блокування люмінальних натрієвих каналів (див. розд. 4), тим самим опосередковано зменшуючи виведення K^+ (див. рис. 30.5, Г).

Ці препарати можна призначити разом з петльовими діуретиками або тіазидами для підтримки балансу калію.

Фармакокінетичні аспекти

Тріамтерен добре всмоктується у травному тракті. Його дія розпочинається через 2 год і триває 12–16 год. Препарат частково метаболізується в

Клінічне застосування калійзберігальних діуретиків (наприклад спіронолактону, амілориду)

- За допомогою K^+ -блокувальних діуретиків (наприклад, петльових або тіазидних) запобігають втраті K^+ , коли гіпокаліємія є особливо небезпечною (наприклад, у пацієнтів, яким потрібен **дигоксин** або **аміодарон**; див. розд. 22).
- **Спіронолактон** або **еплеренон** застосовують при:
 - *серцевій недостатності* для підвищення виживання (див. розд. 22);
 - *первинному гіперальдостеронізмі* (синдромі Конна);
 - *резистентній есенціальній гіпертензії* (особливо гіпертензія з низьким вмістом реніну);
 - *вторинному гіперальдостеронізмі*, спричиненому цирозом печінки, ускладненим асцитом.

печінці, а частково виводиться незмінним із сечею. Амілорид всмоктується гірше і повільніше починає діяти, з піковою ефективністю через 6 год і тривалістю дії близько 24 год. Більша частина цього препарату виводиться незмінною із сечею.

Небажані ефекти

Основний небажаний ефект, гіперкаліємія, пов'язаний з фармакологічною дією цих лікарських засобів і може бути небезпечним, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю або при вживанні інших препаратів, здатних підвищувати вміст іонів K^+ у плазмі крові (див. раніше). Повідомлялося про шлунково-кишкові розлади, але вони трапляються рідко, як і ідіосинкратичні реакції, наприклад висипання.

Інгібітори карбоангідази

Інгібітори карбоангідази (див. рис. 30.5, А), наприклад **ацетазоламід**, збільшують виведення бікарбонату з супутніми Na^+ , K^+ та водою, що призводить до збільшення виділення лужної сечі та метаболічного ацидозу. Ці агенти нині не використовують як діуретики, проте все ще застосовують при лікуванні глаукоми для зменшення утворення водянистої вологі (розд. 14), при деяких видах дитячої епілепсії (розд. 46) та для прискорення акліматизації на великій висоті.

Втрата бікарбоната із сечею зумовлює виснаження позаклітинного бікарбонату, і, відповідно, діуретичний ефект інгібіторів карбоангідази самообмежується. Ацетазоламід є сульфаніламідом, тому можуть виникати такі небажані ефекти, як і при застосуванні інших сульфаніламідів (розд. 52): висипання, дискразії крові та інтерстиціальний нефрит.

ДІУРЕТИКИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ, ЩО МОДИФІКУЮТЬ УМІСТ ФІЛЬТРАТУ

Осмотичні діуретики

Осмотичні діуретики – це фармакологічно інертні речовини (наприклад **манітол**), які фільтруються в клубочках, але не реабсорбуються (див. рис. 30.4)⁸. Їхній основний ефект проявляється в тих частинах нефрону, які вільно пропускають воду: проксимальних канальцях, низхідній частині петлі Генле та (за наявності АДГ; див. раніше) збірних канальцях. Пасивна реабсорбція води зменшується за рахунок наявності в канальцях нер реабсорбовуваної розчиненої речовини; отже, більший об'єм рідини залишається всередині проксимальних канальців. Вторинним ефектом цього є зменшення реабсорбції Na^+ .

Тому основний ефект осмотичних діуретиків полягає у збільшенні кількості виділеної води з невеликим підвищенням екскреції іонів Na^+ . Інколи ці препарати застосовують при гострій нирковій недостатності, яка може виникнути в результаті крововиливу, травми або системних інфекцій. При гострій нирковій недостатності швидкість клубочкової фільтрації знижується, і NaCl та вода поглинаються в проксимальних канальцях майже повністю, так що більш віддалені відділи нефрону практично «висихають», а потік сечі припиняється. Білок відкладається в канальцях і може перешкоджати відтоку рідини. Осмотичні діуретики (наприклад манітол, що вводять внутрішньовенно в дозі 12–15 г) можуть обмежувати ці ефекти, принаймні, якщо їх вводити на найраніших стадіях, проте одночасно зростає внутрішньосудинний об'єм та збільшується ризик лівошлуночкової недостатності.

Осмотичні діуретики також застосовують для екстреного лікування гострого підвищення внутрішньочерепного або внутрішньоочного тиску. Таке лікування не пов'язане з впливом на нирки, але залежить від збільшення осмолярності плазми за рахунок розчинених речовин, які не потрапляють у мозок або око, що приводить до відтоку води з цих відділів.

Небажаними ефектами є тимчасове збільшення об'єму позаклітинної рідини (з ризиком розвитку лівошлуночкової недостатності) та гіпонатріємія. Також можуть виникати головний біль, нудота та блювання.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМІНЮЮТЬ pH СЕЧІ

За допомогою лікарських засобів можна отримувати значення pH сечі в діапазоні від 5 до 8,5.

Інгібітори карбоангідрази підвищують pH сечі, блокуючи реабсорбцію бікарбонату (див.

⁸ При гіперглікемії глюкоза діє як осмотичний діуретик, як тільки рівень глюкози в плазмі перевищує реабсорбційну здатність нирок (зазвичай приблизно 12 ммоль/л), що є основним симптомом поліурії при цукровому діабеті; див. розд. 32.

Сечогінні засоби (діуретики)



- Зазвичай < 1 % відфільтрованого Na^+ виводиться з організму.
- Діуретики збільшують виведення солі (NaCl або NaHCO_3) та води.
- Петльові діуретики, тіазиди та калійзберігальні діуретики є основними терапевтичними лікарськими засобами.
- Петльові діуретики (наприклад **фуросемід**) спричиняють рясне утворення сечі. Вони інгібують котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ у товстій висхідній частині петлі Генле. Їх використовують для лікування серцевої недостатності та інших захворювань, ускладнених затриманням солі та води. Гіповолемія та гіпокаліємія є серйозними небажаними ефектами.
- Тіазиди (наприклад **бендрофлуметіазид**) мають менший діуретичний ефект, ніж петльові діуретики. Вони інгібують котранспортер Na^+/Cl^- у дистальних звивистих канальцях. Їх застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, частково використовуючи непряму судинорозширювальну дію. Ерекційна дисфункція є суттєвою побічною дією. Трапляються гіпокаліємія та інші метаболічні ефекти (наприклад, гіперурикемія, гіперглікемія), особливо при застосуванні високих доз.
- Калійзберігальні діуретики:
 - діють у дистальному відділі нефрону та збірних канальцях; вони є слабкими діуретиками, але ефективні при деяких формах артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності та можуть попередити гіпокаліємію, спричинену петльовими діуретиками або тіазидами;
 - канренон, активний метаболіт **спіронолактону** та **еплеренону**, конкурує з альдостероном за його рецептор.
 - **амілорид** і **тріамтерен** діють, блокуючи натрієві канали, контрольовані білковим медіатором альдостерону.

вище). **Цитрат** (введений всередину у формі суміші солей натрію та калію) метаболізується через цикл Кребса з утворенням бікарбонату, який виводиться з організму, підвищуючи pH сечі. Це може мати певний антибактеріальний ефект, а також зменшувати прояви дизурії (загальний симптом інфекції сечового міхура, що полягає у відчутті печіння під час сечовиділення). Крім того, частина цитрату виводиться із сечею незміненою і пригнічує утворення сечових каменів. Лужність важлива для запобігання кристалізації в сечі певних слабокислих препаратів з обмеженою розчинністю у воді, таких як **сульфаніламід** (див. розд. 52); це також зменшує утворення сечової кислоти та цистинових каменів завдяки переважанню зарядженої аніонної форми, яка є більш розчинною у воді (розд. 9).

Підлужування сечі збільшує виведення ліків, які є слабкими кислотами (наприклад саліцилатів та деяких барбітуратів). Натрію бікарбонат іноді використовують для лікування передозування саліцилатами (розд. 10).

Показник рН сечі можна зменшити за допомогою **амонію хлориду**, але нині його рідко застосовують у клінічних умовах.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗМІНЮЮТЬ ЕКСКРЕЦІЮ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ

Метаболізм та екскреція сечової кислоти є важливими для лікування та профілактики подагри (розд. 27). Нормальна концентрація уратів у плазмі крові становить приблизно 0,24 ммоль/л, вищі концентрації призводять до подагри (див. розд. 27).

Сечова кислота утворюється в результаті катаболізму пуринів і наявна у плазмі крові переважно у формі іонізованих уратів. У людей вона вільно переходить у клубочковий фільтрат, і більша її частина потім реабсорбується в проксимальному каналці, а невелика кількість секретується в каналці за допомогою механізму секреції аніонів. Кінцевим результатом є виведення приблизно 8–12 % відфільтрованих уратів. Секреторний механізм загалом пригнічується низькими дозами лікарських засобів, які впливають на транспортування сечової кислоти (див. далі), тоді як для блокування реабсорбції потрібні вищі дози. Отже, такі препарати в низьких дозах зазвичай спричиняють утримання сечової кислоти, натомість у вищих дозах сприяють її виведенню. Препарати, які збільшують елімінацію уратів (урикозуричні засоби, наприклад **пробенецид** та **сульфінпіразон**), можуть бути корисними для таких пацієнтів, хоча переважно ці лікарські засоби витіснені **алопурином**, що інгібує синтез уратів (розд. 27).

Пробенецид пригнічує аніонний транспортер, відповідальний за реабсорбцію уратів у проксимальних каналцях, збільшуючи їх виведення. Він чинить протилежну дію на пеніцилін, інгібуючи його секрецію в каналці та підвищуючи концентрацію в плазмі. При пероральному застосуванні пробенецид добре всмоктується у травному тракті, а максимальна концентрація в плазмі виникає приблизно через 3 год. Близько 90 % пов'язано з альбуміном плазми. Вільний лікарський засіб потрапляє у клубочковий фільтрат, але більша його частина активно секретується в проксимальні каналці, звідки він може просочуватися назад завдяки високій розчинності в ліпідах (див. також розд. 10). Аналогічним способом діє **сульфінпіразон**.

Основним ефектом урикозуричних препаратів є блокування реабсорбції уратів та зниження їх концентрації уратів у плазмі. І пробенецид, і **сульфінпіразон** пригнічують секрецію, а також реабсорбцію уратів і, якщо їх вводити в субтерапевтичних дозах, можуть насправді збільшити концентрацію уратів у плазмі.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Багато лікарських засобів, які застосовують при хронічній нирковій недостатності (наприклад, гіпотензивні засоби, препарати вітаміну D та **епіетин**), розглянуто в інших розділах. Порушення електролітного балансу дуже небезпечні при нирковій недостатності, особливо при **гіперфосфатемії** та **гіперкаліємії**, і ці стани можуть потребувати медикаментозного лікування.

ГІПЕРФОСФАТЕМІЯ

Метаболізм фосфатів тісно пов'язаний з обміном кальцію, і його розглянуто в розд. 37.

Антацид **алюмінію гідроксид** (розд. 31) зв'язує фосфат у травному тракті, зменшуючи його абсорбцію, але може збільшувати вміст алумінію в плазмі у хворих, які перебувають на діалізі⁹. Фосфатозв'язувальні засоби на основі кальцію (наприклад кальцію карбонат) широко використовують для лікування гіперфосфатемії. Вони протипоказані при гіперкальціємії або гіперкальційурії, але донедавна вважалися безпечними в інших випадках. Однак солі кальцію здатні призводити до кальцифікування тканин організму (зокрема стінок артерій), а кальційумісні фосфатозв'язувальні засоби можуть насправді дуже підвищувати рівень смертності від серцево-судинних захворювань у хворих на діалізі.

Аніонообмінна смола, **севеламер**, знижує вміст фосфатів у плазмі крові та з меншою ймовірністю, ніж кальцію карбонат, може спричинити кальцифікацію артерій (Tonelli et al., 2010). Севеламер не всмоктується з кишківника і має додатковий ефект зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності. Його приймають у грамових дозах перорально тричі на день під час їжі. Побічними діями є шлунково-кишкові розлади, і препарат протипоказаний при непрохідності кишківника.

ГІПЕРКАЛІЄМІЯ

Тяжка гіперкаліємія небезпечна для життя. Кардіотоксичність нейтралізують безпосередньо внутрішньовенним введенням кальцію глюконату (табл. 22.1) та за допомогою засобів, що переносять іони K^+ у внутрішньоклітинний простір, наприклад глюкози й інсуліну (розд. 32). **Сальбутамол**, введений внутрішньовенно або інгаляційно, також сприяє поглинанню іонів K^+ і використовується за цим показанням (наприклад Murdoch et al., 1991); він діє в синергії з інсуліном. Також часто рекомендовано внутрішньовенне введення бікарбонату натрію, який переміщує

⁹ До того, як Керр виявив причину в Ньюкаслі, використання галуна для очищення комунальних запасів води призвело до жахливого і невиліковного нейродегенеративного стану, відомого як «діалітична деменція», а також до особливо болючої форми захворювання кісток, що важко піддається лікуванню.

іони калію в клітини в обмін на внутрішньоклітинні протони, які з'являються для буферизації позаклітинної рідини. Вивести надлишок калію з організму можна за допомогою катіонообмінних смол, таких як полістиролсульфонат натрію або кальцію, введених перорально (у поєднанні із сорбітом для запобігання закрепу) або у формі клізми. Часто необхідний діаліз.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИКОРИСТОВУВАНІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Нічне нетримання сечі (енурез) є нормальним явищем для дуже маленьких дітей і зберігається у приблизно 5 % дітей у віці 10 років. Для лікування енурезу в дітей, старших 10 років, може знадобитися десмопресин (аналог антидіуретичного гормону, який застосовують перорально або у формі назального спрею для лікування

нецукрового діабету, спричиненого дефіцитом АДГ унаслідок захворювання задньої частки гіпофіза, розд. 34), в поєднанні з обмеженням споживання рідини у вечірній час.

Розлад сечовипускання також часто зустрічається у дорослих. Симптоми доброякісної гіперплазії передміхурової залози можна зменшити за допомогою антагоністів α_1 -адренорецепторів, наприклад доксазозину чи тамсулозину (розд. 15) або інгібітора синтезу андрогенів, такою як фінастерид (розд. 36).

Антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів (розд. 14), наприклад оксibuтинін, використовують при нейрогенній нестабільності м'яза – випорожнювача сечового міхура («гіперактивний сечовий міхур»), але доза обмежена їхніми побічними ефектами. Селективний агоніст β_3 -адренорецепторів (мірабегрон) також ліцензовано за цим показанням (розд. 15), але він може спричинити тахікардію та фібриляцію передсердь.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Фізіологічні аспекти

- Agre, P., 2004. Aquaporin water channels (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 43, 4278–4290.
- Gamba, G., 2015. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiol. Rev.* 85, 423–493. (Комплексний огляд цієї родини: деякі з цих котранспортерів є мішенями для петльових і тiazидних діуретиків, а інактивувальні мутації трьох членів родини спричиняють синдроми Барттера, Гітельмана та Андермана.)
- Greger, R., 2000. Physiology of sodium transport. *Am. J. Med. Sci.* 319, 51–62. (Видатна стаття. Охоплює не тільки транспортування Na^+ , а й список транспортування K^+ , H^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} та деяких органічних речовин у кожній з головних частин нефрону. Розглянуто регуляторні фактори, патофізіологічні аспекти та фармакологічні принципи.)
- Nigam, S.K., Bush, K.T., Martovetsky, G., 2016. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol. Rev.* 95, 83–123. (Підродина транспортерів органічних аніонів привернула значну увагу завдяки своїй ролі в переміщенні поширених лікарських засобів, зокрема антибіотиків, противірусних препаратів, діуретиків та нестероїдних протизапальних препаратів, а також токсинів, вітамінів та флавоноїдів.)

Лікарські засоби й терапевтичні аспекти

Діуретики

- Aung, K., Htay, T., 2011. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst. Rev.* (10), CD005185, doi:10.1002/14651858.CD005185.pub2.
- Ellison, D.H., Subramanya, A.R., 2015. Clinical use of diuretics. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J., Remuzzi, G. (Eds.), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.
- Shankar, S.S., Brater, D.C., 2003. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 284, F11–F21. (Огляд фармакокінетики та фармакодинаміки петльових діуретиків у здорових осіб та при набряках.)
- Weinberger, M.H., 2004. Eplerenone – a new selective aldosterone receptor antagonist. *Drugs Today* 40, 481–485. (Огляд.)
- $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ (див. також вище «Діуретики»)
- Tonelli, M., Pannu, N., Manns, B., 2010. Drug therapy: oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 362, 1312–1324.
- Vervloet, M., Cozzolino, M., 2017. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int.* 91, 808–817. (Складне питання, зумовлене різними видами

кальцифікації судин пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, з різними висновками щодо ризику ураження судин.)

Антигіпертензивні препарати та захист нирок

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288, 2981–2997. (Велике дослідження; див. також примітку редакції: «Висновок ALLHAT – тiazидні діуретики є кращими засобами початкової терапії при артеріальній гіпертензії». *JAMA* 288, 3039–3042.)
- Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A.W., et al., 2005. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* 115, 1651–1658. (Мікропункційні дослідження «нокаутних» мишей показують, що індуковану тiazидами гіпокальціємію зумовлює посилене пасивне транспортування Ca^{2+} у проксимальному каналці, а не активне транспортування Ca^{2+} у дистальному звивистому каналці.)

Порушення обміну іонів калію та натрію

- Coca, S.G., Perazella, M.A., Buller, G.K., 2005. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 45, 233–247. (У цьому огляді висвітлено відносні переваги регулювання балансу калію порівняно з нирковими ефектами блокади альдостерону.)
- Murdoch, I.A., Dos Anjos, R., Haycock, G.B., 1991. Treatment of hyperkalaemia with intravenous salbutamol. *Arch. Dis. Child.* 66, 527–528. (Перший опис цього підходу при лікуванні дітей.)

Використання лікарських засобів при захворюваннях нирок

- Golper, T.A., Udy, A.A., Lipman, J., 2015. Drug dosing in acute kidney injury. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J., Remuzzi, G. (Eds.), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.
- Olyaei, A.J., Foster, T.A., Lerner, E.V., 2015. Drug dosing in chronic kidney disease. In: Turner, N.N., Lameire, N., Goldsmith, D.J., Winearls, C.G., Himmelfarb, J., Remuzzi, G. (Eds.), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, fourth ed. Oxford University Press, Oxford.