

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему: «Блокатори рецепторів ендотеліну, як потенційні діуретики»

Виконала: студент/ка денної (заочної) форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Сандалова Марія Леонідівна

Керівник: Соколова Катерина Віталіївна

Рецензент: Лєвих Антон Едуардович

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 17 від 02 червня 2025 р.
Завідувач кафедри
Лєвих Антон Едуардович

Захищено на засіданні ЕК №_____
протокол №4 від «17» червня 2025 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)
Голова ЕК Лєвих Антон Едуардович

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ	7
1.1. Фізіологічна роль ендотеліну та його рецепторів у регуляції водно- сольового балансу	7
1.2. Класифікація та механізм дії блокаторів рецепторів ендотеліну	12
1.3. Перспективи використання блокаторів рецепторів ендотеліну в фармакотерапії	16
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ	20
2.1. Основні показання до застосування блокаторів рецепторів ендотеліну	20
2.2. Побічні ефекти та безпека використання блокаторів рецепторів ендотеліну	25
2.3. Порівняльний аналіз ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну та інших діуретиків	28
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ ДАНИХ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	36
3.1. Узагальнення наукових даних щодо ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну	36
3.2. Перспективи подальших досліджень у сфері застосування блокаторів рецепторів ендотеліну	47
ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Скорочення	Повна назва
БРЕ	Блокатори рецепторів ендотеліну
АТ	Артеріальний тиск
ХНН	Хронічна ниркова недостатність
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ЛАГ	Легенева артеріальна гіпертензія
ЕТ-1	Ендотелін-1
ЕТА	Рецептор ендотеліну типу А
ЕТВ	Рецептор ендотеліну типу В
ЦД	Цукровий діабет
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
СКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
АПФ	Ангіотензинперетворювальний фермент
АРА	Блокатори рецепторів ангіотензину
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
FDA	Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (США)
ПК	Печінкові показники
ЕКС	Ендотеліальна клітинна система
ГГ	Гломерулярна гіпертензія
ІХС	Ішемічна хвороба серця

ВСТУП

Актуальність теми.

Захворювання, що супроводжуються порушенням водно-сольового балансу, такі як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність і хронічні захворювання нирок, є значною медичною та соціальною проблемою. Традиційно для їхньої корекції застосовуються діуретики, однак їх використання часто супроводжується побічними ефектами, такими як електролітні порушення та зниження ефективності при тривалому прийомі.

Блокатори рецепторів ендотеліну є перспективною групою препаратів, які впливають на регуляцію судинного тону, функцію нирок і процеси натрійурезу. Їхня здатність модулювати водно-сольовий баланс відкриває можливість використання цих засобів як альтернативних або допоміжних діуретиків. Проте дані щодо їхньої ефективності та безпечності у цьому напрямку потребують подальшого узагальнення та аналізу.

Отже, дослідження потенційної діуретичної активності блокаторів рецепторів ендотеліну є актуальним для фармації та медицини, оскільки може сприяти розширенню арсеналу засобів для лікування патологій, пов'язаних із затримкою рідини в організмі, та покращенню якості життя пацієнтів.

Мета дослідження – узагальнити та проаналізувати наявні наукові дані щодо блокаторів рецепторів ендотеліну, їхнього механізму дії, клінічного застосування та потенційної діуретичної активності, що може бути корисним для розширення терапевтичних підходів у фармакотерапії захворювань, пов'язаних із водно-сольовим дисбалансом.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати фізіологічну роль ендотеліну та його рецепторів у регуляції водно-сольового балансу.
2. Проаналізувати класифікацію блокаторів рецепторів ендотеліну та їхній механізм дії.

3. Дослідити перспективи використання блокаторів рецепторів ендотеліну в фармакотерапії.
4. Розглянути основні показання до застосування блокаторів рецепторів ендотеліну.
5. Проаналізувати побічні ефекти та безпеку використання блокаторів рецепторів ендотеліну.
6. Провести порівняльний аналіз ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну та інших діуретиків.
7. Узагальнити наукові дані щодо ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну.
8. Визначити перспективи подальших досліджень у сфері застосування блокаторів рецепторів ендотеліну.

Ці завдання забезпечують комплексне вивчення теми та сприяють досягненню поставленої мети дослідження.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети використовувалися такі методи дослідження: аналітичний метод – для збору, критичного аналізу та узагальнення наукових даних щодо фізіологічної ролі ендотеліну та механізму дії його рецепторів; компаративний метод – для порівняльного аналізу ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну та інших діуретичних засобів; систематичний підхід – для структурування отриманої інформації про клінічне застосування, побічні ефекти та безпеку блокаторів рецепторів ендотеліну; бібліографічний метод – для пошуку, аналізу та обробки літературних джерел, включаючи наукові статті, монографії та патентні матеріали, що охоплюють сучасні дослідження у цій сфері.

Новизна та значення одержаних результатів.

Результати дослідження узагальнюють сучасні наукові дані щодо механізму дії, клінічного застосування та потенційної діуретичної активності блокаторів рецепторів ендотеліну, що може сприяти розширенню фармакотерапевтичних підходів до лікування захворювань, пов'язаних із

порушенням водно-сольового балансу. Матеріали роботи можуть бути використані у навчальному процесі для підготовки спеціалістів у галузі фармації та медицини, зокрема у викладанні дисциплін, пов'язаних із фармакологією та фармакотерапією. Також результати можуть слугувати основою для подальших наукових досліджень у сфері розробки нових лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення та результати дослідження були представлені на засіданні кафедри.

Структура роботи

Кваліфікаційна робота викладена на 61 сторінці, містить 3 розділи, 3 додатки, а також список використаних джерел, що включає 29 найменувань.

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ТА ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ

1.1. Фізіологічна роль ендотеліну та його рецепторів у регуляції водно-сольового балансу

Тема блокаторів рецепторів ендотеліну та їхнього потенціалу як діуретиків є актуальною в сучасній фармакотерапії, зокрема в контексті лікування різних серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба. Ендотелін є потужним вазоконстриктором, який відіграє ключову роль у регуляції судинного тонуусу і об'єму плазми, а блокування його рецепторів може мати важливе значення в корекції водно-сольового балансу та зниженні артеріального тиску. Різноманітні дослідження показують, що блокатори рецепторів ендотеліну можуть впливати на різні механізми, що забезпечують діурез, і використовуватися для лікування різних станів, пов'язаних із порушеннями водно-сольового балансу, зокрема у пацієнтів з серцевою недостатністю та іншими кардіометаболічними розладами.

Загальним питанням, яке досліджується у багатьох публікаціях, є ефективність блокаторів рецепторів ендотеліну як діуретиків, оскільки їх дія на водно-сольовий баланс та вплив на серцево-судинну систему потребують ретельного аналізу. Відсутність єдиних стандартів застосування цих препаратів для лікування серцево-судинних захворювань, а також їх комбінування з іншими діуретиками, продовжує бути предметом обговорень у наукових колах.

У сучасній нефрології та кардіології блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) розглядаються як перспективні засоби для лікування захворювань, пов'язаних із ендотеліальною дисфункцією, зокрема гіпертонії, хронічної хвороби нирок і легеневої гіпертензії. Ендотелін-1 - один із найпотужніших ендогенних вазоконстрикторів, і саме через надлишкову активацію його

рецепторів типу А та В відбувається утримання натрію, розвиток фіброзу та гіпертензія [26, с.2; 27, с.4].

Препарати, що блокують рецептори ендотеліну, мають здатність зменшувати артеріальний тиск, покращувати ниркову функцію та викликати діуретичний ефект. У дослідженні D. Kohan доведено, що селективне блокування рецепторів ЕТА сприяє діурезу за рахунок активації ЕТВ-рецепторів, які відіграють натрійуретичну роль [26, с.3]. Подібні результати показано також у роботі, присвяченій впливу авосентану - БРЕ, що має яскраво виражений діуретичний ефект у хворих із цукровим діабетом [11, с.6].

У клінічних випробуваннях, таких як SONAR і PRECISION, встановлено, що застосування препаратів, зокрема атразентану й апроситентану, дозволяє значно знизити рівень білка в сечі та стабілізувати функцію нирок, а також ефективно контролювати резистентну гіпертензію [13, с.1220; 12, с.1; 19, с.1]. Крім того, Martinez-Díaz та ін. [27, с.5] акцентують увагу на тому, що використання БРЕ уповільнює прогресування ниркової недостатності та може зменшити запальні процеси в тканинах нирок.

З огляду на побічні ефекти, зокрема затримку рідини, набряки, підвищення ризику серцевої недостатності, доцільним є ретельний підбір пацієнтів для терапії БРЕ [14, с.3; 16, с.2]. Водночас у публікації на ресурсі LiverTox зазначено, що при дотриманні дозування препарати є загалом безпечними для печінки, хоча в окремих випадках можливе порушення функції гепатоцитів [20, с.1].

Крім нефрологічної сфери, БРЕ застосовують при легеневій артеріальній гіпертензії (ЛАГ), де вони продемонстрували високу ефективність у зменшенні легеневого тиску й покращенні переносимості фізичного навантаження [6, с.2; 28, с.3].

Таким чином, накопичені дані свідчать про високу потенційну ефективність блокаторів рецепторів ендотеліну як у ролі антигіпертензивних засобів, так і як діуретиків нового покоління. Проте потреба в додаткових

багатоцентричних дослідженнях з довгостроковим спостереженням зберігається [24, с.1; 30, с.6].

Отже, хоча блокатори рецепторів ендотеліну мають потенціал як діуретики, питання їхнього застосування у клінічній практиці потребує подальшого вивчення з урахуванням різних клінічних сценаріїв та супутніх захворювань.

Ендотелін - це пептид, який є важливим регулятором судинного тону і відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу водно-сольового балансу в організмі. Його синтез відбувається в ендотеліальних клітинах, які вистилають внутрішню поверхню кровоносних судин. Основна фізіологічна дія ендотеліну пов'язана з його здатністю викликати сильний вазоконстрикторний ефект, що сприяє підвищенню артеріального тиску. Однак, окрім цього, ендотелін також взаємодіє з різними органами та системами, регулюючи не тільки судинний тонус, але й водно-сольовий баланс, що є важливим аспектом гомеостазу.

Ендотелін синтезується з великого попередника - прокурсора ентоделіту (proendothelin), який розщеплюється за допомогою ферменту ендотелініну (endothelin-converting enzyme) до активних форм ендотеліну: ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліну-2 (ЕТ-2) та ендотеліну-3 (ЕТ-3). З цих форм найбільш активним є ендотелін-1, який здійснює основний вплив на регуляцію судинного тону та водно-сольового балансу. [1, с.8].

Ендотелін діє через специфічні рецептори на поверхні клітин, які називаються рецепторами ендотеліну (ЕТ). Ці рецептори належать до суперсімейства G-протеїн-зв'язуваних рецепторів і представлені двома основними типами:

- ЕТ_A-рецептори, які в основному локалізуються на гладком'язових клітинах судин і призводять до їх звуження (вазоконстрикції), що підвищує артеріальний тиск.
- ЕТ_B-рецептори, що переважно знаходяться на ендотеліальних клітинах, і їх активація призводить до вивільнення вазодилататорів,

таких як оксид азоту (NO), що сприяє розширенню судин і зниженню артеріального тиску.

У клітинах нирок та інших органах, що беруть участь у регуляції водно-сольового балансу, рецептори ендотеліну відіграють важливу роль у контролюванні фільтрації, реабсорбції та виділення натрію. [6, с.1].

Ендотелін бере активну участь у підтримці водно-сольового балансу через кілька механізмів:

1. Регуляція ниркової функції. Важливою функцією ендотеліну є його вплив на ниркову гемодинаміку. Через активацію ET_A-рецепторів ендотелін стимулює вазоконстрикцію у ниркових судинах, що зменшує нирковий кровотік і знижує швидкість клубочкової фільтрації. Це може призвести до утримання натрію і води в організмі, що є важливим механізмом для підвищення артеріального тиску в умовах гіпотензії або гіповолемії.
2. Вплив на реабсорбцію натрію в нирках. Ендотелін також активує механізми, що контролюють реабсорбцію натрію в нирках. Через ET_A-рецептори ендотелін підвищує активність натрій-калієвих насосів у проксимальних канальцях, що сприяє зворотному всмоктуванню натрію і води з сечі в кров.
3. Інтеракція з системою ренін-ангіотензин-альдостерон. Ендотелін взаємодіє з іншими регуляторними системами, такими як ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), що також контролює водно-сольовий баланс. Активація ендотеліну може стимулювати вивільнення альдостерону, що посилює реабсорбцію натрію в нирках, що в свою чергу сприяє утриманню води та підвищенню об'єму циркулюючої крові.
4. Взаємодія з антидіуретичним гормоном (АДГ). Активація ендотеліну також може посилювати секрецію антидіуретичного гормону (АДГ) - вазопресину, що стимулює реабсорбцію води в нирках, зменшуючи діурез та сприяючи утриманню води в організмі.

5. Роль у контролі артеріального тиску та серцево-судинної системи. Через активацію ET_A-рецепторів ендотелін викликає вазоконстрикцію, що підвищує артеріальний тиск і сприяє збереженню води та натрію в організмі. Це важливо для підтримки гомеостазу в умовах змін артеріального тиску, таких як гіпотензія чи гіповолемія.

Ендотелін має складну взаємодію з іншими системами, що контролюють водно-сольовий баланс. Зокрема, він може підвищувати активність симпатичної нервової системи, що також сприяє утриманню натрію та води через активацію β -адренорецепторів і вивільнення реніну. Ця взаємодія є важливою для регуляції артеріального тиску та водно-сольового балансу в організмі, зокрема у відповідь на стресові ситуації.

Порушення функції ендотеліну або його рецепторів може призвести до різноманітних захворювань, пов'язаних з порушенням водно-сольового балансу та гіпертонії. Наприклад, у хворих на гіпертонічну хворобу або серцеву недостатність часто спостерігається підвищений рівень ендотеліну, що сприяє вазоконстрикції, утриманню натрію та води, що в свою чергу погіршує перебіг захворювання. Тому блокування рецепторів ендотеліну є перспективним напрямком у лікуванні таких хвороб, оскільки може знижувати артеріальний тиск і поліпшувати водно-сольовий баланс.

Таким чином, ендотелін відіграє важливу роль у підтриманні водно-сольового балансу через його здатність впливати на ниркову функцію, систему ренін-ангіотензин-альдостерон, а також на вазоконстрикцію. Вивчення механізмів його дії та роль у регуляції гомеостазу відкриває нові перспективи для розвитку терапевтичних стратегій у лікуванні порушень водно-сольового балансу та серцево-судинних захворювань.

1.2. Класифікація та механізм дії блокаторів рецепторів ендотеліну

Блокатори рецепторів ендотеліну мають важливе значення в лікуванні ряду серцево-судинних захворювань, зокрема легеневої артеріальної гіпертензії. Вони діють шляхом блокування ендотелінових рецепторів, що сприяє зниженню судинного тонуусу і покращенню гемодинаміки. У даному розділі буде розглянуто основні класи блокаторів, їх механізми дії, а також фармакологічні ефекти, які дозволяють використовувати ці препарати для лікування важких серцево-судинних захворювань.

Ендотелін є потужним вазоконстриктором, який відіграє ключову роль у регуляції судинного тонуусу та водно-сольового балансу. [1, с.8].

На даний момент існують два основних типи рецепторів ендотеліну, через які цей пептид здійснює свої ефекти:

1. ET_A-рецептори - розташовані на гладких м'язах судин і зумовлюють їх звуження (вазоконстрикцію).
2. ET_B-рецептори - локалізуються переважно на ендотеліальних клітинах і викликають вазодилатацію, сприяючи вивільненню вазодилаторів, таких як оксид азоту (NO) та простагландини

Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) є класом лікарських засобів, які специфічно блокують взаємодію ендотеліну з його рецепторами, таким чином знижуючи ефекти, спричинені цим пептидом, зокрема вазоконстрикцію та утримання натрію. Ці препарати набувають значного клінічного значення при лікуванні різних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, легеневої гіпертензії та інших патологічних станів, що супроводжуються підвищеним рівнем ендотеліну. [18, с.5].

На основі цих даних БРЕ можна класифікувати в три основні категорії:

1. Селективні блокатори ET_A-рецепторів: Ці препарати специфічно блокують рецептори типу ET_A, що знаходяться на гладких м'язах судин і відповідальні за вазоконстрикцію. Завдяки цьому блокуванню, ці препарати зменшують судинний тонус і знижують артеріальний тиск.

- Приклад: Амбрізентан [38], Босентан (хоча Босентан є неселективним, він має більш виражену дію через блокування ET_A).
2. Селективні блокатори ET_B-рецепторів: Ці препарати блокують рецептори типу ET_B, що переважно зосереджені на ендотеліальних клітинах. Блокування цих рецепторів може призвести до зменшення вазодилатації та вазоконстрикції, але вони не знижують судинний тонус так ефективно, як блокатори ET_A.
- Приклад: Галезентан (в основному досліджується в клінічних умовах).
3. Неселективні блокатори рецепторів ендотеліну (ET_A і ET_B): Ці препарати блокують обидва типи рецепторів ендотеліну - ET_A і ET_B, що забезпечує широкий спектр дії. Вони можуть знижувати не тільки вазоконстрикцію, але й стимулювати вазодилатацію.
- Приклад: Босентан, який є одним з найбільш вивчених неселективних блокаторів.

Таблиця 1.1**Приклади блокаторів рецепторів ендотеліну**

Назва речовини	Тип блокатора	Показання до застосування
Босентан	Неселективний	Лікування легеневої гіпертензії
Амбрізентан	Селективний ET _A	Лікування легеневої гіпертензії
Макітентан	Селективний ET _A	Лікування легеневої гіпертензії
Терсендін	Неселективний	Лікування легеневої гіпертензії

Вибір конкретного блокатора залежить від клінічної ситуації, профілю безпеки та індивідуальних особливостей пацієнта. Всі перераховані препарати потребують рецептурного відпуску та повинні призначатися лікарем.

Препарати, що блокують рецептори ендотеліну, діють шляхом інгібування взаємодії ендотеліну з його рецепторами на клітинах мішенях, що призводить до зниження або повного припинення його біологічних ефектів.

Як зазначалося, ET_A-рецептори відповідають за вазоконстрикцію. При активації ендотеліну ці рецептори індукують звуження судин, що підвищує артеріальний тиск і може призвести до розвитку гіпертензії. Блокатори, що спрямовані на ці рецептори, інгібують цей механізм і забезпечують розширення судин, що сприяє зниженню артеріального тиску та покращенню кровопостачання органів. [7, с.1].

Рецептори ET_B є важливими для підтримки рівноваги між вазоконстрикцією і вазодилатацією. Блокування цих рецепторів може знижувати вироблення вазодилаторів, таких як оксид азоту (NO), що також може мати позитивний ефект на зниження артеріального тиску, хоча цей механізм менш виражений, ніж блокування ET_A-рецепторів.

Неселективні блокатори впливають на обидва типи рецепторів, що може призвести до більш комплексного ефекту. Це дозволяє не лише знизити вазоконстрикцію через блокування ET_A-рецепторів, але й посилити вазодилатацію, блокуючи ET_B-рецептори.

Фармакологічні ефекти блокаторів рецепторів ендотеліну:

1. Зниження артеріального тиску. Основний терапевтичний ефект блокаторів рецепторів ендотеліну полягає в їх здатності знижувати артеріальний тиск, завдяки вазодилатації. Це досягається через блокування ET_A-рецепторів, що знижує судинний тонус та покращує кровообіг у серцево-судинній системі.
2. Поліпшення серцевої функції при серцевій недостатності. У хворих на серцеву недостатність, де є високий рівень ендотеліну в крові, блокатори рецепторів ендотеліну допомагають покращити функцію серця шляхом зниження післянавантаження на серце, зменшення вазоконстрикції та підвищення серцевого викиду.
3. Лікування легеневої гіпертензії. Блокатори ендотеліну є ефективними у лікуванні легеневої гіпертензії, зменшуючи вазоконстрикцію в легених судинах та полегшуючи роботу серця. Це дозволяє знизити тиск в малому колі кровообігу та покращити оксигенацію крові.

4. Зниження затримки натрію та води. Оскільки ендотелін також сприяє утриманню натрію в нирках, блокатори рецепторів ендотеліну можуть знижувати реабсорбцію натрію, що має діуретичний ефект і допомагає зменшити набряки, характерні для серцевої недостатності або артеріальної гіпертензії.

Розглянемо механізм дії блокаторів. Рецептори ЕТА локалізуються на гладких м'язах судин і при активації викликають їх звуження (вазоконстрикцію), тоді як ЕТВ рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах, сприяють вазодилатації через вивільнення вазодилаторів, таких як оксид азоту (NO) та простагландини. Збільшення рівня ET-1 у крові, характерне для ЛАГ, призводить до активації цих рецепторів, що сприяє прогресуванню захворювання. [14, с.23].

БРЕ блокують зв'язування ET-1 з обома типами рецепторів, що призводить до зменшення вазоконстрикції, зниження гіпертрофії гладком'язових клітин та зменшення фіброзу судинної стінки. Це сприяє покращенню судинної функції та зниженню симптомів ЛАГ, таких як задишка та обмеження фізичної активності.

Вибір конкретного препарату залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, наявності супутніх захворювань та потенційних ризиків побічних ефектів.

У наступному розділі буде детально розглянуто клінічне застосування БРЕ, їх ефективність, безпеку та перспективи використання в лікуванні ЛАГ та інших серцево-судинних захворювань.

1.3. Перспективи використання блокаторів рецепторів ендотеліну в фармакотерапії

На сьогодні блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) інколи застосовуються у лікуванні **легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ)**, проте сучасні дослідження свідчать про їхню перспективність у терапії інших патологічних станів. Це пов'язано з тим, що ендотелін-1 (ЕТ-1) відіграє ключову роль у вазоконстрикції, запаленні, проліферації клітин судинної стінки та розвитку фіброзу. У зв'язку з цим, БРЕ можуть бути ефективними у лікуванні різних серцево-судинних, ниркових та метаболічних захворювань. [29, с.9].

1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ).

ЛАГ – це найпоширеніше та офіційно схвалене показання для застосування БРЕ. У пацієнтів з ЛАГ підвищена експресія ендотеліну-1 сприяє прогресуючому підвищенню тиску в малому колі кровообігу. Блокатори рецепторів ендотеліну, такі як бозентан, амбризентан і маситентан, сприяють зниженню легеневого судинного опору, поліпшенню гемодинаміки та підвищенню толерантності до фізичних навантажень.

2. Хронічна серцева недостатність (ХСН).

Ендотелін-1 є важливим медіатором ремоделювання серця та прогресування серцевої недостатності. У пацієнтів із ХСН підвищений рівень ЕТ-1 асоціюється з:

- підвищенням периферичного судинного опору,
- активацією симпатичної нервової системи,
- розвитком міокардіального фіброзу.

Застосування БРЕ в ХСН може мати такі переваги:

- зменшення післянавантаження на серце через вазодилатацію,
- покращення функції лівого шлуночка,
- зниження рівня натрійуретичних пептидів.

Однак широке застосування БРЕ при ХСН поки що обмежене через ризик гепатотоксичності, а також необхідність додаткових клінічних досліджень.

3. Артеріальна гіпертензія (АГ).

Роль ендотеліну-1 у розвитку резистентної артеріальної гіпертензії активно досліджується. У деяких пацієнтів, які не реагують на стандартну антигіпертензивну терапію, блокада рецепторів ендотеліну може сприяти зниженню артеріального тиску. Випробування з використанням БРЕ, таких як дарусентан, показали позитивні результати у пацієнтів із рефрактерною гіпертензією.

4. Хронічна хвороба нирок (ХХН) і діабетична нефропатія.

Ендотелін-1 бере участь у розвитку гломерулосклерозу, підвищенні ниркового судинного опору та прогресуванні хронічної хвороби нирок. Використання БРЕ може:

- зменшувати протеїнурію,
- покращувати нирковий кровотік,
- сповільнювати прогресування ниркової недостатності.

Однак застосування БРЕ у пацієнтів із ХХН потребує обережності через можливий вплив на водно-сольовий баланс та ризик гіперкаліємії.

5. Фіброзні захворювання та склеродермія.

Однією з перспективних областей застосування БРЕ є лікування системного склерозу та фіброзних захворювань. Маситентан та бозентан виявляють антифібротичні властивості, що може бути корисним у терапії:

- ідіопатичного легеневого фіброзу,
- склеродермічного ураження легень,
- фіброзу міокарда.

У пацієнтів зі склеродермією використання БРЕ також зменшує ризик розвитку легеневої гіпертензії та виразок кінцівок.

6. Метаболічні розлади та ожиріння.

Ендотелін-1 відіграє роль у порушенні чутливості до інсуліну та розвитку метаболічного синдрому. Блокатори його рецепторів можуть бути перспективними для:

- покращення ендотеліальної функції у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу,

- зменшення інсулінорезистентності,
- запобігання судинним ускладненням діабету.

Розширення показань для блокаторів рецепторів ендотеліну є перспективним напрямком сучасної фармакотерапії. Окрім лікування легеневої гіпертензії, вони можуть бути ефективними у терапії серцево-судинних, ниркових, фіброзних та метаболічних захворювань. Проте для широкого впровадження цих препаратів у нові клінічні сфери необхідні подальші дослідження щодо їхньої ефективності та безпеки. [8, с.1].

Хоча традиційні діуретики залишаються основними препаратами для лікування набрякових синдромів, блокатори рецепторів ендотеліну можуть мати певні переваги:

- Менший ризик електролітних порушень у порівнянні з тіазидними та петльовими діуретиками.
- Довготривала дія без вираженого компенсаторного підвищення активності ренін-ангіотензинової системи.
- Потенційний нефропротекторний ефект, особливо у пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Комбіновані схеми лікування можуть покращити ефективність БРЕ та знизити ризик побічних ефектів. Найперспективніші комбінації включають:

- БРЕ + інгібітори АПФ або БРА (блокатори рецепторів ангіотензину II) – для лікування серцевої недостатності.
- БРЕ + діуретики – для корекції набрякових синдромів.
- БРЕ + антагоністи кальцію – у терапії легеневої гіпертензії.

Сучасні дослідження спрямовані на розробку нових селективних блокаторів, що матимуть:

- Покращений профіль безпеки (менша гепатотоксичність).
- Подовжену тривалість дії для зменшення частоти прийому.
- Меншу взаємодію з іншими препаратами при багатокomпонентній терапії.

Перспективи використання блокаторів рецепторів ендотеліну у фармакотерапії є значними. Вони можуть знайти застосування не лише у лікуванні легеневої гіпертензії, але й у терапії серцево-судинних та ниркових захворювань. Подальші дослідження можуть розширити їхні показання, що сприятиме покращенню лікування пацієнтів із важкими хронічними патологіями.

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ

2.1. Основні показання до застосування блокаторів рецепторів ендотеліну

Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) - це відносно новий клас лікарських засобів, дія яких спрямована на інгібування зв'язування ендотеліну-1 (ЕТ-1) із його рецепторами (ЕТА і ЕТВ), що локалізовані на клітинах судинної стінки, серця, нирок, легенів та інших органів. Завдяки потужному судинозвужувальному, проліферативному та фіброгенному ефектам ендотелін-1, блокування його рецепторів має значний терапевтичний потенціал у багатьох захворюваннях, пов'язаних із порушенням судинного тону, мікроциркуляції, запаленням і фіброзом.

Нижче представлено ключові показання до застосування БРЕ, які вже визнані або активно досліджуються в сучасній клінічній практиці.

Таблиця 2.1.

Основні показання до застосування блокаторів рецепторів ендотеліну

№	Показання	Клінічне значення	Приклади БРЕ
1	Легенева артеріальна гіпертензія	Покращення гемодинаміки, симптомів, виживаності	Бозентан, Амбризентан, Маситентан
2	Склеродермічна легенева гіпертензія	Зменшення фіброзу, профілактика цифрових виразок	Бозентан
3	Хронічна серцева недостатність	Зменшення післянавантаження, покращення функції серця	Бозентан (обмежено)

4	Резистентна артеріальна гіпертензія	Альтернатива при неефективності стандартної терапії	Дарусентан
5	Хронічна хвороба нирок, нефропатія	Зменшення протеїнурії, уповільнення прогресування	Авосентан, Бозентан
6	Ідіопатичний легеневий фіброз	Потенційне гальмування фіброзу	Маситентан (дослідження)
7	Онкологічні захворювання	Гальмування ангиогенезу, інвазії пухлин	Етазолін, Бозентан (дослідження)
8	Метаболічний синдром, інсулінорезистентність	Поліпшення чутливості до інсуліну, судинної реакції	Бозентан (експериментально)

1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ). Це основне та наразі офіційно зареєстроване показання для використання БРЕ. ЛАГ - це прогресуюче захворювання, що характеризується підвищенням тиску в легеневій артерії внаслідок ремоделювання легневих артеріол. У пацієнтів з ЛАГ відзначається:

- надмірна продукція ендотеліну-1,
- гіпертрофія судинної стінки,
- вазоконстрикція легневих артерій,
- зменшення просвіту судин.

Блокатори ЕТА- і/або ЕТВ-рецепторів (наприклад, **бозентан, амбризентан, маситентан**) сприяють покращенню гемодинаміки, толерантності до фізичних навантажень і зменшенню симптомів.

Застосування БРЕ у пацієнтів із ЛАГ асоціюється зі зниженням ризику госпіталізації та прогресування захворювання [3].

2. Склеродермічна легенева гіпертензія. У пацієнтів з системною склеродермією ускладнення у вигляді ЛАГ виникає у 10–15% випадків. Ендотелін-1 є важливим медіатором фіброзу та судинної дисфункції при цій патології. БРЕ, зокрема бозентан, використовуються для профілактики цифрових виразок, зниження ступеня ураження шкіри та лікування склеродермічної легеневої гіпертензії [13], [15].

3. Хронічна серцева недостатність (ХСН). У пацієнтів із ХСН спостерігається підвищений рівень ендотеліну-1, що зумовлює прогресування ремоделювання міокарда, вазоконстрикцію і зниження серцевого викиду. Блокада рецепторів ендотеліну може:

- знизити післянавантаження,
- покращити діастолічну функцію,
- зменшити симптоми ХСН.

Однак клінічне застосування БРЕ в ХСН обмежене через суперечливі результати досліджень щодо виживаності та ризиків гепатотоксичності [10], [12].

4. Артеріальна гіпертензія (АГ), включно з резистентною формою. У частини пацієнтів із резистентною АГ спостерігається підвищена активність ендотелінової системи. Випробування із застосуванням **дарусентану** та інших БРЕ показали суттєве зниження артеріального тиску у хворих, які не відповідають на стандартну антигіпертензивну терапію. Проте через гепатотоксичність деякі дослідження були припинені, тому застосування БРЕ при АГ поки що не є загальноприйнятим [4], [8].

5. Хронічна хвороба нирок (ХХН) та діабетична нефропатія. ET-1 бере участь у патогенезі ниркових уражень, викликаючи звуження ниркових артеріол, гіперфільтрацію, мікрозапалення та фіброз. Блокатори ендотелінових рецепторів здатні:

- знижувати протеїнурію,

- покращувати ниркову функцію,
- уповільнювати прогресування ХХН.

Особливо перспективним є комбіноване використання БРЕ з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Деякі дослідження продемонстрували позитивний ефект **авосентану** в пацієнтів із діабетичною нефропатією [6], [19].

6. Ідіопатичний легеневий фіброз. Це захворювання характеризується прогресуючим заміщенням легеневої паренхіми фіброзною тканиною. Підвищений рівень ендотеліну-1 виявляється у таких пацієнтів, що свідчить про участь цієї молекули у розвитку фіброзу. БРЕ можуть уповільнювати прогресування захворювання за рахунок зниження проліферації фібробластів та гальмування колагеноутворення [11], [16].

7. Онкологічні захворювання (на стадії досліджень). Ендотелінова система бере участь у процесах ангиогенезу, інвазії пухлин та метастазування. Досліджується можливість застосування БРЕ в онкології, зокрема при:

- раку передміхурової залози,
- меланомі,
- раку молочної залози.

Інгібіція рецепторів ЕТА може гальмувати ріст пухлин за рахунок зменшення васкуляризації та клітинної проліферації [20].

8. Метаболічний синдром та інсулінорезистентність. Дослідження демонструють зв'язок між активацією ендотелінової системи та розвитком інсулінорезистентності. ET-1 впливає на чутливість до інсуліну, регулюючи притік крові до м'язів і жирової тканини. Застосування БРЕ може мати потенціал у лікуванні метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та пов'язаних судинних ускладнень [7].

Блокатори рецепторів ендотеліну є перспективним фармакологічним інструментом для лікування ряду захворювань, пов'язаних з ендотеліальною

дисфункцією, фіброзом та порушенням судинного тонусу. Хоча на сьогодні їх основним показанням є легенева артеріальна гіпертензія, спектр застосування цих препаратів стрімко розширюється. Результати численних клінічних досліджень свідчать про потенціал БРЕ у терапії серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, ниркових патологій, фіброзу та навіть онкологічних захворювань.

Подальші дослідження необхідні для уточнення дозувань, тривалості лікування, побічних ефектів і визначення точних клінічних показань для ефективного та безпечного застосування блокаторів рецепторів ендотеліну.

2.2. Побічні ефекти та безпека використання блокаторів рецепторів ендотеліну

Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) зарекомендували себе як ефективні засоби для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та низки інших патологічних станів. Проте, як і будь-які фармакологічні препарати, БРЕ мають потенціал викликати низку побічних ефектів. Важливим аспектом клінічного застосування БРЕ є оцінка безпеки їх тривалого прийому, ризику взаємодії з іншими препаратами та потенційного токсичного впливу на органи-мішені, зокрема печінку, систему кровотворення та репродуктивну функцію.

Одним із найчастіших і найсуттєвіших побічних ефектів при застосуванні БРЕ, зокрема бозентану, є гепатотоксичність. У клінічних дослідженнях зафіксовано підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) у 10–15% пацієнтів, які отримували бозентан у дозі 125–250 мг/добу [3; 11]. Це явище є дозозалежним і зумовлене, найімовірніше, інгібуванням печінкових транспортних білків, що призводить до накопичення токсичних метаболітів.

У зв'язку з цим необхідний регулярний моніторинг функціональних печінкових проб під час лікування, з частотою щонайменше 1 раз на місяць. У разі значного підвищення рівня трансаміназ (у 3 рази вище верхньої межі норми) слід тимчасово припинити або коригувати дозування препарату.

Ще одним відносно частим побічним ефектом є зниження рівня гемоглобіну, що найчастіше відзначається на початкових етапах терапії [5]. У більшості випадків це явище не має клінічного значення і не потребує відміни препарату. Проте у пацієнтів з вихідною анемією чи іншими захворюваннями системи крові потрібен більш частий контроль показників загального аналізу крові.

Затримка натрію і води є характерною реакцією при блокаді ендотелінових рецепторів, особливо типу А (ЕТ-А), що може проявлятися набряками нижніх кінцівок або загальною надмірною вагою. Цей побічний

ефект більш виражений у пацієнтів із серцевою недостатністю, де він може ускладнювати перебіг захворювання [7; 9]. Частота цього ефекту залежить від конкретного препарату: так, маситентан викликає менше затримки рідини порівняно з бозентаном, що пов'язано з його вищою селективністю та фармакокінетичним профілем.

БРЕ продемонстрували тератогенну дію в доклінічних дослідженнях, що обумовлює абсолютне протипоказання до їх застосування під час вагітності [16]. Жінки репродуктивного віку, які отримують терапію БРЕ, повинні застосовувати надійні методи контрацепції та проходити регулярний тест на вагітність. Препарати цієї групи входять до категорії X за класифікацією FDA.

Бозентан, як індуктор ферментів CYP3A4 та CYP2C9, може знижувати ефективність деяких супутніх препаратів, зокрема гормональних контрацептивів, варфарину та статинів. У той же час його концентрація може знижуватися при одночасному застосуванні з потужними індукторами ферментів (рифампіцин) або збільшуватися під дією інгібіторів CYP [8].

Інші БРЕ, такі як маситентан і амбризентан, мають більш сприятливий профіль взаємодій, що пов'язано з їх нижчим потенціалом до індукції ферментів.

Таблиця 2.2

**Побічні ефекти та безпека використання блокаторів рецепторів
ендотеліну**

Препарат	Побічні ефекти	Безпека використання
Бозентан	Головний біль, запаморочення, анемія, порушення функції печінки, набряки, зниження артеріального тиску	Не рекомендується при печінкових порушеннях; потребує моніторингу функції печінки

Амбризентан	Головний біль, набряки, еритема, порушення функції печінки, біль у животі	Обережність при використанні у пацієнтів з порушеннями функції печінки
Макітентан	Головний біль, набряки, грипоподібні симптоми, зниження рівня гемоглобіну	Застосування вимагає контролю за рівнем крові та функцією печінки
Сітаксен	Підвищення рівня печінкових ферментів, головний біль, набряки, порушення зору	Безпечний для пацієнтів з нормальними показниками функції печінки
Талдісцен	Підвищення рівня трансаміназ, діарея, головний біль, набряки	Рекомендовано проводити регулярне моніторування печінкових ферментів

Ця таблиця містить основні побічні ефекти препаратів та загальні рекомендації з безпеки їх використання.

До менш поширених, але можливих побічних ефектів належать:

- головний біль,
- припливи жару,
- закладеність носа,
- нудота,
- зниження артеріального тиску.

Ці ефекти зазвичай легкі або помірні за інтенсивністю та не потребують відміни препарату.

Безпека використання блокаторів рецепторів ендотеліну є задовільною за умови дотримання протоколів моніторингу та індивідуального підбору дозування. Найбільш серйозні побічні ефекти - гепатотоксичність та тератогенність - потребують обов'язкової уваги з боку лікаря та пацієнта. Сучасні БРЕ нового покоління, зокрема маситентан, демонструють покращений профіль безпеки, що відкриває нові можливості для їх ширшого застосування в клінічній практиці.

2.3. Порівняльний аналіз ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну та інших діуретиків

Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ) є важливими фармакологічними засобами для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та серцевої недостатності, однак порівняльний аналіз їх ефективності з іншими класами діуретиків та антигіпертензивних препаратів є необхідним для оптимізації терапії. Діуретики, зокрема тіазидні, петльові та калійзберігаючі препарати, використовуються для контролю набряків, зменшення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску. Проте наявність певних недоліків в діуретичній терапії, таких як ризик електролітних порушень і розвиток резистентності, спонукає до пошуку додаткових терапевтичних стратегій. В даному розділі ми розглянемо порівняльний аналіз ефективності БРЕ і традиційних діуретиків, а також їх можливе комбінаційне використання.

Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ), зокрема бозентан, маситентан і амбризентан, діють шляхом блокування ендотелінових рецепторів типу А та В, що знижує вазоконстрикцію та поліпшує функцію ендотелію. Це дозволяє зменшити обтяження правого шлуночка і знизити тиск у легеневій артерії, що є важливим для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інших судинних захворювань. Ці препарати можуть також мати помірний діуретичний ефект завдяки зниженню периферичного опору судин і покращенню циркуляції крові в тканинах.

Діуретики, в свою чергу, можуть бути поділені на кілька груп:

- **Тіазидні діуретики** (хлорталідон, гідрохлоротіазид) блокують реабсорбцію натрію в нирках, що сприяє виведенню натрію та води, знижуючи об'єм циркулюючої крові і тим самим зменшуючи набряки та артеріальний тиск.
- **Петльові діуретики** (фуросемід, торсемід) мають сильніший діуретичний ефект, блокуючи реабсорбцію натрію і хлору в петлі Генле.

Вони часто використовуються у випадках гострої серцевої недостатності або при виражених набряках.

- **Калійзберігаючі діуретики** (спіронолактон, амілорид) діють шляхом блокування натрієвих каналів в дистальних канальцях нирок, знижуючи виведення калію, що є важливим для пацієнтів, які отримують інші діуретики, що викликають гіпокаліємію.

Блокатори рецепторів ендотеліну мають значну ефективність у лікуванні ЛАГ. Бозентан, наприклад, знижує середній тиск у легеневій артерії та покращує фізичну активність пацієнтів. Маситентан і амбризентан також продемонстрували високу ефективність у зниженні тиску в легеневій артерії та покращенні симптомів при ЛАГ, навіть у пацієнтів з гіпертрофією правого шлуночка та серцевою недостатністю.

Діуретики не мають прямого впливу на зниження тиску в легеневій артерії, тому їх застосування в лікуванні ЛАГ обмежене. Вони використовуються в якості допоміжного засобу для контролю набряків, пов'язаних з серцевою недостатністю, але не здатні суттєво впливати на фізіологічні механізми, що призводять до ЛАГ. Тому ефективність діуретиків у пацієнтів з ЛАГ є обмеженою порівняно з БРЕ.

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю БРЕ допомагають знизити тиск у легень, зменшити набряки, покращити функцію серця та знизити ризик розвитку серцевої недостатності правого шлуночка. Це робить БРЕ важливим інструментом у лікуванні цього захворювання.

Діуретики, зокрема петльові діуретики, відіграють ключову роль у контролюванні симптомів серцевої недостатності завдяки своєму потужному діуретичному ефекту. Вони швидко знижують набряки і покращують дихальну функцію, але при тривалому застосуванні можуть спричиняти електролітні порушення, що обмежує їх використання. Спіронолактон, який є калійзберігаючим діуретиком, застосовується для зменшення ризику гіпокаліємії, однак його ефективність у зниженні симптомів серцевої недостатності не така виражена, як у БРЕ.

Блокатори рецепторів ендотеліну мають деякий антигіпертензивний ефект, особливо у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією, але в основному вони використовуються для лікування ЛАГ та серцевої недостатності. Традиційні антигіпертензивні препарати, зокрема інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів (АРБ) та кальцієві блокатори, мають більш виражений ефект на зниження артеріального тиску.

Діуретики, зокрема тіазидні та петльові, широко застосовуються для лікування гіпертензії завдяки їх здатності знижувати об'єм циркулюючої крові, що, в свою чергу, знижує тиск. Тіазидні діуретики часто використовуються в якості першої лінії лікування артеріальної гіпертензії, проте для пацієнтів з резистентною гіпертензією БРЕ можуть бути додатково корисними завдяки їх комбінованому ефекту на судини.

Таблиця 2.3

Порівняння ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну (БРЕ) та основних класів діуретиків

Критерій	Блокатори рецепторів ендотеліну (БРЕ)	Тіазидні діуретики	Петльові діуретики	Калійзберігаючі діуретики
Основне застосування	Легенева артеріальна гіпертензія, серцева недостатність	Артеріальна гіпертензія, помірні набряки	Гостра/хронічна серцева недостатність, набряки	Хронічна серцева недостатність, гіпокаліємія
Механізм дії	Блокада рецепторів ендотеліну (ETA/ETB)	Інгібіція реабсорбції Na^+ в	Інгібіція Na^+/Cl^- реабсорбції в петлі Генле	Антагонізм альдостерону / блокада Na^+ -каналів

		дистальних каналцях		
Ефективн ість при ЛАГ	Висока	Низька	Низька	Низька
Ефективн ість при серцевій недостатн ості	Помірна/висока	Помірна	Висока	Помірна
Ефективн ість при артеріаль ній гіпертензії	Помірна/резист ентна форма	Висока	Середня	Низька
Діуретичн ий ефект	Незначний / непрямий	Помірний	Сильний	Слабкий
Побічні ефекти	Гепатотоксичні сть, набряки, гіпотензія	Гіпокаліємія, гіпонатріємія	Дегідратація, електролітні порушення	Гінекомастія (спіронолакт он), гіперкаліємі я
Можливіс ть комбінува ння	Добре комбінується з діуретиками	Часто комбінується з калійзберігаю чими діуретиками	Часто комбінується з калійзберігаю чими діуретиками	Комбінація для зниження втрати калію

Одним з основних обмежень при використанні БРЕ є їх потенційна гепатотоксичність, особливо при застосуванні бозентану, який може спричиняти підвищення рівня печінкових ферментів. Це потребує регулярного моніторингу функції печінки. Тоді як діуретики, зокрема петльові, можуть спричиняти гіпокаліємію, гіпонатріємію та дегідратацію, що може призвести до серйозних ускладнень, таких як аритмії або електролітні порушення.

Інші побічні ефекти БРЕ включають головний біль, набряки, зниження артеріального тиску та можливі проблеми з фертильністю у жінок, що планують вагітність. Діуретики можуть спричиняти втрату калію (особливо петльові діуретики) або натрію (тіазиди), а також погіршувати функцію нирок при тривалому застосуванні.

Таблиця 2.4

Ефективність блокаторів рецепторів ендотеліну у порівнянні з основними діуретичними препаратами:

Препарат	Клас	Механізм дії	Основні показання	Переваги	Недоліки / Побічні ефекти
Бозентан	Блокатор рецепторів ендотеліну	Неселективний антагоніст ETA/ETB	Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)	Покращення толерантності до фіз. навантаження, зниження тиску в ЛА	Гепатотоксичність, анемія, затримка рідини
Амбризентан	Блокатор рецепторів ендотеліну	Селективний антагоніст ETA	ЛАГ, серцева недостатність	Краща переносимість, менша	Головний біль, набряки, гіпотензія

				гепатотоксичність порівняно з бозентаном	
Макітентан	Блокатор рецепторів ендотеліну	Подвійна дія (ЕТА > ЕТВ)	ЛАГ, профілактика прогресування серцево-судинної патології	Тривалий період напіввиведення, ефективне зниження ПАТ у ЛА	Назофарингіт, головний біль, помірна анемія
Гідрохлортіазид	Тіазидний діуретик	Інгібує реабсорбцію Na^+/Cl^- у дистальних каналцях	АГ, затримка рідини, набряковий синдром	Добре переноситься, тривалий ефект	Гіпокаліємія, гіпонатріємія
Фуросемід	Петльовий діуретик	Блокує $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ транспортер в петлі Генле	Гостра/хронічна серцева недостатність, нефротичний синдром	Сильний, швидкий діуретичний ефект	Гіпокаліємія, ототоксичність, дегідратація

Торасемід	Петльовий діуретик	Як фуросемід, але з тривалішою дією	Серцева недостатність, гіпертензія	Менший ризик толерантності, стабільніший ефект	Електролітні порушення, головний біль
Спіронолактон	Калійзберігаючий діуретик	Антагоніст альдостерону	Серцева недостатність, гіперальдостеронізм	Зниження смертності при СН, зберігає калій	Гінекомастія, гіперкаліємія
Еплеренон	Калійзберігаючий діуретик	Селективний антагоніст альдостерону	Пост-ІМ СН, гіпертензія	Менше побічних ефектів у порівнянні зі спіронолактоном	Гіперкаліємія, високий ризик при нирковій недостатності

Іноді поєднання блокаторів рецепторів ендотеліну з діуретиками може бути корисним для пацієнтів з серцевою недостатністю та ЛАГ. БРЕ можуть допомогти покращити вазодилатацію та зменшити навантаження на серце, тоді як діуретики знижують об'єм циркулюючої крові та контролюють набряки. Такі комбіновані стратегії терапії дозволяють ефективно знижувати симптоми і покращувати якість життя пацієнтів.

Порівняльний аналіз показує, що блокатори рецепторів ендотеліну, такі як бозентан, амбризентан і макітентан, демонструють високу ефективність у лікуванні специфічних серцево-судинних патологій, зокрема легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та серцевої недостатності з ураженням ендотеліальної функції. Їх дія зумовлена безпосереднім впливом на рецептори

ендотеліну, що забезпечує не лише зниження судинного опору, але й нормалізацію ендотеліальної регуляції водно-сольового балансу.

На відміну від традиційних діуретиків (петльових, тіазидних і калійзберігаючих), блокатори ендотелінових рецепторів не мають прямого діуретичного ефекту, однак здатні опосередковано впливати на об'єм циркулюючої крові та гемодинамічні показники завдяки зниженню судинного тону. Водночас, класичні діуретики є ефективними при гострих станах, що супроводжуються затримкою рідини (серцева, ниркова недостатність, набряковий синдром), проте пов'язані з ризиком електролітних порушень та толерантності при тривалому застосуванні.

Таким чином, блокатори рецепторів ендотеліну не можуть повністю замінити традиційні діуретики, однак виступають важливим компонентом комплексної фармакотерапії у пацієнтів з порушенням ендотеліальної функції та резистентними формами гіпертензії. Їх застосування доцільне з урахуванням індивідуального клінічного контексту, зокрема при високому ризику побічних ефектів традиційної діуретичної терапії.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ ДАНИХ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Узагальнення наукових даних щодо ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну

На сьогодні антагоністи рецепторів ендотеліну (БРЕ) утверджуються як важливий клас препаратів у фармакотерапії хронічних серцево-судинних і ниркових захворювань, зокрема таких, як легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), резистентна артеріальна гіпертензія та хронічна хвороба нирок (ХХН). Їх механізм дії полягає у блокуванні рецепторів ендотеліну типу А (ЕТА) і/або типу В (ЕТВ), що дозволяє зменшити вазоконстрикцію, запалення, фіброз та інші патологічні ефекти, викликані надмірною активацією ендотелінової системи.

У публікації Shamsun Nahar з колегами [31] представлено комплексний аналіз даних клінічних досліджень бозентану, амбризентану та макітентану - трьох основних БРЕ, які застосовуються для лікування ЛАГ. Автори підтверджують, що ці препарати суттєво покращують функціональний клас за NYHA, толерантність до фізичного навантаження та загальну якість життя пацієнтів. Бозентан, як представник неселективних антагоністів ЕТА/ЕТВ, демонструє позитивну динаміку в комбінації з іншими засобами специфічної терапії ЛАГ, тоді як селективні амбризентан та макітентан забезпечують меншу гепатотоксичність і кращу переносимість.

Група ендотелінів включає три пептидні ізоформи - ЕТ-1, ЕТ-2 і ЕТ-3, які мають різну тканинну локалізацію. ЕТ-1 є найбільш поширеною ізоформою в серцево-судинній системі людини [9]. За фізіологічних умов активний ЕТ-1 синтезується з попередників за участю ферментів перетворення ендотеліну, переважно в ендотеліальних клітинах, хоча також доведено його синтез у клітинах судинної гладкої мускулатури (VSMC) [31].

Сигналізація ЕТ-1 відбувається через рецептори ЕТА та ЕТВ, які належать до класу рецепторів, зв'язаних із G-білками, і активують один і той

самий сигнальний шлях Gq/11 (рис. 1). Активація будь-якого з цих рецепторів призводить до активації фосфоліпази C, яка розщеплює фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат (PIP₂) на інозитолтрифосфат (IP₃) і діацилгліцерин (DAG). IP₃ зв'язується з відповідним рецептором, розташованим на саркоплазматичному або ендоплазматичному ретикулумі, внаслідок чого Ca²⁺ вивільняється в цитозоль [31].

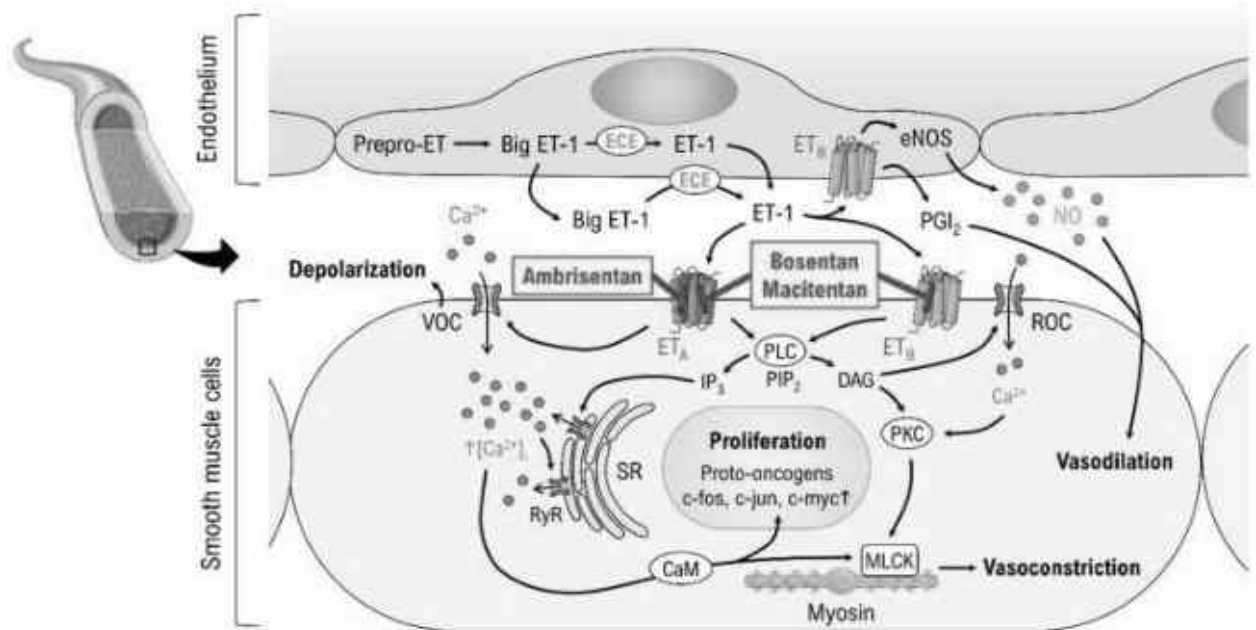


Рис. 1. Сигналізація ET-1

Канонічний шлях передачі сигналу ET-1. Активний ET-1 утворюється з попередників за допомогою ферментів перетворення ендотеліну (ECE). ET-1 зв'язується з рецепторами ET_A та ET_B, які активують сигнальний шлях через G-білки типу Gq/11. Це призводить до активації фосфоліпази C (PLC), яка розщеплює PIP₂ на IP₃ і DAG. IP₃ взаємодіє з рецептором на саркоплазматичному ретикулумі (SR), викликаючи вивільнення іонів кальцію (Ca²⁺) у цитозоль. Стрілки на схемі відображають причинно-наслідкові зв'язки. У правій частині зображено збільшену ділянку (велика стрілка). Умовні позначення: CaM - кальмодулін, MLCK - кіназа легкого ланцюга міозину, PKC - протеїнкіназа C, ROC - рецептор-керований канал, RyR - рецептор ріанодину, VOC - канал, керований напругою.

У судинній системі рецептори ЕТА в основному експресуються в клітинах судинної гладкої мускулатури. Їх активація викликає вазоконстрикцію. Натомість рецептори ЕТВ виявляються як у VSMC, так і в ендотеліальних клітинах. Активація рецепторів ЕТВ у гладкій мускулатурі також спричиняє вазоконстрикцію, однак їх активація в ендотелії викликає вазодилатацію через зв'язування іонів Ca^{2+} з кальмодуліном і активацію кальмодулінзалежної кінрази, яка фосфорилує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), стимулюючи таким чином синтез оксиду азоту (NO) [31]. Деградація ET-1 у судинній системі переважно відбувається всередині клітин після ендоцитозу комплексу рецептор–ліганд.

Три основні БРЕ застосовуються при лікуванні ЛАГ: бозентан (Tracleer, RO470203), амбризентан (Letairis, Volibris, LU-208075) і макітентан (Opsumit). Крім того, були ідентифіковані інші потенційно ефективні антагоністи: сітаксентан (Thelin), клазосентан (RO-61-1790, VML-588, AXV-034), атразентан (ABT-627, Xinlay), зіботентан (ZD4054) та апроцитентан (ACT-132577 - активний метаболіт макітентану) (рис. 2).

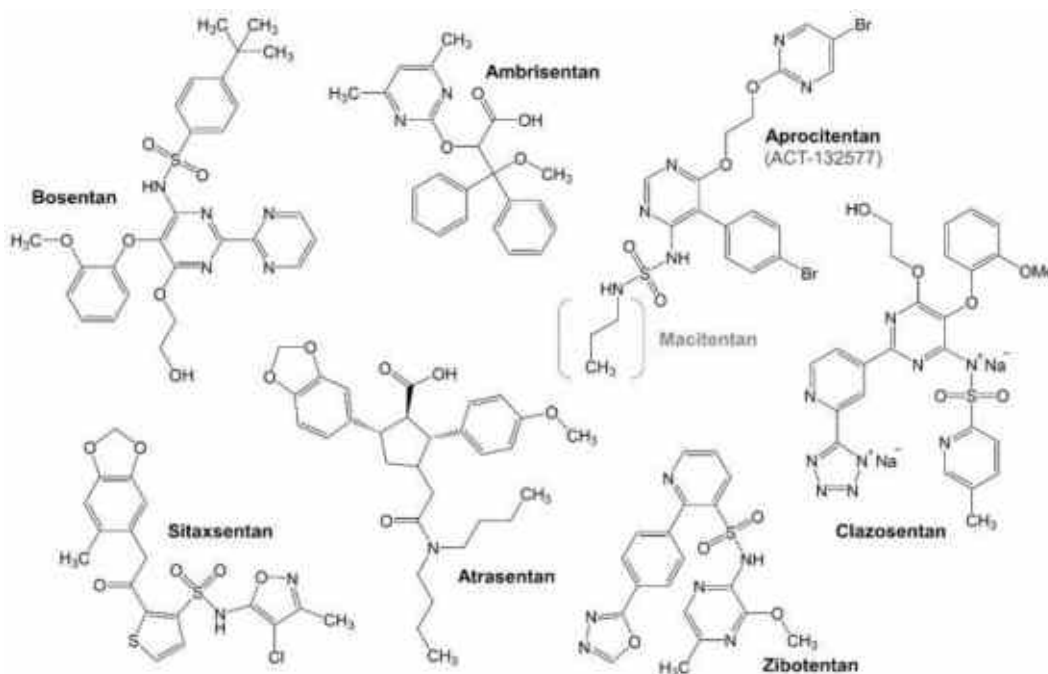


Рис. 3.2. Хімічні структури БРЕ

Бозентан, амбризентан і макітентан наразі затверджені для лікування ЛАГ. Було створено й випробувано багато синтетичних молекул, розроблених

для різних патологій. Препарати можна розділити на дві основні категорії залежно від специфічності: селективні антагоністи рецепторів ЕТА (співвідношення ЕТА/ЕТВ >100) і подвійні антагоністи ЕТА/ЕТВ (із приблизно однаковою спорідненістю до обох типів рецепторів). Селективні антагоністи ЕТВ розроблялися, але жоден з них не був схвалений для клінічного застосування. Інші перспективні БРЕ, які вивчалися у клінічних дослідженнях на пацієнтах з ЛАГ або іншими захворюваннями, включають: сітаксентан [15], атразентан [16], клазосентан [17], зіботентан [18,19] та апроцитентан (див. Додаток А).

Бозентан є не пептидним дериватом піримідину, який діє як конкурентний, специфічний антагоніст для обох рецепторів ЕТА та ЕТВ. Це був перший БРЕ, який отримав схвалення для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у пацієнтів із функціональним класом III–IV за класифікацією ВООЗ.

Амбризентан є дериватом пропанової кислоти, який має високу селективність щодо рецептора ЕТА. Він теоретично має переваги в запобіганні проліферації клітин і вазоконстрикції, що опосередковується рецепторами ЕТА на гладких м'язах судин, одночасно зберігаючи вазодилаторну функцію рецептора ЕТВ.

Макітентан належить до класу сульфамідів і, як і бозентан, є подвійним антагоністом рецепторів ЕТА та ЕТВ, блокуючи зв'язування ET-1 з обома рецепторами. Макітентан має потенціал ефективніше блокувати сигналізацію, індуковану ET-1, завдяки повільним характеристикам дисоціації рецептора.

Фармакокінетика:

1. Бозентан застосовується перорально у дозі 125 мг двічі на день. Біодоступність становить близько 50%, максимальна концентрація в плазмі досягається через 3-5 годин. Період напіввиведення - 5,4 години. Метаболізується в печінці з участю CYP3A4 та CYP2C9.
2. Амбризентан приймається перорально у дозах 5-10 мг один раз на день. Біодоступність невідома, максимальна концентрація в плазмі

досягається через 1,5-2 години. Період напіввиведення - 9-15 годин. Виводиться переважно через фекалії.

3. Макітентан приймається перорально в дозі 10 мг один раз на день. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 8 годин, більше ніж 99% препарату зв'язується з плазмовими білками. Період напіввиведення - 16 годин. Метаболізується в печінці з участю CYP3A4.

Бозентан може взаємодіяти з іншими ліками, які метаболізуються за допомогою CYP-ензимів, такими як кетоконазол, циклоспорин, симвастатин та варфарин. Бозентан індукує CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4, що може впливати на метаболізм контрацептивів. Через підвищення рівня амінотрансфераз, бозентан слід уникати у пацієнтів з помірною та тяжкою печінковою недостатністю. Бозентан є потенційно тератогенним, тому вагітність має бути виключена перед початком лікування.

Амбризентан слід обережно застосовувати з ліками, які впливають на CYP-ензими, такими як циклоспорин, кетоконазол і омепразол. Не рекомендується для пацієнтів з тяжким печінковим порушенням через метаболізм в печінці та жовчовиведення.

Макітентан не є субстратом для Р-глікопротеїну і не залежить від транспорту ОАТР, що зменшує ймовірність взаємодій. Він протипоказаний вагітним жінкам через ризик тератогенезу та не рекомендується пацієнтам з тяжкою печінковою дисфункцією або підвищеними печінковими ферментами.

Побічні ефекти БРЕ залежать від дози і включають припливи, нудоту, головний біль, закладеність носа, периферичний набряк, гіпотонію та аритмії. У разі застосування БРЕ може знижуватися рівень гемоглобіну і з'являтися анемія. Всі три БРЕ є тератогенними, тому їх не можна застосовувати під час вагітності.

Пацієнтська гіпертензія легенів (ПГЛ) - це захворювання, яке вражає дрібні артерії легень і супроводжується їх обструкцією, що призводить до поступового підвищення судинного опору та різних судинних змін. ПГЛ не має виражених симптомів на ранніх стадіях, але з прогресуванням хвороби

виникають задишка і зниження функції правого серця. Без лікування гемодинамічні порушення можуть призвести до обмеження серцевого викиду та серцевої недостатності. Лікування ПГЛ спрямоване на уповільнення прогресування хвороби та полегшення симптомів.

Патогенез ПГЛ є складним і, ймовірно, залучає кілька шляхів, серед яких важливим є ендотеліновий шлях. Пацієнти з ПГЛ мають підвищене вироблення ендотеліну.

За останні кілька десятиліть розроблено кілька ліків, зокрема три схвалені БРЕ: бозентан, амбризентан і макітентан. Ці препарати впливають на ендотеліновий шлях, сприяючи вазодилатації, але з різними характеристиками. У клінічних випробуваннях БРЕ показали покращення результатів, таких як відстань, пройдена за 6 хвилин, клас функціональної здатності за шкалою ВООЗ та інші гемодинамічні параметри. (Додаток Б)

Окрім РАН, ендотелінова система задіяна в багатьох інших патологіях. Зокрема, її участь у серцево-судинних захворюваннях нещодавно була узагальнена Барроном і Янагісавою. Крім того, дослідження з використанням ЕТА-селективного ERA дарусентану показали зниження артеріального тиску в моделях гіпертонії, чутливої до солі, та у пацієнтів з резистентною гіпертонією. Ефекти апрокітентану у пацієнтів з резистентною гіпертонією наразі досліджуються в фазі III дослідження PRECISION (ClinicalTrials identifier NCT03541174). Крім того, лікування дарусентаном уповільнило прогресування експериментального атеросклерозу. Преклінічні дослідження також вказують на терапевтичний потенціал застосування ERA у пацієнтів з хворобою коронарних артерій або гострим коронарним синдромом/інфарктом міокарда, а також при припиненні коронарного вазоспазму. Однак досі немає доказів клінічних переваг терапії ERA при серцевій недостатності. Інші медичні захворювання, в контексті лікування ERA, обговорюються в наступних розділах.

ЕТ-1 є мітогенним і антиапоптотичним пептидом, його експресія, як і експресія інших компонентів ендотелінової осі, збільшується в людських

ракових захворюваннях і пов'язана з їх розвитком та прогресуванням. Преклінічні експерименти на тваринах і клітинні моделі розглянули всі компоненти ендотелінової осі в розвитку і прогресії раку. ET-1 діє як прямий фактор виживання і проліферації для ракових клітин і бере участь в трансактивації інших рецепторів, включаючи рецептор епідермального фактору росту (EGFR). У багатьох пухлинах ET-1 має сприяючий ефект на ріст пухлини через прямі ангіогенні ефекти на ендотеліальні клітини та через автокринові та паракринові шляхи в зростаючій пухлині. Завдяки зв'язуванню з рецептором ETA, ET-1 індукує експресію судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) через підвищення рівня гіпоксії-індукованого фактора 1α (HIF- 1α). HIF- 1α , ймовірно, відіграє ключову роль у "про-пухлинному" ефекті ET-1, і підвищені рівні HIF- 1α сильно корелюють з метастазами, ангіогенезом, стійкістю до раку та поганим прогнозом. VEGF стимулює ракові клітини і фібробласти на продукування проангіогенних протеаз, що призводить до ангіогенезу пухлини.

Крім того, ET-1 прямо та опосередковано сприяє епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT), інвазії, міграції та метастазуванню ракових клітин. ET-1 також сприяє рекрутуванню, проліферації та диференціації фібробластів у міофібробласти, пов'язані з пухлинами, і сприяє взаємодії між раковими клітинами та імунними клітинами.

У сукупності активація ендотелінових рецепторів, ймовірно, сприяє прогресуванню пухлини через різні механізми, включаючи інгібування апоптозу, ремоделювання матриксу, проліферацію клітин та активацію остеобластів, що може призвести до відкладення кістки в скелетних метастазах. Незважаючи на це, участь ендотелінової сигнальної мережі в ангіогенезі пухлин вказує на те, що використання специфічних антагоністів рецепторів ETA може бути новою терапевтичною стратегією для покращення антитуморного лікування шляхом пригнічення як росту пухлинних клітин, так і неоангіогенезу.

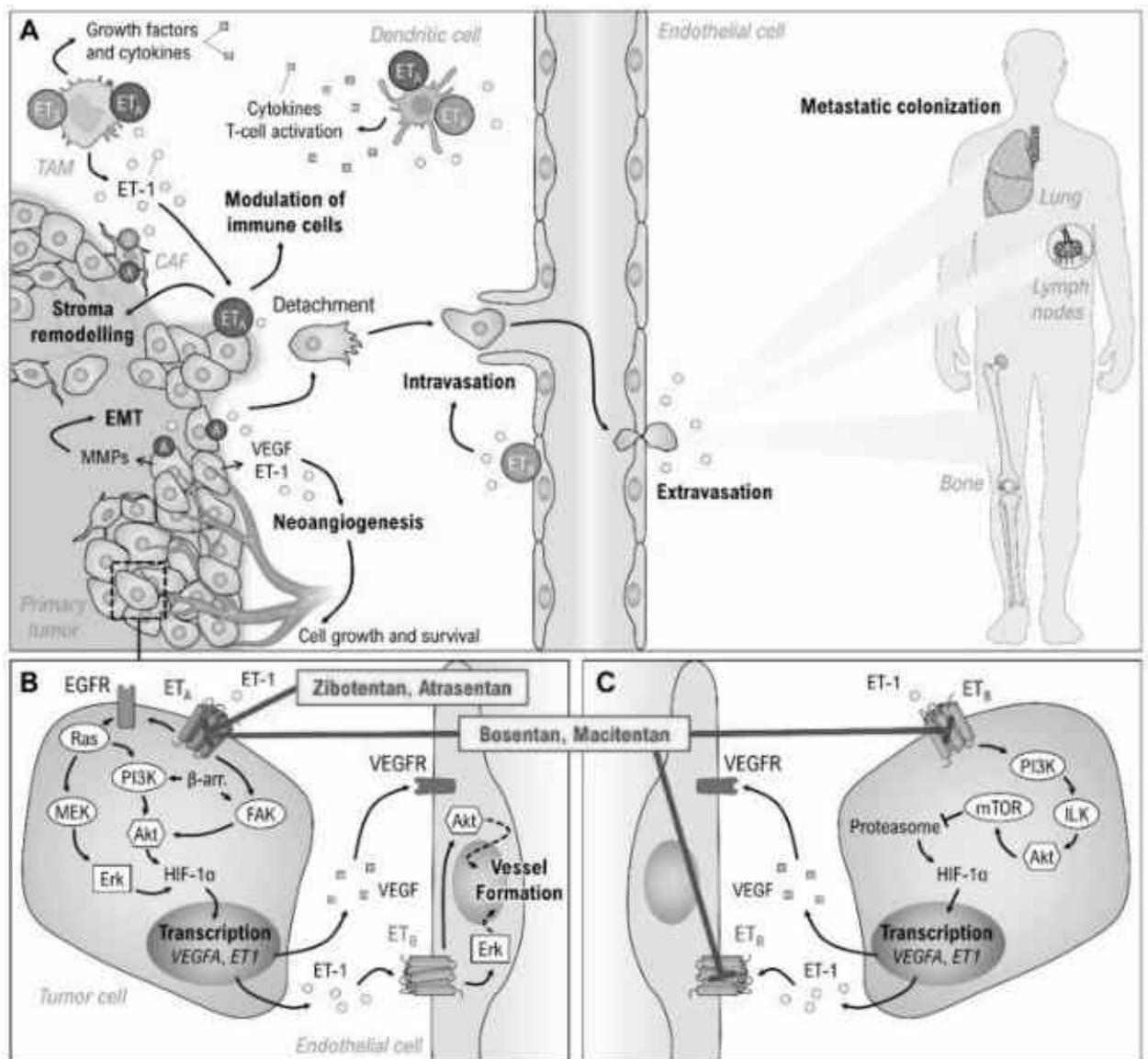


Рис 3.3 Дія блокаторів рецепторів ендотеліну на ракові пухлини

Залежно від відносної експресії рецепторів ET_A та ET_B у ракових захворюваннях, ET_A з відповідним профілем можуть бути корисними у лікуванні раку. Преклінічні дослідження ET_A проводилися на різних типах раку з багатообіцяючими результатами, хоча необхідно підкреслити, що концентрація ET_A, необхідна для впливу на апоптоз у ракових клітинах, була дуже високою порівняно з ефективними концентраціями в серцево-судинних захворюваннях. Є зв'язок між автокриною активацією ET_A та EGFR, що призводить до EMT, хіміорезистентності та метастазування в епітеліальних клітинах раку яєчників. Дослідження показало, що антагоніст ET_A зіботентан у поєднанні з антагоністом EGFR значно знижує проліферацію та інвазію

пухлинних клітин. Макітентан у поєднанні з іншими препаратами, але не як монотерапія, проявив значні антитуморні ефекти в експериментальній моделі мультирезистентних пухлин яєчників. Преклінічне дослідження раку товстої кишки показало, що зіботентан знижує проліферацію клітин. Однак міграцію клітин більше пригнічував антагоніст ETB, а комбінований антагоніст був більш ефективним щодо клітинної контрактильності. (Додаток В)

Потенціація ефектів хіміотерапії за допомогою антагоністів рецепторів ендотеліну (ERA) була зафіксована для різних типів раку. Це можна пояснити здатністю ERA зв'язуватися з мембранними транспортерами, такими як Р-глікопротеїн (Р-gr), що залучені до мультилікової стійкості в багатьох новоутвореннях і які зазвичай пов'язані з поганим прогнозом раку. ERA можуть знижувати функцію Р-gr у гематоенцефалічному бар'єрі, що зменшує транспортування хіміотерапевтичних препаратів, не лише у раку головного мозку, а й в інших церебральних розладах.

У підсумку, передклінічні та екс-виво дослідження вказують на залежність злоякісних клітин від ET-1 щодо їх росту та виживання. Кілька ERA продемонстрували обнадійливі ефекти в експериментальному раку, з потенціалом контролювати виживання злоякісних клітин і регулювати судинні функції. ERA показали антиракову активність як у клітинах людини, так і тварин. Ці обнадійливі результати призвели до проведення клінічних випробувань ERA на людях, зокрема в комбінації з цитотоксичними препаратами для лікування різних типів раку, таких як рак простати, яєчників, молочної залози, товстої кишки, нирок і легень. Однак результати в цілому були досить розчаровуючими, без статистично значущих переваг, хоча препарати добре переносилися.

Ці результати вимагають обговорення майбутнього застосування ERA у зв'язку з раком людини. Чому існує розбіжність між результатами передклінічних моделей і клінічними випробуваннями на людях? Це явище можна пояснити кількома факторами, зокрема різницею між культурам клітин і біологією пухлин *in vivo*, фізіологічними відмінностями та варіаціями між

тваринами і людьми. Також можливо, що комбінація антагоністів є більш ефективною для лікування раку, ніж моноантигоністи, оскільки фібробласти і макрофаги, асоційовані з пухлиною, експресують обидва рецептори ЕТА та ЕТВ.

Щодо ефективності БРЕ при хронічній хворобі нирок, J.D. Smeijer та інші [32] висвітлили значення цих препаратів у зменшенні протеїнурії. Відомо, що протеїнурія - важливий маркер прогресування ХХН, і зниження її рівня є ключовим прогностичним фактором зменшення ризику термінальної ниркової недостатності. Особливо ефективним виявився атразентан - селективний антагоніст ЕТА, який у дослідженні SONAR продемонстрував виражену нефропротекцію у пацієнтів з діабетом 2 типу та ХХН [33].

Цікаво, що у пост-хок аналізі цього ж дослідження [33], було виявлено ще одну важливу властивість атразентану - він зменшував рівень болю у пацієнтів, що страждали на діабетичну нефропатію, що потенційно вказує на опосередкований вплив на запальні або ноцицептивні шляхи. У іншому аналізі тієї ж когорти [34] було доведено, що атразентан також позитивно впливає на інсулінорезистентність - один із ключових патогенетичних механізмів у діабетичній хворобі нирок.

Огляд I. Martínez-Díaz та співавт. [35] додатково підтверджує роль БРЕ у зменшенні фіброзу в нирковій тканині та запобіганні склеротичним змінам, завдяки чому вони можуть стати основною нефропротективною терапією в майбутньому. Крім того, новітній препарат апроцитентан, про який йдеться в огляді [36], продемонстрував високу ефективність при резистентній гіпертензії - важкоконтрольованій формі АГ, яка не відповідає на стандартну трикомпонентну терапію. Його механізм - одночасне блокування ЕТА та ЕТВ-рецепторів - дозволяє досягти більш стабільного зниження артеріального тиску.

Ще один важливий напрямок дослідження БРЕ - це ішемічна хвороба серця. У дослідженні 2023 року [37] ефективність макітентану була доведена у пацієнтів з ангіною, викликаною як епікардіальним, так і мікросудинним

коронарним спазмом. Це відкриває нові можливості для використання БРЕ не лише при гіпертензії чи хронічній хворобі нирок, а й при ішемічному синдромі без значущих змін на коронарографії.

Таким чином, узагальнення наукових публікацій останніх років свідчить про високу ефективність та перспективність БРЕ в лікуванні широкого спектру патологій. Їх використання дозволяє не тільки поліпшити симптоматичний стан пацієнтів, але й має потенціал змінювати природний перебіг захворювань, що робить їх важливим об'єктом подальших клінічних і доклінічних досліджень.

3.2. Перспективи подальших досліджень у сфері застосування блокаторів рецепторів ендотеліну

Використання блокаторів рецепторів ендотеліну (ERA) в клінічній практиці для лікування таких захворювань, як легенева артеріальна гіпертензія (ПАН), набуло значного розвитку, однак перспективи подальших досліджень залишаються актуальними. З огляду на численні механізми, що пов'язані з

ендотеліно-залежними процесами в організмі, ERA можуть мати значний терапевтичний потенціал і в інших сферах, таких як кардіоваскулярні захворювання, рак та метаболічні порушення.

Одним із ключових напрямків для подальших досліджень є удосконалення розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі дії ендотеліна в різних типах тканин і органів. Зокрема, важливо дослідити взаємодію між різними підтипами рецепторів ETA і ETB, оскільки це може забезпечити нові можливості для точкових терапевтичних втручань. Прогнозування результатів лікування за допомогою ERA вимагає більш детального розуміння ролі цих рецепторів у патогенезі хвороб, що дозволить покращити індивідуалізацію лікування для пацієнтів з різними клінічними варіантами захворювань.

Інший перспективний напрямок - розробка нових, більш специфічних і потужних блокаторів ендотелінових рецепторів. Поточні ERA мають ряд обмежень, таких як необхідність тривалого застосування і ризику побічних ефектів, тому нові препарати можуть бути орієнтовані на мінімізацію цих недоліків, зокрема через підвищену специфічність до певних типів рецепторів або через комбіновані терапевтичні підходи.

З огляду на багатогранність впливу ендотеліну на організм, ERA можуть бути корисними не тільки в лікуванні РАН, але й у терапії інших хвороб, таких як рак, де ендотелін відіграє важливу роль у регуляції ангіогенезу, метастазуванні та резистентності до хіміотерапії. Це підвищує зацікавленість у проведенні клінічних випробувань ERA в онкології, зокрема для пацієнтів з певними типами пухлин, де блокування ендотелінових рецепторів може потенційно знижувати розвиток і прогресування хвороби.

Перспективними також є дослідження ERA у поєднанні з іншими терапевтичними методами, такими як хіміотерапія чи імунотерапія. Такі підходи можуть підвищити ефективність лікування, зменшуючи побічні ефекти або покращуючи взаємодію між лікарськими засобами, що призводить до кращих результатів для пацієнтів.

Таблиця 3.1

**Хвороби та перспективами застосування блокаторів рецепторів
ендотеліну (ERA) у лікуванні:**

Хвороба	Перспективи застосування ERA
Легенева артеріальна гіпертензія (РАН)	ERA, такі як босентан, амбризентан, та макітентан, показали свою ефективність у покращенні фізичної активності та зменшенні симптомів РАН, підвищуючи якість життя пацієнтів.
Рак	ERA можуть інгібувати ангіогенез, метастазування та розвиток пухлин, зокрема у поєднанні з хіміотерапією, підвищуючи ефективність лікування раку різних типів, таких як рак яєчників та простати.
Серцево-судинні захворювання	ERA можуть знижувати ризик розвитку атеросклерозу, покращуючи функцію судин і знижуючи рівень кров'яного тиску, що важливо для пацієнтів з резистентною гіпертонією та серцевою недостатністю.
Резистентна гіпертонія	ERA, такі як дарусентан та апросентан, показали обіцянки в лікуванні резистентної гіпертонії через їх здатність знижувати артеріальний тиск та покращувати кровообіг.
Метаболічні порушення	Вивчення потенціалу ERA в лікуванні метаболічних захворювань, зокрема діабету та ожиріння, дозволяє очікувати можливі ефекти на зниження інсулінорезистентності та покращення метаболічного профілю.

Ця таблиця відображає поточний стан досліджень і можливості застосування ERA в різних медичних сферах, з перспективами для майбутніх клінічних випробувань.

Враховуючи високий потенціал ERA в різних медичних сферах, подальші дослідження повинні включати не тільки клінічні випробування, а й більш детальні молекулярні і біохімічні аналізи для забезпечення ефективності, безпеки і точності застосування цих препаратів у широкому спектрі захворювань.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження було розглянуто роль ендотеліну та його рецепторів у регуляції водно-сольового балансу, а також механізм дії блокаторів рецепторів ендотеліну. Вивчено їх потенціал у лікуванні різних патологій, таких як легенева артеріальна гіпертензія, серцева недостатність і хронічні захворювання нирок. Крім того, аналізувалися побічні ефекти та безпека використання цих препаратів, а також ефективність у порівнянні з

іншими лікарськими засобами. Цей розділ узагальнює основні висновки та перспективи подальших досліджень у даній галузі.

1. **Фізіологічна роль ендотеліну та його рецепторів у регуляції водно-сольового балансу.** Ендотелін, зокрема через рецептори ETA та ETB, активно бере участь у регуляції судинного тонуусу, впливає на баланс води та натрію. Це дозволяє контролювати артеріальний тиск, об'єм циркулюючої крові та функцію нирок, що є критично важливим для підтримання гомеостазу водно-сольового балансу організму. Важливим є також його вплив на кровообіг в нирках, що дозволяє регулювати рівень електролітів у сечі.
2. **Класифікація блокаторів рецепторів ендотеліну та їх механізм дії.** Існують два основних класи блокаторів рецепторів ендотеліну. селективні антагоністи рецепторів ETA (наприклад, амбризентан, дарусентан) і комбіновані, що впливають на обидва типи рецепторів (ETA та ETB), як, наприклад, макітентан. Механізм їх дії полягає в блокуванні рецепторів ендотеліну, що сприяє розширенню судин, зниженню артеріального тиску і поліпшенню кровообігу, що зменшує навантаження на серце і покращує функцію нирок.
3. **Перспективи використання блокаторів рецепторів ендотеліну в фармакотерапії.** Блокатори рецепторів ендотеліну є перспективними для терапії легеневої артеріальної гіпертензії (РАН), серцевої недостатності, хронічної ниркової недостатності та деяких онкологічних захворювань. Їх використання в лікуванні РАН дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів, зменшити симптоми захворювання та знизити ризик серцево-судинних ускладнень. Крім того, їх потенціал в онкології пов'язаний з інгібуванням ангіогенезу та зменшенням росту пухлин.
4. **Основні показання до застосування блокаторів рецепторів ендотеліну.** Основними показаннями для застосування ERA є лікування легеневої артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, хронічної

ниркової недостатності, а також деяких типів раку, де спостерігається підвищена активність ендотеліну. Ці препарати застосовуються для покращення кровообігу, зниження артеріального тиску і запобігання прогресуванню патологічних змін у судинах.

5. **Побічні ефекти та безпека використання блокаторів рецепторів ендотеліну.** Побічні ефекти від використання блокаторів рецепторів ендотеліну включають головний біль, набряки, підвищення рівня печінкових ферментів, анемію, диспепсію та гіпотензію. Препарати добре переносяться пацієнтами, але необхідний моніторинг функцій печінки та нирок. Пацієнтам із важкими порушеннями цих органів слід застосовувати ERA з обережністю або зовсім уникати їх використання.
6. **Порівняльний аналіз ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну та інших діуретиків.** Блокатори рецепторів ендотеліну демонструють високу ефективність у лікуванні РАН, покращуючи показники функціонального класу за шкалою WHO і зменшуючи симптоми. Однак в порівнянні з традиційними діуретиками їх ефективність у лікуванні гіпертензії та серцевої недостатності може бути меншою, тому ERA часто використовуються в комплексному лікуванні.
7. **Узагальнення наукових даних щодо ефективності блокаторів рецепторів ендотеліну.** Наукові дослідження підтверджують високу ефективність блокаторів рецепторів ендотеліну в лікуванні РАН та серцево-судинних захворювань. Вони здатні покращити якість життя пацієнтів, зменшити симптоми та знизити ризик прогресування захворювань. Однак для деяких препаратів, таких як макітентан, необхідно провести додаткові дослідження щодо довгострокової ефективності та безпеки.
8. **Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження мають зосередитися на розробці нових комбінованих препаратів, що включають блокатори рецепторів ендотеліну в поєднанні з іншими

класами ліків, такими як ангіотензин-превентори та діуретики. Крім того, необхідно продовжити вивчення механізмів побічних ефектів цих препаратів, а також їх впливу на різні органи, зокрема на функцію печінки та нирок. Важливими є також клінічні випробування для уточнення ролі ERA в онкології та терапії хронічних серцево-судинних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антагоністи рецепторів ендотеліну в захисті нирок від діабетичного захворювання нирок і не тільки? [Електронний ресурс] // XJCISTANCHE. — Режим доступу: <https://ua.xjcistanche.com/news/endothelin-receptor-antagonists-in-kidney-prot-74552929.html>

2. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [Електронний ресурс] // Український медичний часопис. – 2012. – Режим доступу: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-50-vpliv-antigipertenzivnix-preparativ-na-endotelialnu-disfunkciyu-u-paciyentiv-z-gipertonichnoyu-xvoroboyu>
3. Кардіотонічні препарати [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3451/kardiotonichni-preparati>
4. Ковальова Ю. О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням. Експериментальна і клінічна медицина. 2010. № 3 (48). С. 93–97.
5. Комбіновані препарати, що містять блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики [Електронний ресурс] // Compendium. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/c09da/>, вільний. – Дата звернення: 13.03.2025.
6. Медикаментозне лікування легеневої артеріальної гіпертензії [Електронний ресурс] // Всеукраїнська асоціація пацієнтів з легеневою гіпертензією. – Режим доступу: <https://pha.org.ua/ua/page/treatment/medical-treatment>
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.
8. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця: наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html.
9. Шимків О. Д. Можливості використання L-аргініну в терапевтичній і неврологічній практиці. Здоров'я України. 2017. № 6 (403). С. 84–85.

10. Antidiuretic Effects of the Endothelin Receptor Antagonist Avosentan [Электронный ресурс] // *Frontiers in Physiology*. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00103/pdf> – Назва з екрана.
11. Aprocitan: A new development of resistant hypertension. *PubMed*. 2023. PMID: 37334561.
12. Chan K.W., De Zeeuw D., Heerspink H.J.L. Post hoc analysis of the SONAR trial indicates that the endothelin receptor antagonist atrasentan is associated with less pain in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2023;104(6):1219–1226. DOI: 10.1016/j.kint.2023.08.014.
13. Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists [Электронный ресурс] // *Journal of the American Heart Association*. – Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003896> – Назва з екрана.
14. Efficacy and Safety of Endothelin A Receptor Antagonists in IgA Nephropathy [Электронный ресурс] // *Clinical Kidney Journal*. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/ckj/article/18/3/sfaf066/8045599> – Назва з екрана.
15. Efficacy and safety of the endothelin-1 receptor antagonist macitentan in patients with angina due to epicardial or microvascular coronary artery spasm. *PubMed*. 2023. PMID: 37576078.
16. Endothelin Receptor Antagonist – ScienceDirect Topics [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/endothelin-receptor-antagonist> – Назва з екрана.
17. Endothelin Receptor Antagonist Effective in Resistant Hypertension: PRECISION Trial [Электронный ресурс] // *TCTMD*. – Режим доступа: <https://www.tctmd.com/news/endothelin-receptor-antagonist-effective-resistant-hypertension-precision> – Назва з екрана.

18. Endothelin Receptor Antagonists – LiverTox [Электронный ресурс] // National Institutes of Health. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548723/> – Назва з екрана.
19. Endothelin Receptor Antagonists in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease [Электронный ресурс] // Clinical Kidney Journal. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/ckj/article/17/4/sfae072/7632132> – Назва з екрана.
20. Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease [Электронный ресурс] // PubMed Central. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9965540/> – Назва з екрана.
21. Endothelin Receptor Antagonists: A Place in the Management of Hypertension? [Электронный ресурс] // Nephrology Dialysis Transplantation. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/3/865/1896880> – Назва з екрана.
22. Endothelin Receptor Antagonists: Status Quo and Future Perspectives [Электронный ресурс] // PubMed Central. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7141375/> – Назва з екрана.
23. FDA Approves the First New Type of High Blood Pressure Drug in Decades [Электронный ресурс] // Verywell Health. – Режим доступа: <https://www.verywellhealth.com/new-high-blood-pressure-drug-tryvio-8621602> – Назва з екрана.
24. Kohan D. E. Endothelin ETA Receptor Blockade, by Activating ETB Receptors, Induces Natriuresis and Diuresis [Электронный ресурс] // PubMed. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223322/> – Назва з екрана.
25. Martínez-Díaz I., Pérez-Vizcaíno F., Fernández-Velasco M., Cachofeiro V. Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3427. DOI: 10.3390/ijms24043427.
26. Nahar S., Hossain M.A., Chowdhury A.H., Chowdhury J.H., Mostofa M.G. Current Status of Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial

- Hypertension: A Combined Study Results and Pharmacology-Based Review. *Cureus*. 2023;15(7):e42748. DOI: 10.7759/cureus.42748.
27. Selective Endothelin A Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease [Електронний ресурс] // Nephrology Dialysis Transplantation. – Режим доступу:
https://academic.oup.com/ndt/article/40/Supplement_1/i37/8002188 – Назва з екрана.
28. Smeijer J.D., Heerspink H.J.L. Insulin resistance, kidney outcomes and effects of the endothelin receptor antagonist atrasentan in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):251. DOI: 10.1186/s12933-023-01964-8.
29. UTIS. Ambrisentan. Available at: <http://utis.in.ua/ambrisentan/>

ДОДАТКИ

Додаток А

Огляд речовин

Речовина	Селективність до рецепторів	Шлях введення / доза	T _{1/2} (год)	Побічні ефекти	Серйозні побічні ефекти
----------	-----------------------------	----------------------	-------------------------	----------------	-------------------------

Бозентан	Неселективний	Пероральний о 2 р/д (62.5–125 мг)	5	Головний біль, нудота	Анемія, порушення функції печінки
Амбризентан	ЕТА- селективний	Пероральний о 1 р/д (5– 10 мг)	15	Набряки, закладеність носа	Не виявлено
Макітентан	Неселективний	Пероральний о 1 р/д (10 мг)	16	Назофаринг іт, головний біль	Анемія
Сітаксентан	ЕТА- селективний	Пероральний о 1 р/д (100 мг)	~10	Набряки, нудота	Токсичний вплив на печінку
Атразентан	ЕТА- селективний	Пероральний о 1 р/д (40 мг)	24	Риніт, головний біль	Гіпотензія, гіпонатріємія
Клазосентан	ЕТА- селективний	В/в (30–60 мг/год, 6 годин)	1–2	Нудота, закладеність носа	Не виявлено
Зіботентан	ЕТА- селективний	Пероральний о 1 р/д (10– 100 мг)	~8	Нудота, головний біль	Пошкодження нюхового епітелію
Апроцитентан	Неселективний	Добре перенос иться ≤ 100 мг/д	Н/Д	Гіпертонія, зниження гемоглобіну	Н/Д

Додаток Б

Активні та набираючі учасників клінічні дослідження щодо застосування антагоністів рецепторів ендотеліну у лікуванні РАН

Назва дослідження (NCT номер)	Тип дослідження	Мета	Кількість учасників	Статус
BICYCLE (NCT01827059)	Інтервенційне, рандомізоване, подвійне сліпе, фаза II	Оцінка змін легеневого артеріального тиску при максимальному навантаженні у пацієнтів з вродженими вадами серця та РАН після лікування босентаном	12	Невідомо
COMPERA (NCT01347216)	Спостережне, когортне, проспективне	Порівняння результатів моно- та комбінованої терапії РАН	10 000	Набір учасників триває
VOLIBRIS® (NCT01406327)	Спостережне	Оцінка частоти побічних ефектів у японських пацієнтів з РАН, які отримують амбризентан	900	Активне, набір учасників не триває
Upfront riociguat and ambrisentan combination therapy (NCT03809156)	Інтервенційне, одно-групове, без маскування, фаза IV	Оцінка ефективності та безпеки комбінації амбризентану та ріоцигуату як першої лінії лікування РАН	20	Набір учасників триває

AMB112529 Extension (NCT01342952)	Інтервенційне , одно- групове, без маскування, фаза II	Оцінка довгострокової безпеки та переносимості амбризентану у педіатричних пацієнтів з РАН	66	Набір учасників триває
TOMORROW (NCT02932410)	Інтервенційне , рандомізоване, паралельне, без маскування, фаза III	Оцінка ефективності, безпеки та фармакокінетики макітентану у дітей з РАН	300	Набір учасників триває
UMBRELLA (NCT03422328)	Інтервенційне , одно- групове, без маскування, фаза III	Оцінка довгострокової безпеки макітентану у пацієнтів з РАН, які раніше отримували макітентан	94	Набір учасників за запрошення м
SERAPHIN OL (NCT00667823)	Інтервенційне , одно- групове, без маскування, фаза III	Оцінка довгострокової безпеки та переносимості макітентану у пацієнтів з симптоматичною РАН	550	Активне, набір учасників не триває

Додаток В

Вплив блокаторів рецепторів ендотеліну на ракові пухлини

Тип пухлини	Рецептори ендотеліну	Ефекти, пов'язані з виразом рецепторів ендотеліну
Рак сечового міхура	ET _a , ET _β	Зменшена виживаність
Рак молочної залози	ET _a	Зменшена виживаність; підвищена інвазія; метастази в кістки
Рак шийки матки	ET _a	Невідомо
Колоректальний рак	ET _a	Зменшена виживаність; підвищений ступінь пухлини
Рак шлунка	ET _a , втрата ET _β	Невідомо
Гліобластома	ET _a , ET _β	Невідомо
Рак голови та шиї	ET _a	Зменшена виживаність
Гепатоцелюлярна карцинома	ET _a , втрата ET _β	Міграція клітин; інвазія
Рак легені (НСЛК: аденокарцинома)	ET _a	Зменшена виживаність
Меланома	ET _β	Агресивний фенотип; прогресія раку; метастази в лімфовузли
Оваріальний рак	ET _a	Підвищений ступінь пухлини; хіміорезистентність; метастази
Рак підшлункової залози	ET _a , ET _β	Проліферація; ангиогенез
Рак простати	ET _a	Підвищений ступінь пухлини; метастази в кістки
Рак нирок	ET _a , ET _β	Зменшена виживаність (ET _β); підвищений ступінь пухлини (ET _a)
Рак щитовидної залози	ET _a	РТС: ріст пухлини; метастази в лімфовузли
Рак вульви	ET _β	Зменшена виживаність

АНОТАЦІЯ

У роботі розглянуто сучасні аспекти використання блокаторів рецепторів ендотеліну (БРЕ) як потенційних діуретичних засобів. Проведено огляд наукових досліджень, присвячених механізмам дії ендотелінової системи, особливостям взаємодії рецепторів ЕТА і ЕТВ та впливу БРЕ на ниркову функцію. Проаналізовано ефективність та безпеку застосування БРЕ при хронічній хворобі нирок, артеріальній гіпертензії та інших патологіях, що супроводжуються затримкою рідини в організмі. Особливу увагу приділено ролі БРЕ в індукції натрійурезу та діурезу. Робота ґрунтується на аналізі вітчизняних і зарубіжних джерел, що дозволяє сформулювати уявлення про перспективи клінічного застосування БРЕ як діуретичних препаратів нового покоління.

Ключові слова: ендотелін, рецептори ЕТА та ЕТВ, діуретики, нирки, артеріальний тиск, хронічна хвороба нирок.

Annotation

The paper explores current aspects of using endothelin receptor antagonists (ERAs) as potential diuretic agents. It provides an overview of scientific studies focusing on the mechanisms of the endothelin system, the interaction between ETA and ETB receptors, and the influence of ERAs on renal function. The efficacy and safety of ERAs in chronic kidney disease, arterial hypertension, and other conditions associated with fluid retention are analyzed. Particular attention is paid to the role of ERAs in promoting natriuresis and diuresis. The work is based on a comprehensive analysis of Ukrainian and international sources, which enables a deeper understanding of the clinical prospects of ERAs as a new generation of diuretic drugs.

Keywords: endothelin, ETA and ETB receptors, diuretics, kidneys, blood pressure, chronic kidney disease.