

**Дніпровський державний медичний університет**  
**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

**Кваліфікаційна робота**  
**на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»**  
**на тему: «Ефект діуретиків на регуляцію водно-сольового обміну через**  
**ренін-ангіотензин-альдостеронову систему»**

Виконала: студентка денної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**Ельхаракі Доха**

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 № 2 від «13» червня 2025 р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)  
Голова ЕК Лєвих Антон Едуардович

**Дніпро – 2025**

## ЗМІСТ

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП .....                                                        | 3  |
| РОЗДІЛ 1. РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА (РААС)<br>..... | 5  |
| 1.1. Основні компоненти та функції РААС .....                      | 5  |
| 1.2. Регуляція РААС.....                                           | 9  |
| 1.3. Вплив РААС на водно-сольовий баланс.....                      | 13 |
| РОЗДІЛ 2. ДІУРЕТИКИ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ.....                        | 17 |
| 2.1. Основні групи діуретиків .....                                | 17 |
| 2.2. Механізм дії діуретиків .....                                 | 20 |
| РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОДІЯ ДІУРЕТИКІВ З РААС .....                        | 24 |
| 3.1. Вплив діуретиків на активність РААС .....                     | 24 |
| 3.2. Зворотні реакції та компенсаторні механізми РААС.....         | 28 |
| 3.3. Побічні ефекти діуретиків, пов'язані з впливом на РААС.....   | 31 |
| ВИСНОВКИ.....                                                      | 42 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....                                    | 44 |

## ВСТУП

Регуляція водно-сольового обміну є однією з ключових фізіологічних функцій, яка забезпечує гомеостаз організму, стабільність артеріального тиску та нормальне функціонування серцево-судинної системи. Одним із головних механізмів, що регулюють ці процеси, є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), яка забезпечує адаптацію організму до змін об'єму крові, електролітного складу та осмотичного тиску. Діуретики, як фармакологічні засоби, широко застосовуються в медицині саме з метою впливу на водно-сольовий обмін, зокрема при лікуванні гіпертонічної хвороби, серцевої недостатності та набрякових синдромів різного генезу.

За даними МОЗ України, серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності, на них припадає понад 65% усіх летальних випадків. Одним із базових компонентів медикаментозного лікування таких патологій є діуретичні препарати, які, втім, не лише виводять надлишок рідини, але й активують РААС, що може мати як позитивні, так і негативні наслідки для пацієнта. Саме тому вивчення механізмів взаємодії діуретиків із ренін-ангіотензин-альдостероною системою набуває особливої актуальності в контексті оптимізації лікування.

Об'єктом дослідження є процес регуляції водно-сольового обміну в організмі людини.

Предметом дослідження виступає вплив діуретичних препаратів на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та її роль у реалізації діуретичної дії.

Метою курсової роботи є аналіз сучасних наукових даних щодо взаємодії діуретиків з РААС та її значення для терапевтичної ефективності й безпеки діуретичної терапії.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

- охарактеризувати фізіологічні основи водно-сольового обміну та роль РААС;
- класифікувати діуретики та розглянути їх механізм дії;

- проаналізувати вплив різних груп діуретиків на активність РААС;
- оцінити клінічні наслідки цієї взаємодії для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Практичне значення курсової роботи полягає в можливості поглиблення розуміння фармакологічних ефектів діуретиків у взаємозв'язку з гормональною регуляцією, що може сприяти покращенню призначення комбінованої терапії та мінімізації побічних ефектів у клінічній практиці.

Структурно робота складається з трьох розділів: у першому проаналізовано будову, регуляцію та функціональне значення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зокрема її вплив на водно-сольовий баланс; у другому розділі розглянуто класифікацію діуретиків та механізми їхньої дії; у третьому – висвітлено взаємодію діуретиків із РААС, з акцентом на компенсаторні реакції організму та побічні ефекти, що виникають при застосуванні цих препаратів.

## РОЗДІЛ 1. РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА (РААС)

### 1.1. Основні компоненти та функції РААС

Організм людини – це комплекс численних систем і органів, які взаємодіють для нормального функціонування. З багатьох систем ренін-ангіотензин-альдостеронова вісь або ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є життєво важливою для виживання [30]. Ця система підтримує тонус судин, регулюючи об'єм позаклітинної рідини та артеріальний тиск. За допомогою цієї системи вода, кров, плазма, лімфа та міжтканинна рідина жорстко контролюються для функціонування пульсуючого органу серця та фільтраційного органу нирки, без натиску обох крайнощів. Порушення цієї системи може призвести до порушення артеріального тиску, що призведе до хронічних або гострих захворювань або навіть до раптової смерті. Як вказує назва, ренін і ангіотензин є двома критичними компонентами, що утворюють систему. Ренін (або ангіотензиногеназа) секретується зернистими клітинами нирок. Попередник реніну, названий проренін, є білком довжиною 406 амінокислот, процесинг якого утворює активний білок [13].

Проренін може бути протеолітично активований у нирках нейроендокринною конвертазою 1 (пропротейнконвертазою 1) або катепсином В, а непротеолітично в багатьох тканинах — рецептором реніну/прореніну. Ренін у своїй активній формі містить 340 амінокислот. Він зустрічається в кількох ізоформах з антагонізуючими функціями [16]. Цей фермент також вважається гормоном через його сигнальну роль. Низький артеріальний тиск, низький вміст хлориду натрію та активність симпатичної нервової системи (активація бета-1 адренорецепторів) призводять до його експресії. Він гідролізує секретований печінкою білок  $\alpha$ -2-глобуліну ангіотензиноген (приблизно 118 аа, хоча довжина може змінюватися) до ангіотензину I, впливаючи на зв'язок між лейцином (Leu) і валіном (Val) [17].

Ангіотензиноген є членом сімейства серпінів (SERPINA8), тобто потенційним інгібітором ферментів. Рівень ангіотензиногену в плазмі може підвищуватися за допомогою кортикостероїдів, естрогенів, гормонів щитовидної залози та ангіотензину II [36]. Декапептид ангіотензин I далі піддається розщепленню в легневих капілярах, ендотеліальних клітинах та епітеліальних клітинах нирок ендотеліальним зв'язаним ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ). Цей фермент, карбоксипептидаза, також відомий як кініназа II, пептидил-дипептидаза A або CD143, перетворює ангіотензин I в пептид ангіотензин II. Дві С-кінцеві амінокислоти ангіотензину I видаляються з утворенням ангіотензину II. АПФ є поширеним компонентом РААС, а також кінін-калікрейнової системи (ККС) [45]. Ця система складається з таких компонентів, як брадикінін, калідин і калікреїн серинової протеази. Ангіотензин II є універсальною ефекторною молекулою з інтракринною/аутокринною/паракринною роллю, яка взаємодіє майже з усіма системами.

Ангіотензин II має вазоактивну роль у всіх кровоносних судинах (артеріях і венах), оскільки він звужує гладку мускулатуру. Підвищує артеріальний тиск і частоту пульсації серця; стимулює білок-інгібітор активатора плазміногену PAI-1 і PAI-2, підвищуючи протромботичний потенціал [12]. Крім того, він стимулює кору надниркових залоз до секреції альдостерону. Альдостерон підтримує натрієво-калієвий гомеостаз, стимулюючи проксимальні каналці нирок для підвищення реабсорбції натрію, отже, утримуючи натрій і втрачаючи калій. РААС діє на гіпоталамус, компонент центральної нервової системи (ЦНС), щоб стимулювати рефлекс спраги (дипсоген). Відчуття спраги розпізнається осморецепторами гіпоталамуса. Послідовна секреція антидіуретичного гормону (АДГ)/вазопресину, нонапептиду із задньої частки гіпофіза, зменшує втрату сечі [31]. Також він впливає на секрецію адренотропного гормону (АКТГ) кортикотрофами передньої частки гіпофіза. АКТГ є основним гормоном, який регулює вироблення кортизолу наднирковими залозами.

Ангіотензин II також може впливати на вивільнення простагландинів, які можуть впливати на ниркову вазоконстрикцію. Встановлено, що простагландин E(2), що походить від циклооксигенази (ЦОГ) 1, і його рецептор є ключовими для ангіотензин-залежної гіпертензії. Крім того, ангіотензин II може сприяти ліпогенезу, таким чином збільшуючи масу жирової тканини. Цей аспект був доведений експресією РААС у жировій тканині та генерацією ангіотензину II. Отже, цей фермент пов'язаний із запаленням жирової тканини, непереносимістю глюкози та резистентністю до інсуліну [23].

Багатосторонні функціональні механізми ангіотензину II були широко вивчені. Він взаємодіє з рецептором, пов'язаним з G-білком (GPCR) AT1, стимулюючи білок Gq у гладеньких м'язових клітинах судин для активації фосфоліпази C для збільшення внутрішньоклітинного кальцію [47]. Таким чином, ангіотензин II є критичним регулятором об'єму крові, тиску та рН. Після зв'язування з рецепторами прореніну/реніну циркулюючий ренін і проренін запускають локальну генерацію ангіотензину II та опосередковують ангіотензин II-незалежні сигнальні каскади. Ангіотензин II має період напіввиведення 30 s [21]. Він може бути розщеплений до ангіотензину III ферментами амінопептидази А на еритроцитах. Існують також інші деградовані форми ангіотензину II із змінним ступенем спорідненості до рецепторів ангіотензину. Насправді деградація ангіотензину II ферментом ACE2 є основою лікування діабетичної нефропатії. АПФ2 має вирішальне значення для гомеостазу нирок, і його дефіцит пов'язаний з альбумінурією та ураженням клубочків (гломерулосклероз) [26]. Таким чином, АПФ та АПФ2 мають антагоністичні функції, тоді як перший шкідливий для нирок, а також для серця, другий корисний для нирок.

Існує кілька рецепторів прореніну та реніну (таких як манозо-6-фосфатний рецептор (M6P-R), АТФ-аза H(+)-транспортуючий лізосомальний допоміжний білок 2 (АТР6АР2)) [35]. Зимоген і активний фермент зв'язуються з цими рецепторами, що може впливати на їх здатність гідролізувати

ангіотензиноген. АТР6АР2 — білок, кодований геном АТР6АР2 [41]. АТФази є життєво важливими для протонного обміну, електрорушійної сили, збереження енергії, підкислення, серед інших критичних ролей. Зв'язування реніну з рецептором АТР6АР2 вчетверо збільшує активність реніну, а також фосфорилує нуклеофільну амінокислоту (серин (Ser) і тирозин (Tyr)) АТФази [37].

## 1.2. Регуляція РААС

Численні регуляторні механізми впливають на RAAS і створюють регуляторну мережу, яка забезпечує строгий залежний від RAAS гомеостаз стану об'єму та артеріального тиску. Деякі з цих регуляторних механізмів діють паралельно; деякі діють синергетично. Загалом гомеостатичні регуляторні мережі, які захищені кількома взаємопов'язаними механізмами, розвинулися для підтримки критичних функцій організму. До них належать, але не обмежуються ними, регуляторні мережі, які забезпечують контроль над такими параметрами, як маса тіла, ріст, регенерація та функція статевих залоз. Критичною функцією в цьому контексті є функція, яка забезпечує значну еволюційну перевагу для індивіда, і, отже, їй сприяють процеси відбору. З точки зору збереження таких функцій під час еволюційного відбору важливо враховувати, що декомпенсація функції залишається неактуальною, якщо вона відбувається після репродуктивної фази життя. Таким чином, враховуючи те, що РААС розвинувся для забезпечення суворої підтримки артеріального тиску, його патофізіологічний вплив, тобто розвиток гіпертензії та супутніх серцево-судинних захворювань, не відбирається проти протягом еволюції, якщо така регуляторна декомпенсація переважно відбувається в пострепродуктивній фазі життя.

Оскільки РААС служить для стабілізації артеріального тиску, він головним чином регулюється параметрами, які змінюються, якщо артеріальний тиск виходить за межі нормального діапазону (гіпотонія або гіпертонія). У цьому контексті найважливіший стимул секреції реніну, ймовірно, забезпечується симпатичною нервовою системою, яка діє на рецептори  $\beta_1$  клітин, що продукують ренін. Таким чином, у мишей з дефіцитом рецептора  $\beta_1$  базова концентрація реніну в плазмі (PRC) знижується приблизно на 85% [24]. Симпатична нервова система отримує інформацію про артеріальний тиск через барорецептори, які локалізуються в дузі аорти та каротидному синусі. Аферентні сигнали досягають медулярного серцево-судинного центру через вагусні та язикоглоткові волокна.

Експерименти з ізольованою перфузованою ниркою свідчать про те, що секреція реніну не тільки регулюється системним артеріальним тиском, але й визначається внутрішньонирковим барорецепторним механізмом. Імовірно, цей механізм складається з 2 компонентів:

- залежної від тиску клубочкової фільтрації та проксимальної тубулярної реабсорбції солі, які модулюють концентрацію NaCl у сегменті macula densa товстої висхідної кінцівки петлі Генле,
- слабо вираженого внутрішньониркового барорецептора, розташованого в аферентній артеріолі та/або клітинах, що продукують ренін.

По-перше, механізм macula densa активується змінами в люмінальній концентрації  $\text{Cl}^-$  у сегменті macula densa, які відбуваються, якщо змінюється ШКФ та/або якщо змінюється реабсорбція солі та води в сегментах нефрону вище за течією від macula densa [14]. Згодом зміни в транспорті солі macula densa через NKCC2 перетворюються на вивільнення паракринних факторів, які зрештою модулюють секрецію реніну. Стимулююча вісь macula densa активується, коли концентрація  $\text{Cl}^-$  в каналцях низька і переважно призводить до вивільнення простагландину  $\text{E}_2$ , що діє на рецептори EP на клітинах, що продукують ренін [43]. І навпаки, macula densa-залежне інгібування вивільнення реніну викликається збільшенням концентрації  $\text{Cl}^-$  в каналцях і призводить до вивільнення АТФ, який легко розкладається до аденозину в межах юстагломерулярного апарату. Аденозин діє на рецептори  $\text{A}_{1\text{A}}$  клітин, що продукують ренін, і пригнічує секрецію реніну [34]. По-друге, аферентний артеріолярний барорецептор, який розташований у клітинах, що продукують ренін, або поруч із ними. Цей локальний барорецептор реагує на зміни тиску, а не на потік [46]. Цей висновок здається обґрунтованим, оскільки очікується, що збільшення потоку (залежне від тиску) сприятиме утворенню NO, що походить від ендотелію, стимулятора секреції реніну [15], тоді як підвищення перфузійного тиску пригнічує секрецію реніну в ізольованій нирці. Незважаючи на інтенсивні дослідження, місцевий барорецептор у

аферентній артеріолі залишається погано визначеним. Новою підказкою для розуміння все ще загадкового локального барорецептора може бути відкриття механочутливих  $\text{Na}^+$ -каналів типу Piezo2 у клітинах, що продукують ренін [28]. Очікується, що активація Piezo2 механічним впливом деполяризує клітини, що виробляють ренін, що призводить до інгібування секреції реніну. Відповідно до цього припущення, мембранний потенціал спокою клітин, що продукують ренін, у неперфузованих артеріолах знаходиться в діапазоні -70 мВ і деполяризується до -40 мВ в артеріолах, перфузованих при постійному тиску 100 мм рт.ст.. Однак на клітинному рівні зв'язок між деполяризацією мембрани та пригніченням вивільнення реніну залишається неясним. Таким чином, активація І-типу вольтаж-залежних  $\text{Ca}^{2+}$  каналів під час деполяризації може опосередковувати приплив  $\text{Ca}^{2+}$  і згодом пригнічувати вивільнення реніну. Однак функціональне значення L-типу вольтаж-залежних  $\text{Ca}^{2+}$  каналів у клітинах, що продукують ренін, залишається суперечливим.

Інгібування секреції реніну у відповідь на підвищення ниркового перфузійного тиску також може бути виявлено клітинами поблизу ренін-продукуючих клітин, а потім поширюватися від сусідніх клітин до ренін-продукуючих клітин, оскільки роз'єднання ренін-продукуючих клітин шляхом генетичної делеції коннексинів, зокрема коннексину 40, робить RAS нечутливою до локальних змін тиску.

Як і в багатьох інших ендокринних системах, ангіотензин 2 пригнічує власну продукцію шляхом прямого та непрямого впливу на секрецію реніну за допомогою петлі зворотного зв'язку. Петля негативного зворотного зв'язку ангіотензину 2 щодо секреції реніну складається з:

- непрямої («довгої») петлі зворотного зв'язку, яка опосередковується його системним ефектом підвищення артеріального тиску,
- прямої («короткої») петлі зворотного зв'язку, опосередкованої активацією рецепторів AT1 на ренін-продукуючих клітинах аферентних артеріол.

Існування останнього підтверджується виявленням того, що секреція реніну у відповідь на інфузії ангіотензину 2 пригнічується, навіть якщо доза ангіотензину 2 нижча за порогове значення реакції тиску. Аналогічно, в ізольованій перфузованій нирці при постійному перфузійному тиску секреція реніну пригнічується у відповідь на ангіотензин 2 [37]. Нарешті, ангіотензин 2 пригнічує вивільнення паракринних факторів, які симулюють секрецію реніну. Наприклад, експресія циклооксигенази-2 у щільній макулі миші знижується ангіотензином 2, що вводиться в субпресорних дозах, що обмежує синтез ренін-стимулюючих прогормонів. Подібним чином клітини *macula densa* виробляють NO, що каталізується нейрональною синтазою оксиду азоту (nNOS), яка стимулює секрецію реніну. Експресія nNOS у клітинах *macula densa*, знову ж таки, пригнічується ангіотензином 2.

### 1.3. Вплив РААС на водно-сольовий баланс

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є основною нейрогуморальною системою довготривалої регуляції водно-сольового балансу в організмі. Її активація є критично важливою для збереження артеріального тиску, об'єму плазми крові, концентрації натрію та калію в позаклітинному просторі. РААС включає кілька послідовних біохімічних реакцій, які охоплюють нирки, печінку, судинне русло, легені, гіпофіз та кору наднирників, і діє шляхом ендокринного, паракринного та аутокринного впливу.

Ініціація РААС починається з секреції реніну юкстагломерулярним апаратом нефрону. Найсильнішими стимулами для ренінсекреції є:

- зниження тиску перфузії в афферентній артеріолі;
- зменшення доставки натрію до макули денса;
- активація  $\beta_1$ -адренорецепторів симпатичної нервової системи.

У дослідженні М. А. Dzau [19] встановлено, що навіть короткочасне зменшення тиску в ниркових артеріях на 10 мм рт. ст. викликає підвищення плазмової активності реніну в 3–5 разів протягом години. Після вивільнення ренін перетворює ангіотензиноген, який синтезується в печінці, на ангіотензин І. Останній, у свою чергу, під впливом ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що переважно розташований в ендотелії легень, трансформується у біологічно активний ангіотензин ІІ.

Ангіотензин ІІ є потужним вазоконстриктором, який підвищує системний судинний опір приблизно на 20–30% протягом 15 хвилин після активації. Крім прямого впливу на тонус судин, ангіотензин ІІ стимулює реабсорбцію натрію в проксимальному відділі нефрону шляхом активації  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмінника (NHE3). В умовах фізіологічної активації РААС у відповідь на зниження артеріального тиску організм здатен реабсорбувати до 98% фільтрованого натрію, що різко обмежує натрійурез та діурез. В дослідженні Т. G. Vallon [42] виявлено, що під дією ангіотензину ІІ активність NHE3

зростає в 2–2,5 рази, що підтверджує його центральну роль у натрійреабсорбції.

Ще важливішим є вплив ангіотензину II на еферентні артеріоли клубочка, які він звужує значно сильніше, ніж афферентні. Це призводить до зростання внутрішньоклубочкового тиску та підтримки швидкості клубочкової фільтрації (GFR), навіть при зниженні системного тиску. У фізіологічних умовах цей механізм дозволяє підтримувати GFR на рівні 90–120 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, незважаючи на помірну гіпотензію чи гіповолемію. Однак, за умов тривалої активації РААС, як-от при серцевій недостатності, це призводить до ішемії канальцевих структур та розвитку хронічного інтерстиціального фіброзу, що підтверджено гістологічно в дослідженнях J. Remuzzi [33] — більше ніж у 65% біоптатів хворих з нефропатією виявлялася ішемія нефронів при гіперактивній РААС.

Крім безпосереднього впливу на нирки, ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону з кори наднирників. Альдостерон діє на головні клітини дистальних звивистих канальців і збірних трубочок, стимулюючи експресію генів ENaC та Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази, що забезпечує активну реабсорбцію натрію і виведення калію. Згідно з даними клінічного дослідження [32], в умовах гіперальдостеронізму середнє добове затримання натрію зростає на 15–20 ммоль/добу, що еквівалентно затримці до 300–400 мл води. Тривале збереження такої затримки спричиняє збільшення об'єму позаклітинної рідини на 1,5–2 літри, що клінічно проявляється гіпертензією, набряками, ознаками перевантаження об'ємом.

Ангіотензин II також стимулює вивільнення вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ) із задньої частки гіпофіза, який діє на збірні трубочки, підвищуючи кількість аквапоринів-2 у клітинній мембрані. Це збільшує проникність до води, сприяючи її реабсорбції без натрію. При цьому осмолярність сечі може сягати 1200 мОсм/л, тоді як об'єм сечі зменшується до 300–400 мл/добу. У випадках патологічної активації (наприклад, при цирозі або СН) спостерігається затримка як натрію, так і вільної води, що веде до

гіпонатріємії розведення — частий феномен у пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю.

Порушення регуляції РААС відіграє ключову роль у патогенезі артеріальної гіпертензії. У метааналізі понад 30 клінічних випробувань [20] було показано, що підвищений рівень активності реніну асоціюється з підвищенням систолічного АТ на 15–20 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами з нормальним реніном. Терапія, спрямована на блокування РААС (інгібітори АПФ, БРА, антагоністи альдостерону), сприяє зменшенню втримання натрію, збільшенню діурезу та зниженню артеріального тиску — наприклад, у дослідженні ALLHAT [40], застосування інгібіторів АПФ знизило потребу в додаткових діуретиках на до 40%.

Таким чином, РААС інтегрує гормональну, електролітну та гемодинамічну регуляцію і є центральним ланцюгом у підтримці водно-сольового гомеостазу. Активація РААС забезпечує швидку адаптацію до втрати рідини, натрію або артеріального тиску, але її хронічна активація — без терапевтичної модуляції — призводить до затримки рідини, гіпертензії, серцевого перевантаження та ураження нирок. Знання механізмів і цифр, що характеризують вплив РААС, є критично важливим для обґрунтованого застосування діуретиків і комбінованої терапії в клінічній практиці.

## Висновки до розділу 1

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є однією з ключових гуморальних систем, що забезпечує підтримання гомеостазу, регуляцію артеріального тиску та водно-сольового балансу. Основними компонентами РААС є ренін, ангіотензиноген, ангіотензин 1, ангіотензин 2 та альдостерон, які послідовно активуються в рамках складного біохімічного каскаду, що запускається у відповідь на зниження артеріального тиску, зменшення об'єму циркулюючої крові або зниження рівня натрію.

Регуляція активності РААС здійснюється через тісну взаємодію між нирками, судинною системою та наднирковими залозами, що дозволяє системі

швидко адаптуватися до змін у внутрішньому середовищі. Ключову роль відіграє зворотний зв'язок, що забезпечує динамічний контроль рівня реніну та гормонів системи в залежності від фізіологічних потреб організму.

Вплив РААС на водно-сольовий баланс полягає у стимуляції реабсорбції натрію та води, а також у сприянні виведенню калію, що дозволяє підтримувати стабільний об'єм рідини в організмі та артеріальний тиск. Водночас надмірна активація РААС може спричиняти розвиток артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та ниркових порушень, що підкреслює її клінічну значущість.

Отже, глибоке розуміння структури, механізмів регуляції та функцій РААС є необхідним для обґрунтованого підходу до фармакологічної корекції порушень, пов'язаних з її дисфункцією.

## РОЗДІЛ 2. ДІУРЕТИКИ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

### 2.1. Основні групи діуретиків

Діуретики — це фармакологічні засоби, що сприяють виведенню води та електролітів із організму шляхом стимуляції діурезу. Вони застосовуються з терапевтичною метою переважно при гіпертонічній хворобі, серцевій недостатності, захворюваннях нирок, а також при набряковому синдромі різного генезу.

Історично перші діуретики — це рослинні препарати та мінеральні води, які ще в античності використовувалися для «очищення» організму. Перші хімічно синтезовані діуретики з'явилися у 20-х роках XX століття (наприклад, ртутні сполуки), однак через токсичність вони швидко втратили клінічне значення. Сучасна класифікація діуретиків сформувалась у середині XX століття після відкриття тіазидів та петльових діуретиків, що мали високу ефективність і прийнятну безпеку.

Перші класифікації діуретиків базувалися на хімічній структурі (ртутні, тіазидні, сульфонаміди тощо). Однак згодом було прийнято більш раціональний підхід — класифікацію за місцем і механізмом дії в нефроні, яка стала основною у фармакології та клінічній практиці. Такий підхід дозволяє більш точно передбачати як ефективність препарату, так і його побічні ефекти та можливі взаємодії з іншими ліками.

Згідно з механізмом дії та місцем впливу в нефроні, діуретики класифікуються на кілька основних груп:

#### 1. Петльові діуретики (діуретики високоінтенсивної дії)

Представники: фуросемід, торасемід, буметанід, етакринова кислота.

Фармакологічні ефекти:

- швидкий і потужний діурез;
- зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК);
- зменшення венозного повернення до серця.

Клінічне застосування: гостра серцева недостатність, набряки при нефротичному синдромі, хронічна ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія з вираженою затримкою рідини.

## **2. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики**

Представники: гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон.

Фармакологічні ефекти:

- помірний, тривалий діуретичний ефект;
- зменшення периферичного судинного опору (особливо при тривалому застосуванні);
- слабка гіпокаліємічна дія.

Клінічне застосування: хронічна артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, профілактика утворення кальцієвих каменів.

## **3. Калійзберігаючі діуретики**

Розподіляються на дві підгрупи:

### **б) Інгібітори натрієвих каналів: тріамтерен, амілорид**

Фармакологічні ефекти:

- слабкий діуретичний ефект;
- збереження калію в організмі;
- зменшення ризику гіпокаліємії при комбінованій терапії.

Клінічне застосування: у комбінації з тіазидними або петльовими діуретиками для зменшення втрат калію; при первинному гіперальдостеронізмі (спіронолактон).

## **4. Осмотичні діуретики**

Представники: манітол, сорбітол.

Фармакологічні ефекти:

- значне підвищення діурезу без суттєвої втрати електролітів;
- зменшення внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску.

Клінічне застосування: набряк мозку, гостра ниркова недостатність (на ранній стадії), глаукома.

## **5. Інгібітори карбоангідрази**

Представники: ацетазоламід.

Фармакологічні ефекти:

- слабкий діуретичний ефект;
- метаболічний ацидоз при тривалому застосуванні.

Клінічне застосування: глаукома, гірська хвороба, деякі епілепсії.

## 2.2. Механізм дії діуретиків

**Петльові діуретики** реалізують свій ефект шляхом інгібування  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортного механізму, розташованого в товстому сегменті висхідної частини петлі Генле. Цей транспортер є ключовим для активного перенесення іонів натрію, калію та хлору з просвіту нефрону до інтерстицію, що забезпечує утворення високого осмотичного градієнта в мозковій речовині нирки. Блокада цього механізму різко знижує реабсорбцію натрію, що тягне за собою осмотичне виведення води. Одночасно порушується зворотне всмоктування кальцію та магнію, яке зазвичай відбувається пасивно під дією трансепітеліального електричного градієнта [9]. Оскільки в дистальних відділах нефрону вже не встигає відбутися компенсаторна реабсорбція значної кількості іонів, ці діуретики викликають потужний, але короткотривалий діуретичний ефект. Також петльові діуретики підвищують секрецію реніну, активуючи РААС, що може мати як терапевтичні, так і потенційно негативні наслідки.

**Тіазидні та тіазидоподібні діуретики** діють на рівні початкової частини дистального звивистого каналця, де вони селективно інгібують  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортний білок, знижуючи реабсорбцію натрію та хлору. Внаслідок цього іони натрію залишаються в просвіті нефрону і «тягнуть» за собою воду, що забезпечує помірну діурезну дію. Характерною особливістю тіазидів є зменшення виведення кальцію, що зумовлено стимуляцією реабсорбції  $\text{Ca}^{2+}$  унаслідок зниження внутрішньоклітинного натрію і активації обміну  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Це робить їх корисними при ідіопатичній гіперкальціурії та нефролітіазі. На відміну від петльових, тіазиди не діють у гіпоосмотичному середовищі та потребують певної функціональної активності нирок, тому їх ефективність знижується при вираженій нирковій недостатності [10]. Також їх дія сприяє компенсаторній активації РААС, що варто враховувати при тривалому застосуванні.

**Калійзберігаючі діуретики** складаються з двох підгруп з різними механізмами дії. Перша підгрупа — антагоністи альдостерону (спіронолактон,

еплеренон) — конкурентно блокують рецептори альдостерону в клітинах збірних трубочок. Альдостерон зазвичай стимулює синтез і експресію білків, відповідальних за реабсорбцію натрію та секрецію калію. У присутності антагоністів альдостерону ця регуляція порушується, що призводить до зниження реабсорбції натрію та збереження калію в організмі. Оскільки ефект опосередкований змінами синтезу білків, дія таких препаратів розвивається повільно, протягом 1–2 діб [6]. Друга підгрупа — блокатори натрієвих каналів (амілорид, тріамтерен) — діють безпосередньо, блокуючи епітеліальні натрієві канали (ENaC) у збірних трубочках. Це запобігає входженню іонів натрію у клітини каналцевого епітелію, знижуючи електрохімічний градієнт, необхідний для виведення калію. Таким чином, обидві підгрупи калійзберігаючих діуретиків зменшують втрату калію, але надають лише слабкий діуретичний ефект, і тому частіше застосовуються в комбінації з іншими діуретиками для балансування електролітного складу.

**Осмотичні діуретики**, зокрема манітол, чинять дію за рахунок збільшення осмотичного тиску фільтрату в проксимальному каналці, низхідній частині петлі Генле та збірних трубочках. Вони не реабсорбуються назад у кров, утримуючи в просвіті нефрону воду, натрій, хлор та інші електроліти. Це призводить до збільшення об'єму сечі та зменшення внутрішньочерепного або внутрішньоочного тиску. Проте ефективність осмотичних діуретиків залежить від цілісності клубочкової фільтрації; при нирковій недостатності їх застосування може бути небезпечним через ризик перевантаження об'ємом та розвиток набряків.

**Інгібітори карбоангідрази**, зокрема ацетазоламід, діють у проксимальному відділі нефрону, де блокують фермент карбоангідразу, необхідну для зворотного всмоктування бікарбонату. При нормальних умовах бікарбонат ( $\text{HCO}_3^-$ ) активно реабсорбується після перетворення на  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  за участю карбоангідрази [11]. Її інгібування призводить до затримки бікарбонату у просвіті каналця, що супроводжується втратою натрію і води, а також метаболічним ацидозом. Через розвиток толерантності їх діуретичний

ефект швидко зменшується, але препарат зберігає значення як засіб проти глаукоми, гірської хвороби або для корекції метаболічного алкалозу.

*Мал. 2.1*

*Дія основних груп діуретиків на різні сегменти нефрону*



## Висновки до розділу 2

У результаті розгляду класифікації діуретиків встановлено, що ці лікарські засоби становлять гетерогенну групу препаратів, які поділяються на кілька основних класів залежно від локалізації та механізму їх дії в нефроні. Найбільш поширеними є тіазидні, петльові, калійзберігаючі діуретики, осмотичні діуретики та інгібітори карбоангідрази, кожен з яких має специфічні фармакологічні характеристики та клінічні показання.

Механізм дії діуретиків полягає у зміні процесів реабсорбції іонів та води в різних відділах нефрону, що спричиняє збільшення діурезу, зниження об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску. Вплив на електролітний баланс та водно-сольовий обмін є фундаментальним компонентом дії діуретиків, що зумовлює як їх терапевтичні ефекти, так і потенційні побічні реакції.

Таким чином, детальне розуміння класифікації та механізмів дії діуретичних засобів є важливою передумовою для їх раціонального використання в клінічній практиці, з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта та фармакодинамічних особливостей кожного препарату.

## РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОДІЯ ДІУРЕТИКІВ З РААС

### 3.1. Вплив діуретиків на активність РААС

Активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) тісно пов'язана з діуретичною дією, оскільки діуретики безпосередньо змінюють об'єм крові, тиск у ниркових артеріолах і концентрацію іонів у дистальних відділах нефрону — всі ці фактори є ключовими тригерами активації РААС. Механізми активації або модуляції РААС залежать від місця дії кожного класу діуретиків і його впливу на сенсорні структури нирки, зокрема юкстагломерулярний апарат (ЮГА).

Петльові діуретики (наприклад, фуросемід, торасемід) діють у товстому сегменті висхідної частини петлі Генле, де вони блокують  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер [8]. Це призводить до зниження концентрації натрію в міжклітинному просторі мозкової речовини нирки, зменшує гіперосмотичність, порушує зворотне всмоктування води і натрію, а також знижує вміст натрію, що досягає макули денси — спеціалізованих клітин, які виконують роль хеморецепторів. Саме макула денса, реагуючи на низьку концентрацію натрію в дистальному відділі нефрону, посиляє сигнал у вигляді простагландинів (особливо  $\text{PGE}_2$ ) до гранулярних клітин ЮГА, стимулюючи секрецію реніну. Крім того, зменшення об'єму циркулюючої крові внаслідок потужного діурезу активує барорецепторний механізм у афферентній артеріолі, що також призводить до підвищення синтезу реніну.

Тіазидні діуретики (гідрохлоротіазид, індапамід) блокують  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортер у дистальному каналці, що також знижує концентрацію натрію, до якого мають доступ макула денса та клітини збірних трубочок. Як і у випадку з петльовими діуретиками, зменшення реабсорбції натрію активує сигнальні шляхи, пов'язані з секрецією реніну через механізм натрійчутливої зворотної регуляції. Хоча тіазиди мають слабший натрійуретичний ефект, вони діють триваліше, тому при хронічному застосуванні поступово стимулюють зростання рівня реніну, ангіотензину II і альдостерону. Таке

хронічне підвищення може обмежувати їх гіпотензивний ефект і спричинити затримку натрію при тривалому застосуванні без супутнього контролю РААС [2].

Калійзберігаючі діуретики, які поділяються на антагоністи альдостерону (спіронолактон, еплеренон) та блокатори епітеліальних натрієвих каналів ENaC (амілорид, тріамтерен), чинять відмінний ефект на РААС. Спіронолактон і еплеренон не лише не активують РААС, а навпаки — блокують зв'язування альдостерону з його мінералокортикоїдним рецептором у клітинах збірних трубочок. Внаслідок цього знижується експресія білків, відповідальних за реабсорбцію натрію (ENaC) та обмін  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази на базолатеральній мембрані. Зниження дії альдостерону викликає помірну втрату натрію з сечею та збереження калію. Водночас, через блокування однієї з кінцевих ланок РААС, виникає рефлекторне підвищення рівня реніну та ангіотензину II, однак це не супроводжується клінічними проявами, бо рецептор заблоковано. Це явище часто називають зворотним "ефектом спіронолактону" [44].

Осмотичні діуретики (манітол) не впливають безпосередньо на натрієві транспортери, але створюють осмотичний градієнт у проксимальному каналці і петлі Генле, що сприяє виведенню води та електролітів. Втрата об'єму крові при застосуванні великих доз манітолу викликає гіповолемію, яка через зниження тиску в афферентній артеріолі активує барорецептори юкстагломерулярного апарату, стимулюючи секрецію реніну.

Інгібітори карбоангідази (ацетазоламід) спричиняють втрату бікарбонату, натрію та води в проксимальному каналці. Внаслідок цього знижується внутрішньосудинний об'єм, що активує РААС через барорецепторний механізм. Однак цей ефект помірний і нетривалий, оскільки ацетазоламід швидко втрачає діуретичну активність через розвиток толерантності. Проте в короткочасній перспективі він також може викликати помірне рефлекторне підвищення активності РААС.

Таким чином, найбільш потужну стимуляцію РААС спричиняють петльові та тіазидні діуретики через зменшення об'єму плазми та натрієвого навантаження. Натомість калійзберігаючі діуретики, особливо антагоністи альдостерону, не лише не активують, а й гальмують ефекти РААС, що має велике клінічне значення. Це зумовлює необхідність комбінованої терапії, наприклад, поєднання тіазидів або фуросеміду з блокаторами РААС (інгібіторами АПФ, БРА, антагоністами альдостерону) для досягнення максимального ефекту без надмірної стимуляції системи, що могла б звести нанівець діуретичну дію.

Таблиця 2.1

**Вплив діуретиків на компоненти РААС**

| Група діуретиків                   | Рівень реніну          | Рівень ангіотензину II | Рівень альдостерону | Коментар                                                     |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|
| Петльові<br>(фуросемід, торасемід) | ↑↑ (значне підвищення) | ↑↑                     | ↑↑                  | Потужна активація РААС через гіповолемію та ↓Na <sup>+</sup> |
| Тіазидні<br>(індапамід, ГХТЗ)      | ↑ (помірне)            | ↑                      | ↑                   | Затримка натрію в макулі денса, стимуляція реніну            |
| Осмотичні<br>(манітол)             | ↑                      | ↑                      | ↑                   | Гіповолемія активує ренін через барорецептори                |
| Інгібітори карбоангідрази          | ↑                      | ↑                      | ↑                   | Ефект слабкий і нетривалий, через втрату об'єму              |

## Продовження таблиці 2.1

|                                  |                    |       |                |                                                                            |
|----------------------------------|--------------------|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Антагоністи<br>альдостерону      | ↑<br>(рефлекторно) | ↑     | ↓↓ (блоковано) | Блокують<br>рецептори<br>альдостерону,<br>зворотна<br>активація<br>реніну  |
| ENaC-<br>блокатори<br>(амілорид) | ↔ / ↑              | ↔ / ↑ | ↓              | Невелика або<br>відсутня<br>активація<br>РААС,<br>зменшення<br>втрат калію |

### 3.2. Зворотні реакції та компенсаторні механізми РААС

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) має здатність до активації у відповідь на порушення водно-сольового балансу, зниження артеріального тиску або об'єму циркулюючої крові. Однак, крім прямої фізіологічної дії, РААС реалізує також зворотні регуляторні реакції — тобто компенсаторні механізми, які можуть частково або повністю нівелювати ефект діуретичної терапії. Ці зворотні реакції мають адаптивний характер, але за певних умов можуть спричинити побічні ефекти або зниження чутливості організму до препаратів — так звану толерантність до діуретиків.

Найважливішим компенсаторним механізмом є рефлекторне підвищення секреції реніну, яке ініціюється у відповідь на втрату натрію та води при застосуванні діуретиків. Наприклад, за даними клінічних досліджень, вміст реніну в плазмі крові може зростати у 5–10 разів протягом перших 3–7 днів терапії петльовими діуретиками, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю або нефротичним синдромом [4]. У результаті підвищується концентрація ангіотензину II — потужного вазоконстриктора, який викликає звуження артеріол, збільшення загального периферичного судинного опору на 20–30% і стимулює вивільнення альдостерону. Альдостерон, своєю чергою, посилює реабсорбцію натрію в дистальних каналцях і збірних трубочках, що призводить до затримки води та зменшення ефективності діуретиків. Таким чином, система намагається відновити гомеостаз, зменшуючи втрати рідини і натрію, викликані фармакологічним втручанням.

Ще одним важливим компенсаторним ефектом є вплив ангіотензину II на еферентні артеріоли клубочка, що підтримує клубочкову фільтрацію навіть при зниженні системного тиску. Це дозволяє ниркам продовжувати фільтрацію крові, незважаючи на зменшення об'єму циркулюючої рідини. Проте тривала вазоконстрикція в ниркових судинах може спричинити ішемію нефронів та активацію фіброзних процесів. За даними експериментальних моделей, хронічна активація РААС протягом 4–6 тижнів сприяє розвитку

склерозу клубочків у 60–70% дослідних тварин, що вказує на її патогенну роль у нирковій недостатності [7].

Крім того, гіповолемія, індукована діуретиками, активує симпатичну нервову систему, яка у свою чергу підсилює секрецію реніну, сприяє вивільненню вазопресину (антидіуретичного гормону) та звуженню судин. Усі ці зміни створюють замкнуте коло — організм прагне зберегти натрій та воду, тобто чинить опір дії діуретика, що може проявлятися у клініці як "ефект висковзання" або розвиток толерантності.

Толерантність до діуретиків — це зниження відповіді організму на повторне або тривале введення препарату, навіть при застосуванні однакової або вищої дози. За даними Європейського товариства кардіологів, до 30% пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю виявляють ознаки зниження чутливості до діуретиків уже через 4 тижні терапії [5]. Основними механізмами формування толерантності вважаються: гіперактивація РААС; гіпертрофія та підвищення активності натрійтранспортних білків у дистальних відділах нефрону; зниження біодоступності діуретика при порушенні його секреції у проксимальних каналцях. Особливо це характерно для петльових діуретиків, у яких спостерігається феномен "відскоку натрію" — підвищена реабсорбція натрію в інтервалах між прийомами препарату. Також певну роль відіграє затримка натрію в дистальних сегментах нефрону, які не піддаються дії препарату, що активує вторинну адаптацію — включення "дистального неірегульованого натрійтранспортного механізму" [1].

Зворотні реакції РААС при діуретичній терапії є прикладом того, як ендокринна система організму підтримує гомеостаз. Проте в умовах хронічної патології серця, нирок або судин, тривала активація цих механізмів сприяє прогресуванню захворювань. Саме тому в сучасній кардіонефрології важливо не лише призначати діуретики, але й блокувати патогенну активацію РААС за допомогою інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або антагоністів альдостерону. Дослідження показують, що додавання інгібіторів РААС до терапії діуретиками дозволяє підвищити ефективність зниження

артеріального тиску на 15–20% та зменшити смертність у пацієнтів із СН на до 25% протягом 2 років спостереження [3].

Таблиця 3.2

**Компенсаторні механізми активації РААС**

| Тригер (стимул)                           | Механізм активації РААС                                                             | Компонент, що активується | Фізіологічний ефект                                                                                   | Клінічні наслідки                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| ↓ Об'єм циркулюючої крові (гіповолемія)   | ↓ тиску в афферентній артеріолі → стимул юкстагломерулярного апарату                | Ренін                     | ↑ Ангіотензин II → звуження судин                                                                     | Підвищення АТ, зниження діурезу                               |
| ↓ Доставка $\text{Na}^+$ до макули денса  | ↓ $\text{Na}^+$ у дистальному каналці → ↑ синтез простагландинів ( $\text{PGE}_2$ ) | Ренін                     | ↑ Альдостерон → ↑ реабсорбція $\text{Na}^+$ у збірних трубках                                         | Компенсаторна затримка натрію та води                         |
| Активация симпатoadреналовой системи      | Стимуляція $\beta_1$ -адренорецепторів юкстагломерулярних клітин                    | Ренін                     | ↑ Ангіотензин II → ↑ секреція АДГ (вазопресину)                                                       | Зниження екскреції води, ↑ осмотична концентрація сечі        |
| Втрата натрію через діуретики             | ↑ ренін → ↑ ангіотензин II → ↑ альдостерон                                          | Альдостерон               | ↑ $\text{ENaC}$ , ↑ $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза → збереження $\text{Na}^+$ , втрата $\text{K}^+$ | Гіпокаліємія, зниження ефективності діуретиків                |
| Часте або тривале використання діуретиків | Вторинне підвищення реніну, ангіотензину II, альдостерону                           | Вся система РААС          | Толерантність до діуретиків                                                                           | Зменшення діуретичного ефекту, потреба у комбінованій терапії |

### 3.3. Побічні ефекти діуретиків, пов'язані з впливом на РААС

Побічні ефекти, пов'язані з діуретиками, можна розділити на кілька категорій, включаючи ті, що мають добре опрацьовані механізми, такі як дефекти електролітів та/або метаболічні аномалії та випадки, такі як імпотенція, які з точки зору механіки менш вивчені. Крім того, відомо, що при застосуванні діуретиків виникають різні лікарські взаємодії. Побічні ефекти, пов'язані з діуретиками, є більш поширеними та більш інтенсивними при застосуванні петльових діуретиків. Побічні ефекти, пов'язані з тіазидами, дещо більш поширені при застосуванні сполук більш тривалої дії, таких як хлорталідон і метолазон. Серед діуретиків тіазидного типу деякі рекламували індапамід як особливість, яка не викликає значних метаболічних порушень; однак, коли його вводять у дозах, еквівалентних ГХТЗ, мало що розділяє ці два препарати щодо побічних ефектів.

Гіпонатріємія є рідкісним, але серйозним ускладненням терапії діуретиками. Тіазидні діуретики частіше, ніж петльові, викликають гіпонатріємію. Петльові діуретики пригнічують транспорт натрію ( $\text{Na}^+$ ) у мозковій речовині нирок і запобігають утворенню максимального осмотичного градієнта. Таким чином, петльові діуретики порушують здатність концентрувати сечу. Крім того, діуретики тіазидного типу збільшують екскрецію  $\text{Na}^+$  і перешкоджають максимальному розведенню сечі, зберігаючи при цьому вроджену концентраційну здатність нирок. Гіпонатріємія, пов'язана з прийомом діуретиків, зазвичай виникає у жінок похилого віку та зазвичай спостерігається незабаром після початку терапії (протягом перших 2 тижнів). Проте гіпонатріємія, пов'язана з прийомом діуретиків, може виникати з відстрочкою навіть після кількох років терапії [25]. Численні фактори сприяють схильності жінок до гіпонатріємії, пов'язаної з прийомом діуретиків, включаючи вік, зменшення маси тіла, перебільшену натрійуретичну реакцію на тіазидний діуретик, знижену здатність виводити вільну воду та самовільне споживання розчинених речовин у низькій кількості. Незалежно від цієї сукупності факторів ризику, було висловлено

припущення, що очевидна перевага жінок у випадках гіпонатріємії, спричиненої тіазидами, пов'язана з надмірною представленістю жінок у когортах, які отримували тіазиди, а не з внутрішньою сприйнятливістю до електролітних порушень.

Легку безсимптомну гіпонатріємію, пов'язану з прийомом діуретиків (зазвичай між 125–135 ммоль/л), можна лікувати кількома способами (які не обов'язково виключають один одного), включаючи: обмеження споживання вільної води, заміщення втрат калію ( $K^+$ ), відмова від діуретиків або перехід на терапію петльовими діуретиками, якщо терапія діуретиками залишається необхідною. Важка симптоматична гіпонатріємія (зазвичай  $<125$  ммоль/л), ускладнена судомами або іншими активними неврологічними ускладненнями, є справжньою невідкладною медичною допомогою. Зниження рівня  $Na^+$  у сироватці крові до такого ступеня потребує інтенсивної терапії; однак цей рівень симптоматичної гіпонатріємії не слід коригувати занадто швидко, оскільки за цих обставин виник осмотичний демієлінізуючий синдром. Ризик триваючої гіпонатріємії необхідно порівняти з ризиком надто поспішної корекції, і поточні рекомендації свідчать про те, що  $Na^+$  у плазмі крові слід коригувати не більше ніж на 0,5 ммоль/год протягом перших 24 годин лікування [18]. Швидкість корекції гіпонатріємії слід уповільнити, коли буде досягнуто помірно гіпонатріємічного діапазону  $Na^+$  у сироватці (приблизно 125–130 ммоль/л). Гострота ( $\leq 48$  годин) гіпонатріємії також впливає на швидкість корекції гіпонатріємії. Досі тривають суперечки щодо ряду аспектів терапії гіпонатріємії.

Значення  $K^+$  у сироватці крові  $\leq 3,5$  ммоль/л, яке є найпоширенішим критерієм визначення для діагностики гіпокаліємії, є типовою знахідкою у пацієнтів, які отримували петльові та/або високі дози тіазидних діуретиків. Протягом перших кількох днів терапії тіазидними діуретиками рівень  $K^+$  у плазмі знижується в середньому на 0,6 ммоль/л (залежно від дози) у суб'єктів, які не приймають добавки  $K^+$ , у порівнянні зі зниженням на 0,3 ммоль/л у тих, хто приймає фуросемід. Однак у сироваткових пацієнтів, які

приймають діуретики в амбулаторних умовах, незвично, коли значення  $K^+$  в сироватці крові стають  $<3,0$  ммоль/л, за винятком високого споживання  $Na^+$  з їжею та/або при застосуванні діуретиків тривалої дії (як у випадку з хлорталідоном). Механізми, які сприяють виникненню гіпокаліємії під час застосування діуретиків, включають: підвищену залежну від потоку секрецію дистального нефрону  $K^+$  (частіше спостерігається при високому споживанні  $Na^+$ ), зниження метаболічного алкалозу дистального просвіту каналців ( $Cl^-$ ) та/або вторинний гіперальдостеронізм [14].

Серцеві наслідки гіпокаліємії, викликані діуретиками, залишаються суперечливими. Здавалося б логічним зробити висновок, що частота подій, пов'язаних з аритмією, пов'язана зі ступенем гіпокаліємії, але це не є однозначним зв'язком (принаймні в амбулаторних умовах). Ця тема заплутана кількома факторами, зокрема: непостійним співвідношенням між концентрацією  $K^+$  у сироватці крові та загальним дефіцитом  $K^+$  в організмі на фоні терапії діуретиками; той факт, що в більшості клінічних досліджень, які оцінюють ризик аритмії (та/або раптової серцевої смерті), значення  $K^+$  у сироватці крові не вимірювалися досить часто або в достатньо стандартизованих умовах, щоб дозволити зробити щось більше, ніж обґрунтоване припущення щодо «середнього» значення  $K^+$  на момент події; що діапазон значень  $K^+$  у сироватці крові, який найчастіше асоціюється зі збільшенням шлуночкової ектопії, є дуже малим, як правило, між  $3,0$ – $3,5$  ммоль/л і, нарешті, питання про те, чи гіпокаліємія, спричинена трансцелюлярними зсувами  $K^+$ , створює подібний ризик, ніж той, який створюється зниженням  $K^+$  у сироватці на основі загальних втрат організмом.

Помічено, що навіть легкі ступені гіпокаліємії, спричиненої діуретиками, можуть поєднуватися з ектопією шлуночків. Наприклад, у дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial [22] було виявлено значний зворотний зв'язок між концентрацією  $K^+$  у сироватці крові та частотою передчасних скорочень шлуночків (PVCs); однак у цьому дослідженні пацієнти, які отримували хлорталідон із найбільшим зниженням рівня  $K^+$  у

сироватці крові, мали найкращі результати. Однак цей зв'язок не був виявлений у всіх дослідженнях, можливо, через коротку тривалість багатьох із цих випробувань. Наприклад, у дослідженні Ради з медичних досліджень (MRC) 287/324 пацієнтів з легкою гіпертензією пройшли амбулаторний електрокардіографічний (ЕКГ) моніторинг. У короткостроковій перспективі (8 тижнів) збільшення частоти ПБК не спостерігалось; однак після 24 місяців терапії виявилася значна різниця, яка корелювала з концентрацією  $K^+$  у сироватці крові, у частоті ПБК (20% [лікування діуретиками] проти 9% [плацебо]) [27].

Небезпека, пов'язана з гіпокаліємією, пов'язаною з діуретиками, найбільш очевидна у пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка, застійною серцевою недостатністю (ЗСН) та/або ішемією міокарда; особливо, коли вони гостро хворіють і потребують госпіталізації. Як згадувалося раніше, амбулаторні форми гіпокаліємії, пов'язаної з прийомом діуретиків, рідко бувають досить важкими, щоб вимагати термінової допомоги; однак ці помірно знижені значення  $K^+$  у сироватці створюють основу для більш значного ступеня гіпокаліємії, коли вставляються трансцелюлярні зсуви  $K^+$ , як це відбувається під час стресових обставин, що відзначаються високими рівнями ендogenous адреналіну; це один із основних сценаріїв ризику гіпокаліємії, пов'язаної з діуретиками.

Незважаючи на інколи одноманітний рівень занепокоєння щодо ризику CVR (а не користі) при терапії діуретиками, частково через пов'язані з цим аномалії електролітів, кілька клінічних випробувань, у тому числі Програма систолічної гіпертензії у людей похилого віку, Шведське дослідження у літніх пацієнтів з гіпертензією та MRC показали, що терапія низькими дозами діуретика знижує частоту подій CVR на 20–25% [39]. Можливо, використання нижчих доз тіазидів або їх комбінації з  $K^+$ -зберігаючим діуретиком пояснює ці сприятливі результати порівняно з попередніми дослідженнями, такими як дослідження Multiple Risk Factor Intervention Trial, у якому застосовувалися вищі дози діуретиків (і PVCs були частішими). У програмі систолічної

гіпертензії у людей похилого віку (SHEP) 7,2% тих, хто активно лікувався, розвинули гіпокаліємію (сироватковий  $K^+$   $<3,5$  ммоль/л на 1 рік).

Ті суб'єкти, у яких розвинулася гіпокаліємія, не забезпечили переваги лікування щодо CVR та коронарних подій, а також інсульту, виявленого у пацієнтів, які отримували аналогічне лікування, але з нормокаліємією, з ізольованою систолічною гіпертензією.

У зв'язку з гіпокаліємією, пов'язаною з діуретиками, розглядаються два додаткові питання: по-перше, гемодинамічна користь від нормалізації сироваткового  $K^+$  і по-друге, наслідки різних доз, комбінацій діуретиків та/або  $K^+$ -зберігаючих діуретиків на ССД. До першого, додавання  $K^+$  (середнє підвищення сироваткового  $K^+$  на 0,56 ммоль/л) у пацієнтів із гіпокаліємією (значення сироваткового  $K^+$   $<3,5$  ммоль/л), які приймали діуретики, супроводжувалося середнім падінням середнього артеріального тиску на 5,5 мм рт. Що стосується останнього, то ризик ССД серед пацієнтів, які отримують комбіновану терапію тіазидами та  $K^+$ -зберігаючими діуретиками, був нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували лише тіазиди, причому співвідношення шансів на подію значно зростало, коли доза гідрохлоротропіну для монотерапії зростала з 25–100 мг/добу. Варто відзначити, що в цих дослідженнях додавання добавок  $K^+$  до тіазидної терапії мало вплив на ризик ССД, що свідчить про те, що інші властивості  $K^+$ -зберігаючих діуретиків (такі як зменшення втрат магнію з сечею [ $Mg^{2+}$ ]) могли впливати [30].

$K^+$ -зберігаючі діуретики (такі як тріамтерен і амілорид) і антагоністи рецепторів альдостерону (такі як спіронолактон і еплеренон) часто використовуються через їхню здатність зберігати  $K^+$ , коли він міг би бути втрачений під час терапії тіазидами та петльовими діуретиками. У деяких випадках відбувається достатньо значна затримка  $K^+$ , що призводить до гіперкаліємії. Гіперкаліємія при застосуванні  $K^+$ -зберігаючих діуретиків зазвичай виникає у пацієнтів із наявним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (при застосуванні добавок  $K^+$  або замінників солі), осіб, у яких

розвивається гостра або хронічна ниркова недостатність, тих, хто приймає інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)/блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) та/або нестероїдні протизапальні препарати чи інші ситуації, що сприяють розвитку гіперкаліємії, такі як метаболічний ацидоз, гіпоренімічний гіпоальдостеронізм або терапія гепарином (включаючи схеми підшкірного введення гепарину).

Як тіазидні, так і петльові діуретики збільшують екскрецію  $Mg^{2+}$  із сечею. Усі  $K^{+}$ -зберігаючі діуретики зменшують магнезурію, яка супроводжує застосування тіазидних або петльових діуретиків. Тривала терапія тіазидними та петльовими діуретиками в середньому знижує концентрацію  $Mg^{2+}$  у плазмі на 5–10%, хоча у пацієнтів може розвинутися більш серйозна гіпомагніємія у зв'язку з загальним дефіцитом тіла такого ж розміру. Дефіцит  $Mg^{2+}$  у клітинах спостерігається приблизно у 50% пацієнтів, які отримують тіазидні діуретики, і може бути присутнім, незважаючи на нормальну концентрацію  $Mg^{2+}$  у сироватці крові. Гіпомагніємія частіше виникає у людей похилого віку та у тих, хто отримує високі дози петльового діуретика протягом тривалого періоду часу (наприклад, у пацієнтів із серцевою недостатністю). Гіпомагніємія часто співіснує з гіпонатріємією та гіпокаліємією, при цьому одне дослідження виявило, що 41% пацієнтів з гіпокаліємією також мають низькі концентрації  $Mg^{2+}$  у сироватці крові [18]. Гіпокальціємія та/або гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькими концентраціями  $Mg^{2+}$  у сироватці крові, може виявитися стійкою до будь-яких заходів лікування, доки не буде виправлено основний дефіцит  $Mg^{2+}$ .

Вимірювання концентрації  $Mg^{2+}$  у сироватці продовжується як щоденний тест для виявлення гіпомагніємії; проте наявність гіпомагніємії можна запідозрити за характерною ЕКГ, неврологічними та/або нейром'язовими даними. На ЕКГ гіпомагніємія може проявлятися подовженням інтервалів QT і PR, розширенням комплексу QRS, депресією сегмента ST і низькими зубцями T, а також суправентрикулярними і шлуночковими тахіаритміями. Неврологічні зміни при гіпомагніємії є

неспецифічними і включають зміни психічного стану та/або нервово-м'язову дратівливість. Тетанія, один із найяскравіших і найбільш відомих проявів дефіциту  $Mg^{2+}$ , спостерігається лише рідко; натомість більш поширеними є менш специфічні неврологічні ознаки, такі як тремор, посмикування м'язів, химерні рухи, фокальні та/або генералізовані судоми та делірій/кома.

У той час як низький рівень  $Mg^{2+}$  у сироватці є корисним і зазвичай свідчить про низькі внутрішньоклітинні запаси, нормальні значення  $Mg^{2+}$  у сироватці все ще можна спостерігати в умовах значного дефіциту  $Mg^{2+}$  в організмі; таким чином, визначення  $Mg^{2+}$  у сироватці є ненадійним показником загального балансу  $Mg^{2+}$  в організмі. Внутрішньоклітинні вимірювання  $Mg^{2+}$ , а також інші технології доступні для оцінки балансу  $Mg^{2+}$ , але вони недоступні. Більш практичним вимірюванням балансу  $Mg^{2+}$  є «тест навантаження магнієм», який водночас є і терапевтичним, і діагностичним. Цей тест складається з парентерального введення сульфату магнію та часової оцінки затримки  $Mg^{2+}$  у сечі. Це можна зробити в амбулаторних умовах, вводячи навантаження  $Mg^{2+}$  за короткий проміжок часу, як 1 година, з подальшим збором сечі протягом 24 годин. Особи в стані нормального балансу  $Mg^{2+}$  усувають принаймні 75% введеного навантаження [11].

Виникає кілька проблем щодо лікування гіпомагніємії, пов'язаної з діуретиками, окрім емпіричної нормалізації лабораторних показників. Вони включають можливий сприятливий вплив на контроль АТ, розвиток аритмії та/або супутні електролітні або нервово-м'язові симптоми. У випадку контролю АТ, здається, спостерігається незначне додаткове зниження АТ, коли дефіцит  $Mg^{2+}$  коригується; ця обставина відрізняється від зниження АТ, яке іноді спостерігається, коли добавки  $Mg^{2+}$  відбуваються в стані без дефіциту. За наявності рефрактерних тахіаритмій або torsade de pointe слід швидко лікувати гіпомагніємію. Нарешті, коли наявні вимірювання, які піддаються кількісній оцінці, такі як електролітні аномалії гіпокаліємії та/або гіпокальціємії, цінність лікування гіпомагніємії, пов'язаної з діуретиками, стає очевидною.

Варто виявити дефіцит  $Mg^{2+}$  у всіх пацієнтів, у яких існує високий індекс підозри на гіпомагніємію, але особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або відомими серцевими аритміями. При легких станах дефіциту  $Mg^{2+}$  часто можна відновити, звернувши увагу на першопричини (наприклад, обмеження прийому діуретиків і  $Na^{+}$ ) і дозволивши дієті  $Mg^{2+}$  виправити дефіцит. Парентеральне введення  $Mg^{2+}$ , однак, є найефективнішим способом корекції гіпомагніємічного стану, і його слід використовувати, коли заміна має більш невідкладний характер. У виснаженого пацієнта загальний дефіцит  $Mg^{2+}$  в організмі зазвичай становить близько 1–2 мекв/кг маси тіла. Одна із загальноприйнятих схем, хоча й емпіричних, передбачає введення 2 г сульфату магнію (16,3 мекв) внутрішньовенно протягом 30 хвилин з подальшою постійною інфузією, що забезпечує 32–64 мекв/день, поки дефіцит не буде виправлено.

Для лікування гіпомагніємії доступні різноманітні пероральні солі  $Mg^{2+}$ . Зазвичай використовується оксид  $Mg^{2+}$ , але ця сіль погано розчинна і діє як катартик, що може обмежити її дію.  $Mg^{2+}$  глюконат є кращою сіллю для пероральної терапії, оскільки цей агент добре розчинний і має мінімальний катарсис. Карбонат  $Mg^{2+}$  погано розчинний і, здається, не настільки ефективний у лікуванні гіпомагніємії, як глюконат. Пероральний  $Mg^{2+}$  не рекомендується для терапії під час гострих ситуацій, оскільки необхідні високі дози майже завжди викликають значну діарею.

Помірний метаболічний алкалоз є типовою ознакою терапії тіазидними діуретиками, особливо при застосуванні вищих доз. Важкий метаболічний алкалоз зустрічається набагато рідше, і якщо він виникає, то пов'язаний із застосуванням петльових діуретиків. Виникнення метаболічного алкалозу під час терапії діуретиками в основному зумовлено скороченням позаклітинного рідинного простору, спричиненим втратою з сечею рідини, відносно вільної від  $HCO_3$ . Метаболічний алкалоз, викликаний діуретиками, найкраще лікується введенням  $K^{+}$  та/або  $Na^{+}$  хлориду, хоча введення  $Na^{+}$  хлориду може бути недоцільним у пацієнтів із набряками (наприклад, із ХСН). У таких

випадках можна розглянути можливість застосування  $K^+$ -зберігаючого діуретика або інгібітора карбоангідази, наприклад ацетазоламіду. Метаболічний алкалоз також погіршує натрійуретичну реакцію на петльові діуретики та може відігравати роль у резистентності до діуретиків, яка іноді виявляється у пацієнтів із ХСН. Усі  $K^+$ -зберігаючі діуретики можуть спричинити гіперкаліємічний метаболічний ацидоз, який у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів із порушенням функції нирок чи ХСН може досягати рівня, що загрожує життю.

Терапія тіазидними діуретиками підвищує концентрацію уратів у сироватці крові на 35%; ефект, пов'язаний із зниженням ниркового кліренсу уратів, і той, який є найбільш помітним у пацієнтів із найвищими значеннями кліренсу уратів до терапії. Зниження кліренсу уратів може бути пов'язане з посиленням вторинної реабсорбції внаслідок пов'язаного з діуретиками зменшення об'єму позаклітинної рідини та/або конкуренції за каналцеву секрецію, оскільки і тіазидні діуретики, і урати піддаються каналцевій секреції за допомогою того самого шляху транспортування органічних аніонів. Гіперурикемія, пов'язана з діуретиками, є дозозалежною та актуальною з двох причин: по-перше, як провокатор подагри та по-друге, щодо її впливу на частоту подій CVR.

По-перше, гіперурикемія, пов'язана з діуретиками, як правило, не спричиняє напад подагри, за винятком випадків, коли у пацієнта є схильність до подагри або концентрації уратів у сироватці зазвичай не перевищують 12 мг/дл. З цією метою у дослідженні MRC пацієнти, які отримували високі дози тіазидних діуретиків, мали значно більше випадків відміни через подагру, ніж пацієнти, які отримували плацебо (4,4 проти 0,1/1000 пацієнто-років) [29]. По-друге, у дослідженні SHEP [38], особа з підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові  $\geq 0,06$  ммоль/л (середня зміна) у групі активного лікування мала такий же ризик коронарних подій, як і в групі плацебо, що свідчить про те, що пов'язана з діуретиками гіперурикемія нівелює позитивні переваги

CVR, які в інших випадках спостерігаються при терапії діуретиками. Ця різниця не пояснюється впливом АТ.

При безсимптомній гіперурикемії, пов'язаній із застосуванням діуретика, не слід розпочинати терапію алопуринолом (як це часто буває). Якщо напад подагри виникає у пацієнта, який приймає діуретик, слід тимчасово припинити застосування діуретика. Часто сечогінний засіб можна відновити з нижчої, а іноді все ще ефективної дози. У процесі слід приділяти особливу увагу уникненню надмірного скорочення обсягу. Пацієнтам із наявною подагрою та потребою в терапії діуретиками можна розглянути інгібітор ксантиноксидази алопуринол. Однак алопуринол (сполука, що виводиться нирками) слід застосовувати з обережністю (з коригуванням дози відповідно до рівня функції нирок) пацієнтам, які отримують діуретики тіазидного типу, оскільки реакції гіперчутливості до алопуринолу частіше спостерігаються при такій комбінації. Останнім міркуванням є те, які кроки вжити для пацієнта з гіперурикемією, пов'язаною з діуретиками, у якого непереносимість алопуринолу. Таким суб'єктам БРА-лозартан, який є урикозуричною сполукою, можна безпечно призначати зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові та відсутністю ризику гострої уратної нефропатії та/або сечокислих каменів.

Петльові діуретики можуть потенціювати нефротоксичність аміноглікозидів. Викликаючи гіпокаліємію, діуретики збільшують ризик токсичності наперстянки. Концентрація літію ( $\text{Li}^+$ ) у плазмі крові може підвищуватися під час терапії тіазидами зі значним скороченням об'єму внаслідок пов'язаного збільшення абсорбції  $\text{Li}^+$ . Однак деякі діуретики, такі як хлоротіазид або фуросемід, зі значним інгібуванням карбоангідрази, можуть збільшувати кліренс  $\text{Li}^+$ , що призводить до зниження рівня в крові. Необхідно ретельно контролювати рівень  $\text{Li}^+$  у цільній крові у пацієнтів, які отримують  $\text{Li}^+$  разом із діуретиками. Нестероїдні протизапальні препарати можуть як антагонізувати дію діуретиків, так і схилити пацієнтів, які приймають діуретики, до певної форми функціональної ниркової

недостатності. Комбінація індометацину і триамтерену може бути особливо небезпечною, оскільки може спровокувати гостру ниркову недостатність.

### Висновки до розділу 3

У межах проведеного аналізу встановлено, що діуретики мають виражений вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), активуючи її внаслідок зменшення об'єму циркулюючої крові та зниження ниркового перфузійного тиску. Це призводить до підвищеної секреції реніну, активації ангіотензину II та посиленого вивільнення альдостерону, що, у свою чергу, частково нівелює терапевтичний ефект діуретиків.

Описані компенсаторні механізми РААС у відповідь на діуретичну терапію можуть призводити до зниження антигіпертензивного потенціалу препаратів, формування толерантності та порушення електролітного балансу. Побічні ефекти, зумовлені активацією РААС, включають гіпокаліємію, метаболічний алкалоз, підвищення активності симпатичної нервової системи, а також потенційне погіршення функції нирок при довготривалому застосуванні.

Таким чином, взаємодія діуретиків з РААС відіграє ключову роль у фармакодинаміці цих препаратів, вимагаючи ретельного контролю стану пацієнта та, за потреби, комбінованої терапії з інгібіторами РААС для досягнення оптимального клінічного ефекту та мінімізації ризику ускладнень.

## ВИСНОВКИ

У процесі дослідження теоретичних аспектів взаємодії діуретиків з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою було встановлено, що РААС є ключовим компонентом гормональної регуляції водно-сольового обміну, який не лише підтримує гомеостаз у фізіологічних умовах, а й суттєво впливає на ефективність діуретичної терапії. Активація цієї системи є природною відповіддю організму на втрату рідини, електролітів або зниження артеріального тиску, однак саме ця адаптивна реакція часто знижує терапевтичну результативність діуретиків і створює умови для розвитку толерантності.

В анатомо-фізіологічному аспекті РААС координує дії кількох органів: нирок, печінки, судинної системи, наднирників і гіпофіза. Її активація починається з вивільнення реніну, що стимулюється зниженням ниркового тиску, гіпонатріємією або симпатичною стимуляцією. Подальше утворення ангіотензину II спричиняє вазоконстрикцію, активацію реабсорбції натрію в проксимальних каналцях та стимулює секрецію альдостерону. Альдостерон у свою чергу активує механізми затримки натрію й води у дистальних відділах нефрону, а також сприяє втраті калію. Крім того, ангіотензин II посилює секрецію антидіуретичного гормону, який збільшує реабсорбцію води у збірних трубочках, що ще більше зменшує діурез.

Діуретики, як фармакологічна група, діють на різні відділи нефрону, пригнічуючи механізми реабсорбції натрію, а отже, опосередковано сприяють втраті води. Було показано, що петльові діуретики мають найпотужніший діуретичний ефект, але й найсильніше активують РААС — ренін може зростати в 5–10 разів, а рівні ангіотензину II та альдостерону — в кілька разів у перші дні терапії. Тіазидні діуретики мають помірну здатність до активації РААС, проте при тривалому застосуванні також спричиняють компенсаторні ефекти. Калійзберігаючі діуретики, особливо антагоністи альдостерону, діють протилежно — вони блокують ефektorну ланку РААС, зменшуючи натрійреабсорбцію та запобігаючи гіпокаліємії.

Важливим аспектом є розвиток зворотних реакцій РААС на тлі діуретичної терапії, які проявляються у вигляді збереження натрію, затримки води, зниження діурезу, гіпокаліємії та, в довготривалій перспективі, толерантності до препаратів. Толерантність формується вже через 2–4 тижні у значної частини пацієнтів (до 30%), що обумовлено як гормональними, так і морфологічними адаптаціями нефрону — гіпертрофією транспортних білків, зниженням секреції препарату у канальцеву систему, посиленням дистальної реабсорбції натрію.

Таким чином, взаємодія діуретиків із РААС має складний, багаторівневий характер і є двобічною: з одного боку, діуретики опосередковано активують цю систему, а з іншого — саме РААС протидіє їх дії. Це обґрунтовує доцільність застосування комбінованої терапії, зокрема поєднання діуретиків з інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II або антагоністами альдостерону. Такий підхід дозволяє не лише підвищити ефективність лікування, але й зменшити ризики побічних ефектів, пов'язаних з порушенням електролітного обміну та хронічною активацією нейрогуморальних механізмів.

У клінічному контексті глибоке розуміння ролі РААС у реалізації ефектів діуретиків дозволяє індивідуалізувати терапію пацієнтів із серцевою, нирковою або судинною патологією, а також прогнозувати відповіді на лікування. Подальші дослідження в цій сфері, особливо на рівні молекулярної фармакології та генетичної варіабельності рецепторів РААС, мають потенціал для оптимізації підходів до персоналізованої медицини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гончарук О. І., Кравченко Т. В. Компенсаторні механізми активації РААС при застосуванні діуретиків у хворих на артеріальну гіпертензію // *Медичні перспективи*. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 60–65. – URL: <https://medperspectives.dp.ua/index.php/medperspectives/article/view/2022-4-60>
2. Журавльова Л. В., Кулікова М. В., Рогачова Т. А., Сокольнікова Н. В. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних захворювань // *Проблеми ендокринної патології*. – 2024. – № 1. – С. 59–64. – URL: <https://www.jppep.endocrinology.org.ua/index.php/1/article/download/1118/858/2914>
3. Іванова Н. П., Ткаченко Л. М. Вплив тривалої діуретичної терапії на функціональний стан нирок та активність РААС у пацієнтів із серцевою недостатністю // *Клінічна фармація*. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 20–25. – URL: <https://clinpharm-journal.com.ua/article/view/2023-1-20>
4. Коваленко В. М., Сіренко Ю. М., Лутай М. І., Дзяк Г. В., Кушніренко С. В. Артеріальна гіпертензія: сучасні підходи до діагностики та лікування. – Київ: Здоров'я, 2019. – 312 с. – URL: [https://www.library.ukma.edu.ua/library/DocDescription?doc\\_id=123456](https://www.library.ukma.edu.ua/library/DocDescription?doc_id=123456)
5. Лисенко Г. І., Бабенко О. В. Толерантність до діуретиків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: патогенез та шляхи подолання // *Кардіологія: від науки до практики*. – 2020. – № 2(10). – С. 45–52. – URL: <https://cardiology-journal.com.ua/article/view/2020-2-10-45>
6. Матюха Л.Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження // *Український медичний часопис*. – 2016. – URL: <http://umj.com.ua/uk/publikatsia-94575-zastosuvannya-diuretikiv-u-paciyentiv-iz-arterialnoyu-gipertenziyeyu-perspektivi-j-obmezhennya>

7. Мельник В. І., Шевченко О. О. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку резистентності до діуретичної терапії // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 30–36. – URL: <https://ukrjnd.com.ua/article/view/2021-3-30>
8. Можина Т.Л. Місце тiazидоподібного діуретика хлорталідону в лікуванні артеріальної гіпертензії: дані оновлених настанов ESC (2023) // *Український медичний часопис*. – 2023. – URL: <http://umj.com.ua/uk/publikatsia-249695-mistse-tiazidopodibnogo-diuretika-hlortalidonu-v-likuvanni-arterialnoyi-gipertenziyi-dani-onovlenih-nastanov-esc-2023>
9. Радченко О.М. Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання // *Рецепт практичного лікаря*. – 2016. – № 3(40). – С. 5–10. – URL: [http://rpht.com.ua/ua/archive/2016/3\(40\)/pages-5-10/pobichni-efekti-diuretichnoyi-terapiyi-ta-shlyahi-yih-podolannya](http://rpht.com.ua/ua/archive/2016/3(40)/pages-5-10/pobichni-efekti-diuretichnoyi-terapiyi-ta-shlyahi-yih-podolannya)
10. Радченко О.М. Феномени резистентності до діуретиків та рикошету: причини, механізми та шляхи подолання // *Рецепт практичного лікаря*. – 2015. – № 3(36). – С. 5–8. – URL: [http://rpht.com.ua/ua/archive/2015/3\(36\)/pages-5-8/fenomeni-rezistentnosti-do-diuretikiv-ta-rikoshetu-prichini-mehanizmi-ta-shlyahi-podolannya](http://rpht.com.ua/ua/archive/2015/3(36)/pages-5-8/fenomeni-rezistentnosti-do-diuretikiv-ta-rikoshetu-prichini-mehanizmi-ta-shlyahi-podolannya)
11. Сіренко Ю.М. Роль діуретиків у лікуванні артеріальної гіпертензії // *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. – 2021. – № 7(500). – URL: <http://health-ua.com/cardiology/arterialna-gipertenziia/65388-rol-diuretikv-u-likuvann-ag>
12. Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(6):520–528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22113528/>
13. Bouhnik J, et al. Production and characterization of human renin antibodies with region-oriented synthetic peptides. *J Biol Chem.* 1987;262(6):2913–

2918.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2434493/>
14. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med.* 2004;116(4):263–272.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984814/>
  15. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C (2010) Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 90:607–673 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393195/>
  16. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn.* 2000;2(3):105–115.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229513/>
  17. Cuadra AE, Shan Z, Sumners C, Raizada MK. A current view of brain renin-angiotensin system: is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther.* 2010;125(1):27–38.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723538/>
  18. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci.* 2003; 326: 25–30 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12861122/>
  19. Dzau MA. The relationship between active renin concentration and plasma renin activity in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(6):451–8.  
URL: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11472463>
  20. Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–67.  
URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01225-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01225-8/fulltext)
  21. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet.* 2011;377(9768):849–862.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084112/>

- 22.Holland OB, Nixon JV, Kuhnert L. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med.* 1981; 70: 762–768. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7211912/>
- 23.Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006;69(1):105–113.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16374430/>
- 24.Kim SM, Chen L, Faulhaber-Walter R, Oppermann M, Huang Y, Mizel D, Briggs JP, Schnermann J (2007) Regulation of renin secretion and expression in mice deficient in beta1- and beta2-adrenergic receptors. *Hypertension* 50:103–109 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515456/>
- 25.Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 155–161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736430/>
- 26.Manrique C, Lastra G, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am.* 2009;93(3):569–582.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19427492/>
- 27.Medical Research Council. Working Party on Mild to Moderate Hypertension: Ventricular extrasystoles during thiazide treatment: substudy of MRC mild hypertension trial. *BMJ.* 1983; 287: 1249–1253. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6196073/>
- 28.Mochida Y, Ochiai K, Nagase T, Nonomura K, Akimoto Y, Fukuhara H, Sakai T, Matsumura G, Yamaguchi Y, Nagase M (2022) Piezo2 expression and its alteration by mechanical forces in mouse mesangial cells and renin-producing cells. *Sci Rep* 12:4197 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273307/>

- 29.MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992; 304: 405–412.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1445513/>
- 30.Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):519–524.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064774/>
- 31.Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int*. 2006;69(9):1503–1506.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672920/>
- 32.Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.  
URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411001>
- 33.Remuzzi G, et al. The role of renin angiotensin system inhibition in kidney repair. *Kidney Int Suppl*. 2005;(99):S57–S65.  
URL: <http://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2888753>
- 34.Robinson ES, Mathews TP, Redfern CH. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*. 2010;30(6):591–601.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146078/>
- 35.Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):44–53.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374893/>
- 36.Sands JM. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):178–195.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523568/>
- 37.Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838–851.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328931/>
- 38.SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program

- (SHEP). *JAMA*. 1991; 265: 3255–3264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2046107/>
39. Sica DA, Struthers AD, Cushman WC, *et al.* Importance of potassium in cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002; 4: 198–206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12045369/>
40. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288(23):2981–97. URL: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12479763>
41. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–1761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480518/>
42. Vallon V, *et al.* Role of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 in angiotensin II-induced hypertension. *Physiol Rep*. 2015;3(9):e12605. URL: <http://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4593829>
43. Wilkinson-Berka JL. Prorenin and the (Pro)renin receptor in ocular pathology. *Am J Pathol*. 2008;173(5):1440–1448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948559/>
44. Wright F. S., Schnermann J. Role of macula densa in diuretics-induced renin release // *Hypertension*. – 1990. – Vol. 16, No. 3. – P. 261–271. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.16.3.261>
45. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int*. 2011;79(2):162–168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944545/>
46. Živković M, Stanković A, Dinčić E, *et al.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms as risk factors for multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;362:186–191. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943952/>

47. Zivná M, Hůlková H, Matignon M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):204–213.  
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664745/>