

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » 08 2021р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 9. "Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності.

Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби"

Курс:	3	Медичний факультет - "медицина"
	2	Стоматологічний факультет - "стоматологія"
	3	Фармацевтичний факультет - "фармація"

Лекцію розробив:

к.мед.н., доц. Шемонаєва К.Ф.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27» 08 2021р.

Протокол № 1.

Лекція № 9:

"Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності. Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби" - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Діуретичні засоби — це лікарські препарати рослинного походження, неорганічної природи і синтетичні речовини, що мають здатність збільшувати діурез: 1) посилення процесів фільтрації (утворення первинної сечі); 2) гальмування процесів реабсорбції електролітів (передусім Na^+ і Cl^-) і води в каналцях нирок (утворення вторинної сечі). Можливість медикаментозного управління видільною здатністю нирок базується на знанні механізмів нейрогуморальної регуляції водно-сольового обміну і визначенні ролі нирок в утворенні і виведенні сечі. Нейрогуморальна регуляція водно-сольового обміну значною мірою здійснюється завдяки функціонуванню двох основних гомеостатичних процесів — що зберігає натрій і воду в організмі. Знання раціонального і безпечного застосування діуретичних засобів сприяє успішному лікуванню захворювань різної патології, у тому числі серцевої недостатності.

До ліків, що регулюють АКТ, відносять цілу групу фармакотерапевтичних засобів з різними механізмами дії (від центрального до периферичного). Їх дуже умовно можна поділити на 2 групи: гіпертензивні (що підвищують АКТ) і гіпотензивні (що знижують АКТ). Гіпертензивні підрозділяють на дві групи, що застосовуються при: а) гострому зниженні АКТ (прямі і непрямі адреноміметики); б) так званих нейроциркуляторних дистоніях за гіпотонічним типом (адаптогени, ГАМК-ергічні засоби, психостимулятори). Гіпотензивні, у свою чергу, підрозділяють на засоби, що діють системно, і тому застосовуються для лікування як первинної (есенціальної гіпертонічної хвороби), так і вторинної (симптоматичної), і тих, що регулюють локальний кровообіг (мозковий, коронарний, периферичний). Найбільше практичне значення для лікаря мають гіпотензивні засоби. Величина АКТ залежить від динамічної роботи серця (хвилинного, ударного об'єму), периферичного опору судин току крові, в'язкості крові, її електролітного балансу та еластичності артерій. Велике значення має об'єм циркулюючої крові. Регулюються ці чинники нервовою й ендокринною системами, станом обміну речовин, кількістю рідини і солей у судинах. Дія гіпотензивних засобів може бути спрямована на різні ланки фізіологічної і біохімічної регуляції кров'яного тиску (нейротропні, міотропні, впливаючі на активність ренін-ангіотензивної системи та ін.).

2. Цілі лекції (мета):

- навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що впливають на діурез та кров'яний тиск.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати діуретики, антигіпертензивні

та гіпертензивні препарати в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань діуретиків та ліків, які впливають на кров'яний тиск у практичній діяльності лікаря.

3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
I.	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Діуретики. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 2. Загальні принципи комплексної терапії хронічної серцевої недостатності. 3. Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 4. Сучасні принципи		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%

	лікування гіпертонічної хвороби.			
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

4. Зміст лекційного матеріалу:

"Діуретичні засоби. Комплексна терапія хронічної серцевої недостатності. Антигіпертензивні та гіпертензивні лікарські засоби. Сучасні принципи лікування гіпертонічної хвороби" - 1 рік

ДІУРЕТИКИ

Сечогінні засоби (діуретики) надають прямий вплив на функціональний стан нефронів і підвищують натрійурез і діурез. Їх застосовують для лікування набрякового синдрому і артеріальної гіпертензії, прискорення елімінації отруту при отруєннях.

Затримка солей і води в організмі із збільшенням гідратації тканин, утворенням набряків і скупчень рідини в порожнинах супроводжує багато захворювання нирок, печінки, серцево-судинну недостатність, гормональні дисфункції. Солі та вода швидко переміщуються з судинного русла в інтерстиціальну рідину (загальна поверхня капілярних стінок становить 20 000 м²) і потім в клітини.

Далеко НЕ всі лікарські засоби, що збільшують діурез, відносяться до групи сечогінних засобів. Наприклад, сечогінний ефект викликають лікарські засоби, що поліпшують кровопостачання нирок в результаті посилення

серцевих скорочень (серцеві глікозиди) або розширення ниркової артерії (вазодилататори). Ці засоби застосовують для усунення набряків при серцевій недостатності.

У нирках знаходиться близько 1 млн нефронів, в яких відбуваються фільтрація, реабсорбція і секреція.

У судинних клубочках плазма крові фільтрується через мембрани капілярів і капсули нефрона з швидкістю 120 мл / хв. Через пори мембран проходять майже всі компоненти плазми, за винятком білків з великою молекулярною масою, речовин, пов'язаних з білками, і високомолекулярних ліпідів.

У проксимальних звивистих каналцях з фільтрату реабсорбується 65% Na^+ , також повертаються в кров K^+ , 70% Ca^{2+} , 20-25% Mg^{2+} , іони хлору, бікарбонату, 80% фосфатів, амінокислоти, глюкоза, вітаміни, по осмотичному градієнту всмоктується вода. Первинна сеча в кінцевому відділі проксимальних каналців нагадує простий розчин натрію хлориду, ізоосмотичної інтерстиціальної рідини і плазмі крові. В середньому сегменті проксимальних каналців розташовані системи секреції органічних кислот (сечова, п-аміногіппурова кислоти, тіазиди, споріднені, сильнодіючі сечогінні засоби, антибіотики групи β -лактамів). У початковому і кінцевому сегментах секретуються органічні основи (креатинін, холін, прокаїнамід). У механізмах секреції беруть участь білки-транспортери органічних аніонів (кислот) і катіонів (основ).

У низхідному коліні петлі нефрона вода по осмотичному градієнту реабсорбується в гіперосмотичному мозковому шарі нирки. Первинна сеча стає гіперосмотичною.

У тонкому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується Na^+ , Cl^- і сечовина.

У товстому сегменті висхідного коліна петлі реабсорбується 25% Na^+ , K^+ , 25% Ca^{2+} , 70-75% Mg^{2+} , Cl^- . Первинна сеча стає спочатку ізоосмотичною, а потім, по мірі просування по висхідному коліну і всмоктування іонів, набуває гіпоосмотичного характеру. При цьому інтерстиціальна рідина мозкового шару стає гіперосмотичною, що необхідно для реабсорбції води в низхідному коліні.

У дистальних звивистих каналцях реабсорбується Na^+ , Ca^{2+} , 5% Mg^{2+} , Cl^- без надходження в кровосносне русло води, секретуються K^+ і H^+ ; Первинна сеча зберігає гіпоосмотичність, яка встановилася в коліні петлі.

У реабсорбції іонів в дистальних звивистих каналцях беруть участь гормони:

- мінералокортикоїд альдостерон - підвищує реабсорбцію Na^+ і стимулює секрецію K^+ і H^+ ;
- паратиреоїдін - збільшує реабсорбцію Ca^{2+} через канали апікальної мембрани і обмін $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ в базолатеральній мембрані.

У збірних трубочках під впливом вазопресину (АДГ) реабсорбується вода в гіперосмотичній середі мозкового шару нирки, в кірковому сегменті тривають залежні від альдостерону реабсорбція Na^+ , секреція K^+ і H^+ , у внутрішньому мозковому відділі реабсорбується сечовина. Сеча стає гіперосмотичною.

Формування сечі регулюється каналцево-клубочковим зворотнім зв'язком при участі щільної плями. Вона розташоване в місці контакту товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона з приносних артеріол клубочка і складається з епітеліальних клітин, чутливих до концентрації NaCl в первинній сечі. Підвищена концентрація NaCl стимулює секрецію аденозину. Цей медіатор, звужуючи приносні артеріоли клубочків при участі A1-рецепторів, обмежує фільтрацію. Крім того, щільна пляма регулює секрецію реніну юктагломерулярними клітинами, також розташованими в стінці приносних артеріол.

Мембрани нефроцитів виконують різні функції.

- Апікальна (люменальна) мембрана - звернена в просвіт каналців і контактує з первинної сечею.
- Базальна мембрана - звернена до міжклітинного простору і контактує з інтерстиціальної рідиною.
- Латеральні мембрани - створюють міжклітинні щілини в ниркових каналцях.

ТИПИ ТРАНСПОРТУ РЕЧОВИН В нирках

ПАСИВНИЙ ТРАНСПОРТ

З допомогою пасивного транспорту в нефронах відбуваються:

- фільтрація води через пори клітин і по міжклітинних щілинах в середу з більш високим осмотичним тиском;
- проста дифузія ліпофільних молекул через клітинні мембрани за градієнтом концентрації;
- дифузія іонів через іонні канали за електрохімічним градієнтом;
- полегшена дифузія (уніпорт) іонів за електрохімічним градієнтом з участю білків-транспортів;
- симпорт (котранспорт) - полегшена дифузія катіона і аніона в одному напрямку при участі загального білка-транспортера (сімпортера);
- антипорт (протитранспорта) - полегшена дифузія іонів з однаковим зарядом в протилежних напрямках при участі загального білка-транспортера (антипортера).

Системи симпорта і антипорта функціонують в апікальній і базолатеральній мембранах нефроцитів. В процесі симпорта катіони Na^+ проходять через апікальну мембрану за електрохімічним градієнтом і, нейтралізуючи негативний заряд всередині клітин, створюють умови для входу Cl^- , HCO_3^- , амінокислот, глюкози. Аніони надходять за електрохімічним градієнтом через базолатеральну мембрану в інтерстиціальну рідину, знижують її позитивний заряд, що полегшує вихід Na^+ .

Для антипорта необхідно зниження позитивного заряду первинної сечі після надходження Na^+ до Нефроцитів через апікальну мембрану. В результаті утворюється електрохімічний градієнт для виходу H^+ в просвіт каналців. У базолатеральній мембрані відбувається первинний транспорт аніонів HCO_3^- за електрохімічним градієнтом в інтерстиціальну рідину, пов'язаний з входом до Нефроцитів Cl^- .

АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ

Через базолатеральну мембрану нефроцитів відбувається активний транспорт.

- Видалення 3 Na⁺ проти електрохімічного градієнта в інтерстиціальну рідину в обмін на повернення в клітини 2K⁺ при участі Na⁺, K⁺ залежної АТФази.

- Видалення Ca²⁺ і Mg²⁺ при участі відповідно Ca²⁺ і Mg²⁺ -залежною АТФази.

Іонні насоси базолатеральної мембрани створюють електрохімічний градієнт для пасивної дифузії іонів через апікальну мембрану нефроцитів. Енергетичні потреби для здійснення активного транспорту в кірковому шарі нирок забезпечуються реакціями окислювального фосфорилування (нирки споживають 10% кисню, що надходить в організм); в мозковому шарі енергію постачає анаеробний гліколіз.

Сечогінні засоби збільшують фільтрацію первинної сечі в клубочках і пригнічують реабсорбцію іонів і води в канальцях. Діурез найбільш ефективно підвищується в результаті гальмування канальцевої реабсорбції.

- Без зміни реабсорбції обсяг вторинної сечі можна збільшити вдвічі (з 1,5 до 3 л), якщо обсяг фільтрату зростає також в 2 рази (з 150 до 300 л), що нездійснено через обмежених можливостей кровообігу.

- Обсяг вторинної сечі збільшується вдвічі при зменшенні реабсорбції води всього на 1%.

КЛАСИФІКАЦІЯ

За **характером** сечогінного ефекту розрізняють:

- гідруретики, що викликають переважно водний діурез, - осмотичні діуретики;

- салуретики, первинно пригнічують реабсорбцію іонів, - інгібітори карбоангідази, сильнодіючі діуретики, тіазиди, тіазидоподібні і калійзберігаючі діуретики.

За **локалізацією** сечогінної дії в нефроні розрізняють:

- діуретики, переважно збільшують фільтрацію в клубочках, - диметилксантин;

- діуретики, що пригнічують реабсорбцію:

- в проксимальних звивистих канальцях - інгібітори карбоангідази;

- в петлі нефрона - осмотичні діуретики;

- в товстому сегменті висхідного коліна петлі нефрона - сильнодіючі діуретики (інгібітори симпорта Na⁺ -K⁺-2Cl⁻);

- в дистальних звивистих канальцях - тіазиди, тіазидоподібні діуретики(інгібітори симпорта Na⁺Cl⁻);

- в дистальних звивистих канальцях і кірковому сегменті збірних трубочок - калійзберігаючі діуретики.

За **силою** сечогінної дії (в дужках вказана фракція іонів натрію, яка екскретується) діуретики поділяють:

- на сильні діуретики - сильнодіючі діуретики (15-25%);

- діуретики середньої сили - осмотичні діуретики (5-8%), тіазиди, тиазидоподібні діуретики (5-10%);

- слабкі діуретики - диметилксантин, інгібітори карбоангідрازی, калійзберігаючі діуретики (3-5%).

За **швидкістю** настання і тривалості сечогінного дії виділяють:

- діуретики, що викликають швидкий і нетривалий сечогінний ефект, - осмотичні і сильнодіючі діуретики;

- діуретики з середньої швидкістю і тривалістю дії - диметилксантин, інгібітори карбоангідрازی, тіазиди, калій-зберігаючі діуретики (триамтерен);

- діуретики з відстроченим і тривалим сечогінним ефектом - тиазидоподібні діуретики, калійзберігаючі діуретики (антагоністи альдостерону).

За **впливом** на **кислотно-лужну рівновагу** крові розрізняють:

- діуретики, що викликають виражений метаболічний ацидоз, - інгібітори карбоангідрازی;

- діуретики, що викликають помірний метаболічний ацидоз, - калійзберігаючі діуретики;

- діуретики, що викликають помірний метаболічний алкалоз, - сильнодіючі діуретики, тіазиди, тиазидоподібні діуретики.

За **впливом** на екскрецію іонів **калію** виділяють:

- сильні калійуретики (діурез / калійурез = 1/1) - інгібітори карбоангідрازی, тіазиди, тиазидоподібні діуретики;

- середні калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,75) - сильнодіючі діуретики (крім торасеміду);

- малі калійуретики (діурез / калійурез = 1 / 0,25) - осмотичні діуретики;

- калійзберігаючі діуретики.

За **впливом** на екскрецію іонів **кальцію** розрізняють:

- діуретики, що підвищують екскрецію Ca^{2+} , - сильнодіючі діуретики;

- діуретики, що знижують екскрецію Ca^{2+} , - тіазиди, тиазидоподібні діуретики.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗБІЛЬШУЮТЬ ФІЛЬТРАЦІЮ

ДИМЕТИЛКСАНТИНИ

До диметилксантинів відносять:

- теофілін - 1,3-диметилксантин;

- амінофілін - розчинна форма теофіліну, в склад входить 80% теофіліну і 20% етілендіаміна;

- теобромін - 3,7-диметилксантин.

В якості сечогінного засобу застосовують препарат теофіліну **амінофілін**. Теофілін, блокуючи А1 -рецептори аденозину, усуває їх гнітючий вплив на активність аденілатциклази і синтез цАМФ. У великих дозах теофілін інгібує ізоферменти фосфодіестерази III, IV, V і затримує інактивацію

циклічних нуклеотидів. Таким чином під впливом амінофілліна в клітинах накопичується цАМФ.

Амінофіллін надає слабку сечогінну дію (підвищує екскрецію Na^{C} до 3-5%) з допомогою декількох механізмів.

- Підвищує кровопостачання нирок, оскільки посилює серцеву діяльність і розширює ниркову артерію.

- Збільшує нирковий кровотік, в більшій мірі розширює приносні артеріоли, ніж виносні, в результаті стимулює клубочкову фільтрацію.

- Укорочує контакт нефроцитів з сечею, прискорюючи її просування по каналцях.

- Зменшує реабсорбцію води в низхідному коліні петлі нефрона, так як сприяє видаленню іонів і сечовини з мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік з зменшенням осмотичного градієнта між первинною сечею і інтерстиціальною рідиною.

- Пригнічує реабсорбцію Na^+ в проксимальних каналцях в результаті інгібування під впливом цАМФ симпорта $\text{Na} + \text{HCO}_3^-$ через базолатеральну мембрану.

Амінофіллін приймають всередину і вводять внутрішньовенно при недостатності лівого шлуночка, артеріальною гіпертензії, порушеннях мозкового кровообігу, а також комбінують з сечогінними засобами, що погіршують нирковий кровотік. Сечогінний ефект після введення в вену розвивається через 15-30 хв і триває 2-3 ч.

При прийомі всередину амінофіллін може викликати диспепсичні розлади. При його швидкому внутрішньовенному введенні іноді виникають запаморочення, головний біль, серцебиття, нудота, блювота, судоми, артеріальна гіпотензія. При сенсibiliзації до етилендіаміну можливі розвиток ексфоліативного дерматиту і поява лихоманки.

Амінофіллін протипоказаний при значній артеріальній гіпотензії, пароксизмальній тахікардії, екстрасистолії, стенокардії, інфаркті міокарда, епілепсії.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦЮ В ПРОКСИМАЛЬНИХ ЗВИВИСТІСТИХ КАНАЛЬЦЯХ

ІНГІБІТОРИ КАРБОАНГІДРАЗИ

Ацетазоламід (діакарб) за допомогою сульфонамідної групи блокує цінквмісний активний центр карбоангідрози різних тканин. На відміну від протимікробних сульфаніламідів у ацетазоламіді сульфонамідна група приєднана НЕ до ароматичного кільця, а до гетероциклу тіадіазіна.

Карбоангідраза прискорює в 1000 разів реакції гідратації і дегідратації вугільної кислоти. У щітковій облямівці апікальної мембрани проксимальних каналців функціонує ізофермент карбоангідрози II, в цитоплазмі локалізована карбоангідраза IV.

При блокаді карбоангідрози ацетазоламідом порушуються дегідратація вугільної кислоти в первинній сечі і її утворення в цитоплазмі нефроцитів, тому

знижуються реабсорбція Na^+ , HCO_3^- і вихід в сечу H^+ . Реакція сечі зміщується в лужну сторону ($\text{pH} = 8,0$).

Ацетазоламід підвищує екскрецію Na^+ до 3-5%, K^+ - до 70%, HCO_3^- - до 35%, значно збільшує виведення фосфатів (в лужному середовищі утворюються поганореабсорбуючі двохзаміщені фосфати), слабо підвищує виведення Cl^- , НЕ впливає на екскрецію Ca^{2+} , Mg^{2+} , при тривалому застосуванні порушує секрецію сечової кислоти, погіршує кровотік в нирках.

Ацетазоламід надає слабкий сечогінний ефект, так як в дистальних відділах нефрона компенсаторно зростає реабсорбція NaHCO_3 . Невелика частина бікарбонату реабсорбується без участі карбоангідази. HCO_3^- , збільшуючи негативний електричний заряд на апікальній мембрані дистальних відділів нефрона, стимулює секрецію K^+ .

Ацетазоламід підсилює екскрецію HCO_3^- в більшій мірі, ніж виведення Cl^- . Резерви бікарбонату поступово виснажуються, що викликає метаболічний гіперхлоремічний ацидоз. Через кілька днів терапії настає звикання до гіперхлоремічного ацидозу і посилення каналцево-клубочкового зворотного зв'язку.

Ацетазоламід блокує карбоангідазу НЕ тільки в нирках, але і в інших тканинах.

- У війчастому (ціліарному) тілі очі гальмує секрецію внутрішньоочної рідини.

- У м'якій мозкової оболонці пригнічує продукцію ліквору, що призводить до зниження внутрішньочерепного тиску і зменшення збудливості нейронів.

- В парієтальних клітинах залоз шлунка порушує формування соляної кислоти.

Ацетазоламід також розширює судини головного мозку і покращує мозковий кровотік, зменшує нейропатичний біль. Він добре всмоктується з кишечника. Сечогінна дія настає через 2 год після прийому, досягає максимуму через 6 год і триває 12 год. Зв'язок з білками плазми - 90-95%. Виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації становить 6-9 год.

Ацетазоламід призначають всередину курсами по 3-5 днів з перервою на 2-3 дня. Перерва необхідна, щоб заповнити лужні резерви крові і компенсувати гіперхлоремічний ацидоз.

Ацетазоламід застосовують для курсового лікування відкритокутової глаукоми і купірування глаукоматозного кризу, терапії внутрішньочерепної гіпертензії, гідроцефалії, дисциркуляторної енцефалопатії, парціальних припадків і абсансів при епілепсії, посттравматичного головного болю, гострої гірської хвороби. Його призначають також при серцево-легеневої недостатності, емфіземі легенів, для корекції гіпохлоремічного алкалозу, гіперкаліємії і гіперфосфатемії. Ацетазоламід, створює лужну реакцію сечі, можна використовувати для розчинення цистинових каменів в нирках і для лікування неважких отруєнь ліками-кислотами (саліцилатами, барбітуратами), оскільки в лужному середовищі органічні кислоти дисоціюють, втрачають розчинність в ліпідах і здатність реабсорбуватись простою дифузиею.

В останній час ацетазоламід застосовують при центральній формі синдрому нічного апное, включаючи апное новонароджених. Ця форма апное характеризується порушенням дихання та зменшенням насичення крові киснем без змін механічних властивостей легень і прохідності дихальних шляхів. Центральне нічне апное виникає в результаті пошкодження дихального центру і хеморецепторних зон при неврологічних захворюваннях, вегетативних і альвеолярних гіповентиляційних розладах, серцевої недостатності. У новонароджених причиною нічного апное є знижена чутливість дихального центру до вуглекислого газу, епізоди апное провокуються різким закидання голови, блювотою, болем, перегріванням. Лікувальна дія ацетазоламиду при центральному нічному апное засноване на розвитку гіперхлоремічного ацидозу, підвищує збудливість дихального центру.

При застосуванні ацетазоламиду можливий ряд **побічних ефектів**.

- Виражена гіпокаліємія.
- гіперхлоремічний ацидоз.
- формування в нирках каменів через осадження фосфату кальцію в лужному середовищі.
- Зниження кислотності шлункового соку.
- Лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.
- Алергічні реакції, в рідкісних випадках - алергічний (еозинофільний) міокардит.

Гіпокаліємія проявляється сонливістю, порушенням орієнтації, парестезіями, паралітичною непрохідністю кишечника, нефропатією, порушеннями серцевого ритму. Для корекції гіпокаліємії обмежують вживання кухонної солі (2,0-2,5 г / добу), призначають дієту, збагачену калієм, застосовують калію і магнію аспарагінат. При важкому гіперхлоремічному ацидозі внутрішньовенно вводять натрію гідрокарбонат.

Ацетазоламід протипоказаний при тяжкій дихальній недостатності (через неможливість компенсації метаболічного ацидозу збільшенням вентиляції легень), уремії, цукровому діабеті, недостатності надниркових залоз, гіпокаліємії, схильності до ацидозу, в перші 3 міс вагітності. У хворих на цироз печінки терапія ацетазоламідом, посилюючи гіпокаліємію, створює небезпеку печінкової енцефалопатії (збільшується реабсорбція аміаку).

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ В ПЕТЛІ НЕФРОНУ

ОСМОТИЧНІ СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ

Осмотичні діуретики є високополярними речовинами (манітол, сечовина). Шестиатомний спирт манітол НЕ проникає через гістогематичні бар'єри (за винятком гломерулярного фільтра), сечовина має слабку здатність надходити з кровоносного русла в інтерстиціальну рідину.

При внутрішньовенному введенні манітолу і сечовини значно зростає осмотичний тиск крові, що викликає перехід води з клітин і міжклітинної простору в кров. ОЦК спочатку збільшується, але потім по мірі розвитку

сечогінного ефекту зменшується. Осмотичні діуретики знижують в'язкість крові, стимулюють секрецію предсердного натрійуретичного пептиду, пригнічують продукцію реніну.

В якості сечогінного засобу використовують гідруретик маннітол. Він покращує кровопостачання нирок, стимулюючи утворення судинорозширювальних факторів - простагландину E_2 і простацикліну в ендотелії ниркової артерії. Добре фільтрується в клубочках, але як полярна речовина НЕ реабсорбується. Підвищує осмотичний тиск первинної сечі, сприяє видаленню іонів і сечовини з мозкового шару нирок через розширені судини в кровотік. В результаті ліквідується осмотичний градієнт, необхідний для реабсорбції води з спадного коліна петлі нефрона. У висхідне коліно надходить розбавлена сеча з низькою концентрацією NaCl, що знижує градієнт реабсорбції іонів.

Маннітол збільшує екскрецію Na^+ до 5-8%, помірно збільшує екскрецію K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- і фосфатів, варіабельно змінює кислотно-лужну рівновагу крові - може викликати як ацидоз, так і алкалоз.

Маннітол вводять внутрішньовенно в вигляді 10-20% розчинів. Діурез посилюється через 15-20 хв і зберігається на підвищеному рівні в протязом 4-5 ч. Період напівелімінації маннітола становить 0,25-1,7 год.

Маннітол застосовують в якості дегідратуючого і сечогінного засобу по наступним показаннями.

- Гострий приступ глаукоми і підготовка хворих глаукомою до хірургічного лікування.

- набряк мозку у пацієнтів з неушкодженим ГЕБ. Маннітол знижує внутрішньочерепний тиск на 60-80% і зменшує набухання нейронів, стабілізує лізосоми, пригнічує перекисне окислення ліпідів.

- Гострий каналцевий некроз при шоці, сепсисі, гемолітичній реакції і інтоксикаціях. Маннітол покращує кровопостачання нирок і збільшує фільтрацію, видаляє детрит з каналців, знижує концентрацію нефротоксинів в первинній сечі, протидіє набуханню нефроцитів.

- Гіпоосмолярний діалізний синдром. Маннітол перешкоджає швидкому зниженню осмотичного тиску позаклітинної рідини і набухання клітин, падіння артеріального тиску і розвитку набряку головного мозку.

- Профілактика ішемії нирок при операціях з екстракорпоральним кровообігом.

- Необхідність гемоділюції і форсованого діурезу при отруєннях (до настання стадії анурії).

Передозування осмотичними діуретиками супроводжується сильною дегідратацією, артеріальною гіпотензією, тромбозом, спрагою, диспепсичними розладами і галюцинаціями. При травматичному набряку мозку осмотичні діуретики, проникаючи через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, залучаючи за собою воду.

Сечовина надає подразнюючу дію на венозну стінку і створює небезпеку тромбофлебиту. При попаданні сечовини під шкіру розвивається некроз.

Осмотичні діуретики протипоказані при набряку легенів у хворих серцевою недостатністю, так як вони збільшують ОЦК, венозний і артеріальний тиск, тиск у малому колі кровообігу і внаслідок цього - перед- і постнавантаження на серце. Осмотичні діуретики НЕ призначають в стадії анурії при нирковій недостатності, набряку мозку з пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, внутрішньочерепній кровотечі. Сечовина протипоказана при уремії і печінковій недостатності.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ПЕРЕВАЖНА РЕАБСОРБЦІЯ В ПЕТЛІ НЕФРОНА

СИЛЬНОДІЮЧІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$)

Сильнодіючі діуретики надають найбільш потужну сечогінну дію. За силою сечогінної дії їх можна розташувати в спадному порядку: буметанід > торасемід > фуросемід > етакринова кислота.

Сильнодіючі діуретики є органічними кислотами. **Фуросемід і буметанід** мають сульфонамідну групу, **торасемід** є похідним сульфонілсечовини, **етакринова кислота** - проліка, похідне діхлорфеноксисукусної кислоти. Активне з'єднання утворюється після зв'язування метиленової групи етакриновою кислотою з сульфгідрильною групою цистеїну.

Сильнодіючі діуретики секретуються в проксимальних звивистих каналцях при участі транспортера органічних аніонів 3-го типу, надходять в первинну сечу і з її струмом досягають товстого сегмента висхідного коліна петлі нефрона. Тут, в апікальній мембрані нефроцитів, вони інгібують симпорт $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, блокуючи ділянку зв'язування Cl^- на білці-симпортері.

Сильнодіючі діуретики підвищують синтез простагландинів групи E і простагліну з арахідонової кислоти жирових депо. Ці речовини розширюють ниркові артерії і покращують кровопостачання нирок. У нефроцитах діуретики інактивують Na^+ , K^+ -залежну АТФазу базолатеральної мембрани, мікросомальну Ca^{2+} -залежну АТФазу, аденилатциклазу, фосфодіестеразу, дегідрогеназу простагландинів, порушують тканинне дихання.

Під впливом сильнодіючих діуретиків фракція Na^+ , яка екскретується, збільшується до 15-25%, зростає екскреція K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- . Діуретики з сульфонамідною групою, пригнічуючи карбоангідазу в проксимальних звивистих каналцях, стимулюють екскрецію HCO_3^- і фосфатів. Етакринова кислота послаблює дію вазопресину (АДГ) в збірних трубочках.

В просвіті висхідного коліна петлі зменшується позитивний заряд, що викликається в нормі циклічним транспортом K^+ . Це зменшує реабсорбцію Ca^{2+} і Mg^{2+} , розвивається виражена гіпомагніємія. Втрату Ca^{2+} компенсує його реабсорбція в дистальних звивистих каналцях.

У дистальних каналцях і кірковому сегменті збірних трубочок у відповідь на надходження великої кількості NaCl і води відбувається надлишкова секреція K^+ і H^+ . Гіпокаліємія в найменшій мірі розвивається при

прийомі торасеміду внаслідок його антагонізму з альдостероном. Торасемід пригнічує секрецію альдостерону корою наднирників і порушує його зв'язування з рецептором в нефроцитах дистальних звивистих каналців.

Сильнодіючі діуретики викликають метаболічний гіпохлоремічний алкалоз, так як збільшують секрецію в сечу H^+ , в більшій мірі підвищують екскрецію Cl^- , ніж HCO_3^- .

Сечогінна дія фуросеміду і торасеміду зберігається при зниженні клубочкової фільтрації до 5-10 мл / хв, інші діуретики ефективні при клубочкової фільтрації НЕ менш 30 мл / хв. Сильнодіючі діуретики послаблюють Канальцево-клубочковий зворотний зв'язок, перешкоджаючи входу NaCl в клітини щільної плями, а також гальмують секрецію реніну.

Сильнодіючі діуретики розширюють артерії і вени. Розширення артерій викликає гіпотензію. Венозне депонування крові знижує переднавантаження на серце. Позаклітинна вода видаляється з тканин через розширені вени в кров. У гладких м'язах судин сильнодіючі діуретики блокують симпорт $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ із зменшенням в цитоплазмі змісту Na^+ і активацією функції $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ - обмінника. Цей обмінник повертає в гладкі м'язи іони натрію в обмін на видалення у позаклітинне середовище іонів кальцію.

Як відомо, збільшення ОЦК і вмісту Na^+ в крові необхідно в початковому періоді ХСН для підтримки серцевого викиду і достатнього кровопостачання органів. При збільшенні діастолічного обсягу і тиску крові в лівому шлуночку посилюються серцеві скорочення по механізму Франка-Старлінга. В подальшому, по мірі прогресування захворювання, виникає міогенна дилатація зі зменшенням сили серцевих скорочень.

Діуретики підвищують венозне депонування крові (вже в перші 10 хв після внутрішньовенного введення), зменшують ОЦК і тиск наповнення лівого шлуночка (переднавантаження), створюючи умови для відновлення механізму Франка-Старлінга і посилення скорочувальної функції міокарда.

Хворим з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і застоєм крові (II-III функціональний клас ХСН) сильнодіючі діуретики, а також гідрохлоротіазід і споріднені діуретики призначають як можна пізніше протягом захворювання: при недостатній ефективності інгібіторів АПФ і обмеження вживання кухонної солі (до 5 г / добу) і рідини (до 1,5 л / добу). Діуретики призначають в малих дозах, комбінують з інгібіторами АПФ, блокаторами AT_1 -рецепторів, β -адреноблокаторами. Калійзберігаючі діуретики додають, якщо інгібітори АПФ НЕ усувають гіпокаліємію.

Торасемід в малих дозах (2,5-5,0 мг / добу) знижує AT_1 і перешкоджає ремоделюванню серця без впливу на добову екскрецію іонів і води.

Показання до застосування сильнодіючих діуретиків наступні.

- Гостра та хронічна серцева недостатність (II-III функціонального класу).
- набряк легень, серцева астма.
- Цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом.
- набряки при нефротичному синдромі.
- Гіпертонічний криз, еклампсія.
- Артеріальна гіпертензія (застосовують торасемід).

- Необхідність форсованого діурезу при отруєннях водорозчинними токсинами.

- Гіперкальціємічний криз при тривалому постільному режимі, грубої пальпації паращитовидних залоз, прийомі антацидних засобів.

При лікуванні сильнодіючими діуретиками можливий ряд побічних ефектів.

- Гіпокаліємія і гіпомагніємія (рідше - гіпокальціємія).

- Гіпохлоремічний алкалоз.

- Дегідратація, що раптово виникає профузний діурез (за добу виділяється до 6-10 л води).

- Погіршення екскреції сечовини і креатиніну.

- Ортостатична гіпотензія.

- Неврит слухового нерва з оборотною нейросенсорною приглухуватістю (порушуються електролітний гомеостаз ендолімфи внутрішнього вуха і постачання киснем клітин спірального органу).

- Гіперурікемія з загостренням подагри (знижується секреція сечової кислоти в проксимальних звивистих каналцях через конкуренцію з діуретиками за зв'язок з білками-транспортерами, зростає реабсорбція сечової кислоти у відповідь на значну втрату рідини).

- Гіперглікемія (порушуються транспорт глюкози через мембрани клітин печінки і скелетних м'язів і її внутрішньоклітинна утилізація, зменшуються секреція інсуліну і активність рецепторів цього гормону).

- Збільшення концентрації в плазмі крові холестерину атерогенних ЛНЩ, тригліцеридів, зниження вмісту холестерину ЛВЩ (в перші 3-6 міс терапії).

- Інтерстиціальний нефрит.

- Формування в нирках оксалатних і фосфатних каменів.

- Гострий панкреатит (дуже рідко).

- Шкірна висипка, фотодерматоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, диспепсичні розлади.

Специфічні побічні ефекти етакринової кислоти: шлункові кровотечі у хворих на виразкову хворобу, біль по ходу вени і тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні. Етакринова кислота володіє вираженою ото і вестібুলотоксичністю. Як правило, етакринову кислоту призначають при непереносимості діуретиків з сульфонамідною групою. Торасемід лише незначно змінює концентрацію сечової кислоти, глюкози і холестерину в крові, НЕ викликає гіпокаліємії, гіпомагніємії і гіпокальціємії.

При раптовому припиненні терапії сильнодіючими діуретиками іноді виникає синдром віддачі зі значним зниженням сечоформування і вираженим калійурезом. Виняток становить припинення прийому діуретика тривалої дії торасеміду, НЕ супроводжується затримкою іонів натрію і води і екскрецією іонів калію.

Сильнодіючі діуретики протипоказані при гіпокаліємії, дегідратації, алкалозі, печінкової недостатності (підсилюють печінкову енцефалопатію), важкої ниркової недостатності, механічної непрохідності сечовивідних шляхів, цукровому діабеті, панкреатиті, підвищеної чутливості, терапії

аміноглікозидними антибіотиками (посилюється вестибуло- і ототоксичність), в першій половині вагітності (погіршують плацентарний кровотік), у час грудного вигодовування. Етакринову кислоту НЕ призначають при виразковій хворобі і дітям до двох років.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИСТИХ КАНАЛЬЦЯХ

ТІАЗИДИ Й ТІАЗИДОПОДІБНІ ДІУРЕТИКИ (ІНГІБІТОРИ СИМПОРТА $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$)

Найбільш популярний засіб групи тіазидів - похідне бензотіадіазина з сульфонамідною групою **гідрохлоротіазід**.

Гідрохлортіазид є слабкою кислотою і, подібно до сильнодіючих діуретиків, піддається секреції в проксимальних звивистих каналцях (за допомогою транспортера органічних аніонів 1-го типу). Із струмом первинної сечі він досягає початкових відділів дистальних звивистих каналців. Пригнічує їх в апікальній мембрані симпорт $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$, приєднуючись до ділянки зв'язування Cl^- на білці-симпортері. Помірно інгібує карбоангідразу в проксимальних звивистих каналців, порушує біоенергетику нирок, пригнічує транспорт жирних кислот з крові до Нефроцитів.

Гідрохлортіазид НЕ змінює або погіршує кровопостачання нирок. Його сечогінний ефект припиняється у пацієнтів з клубочкової фільтрацією нижче 30 мл / хв. При важких формах серцевої і ниркової недостатності сечогінна дію відсутня.

Під впливом гідрохлортіазиду збільшується екскреція Na^+ (до 5-10%), K^+ , H^+ , Mg^{2+} , Cl^- , незначно зростає виведення HCO_3^- і фосфатів, затримується в крові Ca^{2+} .

Реабсорбція Ca^{2+} посилюється в проксимальних звивистих каналцях і петлі нефрона за механізмом обміну $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$. Гіперкальціємія пригнічує секрецію паратиреоїдін парацистовидними залозами, що порушує реабсорбцію Mg^{2+} в товстому сегменті висхідного коліна петлі. K^+ і H^+ секретується в дистальних звивистих каналцях і кірковому сегменті збірних трубочок далі місця дії гідрохлортіазиду.

Помірний сечогінний ефект гідрохлортіазиду обумовлений скромною роллю дистальних звивистих каналців в реабсорбції Na^+ . Гідрохлортіазид НЕ порушує Канальцево-клубочкового зворотного зв'язку. Аналогічно сильнодіючим діуретикам він викликає гіпохлоремічний алкалоз.

Гідрохлортіазид значно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії, так як зменшує ОЦК і розширює судини. У гладких м'язах артерій і вен він порушує вхід Na^+ , Ca^{2+} і води, зменшує щільність і чутливість циторецепторів, що реагують на судинозвужувальні речовини. Гіпотензивний вплив гідрохлортіазиду втрачається після видалення нирок і при негативному балансі Na^+ у експериментальних тварин. Гідрохлортіазид НЕ розширює судини в експериментах *in vitro*.

Гідрохлортіазид призначають хворим на артеріальну гіпертензію, особливо він ефективний при ізольованій систолічній і низькореніновій об'ємзалежній артеріальній гіпертензії у літніх хворих. Ефективність гідрохлортіазиду вище у жінок. Лікувальний ефект настає через 2-4 тижнів курсового прийому, при цьому значно знижується ризик мозкового інсульту, інфаркту міокарда і ХСН.

Гідрохлортіазид зазвичай призначають в добовій дозі 12,5 мг. Максимальна добова доза становить 25 мг. При відсутності гіпотензивної дії в цій дозі терапію доповнюють калійзберігаючим діуретиком, інгібітором АПФ, блокатором АТ₁-рецепторів або β-адреноблокатором (Не доведена ефективність комбінації з блокаторами кальцієвих каналів).

Перевагою гідрохлортіазиду є кальційзберігаюча дія, яка перешкоджає прогресуванню остеопорозу у літніх хворих і розвитку сечокам'яної хвороби. Більш того, при остеопорозі гідрохлортіазид підвищує концентрацію в крові маркерів новоутворення кістки - N-телопептиду і остеокальцину, знижує концентрацію маркерів резорбції кісткової тканини - оксипроліна і лужної фосфатази.

Гідрохлортіазид всмоктується з кишечника (65-75%), надає сечогінну дію через 1-2 год після прийому і протягом 10-12 ч. Виводиться з організму в незміненому вигляді, має період напівелімінації 2,5 ч.

Гідрохлортіазид призначають всередину в протягом 3-7 днів з перервою на 3-4 дні або при тривалій терапії - 2-3 рази на тиждень. Показання до застосування гідрохлортіазиду наступні:

- ХСН (II-III функціонального класу);
- артеріальна гіпертензія (самостійно і в комбінації з антигіпертензивними засобами);
- цироз печінки з портальною гіпертензією і асцитом;
- набряки при нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, за винятком важких форм з порушенням клубочкової фільтрації;
- нефрогенний нецукровий діабет;
- набряки, викликані терапією АКТГ і глюкокортикоїдами;
- гіпокальціємія, остеопороз, гіпервітаміноз D;
- бромізм (перешкоджає зв'язуванню Br із симпортером Na + -Cl⁻).

Побічні ефекти гідрохлортіазиду є дозозалежними і частково збігаються з небажаною дією сильнодіючих діуретиків. У ряду хворих при терапії з'являються:

- гіпокаліємія, гіпомангіємія (небезпека шлуночкової тахікардії типу «піруета» і фібриляції шлуночків, некрозу і фіброзу міокарда, збільшення ризику раптової серцевої смерті);
- гіперкальціємія;
- гіпохлоремічний алкалоз (частіше при безсолевої дієті, втрати хлоридів в зв'язку з блювотою або діареєю);
- посилення гіперурикемії у хворих на подагру;
- ортостатична гіпотензія;

- підвищення концентрації в плазмі крові тригліцеридів і холестерину ЛНЩ;
- гіперглікемія, інсулінорезистентність (виникає в результаті гіпокаліємії);
- запаморочення, головний біль, ксантопсія, слабкість;
- анорексія, диспепсичні розлади, загострення панкреатиту і холециститу;
- зниження лібідо, еректильна дисфункція;
- шкірна висипка, фотодерматоз, тромбоцитопенія.

Гідрохлоротіазид незначно збільшує ризик розвитку карциноми нирок, хоча відомо, що на 1 випадок карциноми доводиться запобігання 20-40 інсультів і 4-18 смертей.

Гідрохлортіазид протипоказаний при гіпокаліємії, важкій нирковій і печінковій недостатності, порушеннях мозкового кровообігу, подагрі, підвищеної чутливості до сульфаніламідів, в першій половині вагітності і під час грудного вигодовування. Призначення гідрохлортіазиду хворим на цукровий діабет 2-го типу оцінюється неоднозначно: з одного боку, він викликає гіперглікемію, з іншого - небажані метаболічні ефекти компенсуються профілактикою серцево-судинних ускладнень цукрового діабету.

Тіазидоподібні діуретики мають сульфонамідну групу, по механізмі дії близькі до гідрохлортіазиду, відрізняються повільним виведенням нирками і більшою тривалістю сечогінного ефекту. До засобам цієї групи відносяться:

- **хлорталідон;**
- **клопамід;**
- **індапамід.**

Тіазидоподібні діуретики приймають всередину. Показання до призначення хлорталідону і Клопаміду такі ж, як для гідрохлоротіазиду. Індапамід застосовують при артеріальній гіпертензії. У дозі 2,5 мг він надає тільки гіпотензивний вплив, так як 80% молекул накопичуються в стінці артерій. Індапамід стимулює синтез простагландину E_2 і простацикліну в ендотелії, послаблює реакцію гладких м'язів на пресорні фактори, перешкоджає входу в гладкі м'язи Ca^{2+} по потенціалозалежним каналам L-типу, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, проявляє властивості антиагреганта, зменшує мікроальбумінурію. Знижує АТ у 80% хворих, резистентних до терапії інгібіторами АПФ. Помірна сечогінна дія індапаміду розвивається до кінця 1-го тижня курсової терапії і стає максимальним через 3 міс.

Споріднені діуретики переносяться краще, ніж гідрохлортіазид. Вони в меншій мірі порушують метаболізм ліпідів і вуглеводів. Більш того, індапамід збільшує в крові хворих на артеріальну гіпертензію концентрацію ЛВЩ, знижує концентрацію ЛНЩ і тригліцеридів, підвищує толерантність до глюкози. При ХСН лікування індапамідом проводять з обережністю внаслідок подовження інтервалу *Q-T* з небезпекою виникнення порушень серцевого ритму.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПОДАВЛЯЮТЬ РЕАБСОРБЦІЮ У ДИСТАЛЬНИХ ЗВИТИХ КАНАЛЬЦЯХ І ЗБІРНИХ ТРУБОЧКАХ

КАЛІЙЗБЕРІГАЮЧИ ДІУРЕТИКИ

У головних нефроцитах кінцевої ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок Na^+ реабсорбується через іонні канали апікальної мембрани без участі білків-транспортів. Вхід Na^+ по іонним каналам в Нефроцитах, викликаючи деполяризацію апікальної мембрани, відкриває АТФ-залежні канали для виходу K^+ в первинну сечу. Систему обміну Na^+ / K^+ активує мінералокортикоїд альдостерон.

У вставних нефроцитах секретується H^+ за допомогою протонної АТФази апікальної мембрани.

Калійзберігаючі діуретики, порушуючи реабсорбцію Na^+ , перешкоджають деполяризації апікальної мембрани головних нефроцитів, що веде до затримки K^+ в крові. Діуретики також зменшують секрецію H^+ протонної АТФази вставних нефроцитів.

Сечогінний ефект калійзберігаючих засобів слабкий, так як в дистальних відділах нефрона реабсорбується невелика кількість Na^+ . Діуретики збільшують фракцію Na^+ , яка екскретується, тільки до 3-5%, помірно підвищують виведення Cl^- , зберігають в організмі K^+ , H^+ і Mg^{2+} , мало змінюють нирковий кровотік і фільтрацію.

Калійзберігаючі діуретики при призначенні одночасно з сильнодіючими діуретиками і тіазидами усувають компенсаторне посилення реабсорбції Na^+ в дистальних відділах нефрона, а також зменшують гіпокаліємію.

Засоби цієї групи поділяють на антагоністи альдостерону і блокатори натрієвих каналів.

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ

Альдостерон надходить з крові до нефроцитів кінцевої ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок через базолатеральну мембрану. У цитоплазмі він зв'язується з рецептором мінералокортикоїдів. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортується в ядро, де взаємодіє з ДНК і збільшує експресію генів, відповідальних за синтез сигнальних альдостероніндукованих білків (АІБ). Ці білки мають такі ефекти.

- Сприяють новоутворення і підвищують проникність натрієвих каналів апікальної мембрани.

- Активують Na^+ , K^+ -залежну АТФазу базолатеральної мембрани.

- Підвищують синтез АТФ в мітохондріях.

В результаті альдостерон збільшує реабсорбцію Na^+ і секрецію K^+ .

Рецептори мінералокортикоїдів локалізовані також на плазматичній мембрані нервових клітин, кардіоміоцитів, ендотелію і гладких м'язів судин, мезангіальних клітин нирок, фібробластів, моноцитів. Активація мембранних рецепторів супроводжується відкриттям кальцієвих каналів і експресією протеїнкінази С. Альдостерон викликає гіпертрофію і фіброз міокарда, гіпертрофію і гіперплазію гладких м'язів судин, послаблює продукцію NO в ендотелії, погіршує нирковий кровотік, підвищує формування інгібітору активатора плазміногену 1-го типу з небезпекою мікротромбозів і фіброзу ниркових каналців.

Альдостерон як ліпофільна речовина добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, крім того, синтезується в ЦНС.

Антагоністом альдостерону стероїдної структури (17-спіролактон) є спіронолактон. Цей діуретик по конкурентному принципу зв'язується з рецепторами мінералокортикоїдів в нефроцитах. Комплекс «спіронолактон-рецептор» НЕ володіє біологічною активністю і НЕ стимулює синтезу АБ.

На тлі дії спіронолактону через дефіциту АБ знижуються кількість і проникність натрієвих каналів, активність Na^+ , K^+ залежної АТФази і енергозабезпечення її функції. Сечогінний ефект спіронолактону виражений при високій концентрації альдостерону в крові і розвивається тільки через 2-3 дні після початку курсової терапії. Тривалий латентний період необхідний для руйнування раніше синтезованих АБ. Спіронолактон також пригнічує альдостеронсинтазу і пригнічує синтез альдостерону, блокує 5α -редуктазу, каталізує формування більш активної α -ізомера альдостерону.

Спіронолактон, послаблюючи активуючий вплив альдостерону на розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і проліферацію фіброзної тканини в серце, підсилює серцеві скорочення, полегшує діастолічне розслаблення серця, перешкоджає шлуночковій аритмії, викликаній круговою хвилею збудження. Спіронолактон пригнічує продукцію предиктора ремоделювання міокарду - мозкового натрійуретичного пептиду. Помірно знижує артеріальний тиск і постнавантаження на серце, надає ендотелійпротективну дію із збільшенням формування NO і простагліцину, перешкоджає розвитку гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язів артерій і розвитку атеросклерозу.

Спіронолактон володіє низькою біодоступністю при прийомі всередину (30%), так як піддається пресистемній елімінації. Бере участь в ентерогепатичній циркуляції, в значній мірі (90%) зв'язується з білками плазми, виводиться з сечею в незміненому вигляді (20-35%). Утворює активні метаболіти - канренон і 7- α -тіометилспіронолактон. Вони відрізняються від спіронолактону великим аффінітетом до рецепторів мінералокортикоїдів і в меншій мірі зв'язуються з рецепторами андрогенів і прогестерону. Період напівелімінації спіронолактону становить 1,6 год, канренону - 16,5 ч. При ХСН період напівелімінації збільшується.

Показання до застосування спіронолактону наступні.

- Первинний гіперальдостеронізм, або синдром Конна, - пухлина або двостороння гіперплазія кори надниркових залоз з низькореніною гіпокаліємічною артеріальною гіпертензією і переважним підвищенням діастолічного АТ.

- Систолічна і діастолічна серцева недостатність III-IV функціонального класу: при ХСН збільшується секреція альдостерону на тлі гіперактивності РАС і порушується інактивація альдостерону в печінці.

- Артеріальна гіпертензія (в дозах, що перевищують 100 мг / добу, в комбінації з тіазидами і тіазидоподібними діуретиками).

- Гіпокаліємія.

- гіперандрогенемія у жінок.

Спіронолактон може викликати ряд побічних ефектів.

- Гіперкаліємію.
- Метаболічний ацидоз (високий ризик при цирозі печінки).
- гінекомастія і імпотенцію у чоловіків, огрубіння голосу і порушення менструацій у жінок (блокує рецептори андрогенів і активує рецептори прогестерону).
- Діарею, гастрит, пептичну виразку шлунка, ускладнену кровотечею (порушуються процеси репарації в слизовій оболонці шлунка).
- Головний біль, тремор, атаксія, сонливість.
- Шкірний висип, тромбоцитопенія.

Спіронолактон, ліквідуючи гіпокаліємію, підсилює терапевтичну дію серцевих глікозидів, хоча прискорює біотрансформацію дигитоксину і зменшує поглинання серцевих глікозидів міокардом. При тривалому лікуванні спіронолактоном в великих дозах описані випадки раку молочної залози.

БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

Прямий блокатор натрієвих каналів апікальної мембрани і протонної АТФази кінцевого ділянки дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок **триамтерен** має нестероїдну структуру. Це похідне птерицину, аналог ксантоптеріна (пігменту крил метеликів). Як органічна основа триамтерен секретується в проксимальних звивистих каналцях, із струмом сечі досягає апікальної мембрани епітелію дистальних звивистих каналців і коркового сегмента збірних трубочок.

Триамтерен викликає сечогінний ефект незалежно від концентрації альдостерону в крові. Після його прийому всередину збільшення діурезу настає через 2-4 год і триває 7-9 ч. Триамтерен помірно (50-70%) всмоктується в кишечнику. Близько 50-80% його молекул пов'язані з білками плазми, 90% дози метаболізується в печінці, в тому числі утворюється активне похідне - 4-гідроксітриамтерену. Метаболіти триамтерена виводяться з сечею і жовчю. Період напівелімінації становить 4,2 год.

Триамтерен призначають при:

- гіпокаліємії;
- отруєнні літєм (літій транспортується до нефроцитів по натрієвих каналах апікальної мембрани);
- синдромі Лиддла, або псевдогіперальдостеронізмі (в дистальних звивистих каналцях і збірних трубочках посилюються реабсорбція Na^+ і секреція K^+ , як при надлишку альдостерону, хоча його концентрація в крові нормальна, виникає гіпоренінова артеріальна гіпертензія із збільшенням ОЦК).

Для профілактики гіпокаліємії при тривалій терапії гідрохлоротіазидом застосовують комбіновані засоби:

- триампур композитум, триамтезід (містять 25 мг триамтерена і 12,5 мг гідрохлоротіазиду);
- апотріазід (містить 50 мг триамтерена і 25 мг гідрохлоротіазиду);

Побічні ефекти триамтерена: гіперкаліємія, затримка екскреції сечовини, нудота, блювота, інтерстиціальний нефрит, фотодерматоз, хворобливі спазми литкових м'язів, зниження толерантності до глюкози. У хворих на цироз

печінки триамтерен підвищує ризик розвитку макроцитарної анемії (блокує дигідрофолатредуктазу). При терапії триамтереном в сечі з'являються коричневі (рідше блакитні і зелені) кристали.

Калійзберігаючі діуретики протипоказані при гіперкаліємії, гострій нирковій недостатності, нефротичної стадії хронічного нефриту, уремії (небезпека гіперкаліємії), цукровому діабеті, вагітності, а також їх застосовують з обережністю при неповній атріовентрикулярній блокаді. Спіронолактон протипоказаний при епілепсії. Триамтерен небезпечний у хворих на макроцитарну анемію. Його НЕ комбінують з НПЗЗ та інгібіторами АПФ.

Більшість сечогінних засобів НЕ призначають амбулаторно особам, професія яких пов'язана з високою психічною і руховою активністю, а також перед хірургічними втручаннями, включаючи екстракцію зуба.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:

- **основна :**
 - інгібітори АПФ;
 - діуретики, а також селективні антагоністи альдостеронових рецепторів: еплеренон (Інспра);
 - серцеві глікозиди;
 - адреноблокатори (з інгібіторами АПФ): бісопролол, карведілол, метопролол-ретард.
- **допоміжна :** антагоністи рецепторів до ангіотензину II, БКК (амлодипін);
- **додаткова** (при певних клінічних ситуаціях): вазодилататори (нітрати, БКК), антиаритмічні, Неглікозидні кардіотоники, антиагреганти, непрямі антикоагулянти, глюкокортикоїди, синергисти серцевих глікозидів - Вітамінопрепарати (тіамін, кокарбоксілаза, піридоксин, нікотинова кислота, токоферол), кардіотрофічні засоби (глюкоза, стероїдні і нестероїдні анаболічні засоби).

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Артеріальну гіпертензію розглядають як один із основних факторів ризику ІХС, мозкового інсульту, хронічної ниркової недостатності, ретинопатії, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Системний АТ залежить від серцевого викиду і периферичного судинного опору. На величину систолічного артеріального тиску переважний вплив надають ударний обсяг лівого шлуночка, максимальна швидкість вигнання крові з нього і еластичність аорти. Діастолічний АТ обумовлено загальним периферичним судинним опором і ЧСС. Пульсовий тиск, розрахований як

різниця між систолічним і діастолічним, відображає еластичність магістральних артерій. Він підвищується при атеросклерозі.

У групі хворих на артеріальну гіпертензію з низьким і середнім ризиком серцево-судинних захворювань лікування починають зі зміни способу життя (відмова від куріння і зловживання алкоголем, низькосольова дієта, регулярні фізичні вправи на свіжому повітрі, при ожирінні - зниження маси тіла НЕ менш ніж на 5 кг). Необхідно також нормалізувати вміст в крові глюкози, холестерину, сечової кислоти, С-реактивного білка, збільшити кліренс креатиніну. Терміни спостереження при низькому ризику становлять 6-12 міс, при середньому - 3-6 міс. У групі пацієнтів з високим і дуже високим ризиком медикаментозне лікування починають негайно.

У молодих людей АТ необхідно знижувати до 130/85 мм рт.ст., у літніх - до 140/90 мм рт.ст. Деяким категоріям пацієнтів потрібно більш виражене зменшення артеріального тиску. Наприклад, при цукровому діабеті і ХСН його слід знижувати до 130/80 мм рт.ст., при захворюваннях нирок з протеїнурією - до 125/75 мм рт.ст. Таким чином, безпосередній метою антигіпертензивної терапії вважають досягнення цільового рівня АТ без погіршення якості життя хворих, проміжної метою - запобігання або регрес функціональних і морфологічних порушень в органах-мішенях, кінцевою метою - зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і поліпшення довгострокового прогнозу.

Необхідно знижувати як систолічний, так і діастолічний АТ. Підвищений систолічний АТ в 2-4 рази більше, ніж діастолічний, створює ризик мозкового інсульту, ІХС, серцевої і ниркової недостатності. При високому систолічному АТ швидко розвивається гіпертрофія лівого шлуночка (при потовщенні його стінки на 1 мм ризик летальних ускладнень артеріальної гіпертензії зростає в 7 разів).

Лікарську терапію вважають оптимальною, якщо гіпотензивна дія триває протягом доби і зберігається фізіологічний циркадний ритм АТ. Важливим показником лікувальної дії антигіпертензивних засобів вважають ставлення АД, виміряного перед прийомом наступної дози і на піку дії. Найбільш адекватно це відношення можна оцінити при моніторингу АТ в протягом доби. Співвідношення кінцевого і пікового АТ вважають хорошим, якщо воно становить 50%. В ідеалі воно повинно перевищувати 60%.

Антигіпертензивні засоби призначають в малих дозах, потім на протязі тижнів дозу титрують до ефективної. Широко використовують комбіновану фармакотерапію з призначенням препаратів, що володіють різним механізмом дії. Лікування проводять постійно, без перерв. Після нормалізації артеріального тиску антигіпертензивні засоби приймають у підтримуючих дозах.

До антигіпертензивних засобів першого ряду відносять препарати, які при тривалому прийомі:

- покращують стан органів-мішеней - викликають регрес гіпертрофії і фіброзу лівого шлуночка, гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язів артерій, зменшують протеїнурію і кількість креатиніну в крові;
- НЕ пригнічують ЦНС;

- НЕ затримують в організмі іони і воду;
- НЕ порушують обмін вуглеводів, ліпідів і сечової кислоти;
- НЕ викликають ортостатичну гіпотензію;
- НЕ провокують підйом артеріального тиску після скасування (Не викликають «рикошетну» артеріальну гіпертензію).

Зазначеними перевагами в різній мірі володіють сечогінні засоби, β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів і АТ₁-рецепторів ангіотензину II, інгібітори АПФ, а також α_1 -Адрено-блокатори і агоністи імідазолінових рецепторів (табл. 38-2).

АГОНІСТИ ІМІДАЗОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Судиноруховий центр довгастого мозку регулює артеріальний тиск при участі пресинаптичних рецепторів - α_2 -адренорецепторів і імідазолінових I₁-рецепторів. Ці рецептори, стабілізуючи пресинаптичну мембрану, перешкоджають виділенню норадреналіну до пресорних нейронів, що супроводжується зниженням центрального симпатичного тону і зростанням тону блукаючого нерва. Основне значення в підтримці нормального артеріального тиску мають I₁-рецептори, локалізовані в вентролатеральних ядрах довгастого мозку, меншу роль відіграють α_2 -адренорецептори ядра солітарного тракту. Ймовірний ендогенний ліганд I₁-рецепторів - декарбосильований метаболіт аргініну - агмантін.

Агоністи I₁-рецепторів перешкоджають активації судинного центру, посилюють барорефлекси, а також знижують в крові активність реніну, зміст норадреналіну, адреналіну і в меншій мірі - ангіотензину II, альдостерону, натрійуретичного пептиду. Як блокатори антипорта Na⁺ / H⁺ в апікальній мембрані проксимальних каналців нирок гальмують реабсорбцію іонів натрію і води.

Препарати цієї групи знижують систолічний та діастолічний тиск без ортостатичних симптомів, тиск в легеневій артерії, ЧСС, збільшують ударний об'єм крові, запобігають ранковий підйом АТ. При курсовому призначенні вони викликають регрес гіпертрофії і фіброзу лівого шлуночка, підвищують еластичність великих артерій. Зменшують спрагу, апетит, рівень холестерину в ЛНП, кількість інсулінорезистентних волокон в скелетних м'язах, підвищують толерантність до глюкози і секрецію лептину адипоцитами. Покращують настрої і послаблюють реактивну і особистісну тривогу.

Агоністи I₁-рецепторів застосовують при артеріальній гіпертензії, в тому числі у людей в віці старше 65 років і пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію протягом 2 років НЕ супроводжується звиканням .

Агоністи I₁-рецепторів краще переносяться, ніж агоніст α_2 -адренорецепторів клонідин. Вони викликають побічні ефекти у 2-5% хворих, лише зрідка на тлі лікування виникають симптоми активації α_2 -адренорецепторів - астенія, сонливість, сухість у роті і зменшення потенції, а також диспепсичні порушення і алергічні реакції.

Агоністи I_1 -рецепторів протипоказані при слабкості синусового вузла, брадикардії (ЧСС <50 в хвилину), атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, вираженій аритмії, ХСН, нестабільній стенокардії, печінковій і нирковій недостатності (кліренс креатиніну <30 мл / хв), вказаний в анамнезі ангіоневротичний набряк. Препарати цієї групи НЕ призначають вагітним, дітям в віці до 18 років, амбулаторно людям, професія яких вимагає високої психічної і рухової активності. ІдП час лікування припиняють грудне вигодовування.

ЦЕНТРАЛЬНІ α_2 -АДРЕНОМІМЕТИКИ

Центральні α_2 -адреноміметики клонідин, гуанфацин, метилдопа, активуючи пресинаптичні α_2 -адренорецептори, зменшують виділення депонованих медіаторів - ацетилхоліну, норадреналіну, дофаміну і глутамінової кислоти. Препарати знижують збудливість судинного центру і центральний симпатичний тонус, підвищують тонус блукаючого нерва. Не виключено, що в механізмі гіпотензивної дії центральних α_2 -адреноміметиків бере участь неспецифічна активація I_1 -рецепторів.

Клонідин - похідне імідазоліну, синтезований в початку 1960-х рр. Перші фармакологічні дослідження показали, що клонідин як агоніст постсинаптичних α -адренорецепторів надає судинозвужувальну дію. Краплі клонідину були рекомендовані для зменшення набряку слизової оболонки носа при риніті.

Клонідин надає седативний, аналгетичний, гіпотермічний і гіпотензивний ефекти. У периферичних адренергічних закінченнях він активує пресинаптичні α_2 -адренорецептори, що гальмує виділення норадреналіну. Однак синтез норадреналіну в нервових закінченнях триває. Це відрізняє клонідин від пресинаптичних симпатолітиків, які виснажують ресурси медіатора.

У хворих на артеріальну гіпертензію клонідин надає наступні ефекти:

- розширює артерії і знижує периферичний судинний опір (в більшій мірі в вертикальному положенні);
- зменшує ЧСС і хвилинний обсяг крові (переважно в горизонтальному положенні);
- гальмує секрецію реніну і функції РАС (кореляція з гіпотензивним впливом відсутня);
- розширює судини нирок, головного мозку і коронарні судини;
- запобігає гіпертрофію лівого шлуночка і серцеву недостатність;
- нормалізує сон, надає ноотропну дію.

Клонідин зазвичай НЕ викликає ортостатичних симптомів, так як слабо розширює вени. Ортостатичне зниження артеріального тиску виникає тільки при швидкому внутрішньовенному вливанні препарату і на тлі значного зменшення ОЦК.

Гуанфацин - агоніст центральних пресинаптичних α_2 -адренорецепторів з більш селективною дією (в 3-10 разів), ніж ефект клонідину. Гуанфацин зменшує судинний опір сильніше клонідину, підвищує ударний об'єм крові, може надавати гіпотензивний вплив при резистентності до клонідину. Препарат

знижує в крові вміст холестерину, тригліцеридів і неестерифікованих жирних кислот.

Клонідин призначають всередину і під язик. Тривалість ефекту при прийомі всередину становить 6-12 год, під язик - 3-4 ч. Гуанфацин приймають всередину, тривалість його дії - 24 год.

Клонідин зберіг значення як засіб для купірування гіпертонічного кризу (під язик, всередину). Гуанфацин застосовують для курсового лікування артеріальної гіпертензії в якості засобу другого ряду. Центральні α_2 -адреноміметики можуть погіршувати якість життя пацієнтів, викликати швидкий розвиток толерантності і рефрактерності до лікування, перехід артеріальної гіпертензії до кризового перебігу.

Клонідин активує α_2 -адренорецептори волокон типу A_{δ} і C, задніх рогів спинного мозку і стовбура головного мозку і є ефективним анальгетиком. Він також підвищує виділення енкефалінів і β -ендорфіну. Клонідин застосовують для знеболювання в абдомінальній і ортопедичній хірургії, травматології, при пологах, злоякісних пухлинах, інфаркті міокарда, пошкодження спинного мозку. На відміну від опіоїдних анальгетиків, клонідин НЕ викликає лікарської залежності. Ефект клонідину зберігається у онкологічних хворих, резистентних до опіоїдних анальгетиків.

В анестезіології клонідин вливають внутрішньовенно. В останні роки розроблені методи його безпечного застосування для спинномозкової і епідуральної анестезії, блокади нервових стовбурів і сплетінь. Для введення в субарахноїдальний простір раціональна комбінація клонідину з морфіном, лідокаїном, бупівакаїном. При введенні в епідуральний простір клонідину і морфіну в малих дозах сенсорний і моторний блок подовжується в 2-3 рази.

При швидкому внутрішньовенному вливанні клонідин, активуючи α_2 -адренорецептори гладких м'язів судин, може підвищувати артеріальний тиск на 5-15%.

Клонідин у 50% хворих, гуанфацин у 25% викликають значний седативний ефект і сухість у роті. У 10% випадків ці порушення, а також імпотенція, нудота, блювота, сухість слизової оболонки носа і кон'юнктиви, запор призводять до відмови від лікування. Рідко клонідин викликає набряк привушної слинної залози, розлади сну з нічними кошмарами, депресію, сильну брадикардію, атріовентрикулярну блокаду.

Раптове припинення прийому клонідину призводить до швидкого виділення норадреналіну, депонованого в адренергічних закінченнях. Це супроводжується психоемоційним збудженням, підйомом артеріального тиску, тахікардією, аритмією, головний, за грудинним і абдомінальним болем, підвищеною пітливістю. У важких випадках виникають порушення мозкового кровообігу і гостра лівошлуночкова недостатність. Синдром віддачі настає через 18-36 год після припинення лікування у хворих, які приймали клонідин всередину в дозі більше 0,3 мг / добу.

Скасування клонідину проводять поступовим зниженням початкової дози в протягом 7-10 діб. Для купірування синдрому віддачі при відсутності енцефалопатії відновлюють прийом препарату. Пацієнтам з енцефалопатією

внутрішньовенно вводять α -, β -адреноблокатори або нітропрусид натрію. β -адреноблокатори протипоказані, так як підвищують артеріальний тиск.

Гуанфацин, що має тривалий період напівелімінації, рідше викликає синдром віддачі. Він протікає в м'якій формі.

Клонідин викликає важке отруєння (токсичні дози - 4-5 мг для дорослих і 0,025-0,07 мг / кг для дітей). Отруєння у дорослих носять в більшості випадків кримінальний характер, у дітей частіше бувають випадковими. Вони складають 4-6% загального числа госпіталізацій в токсикологічний стаціонар.

Симптоми інтоксикації клонідином:

- загальмованість, різка слабкість, головний біль;
- гіпотермія;
- гіпорекфлексія, гіпотонія скелетних м'язів;
- звуження зіниць;
- сухість слизових оболонок;
- пригнічення дихання;
- короткочасна артеріальна гіпертензія, яке змінюється ортостатичної гіпотензією;
- брадикардія, атріовентрикулярна блокада;
- в важких випадках коматозний стан.

Принципи невідкладної терапії отруєння клонідином:

- стабілізація стану хворого (інтубація трахеї, інгаляція кисню, преднізолон);
- видалення не отрути, яка всмокталась (в перші 4 год промивають шлунок з активованим вугіллям);
- призначення антагоністів (налоксону, атропіну, блокатора D_2 -рецепторів метоклопраміду, блокатора 5-HT₃-рецепторів ондансетрону);
- інфузійна терапія (вливання реополіглюкіну^{*}, розчинів кристалоїдів і глюкози^{*});
- гемосорбція.

Клонідин і гуанфацин протипоказані при кардіогенному шоці, артеріальній гіпотензії, внутрішньосерцевої блокаді, атеросклерозі судин головного мозку, вираженої депресії, неможливості систематичного прийому. Їх НЕ призначають амбулаторно людям, професія яких вимагає високої психічної і рухової активності. Гуанфацин НЕ рекомендують призначати дітям в віці до 12 років через відсутність достатнього клінічного досвіду. Під час лікування центральними α_2 -адреноміметиків заборонено вживання алкогольних напоїв.

Метилдопа (L-ізомер), запропонована в 1960 р для лікування артеріальної гіпертензії, є проліками. Вона спочатку декарбоксілюється в метилдофамін, а потім окислюється в помилковий медіатор - метилнорадреналін. У свою чергу метилнорадреналін, активуючи пресинаптичні α_2 -адренорецептори в Судиноруховому центрі, зменшує його збудливість і послаблює симпатичну імпульсацію до серця, судин, юкстагломерулярному апарату нирок і іншим внутрішнім органам.

Метилнорадреналін виснажує ресурси норадреналіну, витісняючи цей медіатор з гранул. Норадреналін інактивується під впливом MAO. Метилдопа і метилнорадреналін стійкі до дії MAO.

У молодих людей з неускладненою артеріальною гіпертензією метилдопа знижує периферичний судинний опір без значного впливу на серцевий викид і ЧСС; у літніх пацієнтів зменшує серцевий викид в результаті брадикардії і ослаблення скорочень серця. Метилдопа, розширюючи в більшій мірі артерії, ніж вени, знижує артеріальний тиск без виражених ортостатичних коливань. Викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка, покращує мозковий і нирковий кровотік, володіє седативним впливом.

Метилдопа зменшує в крові вміст норадреналіну і активність реніну (вплив на секрецію реніну НЕ корелює з гіпотензивним ефектом). При тривалому лікуванні виникає толерантність через порушення ниркової екскреції іонів натрію і води (раціонально комбіноване застосування з сечогінними засобами).

Після прийому всередину всмоктується 50% дози метилдопи при участі транспортних білків, специфічних для амінокислот. Пік концентрації в крові реєструється через 2-3 год. Метилдопа проникає через гематоенцефалічний бар'єр активним транспортом. У печінці утворює кон'югати з сірчаною кислотою (50-70% дози). Незмінений препарат і сульфати виводяться нирками. Період напівелімінації становить близько 2 год, при захворюваннях нирок він подовжується до 4-6 ч.

Гіпотензивну дію метилдопи виникає НЕ раніше ніж через 6-8 год після прийому, стабілізується на 2-5-у добу і зберігається в протягом 24-48 год після відміни. Тривалий латентний період обумовлений повільним проникненням в головний мозок і утворенням активного метаболіту - метилнорадреналін.

Метилдопу призначають всередину при артеріальній гіпертензії як засіб другого ряду. Чутливість до гіпотензивного впливу виявляють 60-70% пацієнтів. При лікуванні метилдопою необхідно рахуватися з небезпекою депресії, сильного седативного впливу (в перші 7-10 діб), паркінсонізму, брадикардії, аутоімунної гемолітичної анемії, гепатотоксичних порушень з холестазом і жовтяницею. У більшості пацієнтів анемія і патологія печінки проходять після припинення лікування. Метилдопа викликає також статеву дисфункцію, підвищує секрецію пролактину, що проявляється гінекомастією і галактореєю. Рідше виникають інші побічні ефекти - лейкопенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, синдром системного червоного вовчака, міокардит, ретроперитонеальний фіброз і панкреатит. Через 3 тижні і 3 міс після початку лікування визначають в крові активність амінотрансфераз і γ -глутамілтранспептидази для оцінки функцій печінки, регулярно проводять аналізи крові. При підозрі на гемолітичну анемію необхідний антиглобуліновий тест Кумбса.

ВАЗОДИЛАТАТОРИ

Вазодилататори знижують АТ, розширюючи артерії і / або вени. Вони надають вплив на проникність іонних каналів і метаболічні процеси в гладких м'язах судин.

Блокатори кальцієвих каналів

У хворих на артеріальну гіпертензію зростає щільність кальцієвих каналів L-типу в артеріях, порушується депонування Ca^{2+} в саркоплазматичному ретикулумі. Іони кальцію НЕ тільки викликають тахікардію і спазм судин з ростом АТ, але і сприяють розвитку гіпертрофії лівого шлуночка і прекапілярних сфінктерів.

Блокатори кальцієвих каналів, покращуючи еластичність аорти, переважно знижують систолічний АТ, відрізняються нейтральним метаболічним профілем, НЕ порушують метаболізму ліпідів і пуринів.

В якості антигіпертензивних засобів використовують блокатори:

- відкритих кальцієвих каналів провідної системи і скорочувальному міокарді (верапаміл);
- інактивованих кальцієвих каналів гладких м'язів артерій (похідні 1,4-дигідропіридину);
- кальцієвих каналів обох локалізацій (дилтіазем).

Верапаміл чинить гіпотензивний ефект, так як знижує ЧСС і розширює периферичні артерії. Артеріальна гіпотензія НЕ супроводжується ортостатичними симптомами. Верапаміл НЕ послаблює систолу у хворих з нормальною скорочувальною функцією міокарда, однак на тлі ХСН надає кардіодепресивну дію і порушує атриовентрикулярну провідність.

Блокатори інактивованих кальцієвих каналів гладких м'язів представлені похідними 1,4-дигідропіридину. Вони ефективно розширюють артеріоли і великі артерії, але можуть викликати рефлекторну симпатичну активацію, послаблюючи роздратування артеріальних барорецепторів. Це проявляється тахікардією, підвищенням серцевого викиду і концентрацією норадреналіну в крові. Секреція реніну НЕ змінюється. Симпатична реакція особливо значна при лікуванні ніфедипіном короткої дії хворих з нормально функціонуючими барорецепторами, потенціюється α -адреноблокаторами. Збільшення симпатичного тону менш виражено при призначенні ніфедипіну в лікарських формах з повільним вивільненням і похідних дигідропіридину II генерації, практично відсутня при прийомі препаратів III генерації. У хворих похилого віку чутливість артеріальних барорецепторів знижується.

Дилтіазем знижує артеріальний тиск у положенні лежачи і стоячи без ортостатичних симптомів, при цьому збільшує хвилинний об'єм крові за рахунок підвищення ударного обсягу, знижує або НЕ змінює ЧСС, зменшує

атріовентрикулярну провідність, мало впливає на секрецію реніну, послаблює гемодинамічні і ниркові ефекти ангіотензину II.

Блокатори кальцієвих каналів **викликають** регрес гіпертрофії лівого шлуночка і м'язової оболонки артерій, **збільшують** в ендотелії синтез NO, **надають** нефропротективну, протиатеросклерозну і антиагрегантну дію, **підсилюють** фібриноліз.

Верапаміл і дилтіазем застосовують при гіперкінетичному типі кровообігу (тахікардії, підвищеному серцевому викиді), а також при артеріальній гіпертензії, викликаній стресом, що розвилася після інфаркту міокарда або на тлі цукрового діабету з протеїнурією. Препарати призначають всередину в таблетках і капсулах короткої і тривалої дії. При прийомі верапамілу і дилтіазему в великій дозі в лікарських формах з тривалим вивільненням можлива кумуляція. Для своєчасної діагностики атріовентрикулярної блокади у таких хворих необхідний регулярний електрокардіографічний контроль. Заборонено одночасне застосування верапамілу і дилтіазему з β -адреноблокаторами через небезпеку пригнічення серцевої діяльності.

Похідні дигідропіридину є препаратами вибору у літніх, пацієнтів з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією в поєднанні з брадикардією, атріовентрикулярною блокадою, стенокардією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, діабетичної нефропатією, метаболічним синдромом. Блокатори кальцієвих каналів цієї групи ефективні при хронічній і гестаційній артеріальній гіпертензії у вагітних, легеневої гіпертензії у хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень.

При гіпертонічному кризі приймають ніфедипін короткої дії всередину кожні 4-6 год. Необхідно враховувати, що ніфедипін може викликати значну артеріальну гіпотензію, почервоніння обличчя і запаморочення. У людей, які страждають на ІХС, швидке зниження АТ погіршує коронарний кровотік аж до інфаркту міокарда, при ішемічному інсульті посилює набряк головного мозку. Слід розвіяти міф про швидке надходження ніфедипіну в крові при прийомі під язик, оскільки він всмоктується тільки в тонкому кишечнику. Для прискорення розвитку гіпотензивного ефекту таблетку або капсулу ніфедипіну краще розжувати і проковтнути.

Гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів III генерації розвивається повільно, через 2-4 тижні лікування.

Блокатори кальцієвих каналів - єдиний клас препаратів, антигіпертензивний ефект яких НЕ послаблюється НПЗЗ. Їх розглядають як засоби першого вибору при тривалому лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ревматичними захворюваннями.

Лікування блокаторами кальцієвих каналів в протягом декількох тижнів супроводжується нефропротективним, натрійуретичним і сечогінним ефектами без супутньої гіпокаліємії. Блокатори кальцієвих каналів покращують кровотік в нирках, переважно розширюють приносні артеріоли, збільшують клубочкову фільтрацію, пригнічують проліферацію мезангіальних клітин, зменшують кальційзалежну реабсорбцію іонів натрію в проксимальних звивистих

каналцях. При цьому екскреція Na^+ зростає до 1-2,5%. Під впливом блокаторів кальцієвих каналів послаблюються ефекти ангіотензину II і адреноміметиків, активується синтез депресорних простагландинів в нирках, припиняється протеїнурія.

АРТЕРІОЛЯРНІ ВАЗОДИЛАТАТОРИ

Представником групи артеріолярних вазодилаторів є похідне фталазіна з гідразиновою групою (гідразинофталазін) - **гідралазин**.

Гідралазин був одним з перших антигіпертензивних засобів, зареєстрованих в США. Судинорозширювальна дія гідралазіна направлена на артеріоли. Він підвищує виділення NO, порушує вхід іонів кальцію в клітини гладеньких клітин, гальмує вихід Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо, перешкоджає фосфорилуванню легких ланцюгів міозину.

Гідралазин зменшує АТ без ортостатичних симптомів, розширює коронарні судини, артерії головного мозку і нирок, НЕ змінює кровоток в шкірі і скелетних м'язах, гальмує агрегацію тромбоцитів, знижуючи синтез тромбоксану α_2 . Гідралазин як вазодилатор, що послабляє барорефлекси, підвищує симпатичний тонус, що супроводжується тахікардією, зростанням потреби серця в кисні, легеневої гіпертензією, секрецією реніну і катехоламінів. Лікування гідралазином НЕ викликає регресу гіпертрофії лівого шлуночка.

Гідралазин добре всмоктується з кишечника (90%), але володіє низькою біодоступністю, так як ацетилюється при першому проходженні через слизову оболонку кишечника і печінку. У швидких ацетиляторів біодоступність гідралазіну становить 16%, у повільних - 35%. У крові препарат, з'єднуючись з α -кетокислотами, які циркулюють, утворює малоактивні гідразони. Період напівелімінації гідралазіну - 1 ч, гідразонів - кілька більше. При нирковій недостатності можлива кумуляція. Тривалість гіпотензивної дії гідралазіну становить 2-6 год.

Гідралазин призначають всередину для лікування м'якої та помірної артеріальної гіпертензії, а також при ХСН (знижує постнавантаження).

Застосування його допустимо тільки в комбінації з сечогінними засобами і β -адреноблокаторами або симпатолітиком резерпіном. Випускають ряд комбінованих препаратів, що містять дигідралазин по 10 мг, - адельфан-езідрекс \ast (дигідралазин + резерпін + гідрохлортіазид), адельфан-езідрекс К \ast (дигідралазин + резерпін + гідрохлортіазид + калію хлорид).

До гідралазіну швидко формується толерантність. Її механізми - збільшення серцевого викиду, гіперсекреція реніну і альдостерону з затримкою іонів натрію і води. Після скасування гідралазіна через 2-5 діб повертається вихідний високий АТ.

Побічні ефекти гідралазіна:

- гемодинамічні реакції, обумовлені розширенням артерій і рефлекторним підвищенням симпатичного тону (артеріальна гіпотензія, головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, нудота, набряки, тахікардія, стенокардія з синдромом коронарного обкрадання, при підвищеній чутливості - інфаркт міокарда);

- імунологічні реакції по типу системного червоного вовчака (протиядерні антитіла в крові, лихоманка, гемолітична анемія, васкуліт, артрит, біль в суглобах, плеврит, перикардит з тампонадою серця, швидкопрогресуючий гломерулонефрит).

Гідралазин викликає синдром системного червоного вовчака через 6 міс систематичного застосування в дозах, що перевищують 300 мг / добу. Групою ризику вважають хворих з фенотипом повільних ацетиляторів. Через 3 роки лікування синдром системного червоного вовчака виникає при прийомі гідралазина в дозі 200 мг / добу 10,4% пацієнтів, у дозі 100 мг - у 5,4%. Призначення препарату в дозі 50 мг / добу НЕ супроводжувалося імунологічними порушеннями. Після скасування гідралазина симптоми системного червоного вовчака самостійно проходять, хоча іноді потрібно застосування глюкокортикоїдів.

Гідралазин в дозах, що перевищують 200 мг, може викликати поліневрит, парестезію, тромбоцитопенію і судоми. Ці проблеми обумовлені перетворенням вітаміну В₆ в неактивний гідразон. До лікування гідралазином раціонально додавати піридоксин (вітамін В₆).

Гідралазин протипоказаний при розширеній аневризмі аорти, ІХС, ревмокардиті, пороках мітрального клапану, порушення мозкового кровообігу, прогресуючої ниркової недостатності, гіперчутливості, вагітності. Його НЕ застосовують для монотерапії.

АРТЕРІОЛЯРНІ І ВЕНОЗНІ ВАЗОДИЛАТАТОРИ

Артерії і вени в значній мірі розширює **нітропруссид натрію**. Цю речовину було синтезовано в 1850 р. Про його гіпотензивну дію відомо з 1929 р. Препарат застосовують в медичній практиці з 1950 р. Розчин нітропруссиду натрію має темно-червоний колір, руйнується на світлі з утворенням токсичного аквапентаціаноферрата. Розчин готують перед вживанням, ємність загортають в темний папір.

Нітропруссид натрію метаболізується в еритроцитах з виділенням NO. Він подібно нітрогліцерину відноситься до класу нітровазодилаторів. В формуванні NO бере участь нітроксидгенеруюча система, яка відрізняється від системи метаболізму нітратів. При толерантності до нітратів дія нітропруссиду натрію зберігається.

Нітропруссид натрію викликає ортостатичну гіпотензію, знижує артеріальний опір, збільшує венозне депонування крові. Під впливом препарату в більшій мірі зменшується переднавантаження на серце, ніж постнавантаження. Він знижує серцевий викид при нормальній скоротливій функції лівого шлуночка, але підвищує викид крові при серцевій недостатності; мало змінює кровотік в нирках і НЕ погіршує клубочкову фільтрацію; збільшує активність реніну, гальмує агрегацію тромбоцитів.

Нітропруссид натрію на відміну від інших вазодилаторів тільки помірно збільшує ЧСС та потребу серця в кисні.

Після внутрішньовенного вливання судинорозширювальна дія нітропрусида натрію розвивається через 30 с, досягає піку через 2 хв і припиняється через 3-5 хв після закінчення інфузії.

При відновленні нітропрусида натрію НЕ тільки утворюється NO, але і з'являються ціаніди, які перетворюються в тіоціанати. Період напівелімінації тіоціанатів становить 3-4 діб, при нирковій недостатності він подовжується.

Нітропруссид натрію вводять внутрішньовенно повільно (з допомогою спеціального дозатора під моніторним контролем АТ) при розшарованій аневризмі аорти, для керованої гіпотензії в анестезіології та купірування гіпертонічного кризу. Вливання нітропрусида натрію при розшарованій аневризмі аорти допустимо тільки в комбінації з β -адреноблокаторами, щоб уникнути посилення серцевих скорочень і підвищення тиску крові в аорті. Нітропруссид натрію застосовують при важкому отруєнні алкалоїдами ріжків (ерготизм), кокаїном, амфетаміном, синдромі віддачі після припинення прийому клонідину.

Побічні ефекти нітропрусида натрію: короточасні гемодинамічні порушення (головний біль, запаморочення, ортостатична гіпотензія) і інтоксикація ціанідами і тіоціанат. Інтоксикація ціанідами можлива при вливанні нітропрусида натрію зі швидкістю більше 5 мкг / кг в хвилину. Виникає кома, обумовлена метаболічним ацидозом і гістотоксичною (тканинною) гіпоксією. Для профілактики отруєння використовують натрію тіосульфат і гідроксокобаламін. Останній НЕ тільки пов'язує ціаніди, але і ліквідує викликаний натрієм нітропруссидом гіповітаміноз В₁₂.

Ризик інтоксикації Тіоціанатами зростає при введенні нітропрусида натрію протягом 24-48 год, особливо на тлі ниркової недостатності. При концентрації тіоціанатів в крові вище 0,1 мг / мл виникають анорексія, нудота, блювота, слабкість, дезорієнтація, гострий психоз, симптоми гіпотиреозу (порушується поглинання йоду щитовидної залозою).

Після припинення введення нітропрусида натрію виникає небезпека синдрому віддачі з ростом АТ (підвищується секреція реніну).

Нітропруссид натрію протипоказаний при гіповолемії, оптичної атрофії Лебера, вагітності (можливо токсична дія тіоціанатів на плід). При підвищеному внутрішньочерепному тиску нітропруссид натрію викликає його подальший підйом, при порушених функціях легенів погіршує гіпоксемію, звужуючи судини малого кола кровообігу в відповідь на недостатне надходження кисню. Велика обережність потрібна при призначенні нітропрусида натрію хворим ниркової недостатністю. Швидкість введення і доза препарату НЕ повинні перевищувати здатність організму видаляти ціаніди і тіоціанати.

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ

Назва «ендотелін» носять чотири різних речовини ендотеліального походження. Вони мають будову біциклічних поліпептидів напівконічної форми, складаються з 21 амінокислоти з двома дисульфідними зв'язками. У структурі перших трьох ендотелінів присутні шість С-кінцевих амінокислотних

залишків і два залишку цистеїну в середині послідовності. Основні відмінності між ендотеліноїми ізопептидами стосуються амінокислотного складу N-кінцевого домену. За хімічною структурою ендотеліну близькі сарафотоксіни - отрути єгипетської змії *Atractaspis engaddesis*.

Ендотелін синтезуються НЕ тільки в ендотелії, але і в гладких м'язах, мезангіальних клітинах нирок, макрофагах, лейкоцитах, інтерстиціальних фібробластах, гепатоцитах, кардіоміоцитах. Ендотелін-1 утворюється також в нейронах, астроцитах, ендометрії, епітелії молочних залоз, клітинах Сертолі. Ендотелін-1 в основному присутній в серцево-судинній системі, ендотелін-2 - в нирках, ендотелін-3 - в ЦНС, ендотелін-4 - в кишечнику. Основне функціональне значення має ендотелін-1.

Ендотелін-1 синтезується по мірі необхідності і НЕ зберігається в секреторних гранулах клітин. Спочатку утворюється препроендотелін, що складається з 212 амінокислот. Під впливом фуриноподібної конвертази від нього відщеплюється фрагмент з 38 амінокислот - проендотелін. Протеоліз останнього з утворенням ендотеліну-1 каталізує ендотелін-1-перетворює фермент з групи мембранозв'язаних металопротеїназ, невелика кількість утворюється при участі хімаз. Формування ендотеліну-1 неможливо придушити тільки з допомогою інгібіторів ендотелін-1-перетворюючого ферменту.

Через базальну мембрану ендотелію в сторону гладких м'язів виділяється 75-80% ендотеліну-1, лише невелика частина надходить в кров. З кровотоку ендотелін-1 видаляється переважно легкими (50-80%), а також нирками і печінкою. Гідроліз ендотеліну-1 в лізосомах ендотелію судин каталізують нейтральна ендопептідаза (енкефаліназа) і деамінази. Період напівелімінації ендотеліну-1 становить 4-7 хв.

Ендотеліну активують метаботропні рецептори А і В (ET_A, ET_B), асоційовані з G-білками. ET_A-рецептори, активуючи фосфоліпазу С, підвищують формування вторинних месенджерів - ІФ₃ і ДАГ. Максимальна експресія ET_A-рецепторів розвивається в артеріях (гладких м'язах, атеросклеротичних бляшках), серце і нирках, афінітет до ендотеліну-1 і ендотеліну-2 в 100 разів більше, ніж до ендотеліну-3. ET_A-рецептори викликають звуження судин, тахікардію, посилення серцевих скорочень, гіпертрофію міокарда, проліферацію гладких м'язів, фібробластів, мезангіальних і гліальних клітин.

ET_B-рецептори локалізовані в ендотелії, макрофагах і гладких м'язах. Велика їх кількість було виявлено в ЦНС, легенях, нирках, матці. Ці рецептори мають рівний афінітет до всіх типів ендотеліну, підвищують виділення NO і простагліну з ендотелію, пригнічують апоптоз.

NO активує гуанілатциклазу з збільшенням продукції цГМФ, регулює транскрипцію на стадії препроендотеліну по принципу негативного зворотного зв'язку. В результаті ET_B-рецептори розширюють судини, гальмують активацію і агрегацію тромбоцитів, зменшують продукцію ендотеліну-1. Комплекс ET_B рецептора і ендотеліну-1 піддається інтерналізації і деградації в лізосомах.

Різноманітні ефекти ендотеліну-1 обумовлені специфікою рецепторної організації судинних регіонів і формуванням в судинах різних вторинних месенджерів, що володіють протилежними функціями. У фізіологічних умовах ендотелін-1, взаємодіючи з ET_B рецепторами, розширює судини і підвищує діурез. При патології рівень ендотеліну-1 в крові значно зростає. У високій концентрації він переважно активує ET_A -рецептори, що супроводжується звуженням судин, включаючи коронарні, легеневі та ниркові артерії. Ендотелін-1 в високій концентрації надає антидиуретичну дію в результаті погіршення ниркового кровотоку і фільтрації і збільшення реабсорбції іонів і води в проксимальних звивистих каналцях нирок.

Ендотелін-1 бере участь у патогенезі стенокардії, інфаркту міокарда, аритмій, легеневої і системної артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, рестеноза після ангіопластики, гломерулонефриту, субарахноїдальної кровотечі, цукрового діабету. Ендотелін розглядають як маркер і предиктор ступеня тяжкості і результату цих патологічних станів. При легеневої гіпертензії підвищується освіту ендотеліну в легких, знижується їх кліренс.

В даний час на різних стадіях доклінічних і клінічних випробувань знаходяться селективні антагоністи ET_A -рецепторів ендотеліну (атразентан, дарузентан) і неселективні антагоністи ET_A - і ET_B рецепторів (амбрізентан, сітаксентан, тезозентан, енразентан). Ці речовини знижують АТ і протеїнурію, викликають регрес гіпертрофії і ремоделювання лівого шлуночка. При ХСН важкої ступені вони збільшують серцевий викид, нормалізують системний і легеневий судинний опір, хоча НЕ зменшують летальності. Слід враховувати, що на ранніх стадіях ХСН ендотелін-1 при участі ET_A -рецепторів підтримує скоротливу функцію міокарда. Неселективні блокатори ET_A - і ET_B рецепторів знижують в крові активність реніну, зміст альдостерону і норадреналіну. Селективні блокатори ET_A -рецепторів НЕ впливають на гуморальні фактори.

У клінічній практиці застосовують неселективний антагоніст **бозентан** як засіб лікування первинної та асоційованої легеневої гіпертензії. Бозентан приймають всередину. Він володіє високою біодоступністю, міцно зв'язується з білками плазми, окислюється в печінці ізоферментами 2C9 і 3A4, має період напівелімінації близько 4 год.

Бозентан може викликати тахікардію, головний біль, гіперемію і набряк обличчя, нудоту, блювоту, діарею. Небезпечними побічними ефектами вважають ураження печінки (у 10-15% хворих) і анемію (у 3-6%). Гепатотоксичність проявляється різними порушеннями - від безсимптомного зростання активності амінотрансфераз до гострого гепатиту. Бозентан дозозалежно знижує рівень гемоглобіну і гематокрит.

Бозентан протипоказаний при важких захворюваннях печінки і вагітності, так як він може викликати у плода краніофасціальну мальформацію .

Ефекти ендотеліну-1 неспецифічно послаблюють аденозину фосфат, карведілол, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, інгібітори АПФ.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕНІНАНГІОТЕНЗИНОВУ СИСТЕМУ

РАС відіграє важливу роль в регуляції артеріального тиску, серцевої діяльності, водно-електролітного балансу. Її активність зростає при артеріальній гіпертензії, ХСН і діабетичної нефропатії. Високу активність прореніна і реніну, а також підвищений вміст ангіотензину II в крові вважають показниками несприятливого прогнозу у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Зокрема, у хворих на артеріальну гіпертензію з високою активністю реніну у порівнянні з низьким ризиком розвитку інфаркту міокарда в 4 рази вище. При інфаркті міокарда активність РАС підвищується вже в 1-у добу, при ускладненому перебігу інфаркту надмірна її активація зберігається тривалий час після виписки хворого з стаціонару.

Для фармакологічної блокади РАС використовують інгібітори АПФ, непептидні антагоністи рецепторів ангіотензину II і інгібітори реніну.

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) пригнічують ключовий фермент РАС, пов'язуючи іони цинку в його активному центрі. Інгібітори АПФ блокують пресорні механізми і активують депресорні механізми регуляції артеріального тиску.

Перша реакція в каскаді освіти ангіотензину II - перетворення ангіотензиногена в ангіотензин I при участі протеолітичного ферменту реніну (рис. 39-1).

Ренін являє собою одноланцюгову аспартилову протеазу з високою субстратною специфічністю для ангіотензиногена. Ренін синтезується в вигляді прореніна в ЕПР епітеліоїдних клітин юстагломерулярного апарату нирок (ренінпродукуючий сегмент приносячих артеріоли). Для активації прореніна необхідно відщеплення блокуючого пептиду при участі катепсина В, плазміну, калікреїну або фуріноподібній конвертази. Ренін виділяється з гранул в відповідь на зниження артеріального тиску і недостатнє роздратування барорецепторів в приносячих артеріолах, активацію β -блокаторів, зменшення вмісту іонів натрію і хлору в клубочковому фільтраті. Секрецію реніну гальмують ангіотензин II, альдостерон, натрийуретичні пептиди, ендотелін-1, тромбоксан А₂, аденозин. Коливання АТ в протягом доби (нічне зниження і підвищення в ранкові години) збігаються з динамікою активності реніну в крові. У вертикальному положенні активність реніну в крові зростає в 2-4 рази.

При артеріальній гіпертензії проренін надає самостійну дію, без відщеплення поліпептидного фрагмента і перетворення в ренін. Взаємодіючи з рецепторами в мезангіоцитів ниркових клубочків, нефроцитах дистальних звивистих каналців і збірних трубочок, кардіоміоцитах, гладких м'язах судин, проренін каталізує формування ангіотензину I, активує трансформуючий фактор росту- β (стимулятор фіброзу) і інгібітор тканинного активатора плазміногену-1 (фактор ендотелійзалежної ланки гемостазу). Ці метаболічні ефекти супроводжуються патологічним ремоделюванням міокарда, судин і нирок. Зазвичай активність прореніна і реніну в крові корелює і змінюється

паралельно, але при судинних ускладненнях цукрового діабету, ХСН, синдромі полікістозних яєчників, прееклампсії переважно підвищується активність прореніна.

Ангіотензиноген - глікопротеїн (а₂ глобулін) з молекулярною масою 60 кДа, що складається з 14 амінокислотних залишків. Утворюється переважно в печінці, а також головному мозку, міокарді і нирках. Під впливом реніну від ангіотензиногена отщиплюється декапептид ангіотензин I.

АПФ містить в активному центрі цинк, є трансмембранною ендопептідазою ендотелію судин і секретується в розчинній формі в кров і тканини. Ген АПФ характеризується поліморфізмом: в його 16-му інтроні присутній (варіант I) або відсутній (варіант D) 287-й залишок. У людей, гомозиготних по наявності 287-го залишку (генотип II), активність АПФ в крові нижче, ніж при генотипі DD, відповідно, менше ризик підвищення артеріального тиску. Люди з генотипом DD більш чутливі до сольової дієти і значно гірше відповідають на лікування іАПФ, у них вище ризик депресії, інфаркту міокарда, діабетичної нефропатії і мікроангіопатії.

АПФ каталізує ряд біохімічних реакцій:

- формування октапептиду ангіотензину II з декапептиду ангіотензину I (отщиплює від останнього карбоксильний дипептид);
- інактивацію брадикініну (АПФ, який бере участь в цій реакції, отримав назву «кініназа II»);
- інактивацію енкефалінів, β-ендорфіну, субстанції P, АКТГ, рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, β-ланцюга інсуліну.

Ангіотензин II має період напівелімінації 12 хв. При участі амінопептидази А він трансформується в ангіотензин III, що складається з 7 амінокислот. Потім амінопептидаза N перетворює ангіотензин III в ангіотензин IV (6 амінокислот). АПФ-2 перетворює ангіотензин I і II в ангіотензин (I-VII). Ангіотензин (I-VII) активує мітогенактивовані протеїнкінази, бере участь в виділенні NO і простагліцину, гальмує ангіогенез, проліферацію гладких м'язів судин, підвищує натрійурез, знижує згортання крові. В результаті ангіотензин (I-VII) протидіє ефектам ангіотензину II.

У регуляції функцій беруть участь плазмозна (циркулює, ендокринна), тканинна (локальна, паракринна) і внутрішньоклітинна РАС. Тільки 10% ангіотензину II утворюється в плазмі крові, 90% має тканинне походження або надходить в тканини в результаті захоплення з крові.

Плазмозна РАС здатна до моментальної активації і надає короткочасний вплив. Вона грає роль швидкої допомоги при кровотечі, падінні АТ, інфаркті міокарда.

Тканинна РАС знаходиться в легких, серці, нирках, надниркових залозах, підшлункової залозі, яєчниках, жировій тканині, головному мозку (з цих органів виділені проренін, ренін, АПФ, ангіотензиноген, ангіотензин I і II). Активність тканинної РАС наростає поступово, що призводить до тривалих і часто незворотніх змін функцій і структури органів. У ефекти внутрішньоклітинної РАС НЕ беруть участь АТ₁ - і АТ₂-рецептори.

РАС головного мозку регулює мозковий і периферичний кровообіг, навчання, пам'ять, мотивації поведінки, питні та харчові інстинкти.

Ангіотензин II активує метаботропні AT_1 - і AT_2 -рецептори. Вони складаються з семи трансмембранних доменів і асоційовані з G-білками.

AT_1 рецептори локалізовані в серці, артеріях, нирках, надниркових залозах, гіпофізі, нервовій системі (табл. 39-1). Активують за допомогою G_q - белка фосфоліпазу C мембран і підвищують формування вторинних месенджерів - IP_3 і ДАГ. IP_3 вивільняє іони кальцію з ЕПР, ДАГ активує протеїн C. У серці AT_1 рецептори при участі протеїнкінази C передають сигнал на мітогенактивовані протеїнкінази. Комплекс цих ферментів активує в ядрі кардіоміоцитів протоонкогени з посиленням синтезу структурних білків і ферментів, а також ініціює апоптоз кардіоміоцитів. Такі механізми лежать в основі гіпертрофії міокарда з подальшою систолічною дисфункцією.

AT_1 рецептори підвищують секрецію вазопресину (АДГ), альдостерону, гідрокортизону, адреналіну, виділення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень, гальмують секрецію прореніна, реніну і інсуліну.

Крім того, AT_1 рецептори асоційовані з тирозинкіназ і фосфорилують внутрішньоклітинні протеїнкінази; активують фосфоліпазу A_2 , прямо збільшують проникність кальцієвих каналів, інгібують аденілатциклазу.

AT_2 -рецептори, що функціонують при участі G_j -білків, активують фосфатази, продукцію NO, відкривають калієві канали, знижують кальцієву провідність мембран. Ці рецептори розширюють судини, покращують нирковий кровообіг і фільтрацію, надають натрійуретичну дію, гальмують проліферацію ендотелію, гладких м'язів і мезангіальних клітин, знижують гіпертрофію кардіоміоцитів, формування міжклітинного матриксу, інгібують колагеназу. AT_2 -рецептори ЦНС є антагоністами NMDA-рецепторів, беруть участь в регуляції поведінки. У здорових дорослих співвідношення рецепторів AT_1 і AT_2 становить 1: 2. У клітинах плода AT_2 рецепторів значно більше, ніж клітинах дорослих. Можливо, AT_2 -рецептори необхідні для росту і диференціювання клітин, нейрогенезу в періоді ембріонального розвитку. Вони беруть участь в апоптозі. Їх активність зростає в пошкоджених тканинах, наприклад в зонах ішемії міокарда. При блокаді AT_1 -рецепторів активуються AT_2 -рецептори, що може бути корисним при лікуванні артеріальної гіпертензії.

AT_3 -рецептори активуються ангіотензином III. Вони підвищують секрецію вазопресину, альдостерону, експресію нефротоксичних цитокінів, викликають спрагу і спазм судин. AT_4 -рецептори селективно взаємодіють з ангіотензином IV, викликають залежне від ендотелію розширення судин, збільшують мозковий і нирковий кровотік, беруть участь в формуванні пам'яті і пізнавальної діяльності. Можливо, AT_4 -рецептори представляють собою тирозинкіназ.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ АКТИВАЦІЇ ПЛАЗМОВОЇ РАС:

- звуження артерій і вен (підвищення артеріального тиску, перед- і післянавантаження на серце);
- почастішання серцевих скорочень, аритмія;

- погіршення коронарного кровотоку;
- затримка в організмі іонів натрію і води, гіпокаліємія.

Гіперактивність тканинної РАС супроводжується порушенням функцій і структури серцево-судинної системи, нирок і інших органів. Виникають такі порушення:

- гіпертрофія м'язових волокон серця в результаті активації протоонкогенів, впливу катехоламінів, іонів кальцію та ендотеліну-1;
- проліферація фібробластів і синтез колагену в міокарді (підвищуються секреція альдостерону, синтез трансформує фактор росту- β і фактора росту фібробластів);
- гіперплазія і гіпертрофія гладеньких м'язів судин (прекапілярних сфінктерів);
- клубочкова гіпертензія і гіперфільтрація з подальшою загибеллю клубочків нирок, проліферація мезангіальних клітин в клубочках, зниження чутливості нирок до натрійуретичних пептидів;
- прогресування атеросклерозу (посилюються окислювальний стрес, місцеві запальні реакції, зростання гладком'язових клітин і їх міграція в інтиму судин; інтима інфільтрується моноцитами / макрофагами, в цих клітинах акумулюються модифіковані ангіотензином II ЛНЩ, атеросклеротичні бляшки стають нестабільними);
- зниження секреції і зміна активності інсуліну (ангіотензин II гальмує секрецію інсуліну, викликає апоптоз β -клітин і фіброз острівців за рахунок утворення вільних радикалів, по конкурентному механізму блокує рецептори інсуліну з ослабленням пострецепторної передачі сигналу, підсилює мітоген і проліферативні ефекти інсуліну).

Інгібітори АПФ, блокуючи продукцію ангіотензину II, зменшують секрецію норадреналіну, адреналіну, вазопресину (АДГ) і альдостерону; як інгібітори кінінази II затримують інактивацію брадикініну. Вони також перешкоджають протеолізу передсердного натрійуретичного пептиду, гальмують утворення прозапальних цитокінів, хемоаттрактантів і молекул клітинної адгезії. Інгібітори АПФ послаблюють гальмуючу дію ангіотензину II на синтетичні функції ендотелію.

В результаті вони підвищують продукцію простагландину E_2 , простацикліну, NO, ендотеліального гіперполяризуючого фактору.

Таким чином, судинорозширювальну дію іАПФ обумовлено зниженням в організмі кількості ангіотензину II, вазопресину, норадреналіну, адреналіну, альдостерону, накопиченням брадикініну, простагландину E_2 , простацикліну і NO.

Інгібітори АПФ надають прямий вплив на функції серцево-судинної системи і викликають метаболічний, органопротективний, антипроліферативний, протизапальний, противозгортаючі ефекти:

- розширюють артерії і вени, знижують артеріальний тиск;
- розширюють коронарні судини і судини головного мозку;
- викликають регрес гіперплазії і гіпертрофії гладком'язових клітин артерій, підвищують еластичність великих артерій (ангіопротективна дія);

- покращують систолічну і діастолічну функції серця;
- знижують переднавантаження (розширюють вени, зменшують ОЦК) і постнавантаження на лівий шлуночок (розширюють артерії);
- нормалізують ЧСС при тахікардії і надають антиаритмічний вплив (гальмують виділення катехоламінів, вхід Ca^{2+} в кардіоміоцити, усувають гіпокаліємію);
- викликають регрес гіпертрофії, фіброзу і ремоделювання міокарда (знижують секрецію норадреналіну, адреналіну, альдостерону, ендотеліну-1, вивільнення іонів кальцію, послаблюють проліферативні ефекти протоонкогенів і інсуліну);
- підвищують синтез АТФ, креатинфосфату і глікогену в серці;
- надають сечогінну дію і ліквідують гіпокаліємію (покращують нирковий кровообіг, змінюють гормональний баланс);
- зменшують клубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію, протеїнурію, проліферацію мезангіальних клітин і утворення мезангіального матриксу (нефропротективна дія);
- гальмують агрегацію тромбоцитів (блокують AT_1 рецептори тромбоцитів, викликають накопичення цАМФ, зменшують продукцію фактора Віллебранда, підвищують виділення простагліцину);
- активують фібриноліз (пригнічують продукцію інгібітора тканинного активатора плазміногену-1);
- надають антиоксидантну дію (перешкоджають активації під впливом ангіотензину II ксантинооксидази, НАДН- і НАДФН-оксидази, які каталізують формування супероксидних аніонів, активують супероксиддисмутазу; іАПФ з сульфгідрильної групою прямо нейтралізують вільні радикали кисню);
- надають ендотелійпротективну дію (підвищують виділення з ендотелію NO і гальмують його перетворення в пероксинітрильний радикал, зменшують апоптоз ендотеліальних клітин, стимулюють новоутворення капілярів і мітоз ендотелію, підсилюють дію ендотеліального фактора росту);
- перешкоджають розвитку атеросклерозу (підвищують включення холестерину в ЛВЩ, концентрацію аполіпопротеїнів А-I і А-II в крові, захищають від пошкодження ендотелію, гальмують продукцію цитокінів, молекул клітинної адгезії, факторів росту, проліферацію і міграцію гладких м'язів і моноцитів / макрофагів в інтиму судин, пригнічують трансформацію макрофагів в пінисті клітини, збільшують стабільність атеросклеротичних бляшок);
- покращують глікемічний контроль (при короткому курсі прийому підвищують у хворих на цукровий діабет 2-го типу секрецію інсуліну, перешкоджають апоптозу β -клітин і фіброзу острівців підшлункової залози, відновлюють чутливість тканин до інсуліну¹).

За ступеня спорідненості до тканинних ізоферментів іАПФ розташовуються в наступному порядку: зофеноприл > квінаприл > раміприл > периндоприл > лізиноприл > еналаприл > фозіноприл > каптоприл. Ліпофільна молекула зофеноприлу швидко надходить з крові в тканини і селективно блокує АПФ серця і артерій. Через 4 год після прийому зофеноприлу активність АПФ в

серці знижується на 70-90%, через 24 год залишається зменшеною на 50% (зофеноприл блокує АПФ серця в 6-10 разів сильніше каптоприлу і вдвічі ефективніше еналаприлу). Каптоприл, трандолаприл і еналаприл, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, пригнічують АПФ головного мозку.

Інгібітори АПФ із **сульфгідрильної** групою - каптоприл і особливо **зофеноприл** - володіють вираженим антиоксидантним, противоатеросклеротичним, кардіопротективним і ендотелійпротективним ефектами. Ці препарати сприяють відкриттю в кардіоміоцитах АТФ-залежних калієвих каналів, що зменшує перевантаження клітин іонами кальцію; зменшують пошкодження міокарда і порушення його скорочувальної функції в умовах ішемії-реперфузії; викликають накопичення в міокарді судинорозширювальних простагландинів; активують NO-синтази і перешкоджають її інактивації вільними радикалами. Зофеноприл надає саму сильну в групі іАПФ ендотелійпротективну дію, зменшує окислення ЛНЩ і ефективно перешкоджає розвитку атеросклерозу.

Інгібітори АПФ відрізняються по параметрам фармакокінетики. Ліпофільний каптоприл і гідрофільний лізиноприл (лізіновий аналог еналаприлової кислоти) діють вихідною молекулою. Період напівелімінації каптоприлу становить близько 3 год, але при тривалому застосуванні його концентрація в крові і тривалість дії збільшуються. Це обумовлено нестійким зв'язком сульфгідрильної групи каптоприлу з ендогенними тіолами - цистеїном і глутатіоном. За мірою елімінації каптоприл виділяється з депо. Лізиноприл НЕ піддається біотрансформації і НЕ депонується в жировій тканині. Метаболіти каптоприлу і незмінений лізиноприл виводяться нирками.

Ліпофільні карбоксилкілпептиди і фозіноприл є проліками і перетворюються в активні діацидні похідні (еналаприлат і ін.) Після гідролізу в слизовій оболонці кишечника і печінки. Зофеноприлат утворюється також в серці і судинах. При одночасному прийомі інгібіторів метаболізму терапевтична ефективність проліків знижується. Метаболіти елімінуються тільки нирками або нирками і печінкою.

Інгібітори АПФ по тривалості дії можна розділити на три групи:

- короткого дії - каптоприл (призначають 3 рази в добу);
- зі середньої тривалістю дії - еналаприл (призначають 2 рази в добу);
- тривалого дії - зофеноприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл, квінаприл, фозіноприл (призначають 1 раз в добу).

Інгібітори АПФ застосовують головним чином при артеріальній гіпертензії і лівошлуночкової ХСН. Препарати покращують клінічну симптоматику, якість життя хворих, уповільнюють прогресування захворювань, перешкоджають розвитку аритмії, інфаркту міокарда, мозкового інсульту, знижують летальність.

Інгібітори АПФ ефективні у 50-75% хворих м'якою і помірною есенціальною і реноваскулярно-артеріальною гіпертензією (у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії), хоча тільки у 10-20% пацієнтів підвищена активність прореніну і реніну. Гіпотензивний ефект виражений у

хворих різних вікових груп, включаючи людей старше 75 років. Інгібітори АПФ поліпшують прогноз при ускладненій артеріальній гіпертензії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, мозковий інсульт, які страждають ХСН, цукровий діабет, захворювання нирок або мають високий ризик ІХС.

Співвідношення кінцевого і пікового АТ становить для трандолаприла 80-100%, за ним слідує зофеноприл (73%), фозіноприл (64%), лізиноприл (50-70%), раміприл (50-63%), еналаприл (40-64%). Остаточний ефект каптоприлу становить 25%. Таким чином, більшість іАПФ знижують АТ протягом доби рівномірно, без небезпечних підйомів в ранкові години.

Лікувальна дія іАПФ при тривалій терапії може послаблюватися (феномен вислизання). Це обумовлено активацією прореніну і реніну, перетворенням ангіотензину I в ангіотензин II без участі АПФ, зростанням секреції альдостерону. Після припинення лікування синдром віддачі НЕ розвивається, так як збільшення вмісту ангіотензину II в крові супроводжується пригніченням синтезу ангіотензиногена в печінці.

При гіпертонічному кризі призначають каптоприл під язик, вливають в вену в вигляді болюса каптоприл або еналаприлат. Особливо ці іАПФ ефективні для купірування кризу у хворих гострою лівошлуночковою серцевою недостатністю.

Інгібітори АПФ, особливо часто моексиприл, застосовують для лікування артеріальної гіпертензії і ХСН у жінок в перименопаузі. Підвищення артеріального тиску і дисфункція лівого шлуночка у таких хворих обумовлені дефіцитом естрогенів, що веде до порушення продукції простагландину E_2 , простацикліну, надлишкового утворення тромбоксану A_2 , переважанню атерогенних фракцій ліпопротеїнів. Інгібітори АПФ знижують артеріальний тиск, перешкоджають ремоделюванню лівого шлуночка, послаблюють клінічні симптоми клімаксу, а також, пригнічуючи залежну від ангіотензину II стимуляцію остеокластів, затримують розвиток остеопорозу.

Інгібітори АПФ оцінюють, як основні засоби лікування ХСН II-IV функціонального класу, викликані систолічною і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. При систолічному АТ 90/100 мм рт.ст. лікування починають з призначення іАПФ в малих дозах, потім дози подвоюють 1 раз в протягом 1-2 тижнів під контролем артеріального тиску до досягнення цільової дози.

Інгібітори АПФ застосовують при стабільній стенокардії, що протікає в поєднанні з артеріальною гіпертензією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Препарати надають протиішемічну дію, покращують функції ендотелію, перешкоджають прогресуванню атеросклерозу та розвитку серцево-судинних ускладнень, зменшують число ішемічних подій після аортокоронарного шунтування.

При інфаркті міокарда іАПФ скорочують розмір зони некрозу, розширюють коронарні судини, знижують потребу серця в кисні, покращують серцеву діяльність, володіють антиаритмічними та ендотелійпротективними властивостями, перешкоджають тромбоутворенню, розвитку постінфарктному ремоделюванню лівого шлуночка і ХСН. На тлі прийому іАПФ рідше виникають реперфузійні ускладнення тромболітичної терапії і повторний

інфаркт. Кращих результатів досягають у хворих на інфаркт міокарда лівого шлуночка з передньої локалізацією і симптомами систолічної дисфункції, які отримували іАПФ в малих дозах через 24-48 год після коронарної катастрофи. Не рекомендують застосування іАПФ в 1-у добу після інфаркту, коли через нестабільності гемодинаміки виникає артеріальна гіпотензія з погіршенням коронарного кровотоку і постачання міокарда киснем. Виняток становить кардіоселективний іАПФ зофеноприл, який менше знижує артеріальний тиск. Його можна призначати вже в перші години після інфаркту. При постінфарктній ХСН іАПФ приймають постійно.

При легкому хронічному гломерулонефриті іАПФ, розширюючи виносні артеріоли, зменшують внутрішньоклубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію, протеїнурію, ризик розвитку нефросклерозу, підвищують функціональний резерв ниркових клубочків.

У хворих на цукровий діабет поряд з цукрознижувальними засобами застосовують іАПФ для профілактики діабетичної нефропатії, якщо діагностують внутрішньоклубочкову гіпертензію. На стадії мікроальбумінурії іАПФ викликають регрес діабетичної нефропатії, перешкоджаючи набуханню і деструкції базальної мембрани капілярів, оклюзії капілярів, протеїнурії, формуванню нефросклерозу. На стадії незворотної протеїнурії іАПФ затримують розвиток ниркової недостатності. Нефропротективний ефект іАПФ підвищується при поєднанні з низькосольовою дієтою (кухонної солі НЕ більш 5 г / добу) і НЕ залежить від наявності або відсутності артеріальної гіпертензії. Інгібітори АПФ також перешкоджають загибелі острівців підшлункової залози, Глікозилювання гемоглобіну, послаблюють інсулінорезистентності, уповільнюють прогресування ретинопатії.

Інгібітори АПФ надають лікувальну дію при легеневому серці і легеневій гіпертензії на тлі важких придбаних і вроджених вад серця, а також при хворобі Рейно і системній склеродермії.

Випускають комбіновані препарати капозід (каптоприл + гідрохлортіазид), екватор (лізиноприл + амлодипін), коренітек (еналаприл + гідрохлортіазид), Ензікс (еналаприл + індапамід), НОЛПРЕЛ (периндоприл + індапамід) і ін.

Інгібітори АПФ відрізняються низькою токсичністю. Зрідка вони викликають артеріальну гіпотензію першої дози з симптомами зниженого кровопостачання серця, нирок і головного мозку. Артеріальна гіпотензія особливо виражена при високій активності реніну в крові. У хворих важкої ХСН з гіповолемією і гіпонатріємією і при хронічній нирковій недостатності призначення іАПФ може викликати зрив компенсаторної перебудови внутрішньопечечного кровообігу: знижується внутрішньоклубочковий тиск, відбувається скидання крові через атрофовані клубочки, порушується фільтрація, виникають протеїнурія, зростання рівня креатиніну в крові і гіперкаліємія. Ризик нефротоксичності підвищується у літніх, при одночасному застосуванні з НПЗЗ, сильнодіючими діуретиками і тiazидами. Гіперкаліємію підсилюють калійзберігаючі діуретики.

У 5-20% пацієнтів лікування іАПФ супроводжується персистуючим сухим кашлем внаслідок накопичення брадикініну, субстанції Р, нейропептида Y і нейрокініна А і виділення під їх впливом гістаміну та простагландину E₂ в слизовій оболонці бронхів. Ці речовини дратують рецептори волокон 3 чутливих нервів, що утворюють афферентну ланку кашльового рефлексу. Сухий кашель, як правило, НЕ вимагає скасування препаратів. Його важко відрізнити від кашлю, викликаного застоєм крові в легенях.

При тривалому призначенні ІАПФ відомі рідкісні випадки анемії, нейтропенії, агранулоцитозу, патології печінки, розлади смаку, синдрому «обпаленого язика». Порушення кровотворення обумовлені усуненням стимулюючого впливу ангіотензину II на еритропоез і підвищенням вмісту циркулюючого пептиду N-ацетил-серил-аспартам-лізил-проліну, гальмуючого дозрівання гемопоетичних стовбурових клітин (цей пептид інактивується при участі АПФ).

Алергічні реакції на іАПФ проявляються макулопапульозним висипом, який свербить, (у 1-5% хворих) і ангіоневротичним набряком (у 0,1-0,2%).

Інгібітори АПФ надають фетотоксичну і тератогенну дію. Вони можуть викликати у плода олігогідроамніоз¹, тубулярну нефропатію, гіпоплазію легень і нирок, контрактуру кінцівок, недорозвинення потиличної кістки з виникненням екзенцефалії², стають причиною тривалої анурії і анемії в ранньому післяпологовому періоді.

Інгібітори АПФ протипоказані при артеріальній гіпотензії (систоличний АТ <90-100 мм рт.ст.), важкому аортальному стенозі, двосторонньому стенозі ниркових артерій або стенозі артерії єдиної нирки, первинному гіперальдостеронізмі, індивідуальній непереносимості (ангіоневротичному набряку в анамнезі), вагітності, лактації. При аортальному стенозі іАПФ можуть погіршувати коронарний кровотік. У пацієнтів зі стенозом ниркової артерії лікування іАПФ створює небезпеку парадоксальною артеріальною гіпертензії та оборотної гострої ниркової недостатності. При хронічній нирковій недостатності дозу всіх іАПФ зменшують на 25-50%.

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРОВ АНГІОТЕНЗИНУ II

В кінці 1980-х рр. було встановлено, що в серці, нирках і легенях тільки 15-25% ангіотензину II утворюється під впливом АПФ. Продукцію основного кількості цього тканинного вазоактивного пептиду каталізують інші ферменти: серинові протеази, тканинний активатор плазміногену, хімо статинчутливі ангіотензінообразуючий фермент, катепсини G, тонин і еластаза. У серці функції серинових протеаз виконує хімаза, в головному мозку функціонують катепсини G і тонин. Катепсин G, тонин і еластаза можуть утворювати ангіотензин II із ангіотензиногена, минаючи стадію ангіотензину I.

Інгібітори АПФ, НЕ впливаючи на альтернативні, дублюючі шляхи продукції ангіотензину II, мають недостатню терапевтичну ефективність у частині хворих на артеріальну гіпертензію і ХСН. Більш того, при застосуванні іАПФ можлива активація цих альтернативних шляхів.

Більшість блокаторів рецепторів ангіотензину II є неконкурентними незворотними антагоністами AT₁-рецепторів серцево-судинної системи, нирок, ЦНС і в меншій мірі - наднирників. Епросартан блокує AT₁ рецептори як конкурентний оборотний антагоніст ангіотензину II. Він сильніше, ніж інші засоби даної групи, блокує AT₁ рецептори на пресинаптичній мембрані адренергічних синапсів. В результаті такого ефекту епросартан знижує виділення норадреналіну.

Блокада AT₁-рецепторів супроводжується активацією AT₂ рецепторів, які при серцево-судинної патології надають сприятливу дію: розширюють судини, підвищують нирковий кровотік і натрійурез, пригнічують проліферацію. Крім того, блокатори AT₁ рецепторів знижують активність рецепторів тромбоксану A₂, що супроводжується гальмуванням агрегації тромбоцитів і розширенням судин.

Блокатори AT₁ рецепторів послаблюють гемодинамічні ефекти ангіотензину II незалежно від того, яким шляхом він утворився, НЕ активують кінінову систему. Під їх впливом зміст альдостерону зменшується слабкіше, ніж при дії іАПФ; збільшується кількість ангіотензину I і II (по принципу негативною зворотного зв'язку), НЕ змінюються активність прореніну і реніну, кількість брадикініну, простагландину E₂, простацикліну, NO і іонів калію. Додатково блокатори рецепторів ангіотензину II, зменшуючи продукцію ядерного фактора-кВ, гальмують утворення фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, молекул клітинної адгезії ICAM-1 і VCAM-1. Блокатори рецепторів ангіотензину II, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр, знижують активність судинного центру.

Блокатори рецепторів ангіотензину II зменшують систолічний та діастолічний АТ на 50-70% на протязі 24 год (на наступні добу після прийому препаратів ступінь зниження артеріального тиску становить 60-75% від максимального ефекту). Стійкий гіпотензивний ефект розвивається через 2-4 тижнів курсової терапії. Блокатори НЕ змінюють нормальний АТ (відсутній гіпотензивний вплив брадикініну), знижують ЧСС і тиск в легеневій артерії, викликають регрес гіпертрофії і фіброзу лівого шлуночка, гальмують гіперплазію і гіпертрофію гладких м'язів судин, покращують нирковий кровообіг, надають натрійуретичну і нефропротективну дію. Блокатори рецепторів ангіотензину II покращують мозковий кровообіг в результаті профілактики ремоделювання мозкових судин і непрямой активації AT₂ рецепторів, знижують ризик мозкового інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію.

Блокатори рецепторів ангіотензину II активують ядерні рецептори PPAR γ (рецептори, що активуються проліфератором пероксисом). Це супроводжується зменшенням в крові змісту тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, зростанням кількості ЛВЩ. Важливим ефектом вважають також зниження в крові концентрації сечової кислоти в результаті блокади в нефроцитах транспортних систем, що беруть участь в реабсорбції уратів. Кращим Гіпоурикемічним впливом володіє лозартан, слабкіше діють валсартан,

ірбесартан і кандесартан. Препарати попереджають розвиток гіперурикемії, що виникає при прийомі сечогінних засобів.

Блокатори рецепторів ангіотензину II знижують частоту еректильної дисфункції і навіть підвищують сексуальну активність, що вигідно відрізняє їх від інших антигіпертензивних засобів.

Відомості про блокатори рецепторів ангіотензину II представлені в табл. 39-4.

Перші блокатори рецепторів ангіотензину II мали низьку і варіабельну біодоступність, в нових препаратах вона поліпшена і стабільна. Олмесартану медоксоміл є пролікою і в кишечнику гідролізується з вивільненням олмесартану. Всі препарати значно зв'язуються з альбумінами, ліпопротеїнами, α_1 глікопротеїном і γ -глобуліном крові, створюють максимальну концентрацію в крові через 2 год після прийому всередину, виводяться переважно з жовчю, характеризуються тривалим періодом напівелімінації (9-24 год). Ліпофільні блокатори рецепторів ангіотензину II телмісартан і ірбесартан добре проникають через клітинні мембрани і мають великий обсяг розподілу. Метаболізму в печінці піддається менш 20% дози, велика частина молекул залишає організм у незміненому вигляді, метаболіт олмесартану медоксомілу олмесартан і валсартан повністю елімінуються в незміненому вигляді. У хворих важкої печінкової недостатністю і біліарною обструкцією біодоступність багатьох блокаторів рецепторів ангіотензину II зростає, а жовчний кліренс знижується.

Перший і найбільш відомий непептидний блокатор рецепторів ангіотензину II - похідне імідазолу лозартан. Його біодоступність при прийомі всередину становить всього 33%. У слизовій оболонці кишечника і печінки лозартан при участі ізоферментів 2C9 і 3A4 перетворюється в активний карбоксил метаболіт EXP-3174. Селективну дію метаболіту на AT₁ рецептори в 30 000 разів перевищує вплив на AT₂-рецептори, його гіпотензивна дія в 20 разів сильніша, ніж ефект лозартану. Лозартан більше інших препаратів цієї групи блокує на тромбоцитах глікопротеїнові рецептори IIb / IIIa і рецептори тромбоксану A₂, збільшує ниркову екскрецію сечової кислоти. Лозартан вважають засобом першого ряду при артеріальній гіпертензії у хворих на цукровий діабет і подагру. Випускають комбінований препарат лозартан + гідрохлортіазид (Гізаар[®]).

Виводиться в незміненому вигляді, що знижує ризик небажаного взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Загальноприйняті **показання** до призначенню блокаторів рецепторів ангіотензину II:

- есенціальна артеріальна гіпертензія;
- реноваскулярна гіпертензія і артеріальна гіпертензія, що виникає в результаті застосування циклоспорину після трансплантації нирки;
- ХСН, обумовлена систолічною і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, в тому числі у хворих, які перенесли інфаркт міокарда;
- діабетична нефропатія (лікування і профілактика);

- мікроальбумінурія і протеїнурія недіабетичної етіології. При ХСН з нормальним або низьким АТ блокатори рецепторів ангіотензину II менше іАПФ викликають артеріальну гіпотензію. У хворих на артеріальну гіпертензію зменшують ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу. Блокатори рецепторів ангіотензину II:

- підвищують утилізацію глюкози скелетними м'язами за рахунок розширення їх судин;

- надають самостійну іпоглікемічну дію - активують транспортер глюкози GLUT 4 і гексокінази;

- сприяють диференціюванню преадіпоцитів в адипоцити зі зниженням в крові змісту вільних жирних кислот;

- ліквідують гіпокаліємію і усувають її гальмовний вплив на секрецію інсуліну.

Питання про комбінованому застосуванні іАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II вирішують неоднозначно. Вважають недоцільним додавати іАПФ до лікування блокаторами, так як останні викликають повне і селективне зниження активності РАС. Крім того, при комбінованій терапії максимально зростає секреція реніну, іАПФ пригнічують викликану блокаторами рецепторів ангіотензину II реактивне підвищення синтезу ангіотензину II і внаслідок цього послаблюють непряму стимуляцію судинорозширювальних АТ₂ рецепторів. З іншого боку, при комбінованому застосуванні препаратів максимально зменшується активність РАС, іАПФ сприяють накопиченню важливого гіпотензивного фактора - брадикініну.

Блокатори рецепторів ангіотензину II відрізняються хорошою переносимістю. Побічні ефекти при їх застосуванні зустрічаються з такою ж частотою, як при використанні плацебо.

Іноді в процесі лікування виникають головний біль, запаморочення, слабкість, анемія. На сухий кашель скаржаться тільки у 3% хворих. Після припинення лікування НЕ настає синдром віддачі, хоча в крові зростає вміст ангіотензину II. Розвитку синдрому віддачі перешкоджає тривала дія препаратів або їх метаболітів.

Подібно іАПФ, блокатори АТ₁-рецепторів надають фетотоксичну і тератогенну дію: викликають олігогідроамніоз, гіпоплазію нирок, тубулярну нефропатію, недорозвинення легенів, гіпоплазію потиличної кістки.

Протипоказання до призначенню блокаторів рецепторів ангіотензину II: індивідуальна гіперчутливість, артеріальна гіпотензія, тяжка ниркова і печінкова недостатність, гіперкаліємія, обструкція жовчовивідних шляхів (більшість препаратів виводиться з жовчю), нефрогенна анемія, вагітність, грудне вигодовування. Відсутні докази безпеки блокаторів рецепторів ангіотензину II при двосторонньому стенозі ниркових артерій або стенозі артерії єдиної нирки.

ІНГІБІТОРИ РЕНІНУ

Підвищена активність прореніну і реніну в крові загрожує розвитком інфаркту міокарда при артеріальній гіпертензії, повторного інфаркту міокарда

та ХСН після перенесеного інфаркту, служить фактором ризику ураження органів-мішеней і виникнення потенційно фатальних серцево-судинних і ниркових ускладнень. Нерідко зростання активності реніну в крові має ятрогенну етіологію і обумовлений компенсаторною реакцією на прийом іАПФ, сечогінних засобів групи тіазидів і сильнодіючих діуретиків.

Інгібітори реніну гальмують формування ангіотензину I з ангіотензиногена, знижують активацію рецепторів реніну і викликається ними ремоделювання серця, судин і нирок, усувають ятрогенну зростання секреції реніну. Вони перешкоджають надмірній активації РАС при артеріальній гіпертензії, ІХС та ХСН, зберігаючи базальний фізіологічний тонус РАС.

В експерименті були досліджені антитіла до реніну і його субстрату - N-амінокислотної послідовності ангіотензиногена, а також інгібітор аспартілових протеаз пепстатін, синтетичні речовини занкірен, ремікірен, еналкірен. Всі ці речовини характеризуються низькою антіреніновою активністю і короткою тривалістю дії, слабо знижують АТ. У клінічній практиці розпочато застосування нового непептидного селективного інгібітора реніну - аліскірен.

Аліскірен накопичується в гранулах епітеліоїдних клітин юктагломерулярного апарату нирок, прямо інактивує активний центр реніну. Він зменшує активність реніну в крові, перешкоджає активації його рецепторів, гальмує продукцію ангіотензину I і II. Має період напівелімінації 40 ч (виводиться з жовчю), тому знижує артеріальний тиск і захищає органи-мішені протягом доби. Гіпотензивну дію аліскірен зберігається протягом 2 тижнів після відміни. Аліскірен надає виражену органопротективну дію, викликає регрес гіпертрофії лівого шлуночка. При ХСН зменшує концентрацію в крові маркерів несприятливого перебігу захворювання - мозкового натрійуретичного пептиду та альдостерону, перешкоджає альбумінурії і гломерулосклерозу, послаблюючи стимулюючий вплив рецепторів реніну на екскрецію альбуміну в нирках.

Аліскірен приймають всередину:

- при артеріальній гіпертензії високого і дуже високого ризику (доцільно одночасне застосування з іАПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II, сечогінними засобами);
- ХСН;
- високому АТ на тлі ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, ниркової недостатності.

Аліскірен добре переноситься, лише у небагатьох хворих викликає діарею, в комбінації з іАПФ підвищує рівень іонів калію в крові. Протипоказаний при індивідуальній непереносимості, вагітності та грудному вигодовуванні, дітям в віці до 18 років.

ЛІКУВАННЯ АГ

- Стратегічне завдання** - попередження ускладнень та смертності хворих
- ризик розвитку ускладнень при 115/75 мм рт.ст.
 - ↑ САД на 20 і ДАТ на 10 мм рт.ст. призводить до ↑ в 2 рази кардіоваскулярного ризику

- у осіб > 50 років високий ризик обумовлений ↑ САД, у пацієнтів молодше 50 років - ↑ ДАТ:

- цільовий рівень АТ - <140/90 мм рт.ст., для хворих > 60 років - <150 /90 мм рт. ст.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АГ

Лікування (немедикаментозне, особливо при предгіпертензії, і медикаментозне) якомога **раніше** і **постійно (!)**

Досягнення і підтримка **цільового** рівня АТ <140/90 мм рт.ст. (у осіб > 60 років <150/90)

Постійний **домашній (!) Моніторинг** АТ (важливий предиктор - нічний АТ)

Немедикаментозне лікування - **модифікація факторів ризику:**

- ↑ фізичної активності
- ↓ ваги (на 5 кг ↓ на 4 мм рт. Ст. АТ), але не в осіб похилого віку, з кардіоваскулярною патологією!

- припинення шкідливих звичок
- збалансована дієта з ↑ До⁺, Са²⁺ і М g²⁺, ↓ Na Cl (3-5 г на добу), насичених жирів і холестерину і ін.

Вибір препарату залежить від:

- ◆ стадії і ступеня тяжкості АГ
- ◆ тривалості хвороби, попередньої терапії, резистентності до антигіпертензивних препаратів і ін.
- ◆ супутньої патології (цукровий діабет, хвороби нирок і ін.)
- ◆ індивідуальних особливостей - віку (18, 50, 60 років), раси, шкідливих звичок, статі, психологічного та соціального статусу та ін. Чинників, що визначають комплаєнтність

У пацієнтів **ненегроїдної** раси з АГ **стартова терапія:** тiazидні діуретики, БКК, ІАПФ або БРА, у **негроїдної** раси - тiazидні діуретики або БКК

У пацієнтів в **віці > 18 років з ХХН** застосовується ІАПФ або БРА незалежно від расової приналежності або діабетичного статусу Корикування схеми лікування **до досягнення цільового** АТ Якщо цільове АТ не досягнуто із застосуванням 2-х препаратів, в схему включають і поступово підвищують дозу 3-го антигіпертензивного препарату (не рекомендується одночасно використовувати ІАПФ і БРА)

Якщо цільове АТ не досягнуто протягом 1 міс, ↑ дозу препарату або додати 2-й препарат (tiazидний діуретик, БКК, ІАПФ або БРА)

При наявності протипоказань або необхідності використовувати більш 3-х препаратів для досягнення цільового АТ, призначення інших антигіпертензивних препаратів (спіронолактон, амilorид, доксазозин)

Не переважувати антигіпертензивною терапією пацієнтів з низьким кардіоваскулярним ризиком (з АГ 1 ст., Без ураження органів-мішеней)

Схема лікування повинна бути **простою** (по можливості «1 таблетка в день»); перевагу препаратам тривалої дії (ретардним формам), фіксованим комбінаціям препаратів з різним механізмом дії

При необхідності **поступове скасування** терапії (синдром «віддачі»)

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. *Ксантинові діуретики мають такі ефекти:*
 - A. Кардіостимулюючий
 - B. Бронхоспазмуючий
 - C. Вазодилататорний
 - D. Спазмолітичний
 - E. Токолітичний
2. *Атерогенну дію мають:*
 - A. Фуросемід
 - B. Діакарб
 - C. Гідрохлортіазид
 - D. Тріамтерен
 - E. Амінофілін
3. *Виражений метаболічний ацидоз викликає:*
 - A. Буфенокс
 - B. Оксодолін
 - C. Фуросемід
 - D. Діакарб
 - E. Гідрохлортіазид
4. *У хворі на гіпертонічну хворобу на фоні застосування гідрохлортіазиду з'явилася сонливість, втрата апетиту, екстрасистоля, болі в м'язах. Що може бути причиною?*
 - A. Гіпонатріємія
 - B. Гіперурикемія
 - C. Гіпокаліємія
 - D. Гіперкаліємія
 - E. Гіперкальціємія
5. *У хворого подагричний артрит. Який препарат необхідно призначити для пригнічення синтезу і посилення виведення сечової кислоти?*
 - A. Алопуринол
 - B. Уролесан
 - C. Бензбромарон
 - D. Ураліт
 - E. Фітолізин

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.

3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛП "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / B. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>

2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://https://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>