

# ЕФЕКТИВНІСТЬ АГОНІСТІВ ДОФАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, дофамін, альдостерон, ангіотензин II, ендотеліальна функція, мірапекс.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи (ССС) [1,5]. За даними центру медичної статистики, в Україні зареєстровано 11 млн. хворих із АГ. За підрахунками вчених, до 2025 року у світі буде 1,5 млрд. осіб із гіпертензією, а ризик АГ матимуть 90% населення розвинених країн [2,3]. Високий артеріальний тиск (АТ) є чинником ризику щодо багатьох патологічних станів: гіпертрофії лівого шлуночка, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних хвороб. Не менш важливою проблемою сьогодення являється ожиріння. Ці захворювання разом спричиняють смерть 1 млн. людей щороку. Ожиріння сприяє підвищенню ризику виникнення ССЗ через ряд взаємопов'язаних механізмів, які недостатньо вивчені. Окремо ожиріння та АГ є факторами ризику загрозливих для життя станів – інсульту, інфаркту міокарда, порушень ритму серця. В зв'язку із значним поширенням АГ та ожиріння серед працездатного населення ця проблема залишається досить актуальною. Доведено, що саме хронічний дисбаланс нейрогуморальних систем є ключовим чинником розвитку і прогресування АГ, дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності. Велика роль в розвитку цих патологічних процесів належить дофамінергічній системі. Дофамін (ДА) здійснює специфічний саме для нього вплив на ССС, спричиняючи дилатацію судин нирок, підвищення діурезу, натрійурезу. Порушення в функціонуванні дофамінових рецепторів DR1- родини (DR1DR5) та DR2- родини (DR2DR3DR4) призводить до розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ). Обговорюється концепція впливу дофамінових рецепторів на функціонування рецепторів до ангіотензину II (АТІІ) 1 та 2 типу, гомеостаз Na та оксидантний стрес, передсердний натрійуретичний пептид. [8,12,16]. Більш високий рівень показників ліпідного обміну, а саме загального холестерину, глікозильований гемоглобін та інсулінорезистентність пов'язані з зниженням центрального дофамінового тону [9,10,11,18]. 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 [2,14]. При ожирінні збільшується утворення ангіотензиногену, що продукується адипоцитами, внаслідок чого відбувається активація синтезу АТІІ – масивно-

го вазоконстриктора, що сприяє активації симпатoadrenalової системи, підвищенню утворення супероксиду, розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищенню тону судин, АТ і розвитку АГ. Тому посилена продукція ангіотензиногену і далі АТІІ має велике значення в механізмах виникнення АГ у хворих з абдомінальним типом ожиріння. Експериментальні дослідження на пацюках з ожирінням показали, що зменшення кількості DR1, DR2, DR4, DR5 викликає підвищену чутливість до солі та підвищення АТ. Підвищена активність рецепторів до АТІІ 1 типу спостерігається при зменшенні експресії DR1 та DR2 при ожирінні. Крім того є думка про те, що зменшення експресії DR1 та DR3 лежить в основі гендерних особливостей порушень АТ [24]. І хоча ДА деривати мають антигіпертензивний ефект, все це ще потребує більш досконалого вивчення. Кожен із підтипів рецепторів ДА беруть участь в регулюванні АТ механізмами, визначеними для підтипу. Деякі рецептори (D2 і D5) впливають на центральну та/чи периферичну нервову систему, інші впливають на епітеліальний транспорт і регулюють секрецію та рецептори деяких гуморальних агентів (наприклад, D1, D3, D4 рецептори взаємодіють з системою ангіотензину і реніну). Оскільки ожиріння – це мультифакторне захворювання, викликане взаємодією генотипу та середовища, то можливо саме носійство А1 алеля гена DRDR2 або 7R алеля гена DRDR4 дофамінових рецепторів є важливим в формуванні ожиріння [7,11,16,23]. За даними Neil Thomas G., Julian A.J., DR2 ген може бути одним із важливих генів, що лежить в основі взаємозв'язку між ожирінням і АГ [13, 22]. В клітинах проксимальних каналців нирок зниження реабсорбції натрію пов'язано з функціонуванням DR1 / DR5- рецепторів та АТ2-рецепторів, тоді як АТ1-рецептори підвищують реабсорбцію натрію. Більшість знань про вплив ДА сфокусовані на DR1, з функціонуванням яких пов'язана ниркова екскреція. Однак, на відміну від DR1, гіпертензія, спричинена порушеннями функції DR5, виникає внаслідок підвищення симпатичного тону, активації окситоцину та вазопресину V1. Порушення в контролі над цими протилежними системами лежить в основі розвитку АГ. Використання агоністів DR1 та DR5 спричинює зменшення експресії АТ1- рецепторів. Тому відкриття диференціального регулювання DR1 та DR5 відкриває нові перспективи для розвитку селективних агоністів

підтипів дофамінових рецепторів як цільових гіпотензивних препаратів, які можуть знизити антинатрійуретичний вплив рецепторів до АТІІ 1 типу. [15,27]. DR3 рецептори пригнічують секрецію реніну. Локуси біля DR3 рецепторів пов'язані з підвищенням АТ. Порушення DR3 рецепторів, які розміщені на клітинах юкста-гломерулярного апарату та проксимальних канальцях нирок, веде до підвищення продукції реніну та альдостерону (АЛД) і відповідно виникненню АГ [19]. Відсутність D4 рецепторів підвищує АТ через підвищення експресії АТІ рецепторів до АТІІ. [19]. Таким чином D3-рецептори інгібують ренінову секрецію [21], дія яких також як і D4 рецепторів пов'язана з впливом на систему ангіотензину, реніну, вплив на процеси ниркової гемодинаміки. Функціональний стан дофамінових рецепторів DR5 теж пов'язаний з функціонуванням ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС) [25]. Дослідження показують, що дофамінові рецептори DR2 та DR4 модулюють АЛД секрецію протилежними способами. Препаратом, що володіє широким спектром дії за рахунок впливу на основні в патогенезі АГ та ожирінні дофамінові рецептори відноситься мірапекс (праміпексол). Із всіх агоністів дофамінових рецепторів праміпексол володіє самою високою спорідненістю до D2, D3, D4, та D5 дофамінових рецепторів, але незначно взаємодіє з підтипом D1 рецепторів. Крім того встановлений взаємозв'язок DR1 і DR3 рецепторів, а саме DR1- рецептори стимулюють вазорелаксаційні ефекти DR3 рецепторів і цей взаємозв'язок має бути включений в регуляцію АТ [6,26,27]. В формуванні гіпертрофії лівого шлуночка важливу роль відіграє АТІІ, АЛД та норадреналін. ДА, діючи на DR2 рецептори, пригнічує вивільнення норепінефрину, протидіє АЛД та зменшує експресію АТІ рецепторів, тому відповідно мірапекс може позитивно впливати на регрес гіпертрофії лівого шлуночка. Оскільки ГХ пов'язана з посиленням транспортом Na в ниркових проксимальних канальцях та висхідній частині петлі Генле, де продукується ендотелін та експресовані ендотелінові рецептори В, що мають натрійуретичний ефект, який порушується за рахунок порушення взаємозв'язків DR3 та АТІ – рецепторів, що є важливим в патогенезі АГ [17]. Оскільки праміпексол являється неерголіновим синтетичним похідним амінобензотіазолу, зв'язується з D3 рецепторами з 7-ми кратно більшою афінністю, ніж з D2 і D4 рецепторами, а також має вплив на D5 рецептори, що відкриває нові перспективи для розвитку селективних агоністів підтипів дофамінових рецепторів як цільових гіпотензивних препаратів [15,20,27].

**Мета дослідження** – подальше вивчення патогенетичних тригерів АГ, а саме встановлення ролі дофамінового обміну, судинної реактивності, стану РААС у прогресуванні АГ у хворих із супутнім ожирінням; особливостей показників артеріального тиску (АТ) на підставі добового моніторингу АТ (ДМАТ); оптимізація лікувальних заходів у даній когорти пацієнтів шляхом застосування агоністів дофамінових рецепторів.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 18 пацієнтів на АГ з супутнім ожирінням серед яких 13 жінок та 5 чоловіків, вік 47–69 років, середній вік 59,1 рік.

Всім хворим проводили клінічні методи обстеження. Для контролю зміни маси тіла використовували показник індексу маси тіла (ІМТ). Середній ІМТ в когорті досліджуваних пацієнтів становив  $33,4 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup>, що відповідає ожирінню І ступеня. В дослідження не включали хворих з патологією нирок та ендокринними порушеннями.

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 спектрофлюометрі СНІТАСНІ МПФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Концентрацію АЛД визначали імуноферментним методом в сироватці крові за допомогою набору Aldosteron EIA виробництва Peninsula laboratories; концентрацію АТІІ визначали імуноферментним методом в плазмі крові, використовуючи набір Angiotensin II EIA виробництва Peninsulalaboratories, після попередньої екстракції та ліофілізації зразків; для визначення судинорухової функції ендотелію застосовувався метод запропонований Целермаером-Соренсеном. Хворі на АГ з супутнім ожирінням отримували в якості лікування агоніст дофамінових рецепторів (мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на день) впродовж 2-ох місяців. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб репрезентативних за віком.

**Результати досліджень та обговорення.** У всіх хворих діагностовано АГ І-ІІ ступеня, 2 стадії. Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали нормалізацію артеріального тиску, а саме зниження САТ сер(доба) на 8,8% ( $p < 0,001$ ), ДАТ сер(доба) на 8,9% ( $p < 0,01$ ). Аналізуючи отримані показники ДМАТ встановили зменшення навантаження часом ДАТ (на 30,8%) та САТ (на 41,5%) а також, варіабельності САТ та ДАТ впродовж доби (відповідно на 9,3% та 5,8%), адже саме вони є загрозливими чинниками розвитку судинно-мозкових ускладнень у пацієнтів з АГ.

У хворих на АГ з супутнім ожирінням вихідний рівень ДА в сечі знаходився в межах  $703,1 \pm 223,2$  ммоль/л, що вказує на пригнічення дофамінергічної ( $p < 0,001$ ) систем у порівнянні з контрольною групою, рівень АЛД і АТІІ становив  $196,8 \pm 41,3$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) та  $58,9 \pm 15,2$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), що вказує на гіперактивацію РААС. Під впливом лікування спостерігалось покращення показників досліджуваних систем (табл. 1): підвищення вмісту ДА в сечі на 80,8% ( $p < 0,001$ ), зменшення рівня АЛД на 27,6% ( $p < 0,001$ ) та АТІІ на 22,7% ( $p < 0,01$ ).

В досліджуваній когорти відмічалось порушення ендотеліальної функції порівняно з контрольною групою, що проявляється у зменшенні ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД) ( $6,0 \pm 1,9\%$  проти  $13,6 \pm 3,2\%$  у групі контролю  $p < 0,05$ ) та зменшенням ендотелійне залежної вазодилатації (ЕНВД) на 24,9%.

Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали покращення функції ендотелію, а саме позитивізацію ЕЗВД ( $6,0 \pm 1,9\%$  проти  $8,0 \pm 2,5\%$  після лікування ( $p < 0,05$ )) на фоні зменшення маси тіла на 9,8% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи, з використанням агоніст дофамінових рецепторів

**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=18) до лікування	АГ з супутнім ожирінням (n=18) після лікування	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>
ДА ммоль/л	1608,6±78,3	703,1±223,2	1271,7±318,8	<0,001	<0,001
АЛД пг/мл	119,8±9,04	196,8±41,3	142,5±20,0	<0,001	<0,001
АТП пг/мл	15,2±1,3	58,9±15,2	45,5±10,4	<0,001	<0,01

**Примітки:** P<sub>1-2</sub> – достовірність змін по відношенню до групи контролю. P<sub>2-3</sub> – достовірність змін між групами в ході лікування

мірапексу, забезпечує оптимізацію фармакотерапії за рахунок позитивізації функціонування дофамінергічної та РААС, покращення ендотеліязалежної вазодилатації, показників ДМАТ, зменшення маси тіла.

### Висновки

1. Наявність у хворих АГ та супутнього ожиріння супроводжується пригніченням функції дофамінергічної та гіперактивацією РААС в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією.

2. Лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням впродовж 2-ох місяців з використанням мірапексу зумовила позитивну корекцію вмісту дофаміну в сечі, АЛД та АТП в крові, що сприяє 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 агоніст дофамінових рецепторів – мірапекс, що дозволить вплинути на якомога більшу кількість патогенетичних механізмів формування АГ.

*Рецензент: д.м.н., професор Т.Й.Мальчевська*

### ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – К.: Здоров'я, 1998. -Т.1. -702с. -С.400-498.
- Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты: монография. -2009. -Четверта хвиля. – 416с.
- Радченко О.М. Стратегія і тактика гіпотензивної терапії у подоланні низької прихильності до лікування. //Рациональная фармакотерапия. -2010. -№3(16). -С.5-9.
- Свищенко Е.П. Лечение больных с артериальной гипертензией. //Доктор. - 2000. -№2. - С.25-30.
- Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Борткевич О.П. Эссенциальная артериальная гипертензия. //Український медичний часопис. -2008. -№2(64). -С.5-34.
- Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов – препараты выбора терапии ранних стадий болезни Паркинсона / Н.В.Федорова // Consilium Medicum. - 2009. -Том3. -№4. -С.26-32.
- Arisa M. Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity / Arisa M., Garolera M., Jurado M.A., Garcia I., Hernan I., Sanchez-Garre C., Vernet M., Sender-Palacios M.J., Marques-Turria I., Pueyo R., Segura B., Narberhaus A. // PLoS One. -2012. -Vol.7, №7P.67.
- Asghar M. Potential dopamine-1 receptor stimulation in hypertension management / Asghar M., Tayebati S.K., Lokhandwala M.F., Hussain T. //Curr. Hypertens. Rep. -2011. -Vol.13, №4. -P.294-302.
- 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
- 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.

- 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.

- Choi M.R. Angiotensin II regulates extraneuronal dopamine uptake in the kidney / Choi M.R., Correa A.H., Garcia F.A., Fernandez B.E. // Nephron Physiol. – 2006. -Vol.104, №4. -P.136-143.

- Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A., Simonovis N. Dopamine, hypertension and obesity/ Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A., Simonovis N. //Journal of human hypertension. -2002. -№16. -P.13.

- 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.

- Gildea J.J. Differential D1 and D5 receptor regulation and degradation of the angiotensin type 1 receptor / Gildea J.J., Wang X., Jose P.A., Felder R.A. // Hypertension. -2008. -Vol.51, №2. -P.360-366.

- Gissen E. No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: a multi-center European study in healthy volunteers / Gissen E., Hesse S., Caan M.W., Zientek F., Dickson J.C., Tossici-Bolt L., Sera T., Asenbaum S., Guignard R., Akdemir U.O., Knudsen G.M., Nobili F., Pagani M., Vander Borgh T., Van Leare K., Varrone A., Tatsch K., Booi J., Sabri O. // Neuroimage. -2013. -Vol.64. -P.61-67.

- Jose P.A. Regulation of sodium transport in the proximal tubule by endothelin / Jose P.A., Zhang Y., Zheng C. //Contrib. Nephrol. -2011. -Vol.172. -P.63-75.

- 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.

- Martin G. Angiotensin-II type 1 receptor-mediated hypertension in D4 dopamine receptor-deficient mice / Martin G., Xiaoyan W., Laureano D. // Hypertension. -2006. -№47. - P.288-295.

- Reichmann H. et al. Pramipexole in routine clinical practice / Reichmann H. et al. // CNS Drugs. -2003. -17(13). -P.965-973.

- Staudacher T. Arterial blood pressure and renal sodium excretion in dopamine D3 receptor knockout mice / Staudacher T., Barbel P., Tappe M. // Hypertens Res. -2007. -№ 30. -P. 93-101.

- 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.

- Volkow N.D. Obesity and addiction: neurobiological overlaps / Volkow N.D., Wang G.J., Tomasi D., Baler R.D. // Obes Rev. -2013. -Vol. 14, №1. -P.2-18.

- Wang X. Reduction of renal dopamine receptor expression in obese Zucker rats: role of sex and angiotensin II / Wang X., Li F., Jose R.A., Ecelbarger C.M. // Am.J. Physiol. Renal Physiol. -2010. -Vol.299, №5. -P.1164-1170.

- Wang X. Upregulation of renal sodium transporters in D5 dopamine receptor-deficient mice / Wang X., Luo Y., Escano C., Yang Z., Asico L., Li H., Jones J.E., Armando I., Lu Q., Sibley D.R., Eisner G.M., Jose P.A. // Hypertension. -2010. -Vol.55, №5. -P.1431-1437.

- Zeng C. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice / Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose R.A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. -2008. -Vol.294, №2. -P.551-569.

- Zeng C. Regulation of blood pressure by D5 dopamine receptors / Zeng C., Yang Z., Asico L.D., Jose P.A. // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. -2007. -Vol.5, №3. -P.241-248.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ  
ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ  
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ**

Соболь В.О., Лизогуб В.Г.,  
Мошковская Ю.О., Бондарчук А.Н.

Национальный медицинский университет  
имени А.А.Богомольца, г.Киев, Украина

**Резюме.** Одним из звеньев патогенеза артериальной гипертензии и ожирения является нарушение функциональной активности дофаминергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, действие которых направлено на регуляцию артериального давления, формирование и прогрессирование ожирения. Изучена эффективность агониста дофаминовых рецепторов мирапекса в лечении данной категории больных. Установлено, что применение препарата приводит к позитивизации показателей дофаминергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что ассоциируется с улучшением показателей вазодилатационной функции эндотелия и показателей суточного мониторинга артериального давления на фоне уменьшения массы тела.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дофамин, альдостерон, ангиотензин II, эндотелиальная функция, мирапекс.

**EFFICIENCY OF AGONISTS OF DOPAMINE  
RECEPTORS IN THE TREATMENT OF  
HYPERTENSION PATIENTS WITH CONCOMITANT  
OBESITY**

V. Sobol, V. Lizogub,  
J.O. Moshkovska, A.N. Bondarchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**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 which action is directed at the regulation of blood pressure and the formation and progression of obesity. We studied the efficiency agonist dopamine receptors pramipexole in treatment of this category of patients. It is established that drug use leads to positive changes in indicators of dopaminergic and the renin-angiotensin-aldosterone system, that is associated with improved endothelial function and indicators of daily monitoring blood pressure and a reduced body weight.

**Key words:** arterial hypertension, dopamine, angiotensin II, aldosterone, endothelial function, pramipexole.