

© Бондур В.В., Клименко О.В., 2019

doi: 10.37321/nefrology.2019.25-02

УДК 616-01/-099:616-03

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНОЮ АКТИВНІСТЮ В НЕФРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

В.В. БОНДУР, О.В. КЛИМЕНКО

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Резюме.

Вступ. Мінералокортикоїди переважно впливають на обмін електролітів, сприяють затримці в організмі натрію, хлоридів і води, і прискорюють виведення калію, кальцію і магнію. Синтез і надходження їх в кров регулюється переважно ангіотензином-II, що дозволяє вважати альдостерон частиною ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що забезпечує належний стан водно-сольового обміну і гемодинаміки.

Мета. Розглянути взаємозв'язки динамічної рівноваги мінералокортикоїдів у хворих з ураженнями нирок і наднирників.

Матеріал і методи. Огляд сучасних та зарубіжних літературних джерел; методики – опис, аналіз, реферування.

Результати. Патогенез розвитку і прогресування ураження наднирників та нирок тісно пов'язаний з порушенням синтезу, всмоктуванням мінералокортикоїдів. Глюкокортикоїдна активність альдостерону приблизно відповідає 1/3 кортизону. Одними з головних органів-мішеней гормону є слинні залози та нирки. В нирках альдостерон посилює реабсорбцію натрію. У патологічних випадках затримка в організмі хлоридів і води призводить до розвитку набряків, гіпернатріємії, гіпокаліємії, гіперводемії, артеріальної гіпертензії, а іноді – до розвитку застійної серцевої недостатності, що становить особливу небезпеку у хворих з порушеннями функції нирок. Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) – синтетичний аналог мінералокортикоїду кори надниркової залози. Препарат показаний при скороминучій гіпофункції надниркових залоз (аддісонізм), при міастенії (підвищує тонус і працездатність м'язів), шоці і травмах, при гіпокортицизмі. Спіронолактон ефективний при набряках, пов'язаних з підвищеною продукцією альдостерону, при застійній серцевій недостатності, цирозі печінки і нефротичному синдромі.

Висновки. У пацієнтів з ураженням нирок і наднирників може мати місце порушення мінералокортикоїдного гомеостазу, для корекції якого застосовують синтетичні мінералокортикоїди та їх аналоги, антагоністи мінерало- та глюкокортикоїдів.

Ключові слова: мінералокортикоїди, альдостерон, антагоністи глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів, ураження нирок та наднирників, лікування.

Вступ. Біосинтез мінералокортикоїдів, як і глюкокортикостероїдів, здійснюється в клубочковій зоні кори надниркових залоз. Мінералокортикоїди переважно впливають на обмін електролітів, сприяючи затримці в організмі натрію, хлоридів і води, і прискорюючи виведення калію, кальцію і, меншою мірою, магнію. Стимулюють також вихід рідини і натрію з судинного русла в тканини, і збільшують його гідрофільність. Кінцевим результатом дії мінералокортикоїдів є збільшення об'єму циркулюючої крові і підвищення системного артеріального тиску. Глюкокортикоїдна активність, а також здатність впливати на обмін вуглеводів, жирів і білків у мінералокортикоїдів незначні [10,15,16].

Мета роботи: розглянути взаємозв'язки динамічної рівноваги мінералокортикоїдів у хворих з ураженнями нирок.

Матеріал і методи. Огляд сучасних та зарубіжних літературних джерел; методики – опис, аналіз, реферування.

Результати та їх обговорення. Основний мінералокортикоїдний гормон людини – альдостерон, який утворюється в клубочковій зоні кори надниркових залоз. Його вперше в 1952 р. виділила з надниркових залоз в кристалічній формі англо-швейцарська група дослідників, очолювана S.A. Simpson, J.F. Tait. Біогенез альдостерону починається з холестеролу, який під впливом ряду ферментів проходить каскад окисних реакцій до

утворення альдостерону. Синтез і надходження в кров регулюється переважно ангіотензином-II, що дозволяє вважати альдостерон частиною ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що забезпечує належний стан водно-сольового обміну і гемодинаміки. Крім того, рівень альдостерону регулюється вмістом в крові іонів Na і K за типом зворотного зв'язку.

Механізм дії альдостерону, як і всіх стероїдних гормонів, реалізується шляхом зв'язування із специфічними внутрішньоклітинними рецепторами та ініціацією подальших змін на рівні генома клітини, які призводять до стимуляції синтезу відповідної РНК, активації синтезу білків і ензимів, що транспортують катіони, а також підвищенню проникності мембран для амінокислот. Альдостерон – похідне кортикостерону, у якого в положенні 18 замість метильної групи знаходиться альдегідна. Глюкокортикоїдна активність альдостерону приблизно відповідає 1/3 кортизону [11].

Одними з головних органів-мішеней гормону є слинні залози та нирки. В нирках альдостерон посилює реабсорбцію натрію в кінцевій частині дистальних ниркових каналців і збірних трубочок. Посилення реабсорбції іонів натрію і втрата іонів калію відбувається за допомогою наступних механізмів: збільшення кількості Na⁺, K⁺-АТФ-ази на базальній мембрані епітеліальних клітин; стимуляції синтезу мітохондріальних білків і енергозабезпечення роботи Na⁺, K⁺-АТФ-ази; стимуляції утворення Na-каналів на апікальній мембрані клітин ниркового епітелію і кірковому відділі збиральних трубок.

Окрім того, відбувається затримка в організмі хлоридів і води, посилюється виділення іонів водню і амонію, збільшується об'єм циркулюючої крові. У патологічних випадках це призводить до розвитку набряків, гіпернатріємії, гіпокаліємії, гіперводемії, артеріальної гіпертензії, а іноді – до розвитку застійної серцевої недостатності, що становить особливу небезпеку у хворих з порушеннями функції нирок. Альдостерон потенціює вазоконстрикторний ефект катехоламінів і чинить позитивну іотропну дію на серце.

Підвищення рівня альдостерону спостерігається при первинному альдостеронізмі (синдром Кона), причиною якого найчастіше є аденома клубочкової зони кори надниркових залоз і характеризується тріадою ознак: гіпертензія, гіпернатріємія, алкалоз. Вторинний гіперальдостеронізм супроводжується гіперплазією та гіперфункцією юстагломерулярних клітин, активацією надлишкової секреції реніну та ангіотензину II. Спостерігається підвищення артеріального тиску та поява набряків [13,16]. Зниження рівня мінералокортикоїдів призводить до зневоднення організму (ексікоз), зниження тонуусу і працездатності скелетної мускулатури (міастенія, гіпотонія

і гіподинамія), порушення серцевої діяльності (гіпотензія), змін активності центральної нервової системи (астенія), порушень пігментного обміну та ін. [2,12]

Період знаходження альдостерону в крові складає 24-36 хв, при цьому 50-68% зв'язується з білками плазми крові. Метаболізм здійснюється головним чином в печінці (85-92%) і меншою мірою – у нирках (5-10%). Основні метаболіти – тетра-гідро-альдостерон-глюкуронід і 18-оксо-глюкуронід-альдостерон. Більшість метаболітів екскретуються з сечею (80-90%) і незначна частина виділяється з калом. Нормальний вміст альдостерону в сироватці крові при визначенні радіоімунологічним методом у спокої становить 100-150 мг/мл; екскреція гормону з сечею – 5-20 мкг/добу.

Оскільки альдостерон в медичній практиці не використовується, у фармакотерапії застосовується його синтетичний попередник дезоксикортикостерон, що поступається в активності в 25-50 разів і в 100-200 разів – в здатності підтримувати співвідношення натрій/калій в плазмі.

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА) – синтетичний аналог мінералокортикоїду кори надниркової залози і в якості активної речовини містить дезоксикортон. При хворобі Аддісона вводять залежно від тяжкості захворювання від трьох і більше разів на тиждень до зменшення вираженості симптомів захворювання, потім дозу знижують до 5 мг 1-2 рази на тиждень. При внутрішньом'язовому введенні дія розвивається через 20-40 хв. Вищі дози для дорослих: разова 0,01 г (2 мл 0,5 розчину), добова – 0,025 г (5 мл 0,5 розчину). Препарат показаний, також, при скороминучій гіпофункції надниркових залоз (аддісонізм), при міастенії (підвищує тонус і працездатність м'язів), шоці і травмах. Дезоксикортикостерону ацетат можна також застосовувати при гіпокортицизмі у вигляді пігулок під язик (за шоку): призначають по ½ -1 пігулці (2,5-5,0 мг) 1 раз на день або через день. Пігулку тримають до повного розсмоктування, не розжовуючи і не ковтаючи.

Протипоказаннями є артеріальна гіпертензія, серцева недостатність з набряками, стенокардія, атеросклероз, хвороби печінки (цироз) та нирок (гломерулонефрит). При передозуванні можуть розвинути набряки (внаслідок затримки натрію і води), підвищення артеріального тиску.

Дезоксикортикостерону триметилацетат відрізняється за хімічною будовою від дезоксикортикостерону ацетату тим, що атоми водню метильної групи в положенні 321, замінені на три метильні групи. Вводять препарат 1 раз на 2 тижні внутрішньом'язово у вигляді водної суспензії по 1 мл, що забезпечує триваліший ефект.

До синтетичних аналогів мінералокортикоїдних гормонів належить флудрокортизон. За

хімічною будовою – це фтороване похідне гідрокортизону ацетату [23]. У малих терапевтичних дозах препарат чинить мінералокортикоїдну дію, проте у високих дозах здатний проявляти виражені глюкокортикоїдні ефекти. Препарат призначають при первинній і вторинній наднирковій недостатності, андреногенітальному синдромі з вираженою втратою електролітів; в офтальмологічній практиці при кератиті, алергійних захворюваннях і травмах очей.

Антагоністи кортикостероїдів. У якості антагоністів кортикостероїдів використовують препарати, що конкурують з ними за специфічні клітинні рецептори або гальмують їх біосинтез і секрецію (спіронолактон, хлодитан, амфенон, метирапон, аминоглутетимід, кетоконазол і трилостан). Ці препарати або в цілому пригнічують синтез кортикостероїдів, або роблять переважний вплив на глюко- або мінералокортикоїдну активність гормонів кори надниркових залоз [2].

Класифікація:

- 1) Інгібітори синтезу кортикостероїдів (аміноглутетимід, кетоконазол)
- 2) Переважні антагоністи глюкокортикоїдів:
 - a. антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів – міфепристон
 - b. інгібітори синтезу глюкокортикоїдів – мітантан, метирапон
- 3) Переважні антагоністи мінералокортикоїдів:
 - a. антагоністи рецепторів альдостерону – спіронолактон, еплеренон.

В якості антагоніста мінералокортикоїдів застосовують спіронолактон (альдактон, верошпірон), який конкурує з альдостероном за місця зв'язування на цитоплазматичних мінералокортикоїдних рецепторах [1,3]. Препарат гальмує реабсорбцію іонів натрію через апікальну мембрану клітин ниркового епітелію, підвищує еккрецію з сечею іонів натрію, хлору і води, знижує секрецію і виведення калію, магнію, сечовини і збільшує їх концентрацію в крові, знижує кислотність сечі. Спіронолактон інгібує альдостерон-залежний обмін іонів натрію на іони калію у збиральних трубочках і дистальних каналцях, що посилює калій-зберігаючу ефективність препарату. Виявляє помірну діуретичну і слабку гіпотензивну активність; найчастіше застосовують в якості калій-зберігаючого діуретика. Сечогінний ефект проявляється на 2-5-й день від початку регулярного прийому і зберігається впродовж 2-3 днів після припинення лікування. Препарат ефективний при набряках, пов'язаних з підвищеною продукцією альдостерону, при застійній серцевій недостатності, цирозі печінки і нефротичному синдромі. Калійзберігаючі властивості дозволяють використати його при гіпокаліємії, викликаній серцевими глікозидами або іншими діуретиками.

Антигіпертензивна активність обумовлена збільшенням еккреції іонів натрію і зменшенням ОЦК і позаклітинної рідини [5,6]. Спіронолактон найбільш ефективний для зниження підвищеного артеріального тиску у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом, у більшості випадків есенціальній гіпертензії (навіть попри те, що рівень секреції альдостерону при доброякісній есенціальній гіпертензії може бути в межах норми). Терапія спіронолактоном викликає зменшення маси міокарду лівого шлуночку, покращує його скоротливу функцію, а також призводить до зменшення рівня мозкового натрій-уретичного пептиду, одного з важливих предикторів гіпертрофії міокарду і ремоделювання лівого шлуночку у хворих СН. Стійка гіпотензивна дія проявляється на 2-3-му тижні лікування.

Оскільки молекула спіронолактона містить стероїдне ядро, і він здатний зв'язуватися з рецепторами прогестерону і андрогенів, при тривалому застосуванні препарат може інколи викликати досить серйозні ускладнення: гінекомастію, еректильну дисфункцію, порушення менструального циклу, зміни голосу.

Протипоказаннями до призначення спіронолактону є хвороба Аддісона, гіперкаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія, хронічна печінкова і ниркова недостатності, анурія, діабетична нефропатія, I триместр вагітності, метаболічний ацидоз, порушення менструального циклу або збільшення молочних залоз. З обережністю слід застосовувати препарат при AV-блокаді зважаючи на ризик її посилення, обумовлений розвитком гіперкаліємії.

Сучасним селективним конкурентним антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів є еплеренон [7,9] і є 9-а, 11-а епокси-дериват спіронолактона, схвалений до клінічного використання у 2002 році. Препарат досить вибірково запобігає зв'язуванню альдостерону з рекомбінантними мінералокортикоїдними рецепторами в порівнянні із зв'язуванням з рекомбінантними глюкокортикоїдними, прогестероновими і андрогенними рецепторами. Еплеренон приблизно у 20 разів менш активний відносно мінералокортикоїдних рецепторів, ніж спіронолактон, проте в значно меншому ступені в порівнянні з ним зв'язується з білками плазми. Зрештою це забезпечує порівнянню антимінералокортикоїдну активність. Еплеренон викликає тривале підвищення рівню реніну і альдостерону в плазмі крові, що пов'язано з регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного зв'язку. Проте підвищення рівню реніну і циркулюючого альдостерону в плазмі крові не позначається на гіпотензивній активності препарату. Еплеренон знижує рівень артеріального тиску, гальмує розвиток серцевої недостатності як ішемічного, так і неішемічного походження, що робить його

препаратом вибору в якості доповнення до стандартного лікування у пацієнтів після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда в умовах зниження скоротливості серцевого м'язу і клінічних ознаках застою кровообігу, наявності хронічної серцевої недостатності з низькою систолічною функцією (фракція викиду лівого шлуночку $\leq 40\%$) [9, 24, 28]. Препарат зменшує гіпертрофію лівого шлуночку, не впливаючи на його функцію діастолі, частоту серцевих скорочень, тривалість інтервалів QRS, PR або QT. Початкова доза складає 25 мг на добу, потім впродовж 4 тижнів дозу збільшують до цільової – 50 мг 1 р/добу, проте добова доза не повинна перевищувати 100 мг, оскільки різко збільшується ризик гіперкаліємії. Гіпотензивний ефект препарату розвивається через 2 тижні прийому і досягає максимуму через 4 тижні. При застосуванні препарату відзначається значиме зниження показників летальності від серцево-судинних захворювань і частоти госпіталізації з метою лікування серцево-судинних захворювань. Особливо цей вплив проявляється на початку терапії у пацієнтів у віці до 75 років. Такі рекомендації були розроблені на основі проведених крупних рандомізованих досліджень (EPHESUS, EMPHASIS-HF), які продемонстрували переваги препарату Інспра (еплеренон) в досягненні основної мети – зниження ризику смертності від серцево-судинних захворювань. Оскільки еплеренон має значно меншу спорідненість з рецепторами прогестерону і андрогенів, ніж спіронолактон, він рідше викликає побічні ефекти з боку статевої сфери, наприклад такі, як гінекомастія у чоловіків та порушення менструальної функції і болю в молочних залозах (мастодинія) у жінок.

Переваги еплеренону над спіронолактоном були виявлені при призначенні хворим на цукровий діабет 2 типу: спіронолактон погіршував дисфункцію ендотелію судин та викликав підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну у той час, як еплеренон покращував коронарний кровотік (індукований аденозином функціональний резерв) і функцію ендотелію у хворих на цукровий діабет, які вже приймали інгібітори АПФ.

Відзначається, що додавання спіронолактону чи еплеренону до терапії інгібіторами АПФ або блокаторами ангіотензинових рецепторів може бути новим шляхом в запобіганні і уповільненні розвитку нефропатії при цукровому діабеті, зокрема зниження рівня протеїнурії за умови постійного моніторингу рівня калію в сироватці крові.

Препарат протипоказаний пацієнтам з початковим рівнем калію в сироватці >5 ммоль/л на момент початку лікування; нирковою недостатністю тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м²); печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за

класифікацією Чайлда-П'ю); також при прийомі калій-зберігаючих діуретиків, інгібіторів цитохрому P450 (CYP 3A4, наприклад: ітраконазол, кетоназол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон). Не показаний прийом препарату у потрібній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину.

Інгібітори синтезу кортикостероїдів. Інгібітором синтезу кортикостероїдів є протипухлинний препарат аміноглутетимід, який в основному інгібує 20,22-десмолазу; вказаний фермент каталізує першу (лімітуючу) стадію стероїдогенезу, внаслідок чого порушується продукція усіх стероїдних гормонів. Крім того, аміноглутетимід інгібує 11 $\frac{1}{2}$ -гідроксилазу, а також ароматазу, що перетворює андрогени на естроген [4,18].

Препарат застосовують при синдромі Кушинга, викликаному надмірною секрецією кортизолу пухлинами кори надниркових залоз або ектопічною продукцією АКТГ, гіперальдостеронізмі. Здатність інгібувати ароматазу використовується при лікуванні таких гормонально-залежних пухлин, як рак передміхурової і молочної залоз.

Аміноглутетимід досить часто викликає дозозалежні побічні реакції з боку ШКТ і нервової системи, а також скороминучий плямисто-папульозний висип. Зазвичай його призначають по 250 мг кожні 6 год, поступово збільшуючи дозу на 250 мг/добу кожні 1-2 тижні, поки не буде досягнутий потрібний рівень гормонів або не з'являться побічні ефекти, що перешкоджають подальшому збільшенню дози до максимальної (2 г/добу). Оскільки аміноглутетимід може викликати виражену надниркову залозисту недостатність, іноді з симптомами дефіциту мінералокортикоїдів потрібна замісна глюкокортикоїдна, а іноді і мінералокортикоїдна терапія, проте з цією метою не можна використати дексаметазон, оскільки аміноглутетимід прискорює його метаболізм [14].

Є дані про ефективність протигрибкового засобу кетоконазол [9, 19]: у високих дозах активно запобігає стероїдогенезу в надниркових залозах і статевих залозах (головним чином за рахунок пригнічення 17,20-ліазної активності 17 α -гідроксилази). У ще більших дозах кетоконазол інгібує і 20,22-десмолазу, блокуючи стероїдогенез в усіх тканинах. Згідно з деякими експериментальними даними, кетоконазол – найбільш ефективний інгібітор стероїдогенезу при хворобі Кушинга [22]. У більшості випадків кетоконазол призначають по 600-800 мг/добу (у 2 прийоми), але іноді дозу доводиться збільшувати до 1200мг/добу (у 2-3 прийоми). Побічні ефекти включають гепатотоксичність – від безсимптомного підвищення активності амінотрансфераз до важкого ураження печінки. Кетоконазол активно впливає на ізоферменти цитохрому P450, що може призводити до небажаних лікарських взаємодій, аж до летального кінця (описана смертельно небез-

печна взаємодія між кетоконазолом і що не мають седативної дії H1-блокаторами, наприклад, терфенадином і астемизолом). Проте застосування кетоконазолу при надмірній продукції стероїдних гормонів доки не схвалене.

Антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів. До антагоністів глюкокортикоїдних рецепторів відноситься міфепристон, який використовується частіше як антагоніст прогестеронових рецепторів [8, 21]. Препарат у великих дозах блокує глюкокортикоїдні рецептори, перешкоджає пригніченню гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (за механізмом негативного зворотного зв'язку) і призводить до вторинного посилення секреції АКТГ і кортизолу. Це відкриває можливість застосування міфепристону у фармакотерапії гіперкортизолемії. Перешкоджаючи зв'язуванню прогестерону з відповідними рецепторами, чинить антипрогестагенну дію [25]. Ці властивості дозволяють застосовувати препарат для переривання маткової вагітності на ранніх термінах (до 42 днів).

Метирапон – лікарська речовина, що впливає на вироблення в організмі людини кортизолу і в меншій мірі альдостерону, проте дефіцит останнього компенсується надлишком 11-дезоксикортизолу, що має мінералокортикоїдну активність [26]. З діагностичною метою метирапон застосовують для оцінки стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, для диференційної діагностики синдрому Кушинга. З лікувальною метою метирапон призначають при гіперкортизолемії, обумовленій або пухлинами надниркових залоз, або ектопічною секрецією АКТГ. Цей препарат не має широкого застосування для терапії синдрому Кушинга, проте у деяких хворих з пухлинами надниркових залоз, синдромом ектопічної продукції АКТГ і гіперплазією препарат знижує продукцію кортизолу до нормального рівня. Він може чинити лікувальну дію при надлишку кортизолу, поки визначається його причина, або застосовуватись спільно з радіаційним і хірургічним лікуванням. Метирапон в малих дозах працює більш селективно, ніж мітотан або амфенон В, тому менш токсичний і краще переноситься. Основними побічними ефектами є затримка солей і води (з високим ризиком гіпертонічного кризу і гіпокаліємічного алкалозу), гірсутизм в результаті переорієнтації метаболізму у бік синтезу ДОКС і андрогенів.

Протипухлинний засіб мітотан (хлодитан) пригнічує функцію кори надниркових залоз [27]. Припустимий механізм цитотоксичної дії полягає у безпосередньому пригніченні синтезу кортикостероїдів, токсичному ушкодженні мітохондрій кори надниркових залоз аж до дегенерації і атрофії секреторних елементів паренхіми залози. У мітохондріях хлодитан пригнічує 11 β -гідроксилазу, 18-гідроксилазу, 3 β -гідроксистероїдну дегідро-

геназу і ферменти, що здійснюють відщеплення в молекулі холестерину бічного ланцюга, що призводить до пригнічення утворення кортизолу, альдостерону і дегідроепіандростерону. Препарат здатний викликати деструкцію нормальної і пухлинної тканини кори надниркових залоз. Може впливати на метаболізм стероїдів в периферичній тканині, пригнічувати стероїдну активність АКТГ. Зниження концентрації 17-гідроксикортикостероїдів зазвичай відзначається через 2-3 дні після початку лікування, цитотоксична дія проявляється через 6 тижнів лікування. Через високу токсичність препарат застосовують тільки в лікуванні неоперабельної карциноми кори надниркових залоз і синдрому Іценко-Кушинга.

У світі існує досвід застосування амфенону і трилостану для лікування пухлинних процесів в кірковій речовині надниркових залоз і синдромі Іценко-Кушинга. Однак у зв'язку із високою токсичністю препарати використовуються переважно у ветеринарії; досвід їх використання у людей обмежений.

Висновки. У пацієнтів з ураженням нирок і наднирників може мати місце порушення мінералокортикоїдного гомеостазу, для корекції якого застосовують синтетичні мінералокортикоїди та їх аналоги, антагоністи мінерало- та глюкокортикоїдів та/або інгібітори синтезу кортикостероїдів.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Андреев Д.А.** Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в клинической практике // Consilium medicum. – 2013. – № 5. – С. 67-70.
2. **Бальон Я.Г.** Фармакотерапія патологічних станів надниркових залоз // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, вип. 1 (37). – С.19-29.
3. **Беловол А.Н., Князькова И.И.** Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // Здоровья Украины. – Ноябрь 2009. – С.51-53.
4. Інгібітори гормоноутворення в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці (огляд літератури та власних досліджень)/ М.Д. Тронько, І.В. Комісаренко, Я.Г. Бальон [та ін.] // Журн. Акад. мед. наук України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 271-286.
5. **Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В.** Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 1 // Укр. кардіол. журн.– 2012. – № 3. – С. 105-129.
6. **Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В.** Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 2 // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 4. – С. 109-129.

7. *Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А.* Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона // Фарматека. – 2007. – № 3 (138). – С.10-17
8. *Самойлова Т.Е., Аль-Сейкал Т.С.* Перспективы применения мифепристона при лечении гормонозависимых заболеваний у женщин (обзор) // Проблемы репродукции. – 2004. – № 10 (6). – С. 35-42.
9. *Соболева В.Н., Таратухин Е.О.* Антагонисты минералокортикоидов: селективность дает новые возможности терапии сердечной недостаточности. // Российский кардиологический журнал. – 2015 № 1 (117). – С.104-106
10. *Товстановская В.А., Ус И.В.* Новые перспективы применения Кетодина в гинекологии // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 30-32.
11. Фармакология: учебник / Д.А.Харкевич. – 11-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 760 с.: ил.
12. Фармакологія: підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.: іл.
13. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.
14. Aminoglutethimide-induced protein free radical formation on myeloperoxidase: a potential mechanism of agranulocytosis / A. G. Siraki, M. G. Bonini, J. Jiang [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 1038-1045.
15. *Brewster U.C., Setara J.F., Perazella M.A.* The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states // Amer. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326. – P.15-24.
16. *Brown M.J.* Renin: friend or foe // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1026-1033.
17. *Cook A.K.* Pharmaceutical evaluation of compounded trilostane products / A.K. Cook, C.D. Nieuwoudt, S.L. Longhofer // J. Am. Anim. Hosp. Assoc. – 2012. – Vol. 48, N 4. – P. 228-233.
18. Determination of aminoglutethimide enantiomers in pharmaceutical formulations by capillary electrophoresis using methylated-beta-cyclodextrin as a chiral selector and computational calculation for their respective inclusion complexes / A. A. Elbashir, F. E. Suliman, B. Saad, H. Y. Aboul-Enein // Talanta. – 2009. – Vol. 77, N 4. – P. 1388-1393.
19. Formulation and evaluation of Ketoconazole niosomal gel drug delivery system / S. Shirsand, M. Para, D. Nagendrakumar [et al.] // Int. J. Pharm. Invest. – 2012. – Vol. 2, N 4. – P. 201-207.
20. *Foster S.* Questions trilostane study / S. Foster // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2011. – Vol. 239, N 8. – P. 1048-1049.
21. *Howland R. H.* Mifepristone as a therapeutic agent in psychiatry / R. H. Howland // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. – 2013. – Vol. 51, N 6. – P. 11-14.
22. Investigation of the effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of macitentan, a novel dual endothelin receptor antagonist, in healthy subjects / J. Atsmon, J. Dingemans, D. Shaikevich [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2013. – Vol. 52, N 8. – P. 685-692.
23. Low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, on vascular responsiveness to phenylephrine in healthy volunteers / B. Laviolle, E. Donal, P. Le Maguet [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 75, N 2. – P. 423-430.
24. *Pitt B, White H, Nicolau J, et al.* Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – №46(3). – P.425-431.
25. *Spitz I.M.* Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview // Steroids. – 2003. – Vol.68, №10-13. – P.981-993.
26. *Taenia crassiceps* WFU cysticerci synthesize corticosteroids in vitro: metyrapone regulates the production / R. A. Valdez, L. Hinojosa, Y. G^{1/2} mez [et al.] // Gen. Comp. Endocrinol. – 2012. – Vol. 176, N 3. – P. 409-414.
27. *Taylor N.F.* Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management / N. F. Taylor // Endocr. Connect. – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 37-47.
28. *Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension // Am. J. Hypertens. – 2002. – № 15. – P.709-716.

РЕЗЮМЕ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Бондур В.В., Клименко А.В.

(Киев)

Введение. Минералокортикоиды преимущественно влияют на обмен электролитов, способствуют задержке в организме натрия, хлоридов и воды, и ускоряют выведение калия, кальция и магния. Синтез и поступление их в кровь регулируется преимущественно ангиотензином-II, что позволяет считать альдостерон частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

мы, что обеспечивает надлежащее состояние водно-солевого обмена и гемодинамики. Цель. Рассмотреть взаимосвязи динамического равновесия минералокортикоидов у больных с поражениями почек и надпочечников. Материал и методы. Обзор современных и зарубежных литературных источников; методики – описание, анализ, реферирования.

Результаты. Патогенез развития и прогрессирования поражения надпочечников и почек тесно связан с нарушением синтеза, всасыванием минералокортикоидов. Глюкокортикоидная активность альдостерона примерно соответствует 1/3 кортизона. Одними из главных органов-мишеней гормона являются слюнные железы и почки. В почках альдостерон усиливает реабсорбцию натрия. В патологических случаях задержка в организме хлоридов и воды приводит к развитию отеков, гипернатриемии, гипокалиемии, гиперволемии, артериальной гипертензии, а иногда – к развитию застойной сердечной недостаточности, представляет особую опасность у больных с нарушениями функции почек. Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) – синтетический аналог минералокортикоидов коры надпочечников. Препарат показан при быстротекущей гипофункции надпочечников (аддисонизм), при миастении (повышает тонус и работоспособность мышц), шоке и травмах, при гипокортицизме. Спиринолактон эффективен при отеках, связанных с повышенной выработкой альдостерона, застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени и нефротическим синдромом.

Выводы. У пациентов с поражением почек и надпочечников может иметь место нарушение минералокортикоидного гомеостаза, для коррекции которого применяют синтетические минералокортикоиды и их аналоги, антагонисты минерало- и глюкокортикоидов.

Ключевые слова: минералокортикоиды, альдостерон, антагонисты глюкокортикоидов и минералокортикоидов, поражение почек и надпочечников, лечение.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL FEATURES OF MEDICINAL PRODUCTS WITH MINERALCORTICOID ACTIVITY IN NEPHROLOGICAL PRACTICE

Bondur V.V., Klymenko O.V.

(Kyiv)

Introduction. Mineralocorticoids mainly affect the exchange of electrolytes, promote retention in the body of sodium, chlorides and water, and accelerate the excretion of potassium, calcium and magnesium. Their synthesis and blood supply are regulated mainly by angiotensin-II, which makes it possible to consider aldosterone as a part of renin-angiotensin-aldosterone system, which ensures the proper state of water-salt metabolism and hemodynamics.

The purpose. Consider the relationship of dynamic balance of mineralocorticoids in patients with kidney and adrenal lesions.

Material and methods. Review of contemporary and foreign literary sources; techniques - description, analysis, abstracting.

Results. The pathogenesis of the development and progression of adrenal and kidney damage is closely associated with impaired synthesis, absorption of mineralocorticoids. The glucocorticoid activity of aldosterone roughly corresponds to 1/3 of cortisone. Main target organs of the hormone are salivary glands and kidneys. In the kidneys, aldosterone enhances sodium reabsorption. In pathological cases, the prolonged presence of chlorides and water in the body leads to the development of edema, hypernatremia, hypokalemia, hypervolemia, arterial hypertension, and sometimes, to the development of congestive heart failure. It poses particular danger in patients with impaired renal function. Deoxycorticosterone acetate (DOCSA) is a synthetic analogue of the Mineralocorticoids of the adrenal cortex. The drug is indicated for rapid-flowing adrenal hypofunction (addisonism), for myasthenia (increases muscle tone and performance), shock and trauma, for hypocorticism. Spironolactone is effective in swelling associated with increased aldosterone production, congestive heart failure, liver cirrhosis and nephrotic syndrome. Conclusions. Patients with kidney and adrenal lesions may have a violation of mineralocorticoid homeostasis, for the correction of which synthetic mineralocorticoids and their analogues, mineral and glucocorticoid antagonists, are used.

Key words: mineralocorticoids, aldosterone, glucocorticoid and mineralocorticoid antagonists, renal and adrenal lesions, treatment.

Бондур Віталій Вольдемарович
vitaliy.bondur@gmail.com