

Лизогуб В.Г.,  
Соболь В.О.,  
Мошковська Ю.О.

## МІСЦЕ АГОНІСТІВ ДОФАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця (м. Київ)

**Резюме.** Однією із ланок патогенезу артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння є порушення функціональної активності дофамінергічної та ренін – ангіотензин – альдостеронової систем (РААС), дія яких спрямована на регуляцію артеріального тиску (АТ) та формування і прогресування ожиріння. З відкриттям п'яти типів дофамінових рецепторів визначена їх важлива патогенетична роль. Зменшення їх функціональної активності чи кількості з віком призводить до підвищення тону симпатичної нервової системи, розвитку АГ та ожиріння. Вивчено ефективність комбінації агоністу дофамінових рецепторів бромкриптину, верошпірону та амлодипіну у лікуванні даної когорти хворих. Встановлено, що застосування комплексного лікування з використанням агоністів дофамінових рецепторів призводить до позитивізації показників дофамінергічної та РААС, що асоціюється з покращенням показників вазодилатаційної функції ендотелію та добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) на фоні зменшення маси тіла.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, дофамін, альдостерон, ангіотензин II, бромкриптин, амлодипін, верошпірон.

### Вступ

Контроль АГ у популяції вважають одним із провідних напрямів у системі лікувально-профілактичних заходів щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. З практичної точки зору важливого значення набуває визначення у пацієнта сумарного індивідуального ризику, оскільки у однієї людини часто виявляють декілька факторів ризику, які з часом можуть змінюватися в різних напрямках. У хворих на ССЗ корекція чинників ризику має обов'язково входити до програм лікування. В Україні 30% населення має надлишкову масу тіла. Надлишкова вага та ожиріння призводять до цукрового діабету (ЦД) 2-ого типу у 80% випадків, у 35% випадків – до ішемічної хвороби серця і у 55% – до гіпертонічної хвороби (ГХ) серед дорослого населення Європи. Велика роль в розвитку цих патологічних процесів належить дофамінергічній системі. З'являється все більше доказів того, що внутрішньониркова дофамінергічна система відіграє важливу роль у регуляції АТ, а порушення рецепторного апарату дофамінового механізму бере участь в розвитку ГХ. Останні експериментальні моделі остаточно показали, що порушення в синтезі дофаміну (ДА) та функціонуванні дофамінових рецепторів призводять до дисрегуляції РААС, яка є безперечним чинником розвитку АГ [10]. Центральна дофамінергічна активність знижується з віком, з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) та ожирінням, яке в першу чергу пов'язане з дисфункцією DR2

дофамінових рецепторів [5,6,8,11]. Крім того встановлений зв'язок між функціональною активністю DR2 дофамінових рецепторів структур мозку та нейроендокринними гормонами такими як інсулін, лептин та ацилгрелін, що має значення при ожирінні [9,3]. І хоча ДА деривати мають антигіпертензивний ефект, все це ще потребує більш досконалого вивчення. Не дивлячись на перспективність використання агоністів D2 і D1 рецепторів, як антигіпертензивних засобів, клінічні спостереження свідчать, що їх доцільно використовувати лише при деяких формах АГ, перш за все в поєднанні з порушенням дофамінергічного контролю секреції гормонів, які можуть успішно корегуватися даною групою препаратів [2,13]. На жаль, більшість досліджень проведені на тваринах і вказують, що нестача дофамінових рецепторів призводить до підвищення АТ, що може бути пов'язане з впливом на епітеліальний транспорт Na та взаємодії з вазоактивними гормонами/гуморальними факторами, такими як, альдостерон (АЛД), ангіотензин II (АТII), катехоламіни, ендотелін, окситоцин, пролактин, активні форми кисню, ренін та вазопресин, які мають безсумнівний вплив на регуляцію АТ [4,14]. До препаратів, що здатні прямо впливати на різні підтипи дофамінових рецепторів відносять бромкриптин, який безпосередньо стимулює пре і постсинаптичні рецептори, з високою афінністю до D2 – рецепторів та частково D1-рецепторів, впливає на адіпогенез та ліпогенез та

може використовуватися як препарат для лікування ожиріння не лише за рахунок впливу DR2 рецепторів, але і за рахунок впливу на  $\alpha_2$ -адренорецептори в 3T3-L1 адипоцитах [12]. Вплив агоністів дофамінових рецепторів вимагає подальшого вивчення. Одним із основних механізмів, що включається в регуляцію АТ поряд із ренін-ангіотензиновим, а також у тісному взаємозв'язку з ним є альдостероновий механізм. Секреція АЛД піддається дофамінергічному регулюванню. Дослідження показують, що дофамінові рецептори DR2 та DR4 модулюють АЛД секрецію протилежними способами. Пригнічуючий ефект DR2 пов'язаний з протеїнкіназою C та  $\text{Ca}^{2+}$  - механізмами. Механізм DR4 пов'язаний з впливом на АТІІ – індукований синтез АЛД [7]. Наявність у АЛД цілого комплексу негативних серцево-судинних ефектів, обґрунтовує застосування антагоністів рецепторів АЛД для протидії цим ефектам, а разом з агоністами дофамінових рецепторів ця протидія сумується. Механізм дії верошпірону полягає в конкурентному зв'язуванні з внутрішньоклітинними і мембранними рецепторами АЛД. Такі рецептори інактивуються, що призводить до блокування біологічних ефектів АЛД. Разом з тим залучення в клінічну практику селективних блокаторів АЛД дозволить суттєво покращити ефективність стандартної терапії, знизити ризик розвитку і прогресування ниркової і серцевої недостатності, а також впливати на процеси ремоделювання в органах і тканинах.

**Мета дослідження:** встановити особливості дофамінового обміну, судинної реактивності, стану РААС, показників АТ у хворих на АГ з супутнім ожирінням на підставі чого оптимізувати лікування у даної когорти пацієнтів шляхом застосування агоністів дофамінових рецепторів та антагоністів альдостеронових рецепторів.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами обстежено 24 пацієнта на АГ з супутнім ожирінням, середній вік хворих –  $57,5 \pm 6,9$  років та тривалістю ГХ 8,2 роки, серед яких І стадію ГХ діагностовано у 5 хворих, ГХ II стадії – 19 хворих. За рівнем АТ АГ I ступеня мала місце у 2 хворих, 2 ступеня у 20 хворих, 3 ступеня у 2 хворих. Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007р.). Дана класифікація за рівнем АТ вказує на ступінь його підвищення. Для встанов-

лення стадії АГ застосовувалася класифікація за ураженням органів-мішеней, розроблена експертами ВООЗ (1963-1993) та рекомендована до подальшого застосування згідно наказу № 247 від 1.08.1998р. Для контролю зміни маси тіла використовували показник індексу маси тіла (ІМТ). Середній ІМТ в когорті досліджуваних пацієнтів становив  $34,7 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup>, що відповідає ожирінню I ступеня.

Хворим проводили ДМАТ на приладі ТМ-2430 (AND Japan). Тривалість моніторингу АТ – 24 год. Рівень ДА в сечі визначали за допомогою флюорометричного методу за Є.Ш. Матліною, З.М. Кисельовою на спектрофлюориметрі СНІТАСНІ МПФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Концентрацію АЛД визначали імуноферментним методом в сироватці крові за допомогою набору Aldosterone EIA виробництва Peninsula laboratories; концентрацію АТІІ визначали імуноферментним методом в плазмі крові, використовуючи набір Angiotensin II EIA виробництва Peninsula laboratories, після попередньої екстракції та ліофілізації зразків; для визначення судинорухової функції ендотелію застосовувався метод запропонований Целермаєром-Соренсеном. Хворі на АГ з супутнім ожирінням отримували в якості лікування агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на добу, верошпірон в дозі 25мг один раз на день та амлодипін в дозі 5мг на добу збільшуючи дозу до 10 мг на добу впродовж 2-ох місяців. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб репрезентативних за віком.

**Результати досліджень та обговорення.** Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали нормалізацію АТ, а саме зниження САТ сер (доба) на 12,4% ( $p < 0,001$ ), ДАТ сер (доба) на 12,4% ( $p < 0,001$ ) (табл.1).

Аналізуючи отримані показники ДМАТ встановили зменшення навантаження часом САТ (на 59,6%,  $p < 0,001$ ) та ДАТ (на 57,3%,  $p < 0,001$ ) і, особливо, варіабельності САТ та ДАТ впродовж доби, відповідно на 25,3% ( $p < 0,001$ ) та 27% ( $p < 0,01$ ), адже саме вони є загрозливими чинниками розвитку судинно-мозкових ускладнень у пацієнтів з АГ.

При дослідженні дофамінового обміну у хворих на АГ з супутнім ожирінням вихідний рівень ДА в сечі знаходився в межах  $587,8 \pm 191,9$  ммоль/л, що вказує на пригнічення дофамінергічної ( $p < 0,001$ ) систем у порівнянні з контрольною групою, рівень АЛД і АТІІ становив  $203,5 \pm 39,0$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) та  $62,7 \pm 9,3$  пг/мл

**Таблиця 1**

Динаміка показників ДМАТ у хворих на АГ з супутнім ожирінням під впливом лікування

Показники	Групи	До лікування	Після лікування	Динаміка (%)	p
САТ за весь період, мм. рт. ст.	Група хворих	150,8±13,9 **	122,5±10,9*	-12,4	0,0001
	Контроль	113,6±7,5			
ДАТ за весь період, мм. рт. ст.	Група хворих	82,3±7,3 **	72,1±5,1 **	-12,4	0,0001
	Контроль	68,2±6,0			
Варіабельність САТ за весь період, м. м.рт.ст	Група хворих	22,4±5,0 **	16,8±2,8 **	-25,3	0,0006
	Контроль	11,5±2,2			
Варіабельність ДАТ за весь період, м. м.рт.ст.	Група хворих	17,3±5,1 **	12,6±2,9 **	-27	0,004
	Контроль	10,3±1,7			
Індекс часу САТ за весь період, %	Група хворих	77,8±15,4 **	31,5±22,3 **	-59,6	0,0001
	Контроль	10,0±8,0			
Індекс часу ДАТ за весь період, %	Група хворих	49,4±20,3 **	21,1±11,3	-57,3	0,0001
	Контроль	14,4±15,3			
Індекс площі САТ за весь період, мм.рт.ст./год	Група хворих	22,6±10,4 **	4,2±3,6 *	-81,2	0,0001
	Контроль	0,4±0,5			
Індекс площі ДАТ за весь період, мм.рт.ст./год	Група хворих	7,4±4,5 **	1,7±1,3 *	-76,3	0,0001
	Контроль	0,8±0,9			
САТ за активний період, мм.рт.ст.	Група хворих	153,1±15,4 **	123,5±10,2	-19,4	0,0001
	Контроль	115,1±7,6			
ДАТ за активний період, мм.рт.ст	Група хворих	83,9±7,9 **	73,4±4,9	-12,6	0,0001
	Контроль	69,7±5,9			
САТ за пасивний період, мм.рт.ст.	Група хворих	136,6±18,6 **	116,6±16,6 *	-14,7	0,004
	Контроль	104,8±10,6			
ДАТ за пасивний період, мм.рт.ст.	Група хворих	72,9±11,1 **	64,7±7,9 **	-11,2	0,02
	Контроль	60,6±8,0			
Варіабельність САТ за активний період, мм.рт.ст.	Група хворих	23,5±5,3 **	17,3±3,1 **	-26,1	0,0007
	Контроль	11,7±2,2			
Варіабельність ДАТ за активний період, мм.рт.ст	Група хворих	18,0±5,3 **	13,2±3,3 **	-26,5	0,006
	Контроль	10,7±1,5			
Варіабельність САТ за пасивний період, мм.рт.ст.	Група хворих	16,3±5,2 **	13,1±3,1 **	-19,5	0,05
	Контроль	9,4±3,3			

\* - p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

\*\* - p<0,01 при порівнянні з контрольною групою

Таблиця 2

Зміни показників дофамінового обміну та РААС у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням під впливом лікування

Показники	Група контролю (n=15)	АГ з супутнім ожирінням (n=24) до лікування	АГ з супутнім ожирінням (n=24) після лікування	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>
ДА ммоль/л	1608,6±78,3	587,8±191,9	1103,0±261,9	<0,001	<0,001
АЛД пг/мл	119,8±9,04	203,5±39,0	134,5±20,1	<0,001	<0,001
АТІІ пг/мл	15,2±1,3	62,7±9,3	43,7±9,3	<0,001	<0,001

P<sub>1-2</sub> – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

P<sub>2-3</sub> – достовірність змін між групами в ході лікування

(р 0,001) та порушення ендотеліальної функції, що проявляється у зменшенні ЕЗВД (5,4±2,1% проти 13,6±3,2% у групі контролю р 0,001) та зменшенням ЕНВД на 16,5%. Під впливом лікування спостерігалось покращення показників досліджуваних систем (табл.2): підвищення вмісту ДА в сечі на 87,6% (р<0,001), зменшення рівня АЛД на 33,9% (р<0,001) та АТІІ на 30,3% (р<0,001), що поєднувалось з позитивізацією ЕЗВД (5,4±2,1 % проти 8,7±2,8% після лікування (р 0,05) на фоні зменшення маси тіла на 8,1% (р 0,05).

Таким чином, лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи, з використанням бромокриптину, верошпірону та амлодипіну забезпечує оптимізацію фармакотерапії за рахунок позитивізації функціонування дофамінергічної та РААС, покращення ендотеліальної вазодилатації, показників ДМАТ, зменшення маси тіла.

#### Висновки:

1. У хворих на АГ поєднану з ожирінням спостерігається пригнічення функції дофамінергічної та гіперактивація РААС на фоні ендотеліальної дисфункції.
2. На фоні антигіпертензивної терапії бромокриптином, верошпіроном та амлодипіном відмічається позитивна корекція вмісту дофаміну в сечі, що сприяє зменшенню АЛД та АТІІ в крові, покращенню показників ДМАТ та параметрів вазодилатаційної функції ендотелію на фоні зменшення маси тіла.
3. У хворих на АГ та супутнім ожирінням рекомендовано визначати рівень добової екскреції дофаміну із сечею та при зниженому його вмісті до антигіпертензивної терапії включати агоністи дофамінових рецепторів, що дозволить вплинути на якомога більшу кількість патогенетичних механізмів формування АГ.

## МЕСТО АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Лизогуб В.Г., Соболев В.О., Мошкова Ю.О.

**Резюме.** Одним из звеньев патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ожирения является нарушение функциональной активности дофаминергической и ренин – ангиотензин – альдостероновой систем (РААС), действие которых направлено на регуляцию артериального давления (АД) и формирование и прогрессирование ожирения. С открытием пяти типов дофаминовых рецепторов определена их важная патогенетическая роль. Уменьшение их функциональной активности или количества с возрастом приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы, развитию артериальной гипертензии и ожирения. Изучены эффективность комбинации агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина, верошпирона и амлодипина в лечении данной категории больных. Установлено, что применение комплексного лечения с использованием агонистов дофаминовых рецепторов приводит к позитивизации показателей дофаминергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что ассоциируется с улучшением показателей вазодилатационной функции эндотелия и точного мониторингирования артериального давления на фоне уменьшения массы тела.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, дофамин, альдостерон, ангиотензин II, бромокриптин, амлодипин, верошпирон.

## PLACE AGONISTS DOPAMINE RECEPTORS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY

Lizogub V.G., Sobol V.O., Moshkovska J.O.

**Summary.** One of the links of pathogenesis of arterial hypertension and obesity is a disorders of the functional activity of the dopaminergic and the renin-angiotensin-aldosterone systems whose action is directed at the regulation of blood pressure and the formation and progression of obesity. With the opening of the five types of dopamine receptors determined their important pathogenetic role. Reduce of their functional activity or number with age conduces to the increase of activity of sympathetic nervous system, and the development of arterial hypertension and obesity. Studied the efficiency of the combination agonist dopamine receptors bromocriptine, veroshpirone and amlodipine in treatment of this category of patients. It is established that the application of complex treatment with the use of agonists dopamine receptors leads to positive changes in indicators dopaminergic and the renin-angiotensin-aldosterone system, that is associated with improved endothelial function and daily monitoring blood pressure and a reduced body weight.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, dopamine, aldosterone, angiotensin II, bromocriptine, amlodipine, veroshpirone.

### Список использованной литературы

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология .-К.: Здоров'я , 1998.-Т.1.-702с.-С.400-498.
2. Єна Л.М., Магдич Л.В. Гемодинамічні і гормональні ефекти блокади і , нормальним і підвищеним артеріальним тиском.// Проблеми старіння і довголіття.- 1998.-№1.- С.31-37.
3. Осипова А.А. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом/ Осипова А.А. Сметник В.П //Проблемы репродукции.-2002.-№1.-С.12-16.
4. Aperia A.C. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism // Annu Rev.Physiol.-2000.-Vol.62.-P.621-647.
5. Beeler J.A. Putting desire on a budget: dopamine and energy expenditure, reconciling reward and resources / Beeler J.A., Frazier C.R., Zhuang X. // Front Integr Neurosci.-2012.-Vol.6.-P.49.
6. Brunerova L. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men / Brunerova L., Potockova J., Horacek J., Suchy J., Andey M. // Neuroendocrinology .-2013.-Vol.97, №2.-P.132-138.
7. Chang H.W. D4 dopamine receptor enhances angiotensin II-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling / Chang H.W., Wu V.C., Huang C.Y., Huang H.Y., Chen Y.M., Chu T.S., Wu K.D., Hsieh B.S. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2008.-Vol.294, №3.-P.622-629.
8. Chen A.L. Correlation of the Taq1 dopamine D2 receptor gene and percent body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report / Chen A.L., Blum K., Chen T.J., Giordano J., Downs B.W., Han D., Barh D., Braverman E.R. // Food Funct.-2012.-Vol.3, №1.-P.40-48.
9. Dunn J.P. Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity / Dunn J.P., Kessler R.M., Feurer I.D., Volkow N.D., Patterson B.W., Ansari M.S., Li R., Marks- Shulman P., Abumrad N.N. // Diabetes Care.-2012.-Vol.35, №5.-P.1105-1111.
10. Harris R.C. Dopamine, the kidney, and hypertension / Harris R.C., Zhang M.Z.//Curr Hypertens Rep.-2012.-Vol.14, №2.-P.138-143.
11. Li Y. Identification of two functionally distinct endosomal recycling pathways for dopamine D2 receptor / Li Y., Roy B.D., Wang W., Zhang L., Sampson S.B., Yang Y., Lin D.T. // J. Neurosci.-2012.-Vol.32, №21.-P.7178-7190.
12. Mukherjee R. Bromocriptine inhibits adipogenesis and lipogenesis by agonistic action on 2-adrenergic receptor in 3T3-L1 adipocyte cells / Mukherjee R., Yun J. // Mol. Biol. Rep.- 2013.-Vol.40, №5.-P.3783-3792.
13. Thomas N. Modulation of Blood Pressure and obesity with the Dopamine D2 Receptor Gene Taq I Polymorphism /Thomas N., Tomlinson B.,Julian A., // Hypertension 2000.-№ 36.- P.177-182.
14. Zeng C. Dysregulation of dopamine- dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice / Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisher G.M., Felder R.A., Jose R.A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.-2008.-Vol.294, №2.-P.551-569.