УДК 616.12-008.331.1-085:616-056.52

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2020.10.039/0404154>

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4

Соболь В. О., канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 4

Мошковська Ю. О., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 4

Луценко А. О., студентка 6 курсу медичного факультету № 1

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

Особливості лікування хворих з артеріальною гіпертензією із супутнім ожирінням: невідоме про відоме

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше захворювання системи кровообігу. На сьогодні про неї можна говорити як про неінфекційну епідемію. Ожиріння є фактором ризику і частим коморбідним станом при артеріальній гіпертензії.

Мета дослідження. Ураховуючи дані про роль дофамінового обміну як одного з патогенетичних тригерів АГ та ожиріння, вивчити ефективність агоніста дофамінових рецепторів бромокриптину у цієї категорії хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 111 хворих з АГ із супутнім ожирінням та 18 хворих з АГ без ожиріння з порушенням дофамінового обміну. 24 хворих з АГ із супутнім ожирінням для корекції порушень обміну дофаміну отримували агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин та антагоніст кальцію амлодипін. Уміст дофаміну визначали за даними добової екскреції дофаміну із сечею флюорометричним методом. Безпосереднє визначення ангіотензину II (АТII) проводили за допомогою імуноферментного аналізу. Концентрацію ліпідів визначали за допомогою ферментативного колориметричного методу, артеріальний тиск (АТ) оцінювали за допомогою добового моніторування АТ (ДМАТ), стан ендотелію з використанням проби потікзалежної вазодилатації за методикою Celermajer D. S.

Результати. Наявність супутнього ожиріння призводить до більш глибокого порушення в дофамінергічній, ренін-ангіотензин-альдостероновій системах, показниках ліпідного спектра та стану ендотелію. Під впливом лікування з використанням бромокриптину та амлодипіну відзначалося суттєве підвищення екскреції дофаміну із сечею в 1,77 рази (77,4 %); тенденція до підвищення ангіотензину II в крові, що підтверджує припущення щодо подібності механізму дії агоністів дофамінових рецепторів та блокаторів рецепторів АТII (БРА); позитивізація параметрів ліпідного спектра: суттєве зниження вмісту загального холестерину на 5,7 %, тригліцеридів на 14,01 %, ліпопротеїдів низької щільності на 5,5 %. Щодо іншого показника ліпідного обміну, такого як ліпопротеїди високої щільності, то мала місце тенденція до підвищення на 4,6 %, що поєднувалося із суттєвим покращенням ендотеліозалежної вазодилатації на 54,8 %, зниженням артеріального тиску та позитивним модулюючим впливом комбінації препаратів на добовий профіль АТ на тлі зниження маси тіла на 8,8 %.

Висновки. Корекція порушень дофамінового обміну позитивно впливає на метаболічні та неметаболічні показники у хворих з АГ із супутнім ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дофамін, ангіотензин II, ожиріння, бромокриптин.

Актуальність

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше захворювання системи кровообігу. На сьогодні про неї можна говорити як про неінфекційну епідемію. Близько третини всього дорослого населення нашої планети страждає від підвищеного артеріального тиску (АТ). Ця проблема посідає перше місце за внеском у смертність від серцево-судинних захворювань і формує основу для розвитку багатьох хвороб та їх ускладнень [1]. Причина 95 % випадків гіпертонії, яку називають ще есенціальною, ідіопатичною чи первинною, досі чітко не визначена. В осіб з АГ зазвичай виявляють поєднання кількох генетично детермінованих відхилень [2].

Усе більше даних свідчить про те, що підвищення функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатичного відділу автономної нервової системи суттєво впливають на патогенез есенціальної гіпертензії [3]. Значну роль у цих взаємовідношеннях відіграє дофамінергічна система, адже відомо, що дофамін як медіатор і циркулюючий гормон має значення в механізмах розвитку АГ. Виявлення порушень обміну дофаміну викликає неабияку зацікавленість у зв'язку з тим, що цей амін є не тільки попередником адреналіну і норадреналіну, він володіє слабкою симпатоміметичною активністю, впливає на діяльність серцево-судинної системи, кишківника, нирок. Синтез цього аміну та чутливі до нього рецепторні структури локалізуються переважно в гіпоталамусі, мезокортикальній, лімбічній, екстрапірамідній системах головного мозку; агоністи дофамінових рецепторів (ДР; DR) впливають на тонус артеріальних і венозних судин і, відповідно, на рівень АТ. Ці дані становлять значний інтерес, оскільки обмін дофаміну вивчений мало, а наявні дані суперечливі. Дія дофаміну на ниркову гемодинаміку, епітеліальні транспортні і гуморальні чинники типу альдостерону, ендотеліну, пролактину, реніну і вазопресину надають йому центральне положення в регулюванні позаклітинного об'єму та АТ [4, 5]. Дофамін вибірково діє на ДР лише в невеликих дозах, підвищення дози призводить до розширення спектра дії препарату за рахунок впливу на бета-адренорецептори, а ще вищі дози збуджують і альфа-адренергічні системи. Кожен із підтипів ДР бере участь у регулюванні АТ механізмами, визначеними для підтипу. Деякі рецептори (DR₂, DR₅) впливають на центральну і/або периферичну нервову систему, інші – на епітеліальний транспорт і регулюють секрецію та рецептори деяких

гуморальних агентів (наприклад, DR₁, DR₃, DR₄-рецептори взаємодіють із системою ангіотензину і реніну). DR₂-рецептори також пов'язані з K⁺ і Ca²⁺-каналами. Їх збудження пригнічує Ca²⁺ потік і підсилює потік K⁺ [6].

Ожиріння є фактором ризику і частим коморбідним станом при АГ. Маса тіла є об'єктом нейрофізіологічної регуляції, ключову роль у якій відіграє гіпоталамус. Оптимальна робота центрів насичення та голоду дозволяють зберігати масу тіла в оптимальних межах, підтримуючи баланс між споживанням і витратами енергії [7, 8]. Ожиріння розвивається під впливом генетичних дефектів, зовнішніх факторів і нейроендокринних порушень. Основними нейротрансмітерами, що беруть участь у регуляції харчової поведінки, передусім апетиту й насичення, є біогенні аміни – серотонін, норадреналін і дофамін. Такі стани, як ожиріння та наркоманія мають спільні властивості, що пов'язані із залежністю з одного боку від їжі, з іншого – від лікарських засобів, та зумовлені порушенням дофамінергічних шляхів. За даними Європейського мультицентрового дослідження із включенням 123 добровольців підтверджено, що дофамін є одним з кількох нейротрансмітерів, які регулюють споживання продуктів харчування та переїдання, і є одним з патофізіологічних механізмів ожиріння та підвищеного індексу маси тіла (ІМТ), що пов'язано зі зменшеною кількістю DR₂-рецепторів та зворотним зв'язком між ІМТ і транспортером дофаміну в стріатумі. Ожиріння – це мультифакторне захворювання, викликане взаємодією генотипу та середовища, і саме носійство А1 алеля гена DR₂ або 7R алеля гена DR₄ є важливим у формуванні ожиріння [9–13]. Також дофамін, впливаючи на енергетичний баланс, посилює збільшення витрат енергії, що протидіє розвитку ожиріння [14].

Таким чином, існує важливий взаємозв'язок між ожирінням і функціонуванням дофамінової системи, а саме між ожирінням і зниженою експресією DR₂-рецепторів мозку у хворих з ожирінням, дефекти DR₁-рецепторів призводять до більшого ризику розвитку АГ. Також DR₂-рецептори можуть бути локалізовані на мембранах адипоцитів і при їх стимуляції збільшується виділення лептину – гормону, що регулює відчуття насичення та тісно корелює з ІМТ [10, 15]. Подібна ситуація простежується по відношенню до греліну – пептидного гормону, що виконує метаболічні та ендокринні функції та взаємно доповнює гормон лептин [16].

Таким чином, дофамінергічна система відіграє важливу роль у регуляції АТ та виникненні і прогресуванні ожиріння шляхом контролю водно-електролітного балансу, взаємодії з вазоактивними гормонами, гуморальними факторами, такими як альдостерон, АПІІ, катехоламіни, ендотелін, окситоцин, пролактин, ренін, вазопресин, лептин, адреналін, норадреналін, інсулін, грелін, які справляють незаперечний вплив на регуляцію АТ та збільшення маси тіла.

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним із найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію. Основні причини розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) при АГ різноманітні й пов'язані переважно з тривалим гемодинамічним перевантаженням резистивних артерій, гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатоадреналової системи й інших нейрогуморальних систем [17]. Є дані, що дофамін сприяє утворенню NO ендотелієм судин і збільшує чутливість тканин до інсуліну, що призводить до зниження АТ. Також дофамін сприяє вивільненню NO в нирках, що призводить до збільшення просвіту ниркових судин і підвищення діурезу. Найбільш значний, за даними Felder R. A., Eisher G. M., взаємозв'язок між NO і дофаміном існує в нирках. Обидва вазодилататори пригнічують реабсорбцію Na шляхом блокування Na-K-АТФ-азної помпи і Na-H-обміну, а також синтезуються в проксимальних канальцях. Останні дослідження показали, що NO-система позитивно впливає на DR_{1A} експресію шляхом підвищення рецепторного синтезу при гіпоксичних станах. Раптове пригнічення синтезу NO зменшує вивільнення і екскрецію дофаміну, що свідчить про позитивні взаємозв'язки між цими двома системами.

Підвищення рівня компонентів РААС у плазмі крові супроводжується достовірним збільшенням ризику смерті кардіологічних хворих. Тому зменшення активності РААС сприяє успішному лікуванню хворих з АГ. Слід відзначити, що фармакологічний контроль активності РААС здійснюється в напрямку обмеження продукції АПІІ за рахунок пригнічення ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокади рецепторів АПІІ і альдостерону, а також обмеження секреції реніну [3].

РААС перебуває під безперервним тонічним пригніченням дофаміну [18]. З іншого боку, АПІІ впливає на синтез, вивільнення та катаболізм дофаміну з пригніченням його акумуляції в нирках і зменшенням його доступності через впливи на DR₁ та активність Na⁺-K⁺-АТФ-ази та реабсорбцію Na. Впливи дофаміну та АПІІ є контррегуляторними по відношенню один до одного як в нирковій, так і мозковій тканині, а саме в стріатумі та субстанції нігра. Крім того, дофамін спричинює виснаження РААС, а гіперактивація РААС посилює НАДФ-оксидазну активність, окиснювальний стрес та запальну відповідь і сприяє прогресуванню втрати дофамінергічних нейронів, що властиво хворобі Паркінсона. Цікаво, що зазначені порушення усувалися застосуванням блокаторів рецепторів до АПІІ [19].

Дофамін через DR₁-рецептори пригнічує експресію АТ₁-рецепторів у проксимальних канальцях нирок, ці ефекти опосередковуються підвищенням внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Ці дані підтверджуються в дослідженнях Yatabe J.

(2012), які показали взаємозв'язок між нирковими AT₁-рецепторами, DR₁-рецепторами і G-протеїном та РААС в регулюванні ниркової функції і АТ. Активация селективними агоністами DR₁-рецепторів призводить до гіпотензії, підвищення ниркового кровообігу, діурезу та натрійурезу. Натрійуретичний ефект DR₁-рецепторів покращується, коли продукція АПІІ пригнічується чи блокуються AT₁-рецептори. Ці дослідження вказують на спільність впливу DR₁- та AT₂-рецепторів у виведенні Na із організму. Крім того використання блокатора рецепторів АПІІ лозартану призводить до гіпотензивного ефекту не лише за рахунок блокування AT₁-рецепторів, а й підвищення експресії DR₁-рецепторів, за даними Li D., Scott L., Crambert S., Zelenin S. (2012) [20].

За даними Zeng C., Wong D., Yang Z., DR₃-рецептори пригнічують секрецію реніну, а локуси біля DR₃-рецепторів пов'язані з підвищенням АТ. Ці дані підтверджуються в дослідженнях Asico I. D., Ladines C. (1998), в яких порушення DR₃-рецепторів, що розміщені на клітинах юктагломерулярного апарату та проксимальних канальцях нирок, призводить до підвищення продукції реніну, альдостерону і, відповідно, виникнення АГ.

За даними Conteras (2008), вазопресин стимулює вивільнення АПІІ, що контролюється гіпоталамусом і прямим впливом дофаміну через DR₁-рецептори. Це здійснюється через AT₁-рецептори і підвищення АПІІ, який чинить антидіуретичну дію та підвищує вміст вазопресину в плазмі. DR₄-рецептори, що локалізовані в збиральних трубочках, інгібують вазопресин, альдостеронзалежні реакції води і Na в збиральних трубочках через взаємодію з G₁-протеїнами.

Можливо, що дія дофаміну, як і блокаторів рецепторів АПІІ (БРА), заснована на конкурентній взаємодії з АПІІ як основним ефекторним пептидом РААС за зв'язування з рецепторами органів-мішеней.

Згідно з дослідженнями Brunerova L., Potockova J., Horacek J., Andel M. (2013), пригнічення функціонального стану дофамінової системи спостерігається з віком та підвищенням ІМТ. Підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), глікозильованого гемоглобіну пов'язано зі зниженням дофамінового тону [10, 22].

Це також узгоджується із спостереженнями, в яких застосування нейролептиків, які є антагоністами ДР, часто супроводжуються збільшенням споживання їжі та зростанням маси тіла, унаслідок чого виникає ожиріння, метаболічний синдром, що є серйозною проблемою для таких пацієнтів та призводить до скорочення життя внаслідок серцево-судинних подій [10, 21, 22, 23]. У ретроспективному дослідженні 483 хворих на паркінсонізм, що приймали леводопу, порівнювали із 178 пацієнтами, які не приймали цей дофаміноміметик. При цьому групи були схожими за факторами ризику серцево-судинних подій, але застосування леводопи сприяло покращенню показників ліпідного спектра крові, впливаючи на рівень

тригліцеридів (ТГ), ЗХС. Основною метою антигіпертензивного лікування на сучасному етапі є не лише нормалізація АТ, а й зниження загального кардіоваскулярного ризику. Тому вплив на всі визначені фактори ризику, лікування супутніх захворювань і корекція АТ має входити до програми лікування.

Ураховуючи дані щодо ролі дофамінового обміну як одного з патогенетичних тригерів АГ та ожиріння, доцільно розглянути ефекти такої групи препаратів, як агоністи ДР для корекції порушень дофамінергічної системи.

На сучасному етапі корекція порушень дофамінового обміну у хворих з АГ із супутнім ожирінням не входить до програм лікування цієї патології, але є дані про використання дофаміноміметиків при лікуванні гіпертонічних кризів, метаболічного синдрому. Дофаміноміметики, як правило, призначають для лікування хвороби Паркінсона та цукрового діабету 2-го типу, однак було встановлено їх позитивну роль в одночасній корекції множинних порушень, таких як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, дисфункція ендотелію, гіпертригліцеридемія, прозапальні та прокоагулянтні стани. Оскільки терапія агоністами ДР спрямована на початкову причину метаболічних розладів (центральне порушення регуляції загального периферичного метаболізму), можна очікувати одночасно множинного ефекту, що неможливо досягнути іншими традиційними засобами, дія яких спрямована на конкретні симптоми, наприклад, підвищення АТ, гіперхолестеринемія, гіперглікемія. З метою встановлення ролі дофамінергічної системи у формуванні АГ та ожиріння, оптимізації впливу на функціонування РААС, порушення ліпідного обміну з урахуванням особливостей стану ендотелію поряд з традиційними засобами та формами медикаментозної терапії, що застосовуються в лікуванні АГ та ожиріння, ми призначали препарати, які впливають на ДР при встановлених порушеннях дофамінового обміну [10, 24].

Метою нашого дослідження було оптимізувати лікування хворих з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінового обміну на підставі вивчення гемодинамічних, нейрогуморальних і метаболічних ефектів застосування агоністів ДР (бромокриптину) та антагоністів кальцію (амлодипіну).

Матеріали та методи

Ми обстежили 111 хворих з АГ 1–2-го ступеня та неускладненим перебігом, поза епізодами дестабілізації із супутнім ожирінням (основна група) та 18 хворих з АГ без ожиріння (група порівняння) з порушенням дофамінового обміну. Серед обстежених пацієнтів основної групи було 99 жінок (89 %) та 12 чоловіків (11 %). Вік пацієнтів становив від 41 до 67 років, у середньому – $53,6 \pm 7,35$ року. До контрольної групи увійшли 24 практично здорові особи, репрезентативні

за віком та статтю. Пацієнти були віком 42–61 рік, у середньому – $53,5 \pm 7,7$ року. Цю групу було обстежено для визначення нормативів показників, що вивчалися у хворих, які були об'єктом даного дослідження. Групу порівняння становили 18 хворих з АГ 1–2-го ступеня, I–II стадії, без ожиріння, середній вік – $52,25 \pm 6,41$ року. Антропометричні обстеження включали вимірювання маси тіла, зросту, окружності талії та стегон. Масу тіла та зріст вимірювали за допомогою медичних вагів і ростоміру, на підставі чого вираховували ІМТ за формулою $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ та встановлювали ступінь ожиріння.

Уміст дофаміну вивчали шляхом визначення добової екскреції дофаміну із сечею флюорометричним методом за модифікацією Матліної Є. Ш., Кисельової З. М., Софіївської І. Є. на спектрофлюометрії СНІТАСНІ МРФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Безпосереднє визначення АТІІ проводили за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу (ІФА) фірми PENISULA LABORATORIES, INC (USA) згідно з інструкціями щодо користування, які додавалися за допомогою мікропланшетного пристрою HUMAREADER (Німеччина, 2000). Концентрацію ліпідів визначали за допомогою ферментативного колориметричного методу з використанням діагностичних наборів COLESTEROL Liquicolor Human GmbH (Germany) на біохімічному аналізаторі HUMALYZER 2000. Стан ендотеліальної функції оцінювали за допомогою неінвазивного ультразвукового методу, проби потікзалежної вазодилатації за методикою Celermajer D. S. та спів-авт. з визначенням ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД).

На момент дослідження усі хворі систематично не лікувалися: 84,7 % взагалі не лікувалися, 15,3 % хворих приймали ліки епізодично. З лікувальною метою 24 хворих основної групи (з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінового обміну) отримували бромокриптин у дозі 0,08 мг/кг тричі на добу та блокатор кальцієвих каналів амлодипін (нормодипін, виробник БАТ «Гедеон Ріхтер» (Угорщина), № реєстр. посв. UA /2777/01/02) в дозі 5–10 мг/добу. Ця група включала 24 пацієнти, з них 23 жінки та 1 чоловік, вік обстежуваних становив у середньому $52,9 \pm 5,4$ року, тривалість АГ – 6,8 року. АГ I стадії діагностовано у 9 хворих, АГ II стадії – у 15 хворих. За рівнем АТ АГ 1-го ступеня мала місце у 10 хворих, 2-го ступеня – у 14 хворих. Обстеження хворих (клінічне, інструментальне та лабораторне) проводили в динаміці комплексного лікування із застосуванням вищевказаних препаратів: до початку лікування та через 2 місяці (60 діб).

Аналіз результатів дослідження проводили з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної M) та оцінюванням їх варіабельності (середнього квадратичного відхилення SD). Статистичну значущість різниці між групами при по-

рівняльному аналізу оцінювали при заданому граничному рівні помилки першого роду (α) не вище 5 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Аналізуючи дані добової екскреції дофаміну у досліджуваної групи, ми встановили, що у хворих з АГ із супутнім ожирінням відзначаються суттєві зміни дофамінергічної системи порівняно з показниками як у групі контролю, так і в групі порівняння. Зокрема рівень дофаміну в групі контролю перевищував показник у досліджуваних пацієнтів з АГ без ожиріння та з ожирінням у 2 рази ($p < 0,001$) та 2,3 рази ($p < 0,001$) відповідно, що вказує на пригнічення дофамінергічної системи при АГ. Крім того, виявлено суттєві зміни дофамінергічної системи в основній групі та групі хворих з АГ без ожиріння, зокрема рівень добової екскреції дофаміну із сечею хворих з АГ із ожирінням був нижчим на 14,6 % ($p < 0,01$) порівняно з хворими з ізольованою АГ, що вказує на глибші порушення дофамінергічної системи при АГ із супутнім ожирінням та узгоджується з даними про патогенетичну роль дофаміну в розвитку ожиріння. Рівень АТІІ у хворих з АГ із супутнім ожирінням порівняно зі здоровими у 3,1 рази ($p < 0,01$) та на 12,7 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими з АГ без ожиріння, що свідчить про гіперактивацію ренін-ангіотензинового механізму та фізіологічно значущу роль вісцеральної жирової тканини у синтезі практично всіх компонентів РААС. Порівняльний аналіз показників судинорухової функції ендотелію показав зменшений відсоток ЕЗВД в основній групі порівняно з групою контролю та хворими з АГ з нормальною масою тіла на 41,9 % ($p < 0,01$) та на 20,2 % відповідно; порівняно менший приріст діаметра плечової артерії після проведення проби з гіперемією (0,26 мм проти 0,57 мм) та (0,26 мм проти 0,7 мм) відповідно. Отже, при будь-якому перебігу АГ у досліджуваних пацієнтів відзначається погіршення вазорелаксуючої функції ендотелію порівняно з практично здоровими особами. Особливо це стосувалося хворих з АГ із супутнім ожирінням, в яких виявлені максимальні порушення. Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними, згідно з якими ушкоджуючі фактори (механічні, інфекційні, метаболічні) погіршують здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі фактори, тоді як судинозвужуючі фактори активно продукуються, тобто формується ендотеліальна дисфункція, яка ініціює безліч патологічних процесів в організмі. У хворих з АГ із супутнім ожирінням встановлено суттєві зміни показників ліпідного спектра крові порівняно з показниками у здорових осіб та хворих з ізольованою АГ: підвищення рівня ЗХС на 30,3 % ($p < 0,001$) та 4,9 % ($p < 0,05$) відповідно; ТГ – у 2,2 рази ($p < 0,001$) та 27,4 % ($p < 0,001$) відповідно; ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – на 36 % ($p < 0,001$) та 2 % відповідно. Рівень ліпопротеїдів високої щіль-

ності (ЛПВЩ), навпаки, був суттєво нижчим і становив 1,15 ммоль/л, що на 18,4 % ($p < 0,001$) та на 5,5 % відповідно відрізнявся від даних результатів здорових осіб та хворих з АГ без ожиріння, що вказує на те, що атерогенний ліпідний профіль при ожирінні, коли надходження вищих жирних кислот до печінки призводить до синтезу ТГ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Унаслідок таких процесів виникає характерна картина ліпідного профілю, яка пов'язана з вісцеральним ожирінням, що переважала в нашій групі досліджуваних: підвищення рівня ТГ та ЛПНЩ на тлі зменшення рівня ЛПВЩ.

При застосуванні комбінації бромокриптину та амлодипіну встановлено виражений антигіпертензивний ефект, що полягав у зменшенні середніх показників систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за всі проміжки часу: за добу (на 21,3 мм рт. ст. (13,6 %, $p < 0,001$) та 10,8 мм рт. ст. (12,3 %, $p < 0,001$); денний період (на 20,5 мм рт. ст. (13 %, $p < 0,001$) та 10,8 мм рт. ст. (12 %, $p < 0,01$)) та нічний період (на 22,9 мм рт. ст. (15,5 %, $p < 0,01$) та 9,9 мм рт. ст. (12,5 %, $p < 0,05$)). Під впливом лікування відзначено позитивний модулюючий вплив комбінації препаратів на добовий профіль АТ. Серед пацієнтів цієї групи кількість «dipper» для САТ та ДАТ зросла на 16,7 % і 22,2 % відповідно, за рахунок зменшення добового профілю «night-reaker», «non-dipper», «over-dipper».

Наші спостереження показали позитивний вплив медикаментозної терапії на такі показники, як маса тіла та, відповідно, ІМТ, ЕЗВД, рівень дофаміну, АПІІ та показники ліпідного спектра крові (таблиця 1). Так, маса тіла зменшилася на 8,8 % ($p < 0,05$), тоді як ІМТ змінився із $40,5 \pm 5,5$ кг/м² на $37,1 \pm 4,2$ кг/м², що виявилось статистично значущим ($p < 0,05$). Величина клінічного ефекту на показники РААС та дофамінергічної системи у групі така: використання бромокриптину та амлодипіну призвело до суттєвого підвищення екскреції дофаміну із сечею в 1,77 раза (77,4 %, $p < 0,01$) та тенденції до підвищення АПІІ в крові, що підтверджує припущення щодо подібності механізму дії агоністів дофамінових рецепторів та БРА. З огляду на те що АПІІ є центральним компонентом у складному каскаді активації РААС, який здійснює негативний вплив на структурні і функціональні характеристики серцево-судинної системи, обмеження впливу АПІІ на клітинні рецепторні субодиниці може бути реальним способом медикаментозного втручання на формування і прогресування кардіоваскулярних захворювань.

При аналізі отриманих результатів встановлено, що у хворих, під час лікування яких використовували комбінацію препаратів бромокриптин та амлодипін відзначалися суттєві зміни вмісту ЗХС на 5,7 % ($p < 0,05$), ТГ на 14,01 % ($p < 0,05$). Рівень ЛПНЩ теж суттєво змінився на 5,5 % ($p < 0,05$). Щодо іншого показника ліпідного обміну, такого як ЛПВЩ, то мала місце тенденція до підвищення на 4,6 %. Вважа-

ється, що антагоністи кальцію є метаболічно нейтральними препаратами, які не справляють негативного впливу на толерантність до глюкози, не впливають на чутливість тканин до інсуліну і на показники глікемії за наявності цукрового діабету та нейтральні щодо показників ліпідного обміну [26], а тому можна припустити, що саме дофаміноміметики чинять позитивний вплив на ліпідний обмін, знижують його проатерогенні фракції та підвищують уміст антиатерогенних фракцій, що узгоджується з літературними даними [10, 14, 22]. У нашому дослідженні в динаміці лікування відзначено позитивний вплив лікування на ліпідний обмін, але різною мірою. Найбільш виражений вплив простежувався на вміст ЗХС, ЛПНЩ та ТГ, тоді як суттєві зміни ЛПВЩ не встановлені, що може бути пов'язано з нетривалим терміном спостереження, але спостерігалася чітка тенденція до підвищення його рівня.

Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників у хворих з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінергічної системи під впливом лікування ($M \pm SD$)

Показники	Група контролю (n = 24)	Періоди спостереження		Динаміка
		До лікування	Після лікування	Абсолютна (95 % ДІ)
ЕЗВД, %	13,6 ± 3,2	4,2 ± 2,2**	6,5 ± 2,0**	2,3 (1,6; 3,0)+
Маса тіла, кг	68,5 ± 4,7	109,0 ± 16,8 **	99,4 ± 13,2 **	-9,6 (-4,8; -14,4)#
ІМТ, кг/м ²	24,8 ± 1,6	40,5 ± 5,5 **	37,1 ± 4,2 **	-3,4 (-1,9; -4,9)#
Дофамін, нмоль/добу	1 705,7 ± 233,9	600,3 ± 232,8**	1065,0 ± 351,6**	464,7 (371,8; 557,6)+
Ангіотензин II, пг/мл	15,3 ± 3,0	32,9 ± 12,7**	33,1 ± 16,8**	0,2 (9,2; -0,7)
ЗХС, ммоль/л	4,61 ± 0,5	5,43 ± 0,4**	5,12 ± 0,4	-0,31 (-0,4; -0,2)#
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,2	3,14 ± 1,5**	2,70 ± 1,1**	-0,44 (-0,8; 0,01)#
ЛПНЩ, ммоль/л	2,5 ± 0,5	2,92 ± 0,3	2,76 ± 0,2	-0,16 (-0,3; -0,1)#
ЛПВЩ, ммоль/л	1,42 ± 0,2	1,08 ± 0,17**	1,13 ± 0,3*	0,05 (0,1; -0,1)

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, суттєвість різниці при порівнянні з контрольною групою; # – $p < 0,05$; + – $p < 0,01$; ## – $p < 0,001$, суттєвість різниці при порівнянні з показником до та після лікування; ДІ – довірчий інтервал.

Щодо змін функції ендотелію відзначено позитивний вплив лікування на збільшення показників вазодилатації у хворих з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінового обміну. Так, спостерігалася покращення ЕЗВД на 54,8 % ($p < 0,01$). Пояснити таку картину покращення ендотеліальної функції під впливом агоністів ДР можна, якщо брати до уваги той факт, що дофамін, блокуючи АТ₁-рецептори, призводить до зменшення продукції пероксид-радикалів,

зниження інактивації NO і його накопичення. Блокуючи AT_1 -рецептори, відкривається шлях для впливу на AT_2 -рецептори, а це призводить до вазодилатації і натрійурезу за рахунок активації брадікініну, який є потужним стимулятором вивільнення ендотелієрелаксуючих факторів, таких як оксид азоту та простациклін [25, 27].

Таким чином, використання терапевтичних режимів із включенням агоністів дофамінових рецепторів та антагоністів кальцію у пацієнтів з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінового обміну поряд з позитивними змінами клінічних симптомів за відсутності побічних ефектів мало позитивний вплив на клініко-гемодинамічні, нейрогуморальні показники та метаболічні порушення: відзначалася активація дофамінергічної системи, пригнічення РААС, що супроводжувалося змінами АПІІ в плазмі крові; позитивізація показників ліпідного обміну з тенденцією до зниження рівня ТГ, ЛПНЩ, ЗХС та підвищенням ЛПВЩ, покращення ендотеліальної функції, що проявилось у збільшенні показника ЕЗВД та зменшенні вазоконстрикторних реакцій. Крім того, виявлено додатковий позитивний ефект і на показники ДМАТ у поєднанні зі зменшенням маси тіла, що підтверджує доцільність додаткового застосування в лікуванні хворих з АГ із супутнім ожирінням та порушенням дофамінового обміну агоністів ДР.

Висновки

1. У деяких хворих з АГ та із супутнім ожирінням встановлені значні порушення дофамінового обміну, що супроводжуються гіперактивацією РААС, розвитком атерогенного ліпідного спектра та дисфункцією ендотелію, підтверджено патогенетичну роль дофаміну в розвитку ожиріння та АГ.

2. Використання бромокриптину у поєднанні з амлодипіном слугувало покращенню показників дофамінергічної системи та РААС, ліпідного обміну й ендотеліальної функції, що сприяло корекції показників ДМАТ на тлі суттєвого зниження маси тіла.

3. Зважаючи на високу частоту порушень дофамінового обміну при обстеженні хворих з АГ та в поєднанні з ожирінням, для обстеження пацієнтів з АГ, метаболічними та неметаболічними порушеннями, можливою резистентністю до гіпотензивного лікування, слід рекомендувати визначати рівень дофаміну, знижений уміст якого асоціюється з вираженішими змінами РААС, ліпідного обміну, ендотеліальної функції, рівнем АТ, що підвищує рівень серцево-судинного ризику.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення дії дофамінергічних препаратів на метаболічні та неметаболічні показники у хворих з АГ з урахуванням змін обміну дофаміну, як патогенетичного тригера АГ та ожиріння.

Features of Treatment of Hypertensive Patients with Concomitant Obesity: Unknown about the Known

Abstract

Introduction. Arterial Hypertension is the most common disease of the circulatory system. Today we can talk about it as a non-infectious epidemic. Obesity is a risk factor and a frequent comorbid condition in hypertension.

The aim. Given the role of dopamine metabolism as one of the pathogenetic triggers of hypertension and obesity, to study the effect of a dopamine receptor agonist bromocriptine in this category of patients.

Materials and methods. We examined 111 hypertensive patients with concomitant obesity and 18 hypertensive patients without obesity with dopamine (DA) metabolism disorders. 24 patients with concomitant obesity received the dopamine receptor agonist bromocriptine and the calcium antagonist amlodipine to correct their DA metabolism disorders. The level of DA was determined according to the daily excretion of DA in the urine by fluorometric method. Determination of angiotensin II (ATII) was performed using enzyme-linked immunosorbent assay. The concentration of lipids was determined using the enzymatic colorimetric method, blood pressure was assessed using Daily Monitoring of Blood Pressure (ABPM), the condition of the endothelium was determined using D.S Celermajer's endothelium-dependent vasodilation assessment.

Results. Concomitant obesity leads to a deeper impairment in the dopaminergic system, RAAS, lipid spectrum and endothelial status. Bromocriptine and amlodipine treatment resulted in a significant increase in urinary DA excretion by 1.77 times (77.4%) and a trend towards blood ATII increase, which confirms the assumption of similar mechanism of action of dopamine agonists and angiotensin II receptor antagonist; positivization of lipid spectrum parameters: significant reduction of total cholesterol by 5.7%, TG by 14.01%, LDL by 5.5%. Regarding other lipid metabolism, such as HDL, there was a trend towards increase by 4.6%, combined with a significant improvement in endothelium-dependent vasodilation by 54.8%, lower blood pressure and a positive modulating effect of the combination of these drugs on the daily blood pressure profile against the background of a significant decrease in body weight by 8.8%.

Keywords: hypertension, dopamine, angiotensin II, obesity, bromocriptine.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. Практикуючий лікар. 2013;2:17-27. Zahorodnyi M, Svintsitskyi I. [Endothelial dysfunction in hypertension: current views on the causes and

- pathogenetic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies]. *Praktykuiuchy likar*. 2013;2:17-27. Ukrainian.
2. Горопко ОЮ. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. *Семейная медицина*. 2019;2(82):18-24.
- Goropko O. [Obesity and hypertension: modern views on pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Semeynaya medytyna*. 2019;2(82):18-24. Ukrainian.
3. Визир ВА, Березин ВА. Прямые ингибиторы ренина – новый класс кардиоваскулярных препаратов. *Серцева недостатність*. 2010;2:63-72.
- Vizir VA, Berezin VA. [Direct renin inhibitors are a new class of cardiovascular drugs]. *Heart failure*. 2010;2:63-72. Russian.
4. Contreras F, Fouilloux C, Bolivar A. Dopamine, hypertension and obesity. *Journal of human hypertension*. 2002;6:13-7.
5. Pedro AJ, Jose RA, Eisher GM. Regulation of blood pressure by dopamine receptors. *Nephron Physiol*. 2003;95:19-27.
6. Staudacher T, Barbel P, Tappe M. Arterial blood pressure and renal sodium excretion in dopamine D3 receptor knockout mice. *Hypertens Res*. 2007;30: 93-101.
7. Петров АВ. Влияние ожирения на качество жизни женщин больных сахарным диабетом 2-го типа. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2009;2(20):28-32.
- Petrov AV. [The impact of obesity on the quality of life of women with type 2 diabetes]. *International Journal of Endocrinology*. 2009;2(20):28-32. Russian.
8. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Dec; 14(4):387-407. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9261-9>
9. Silveira PP, Portella AK, Kennedy JL. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. *Appetite*. 2014 Feb;73:15-22.
10. Chen AL, Blum K, Chen TJ. Correlation of the Taq1 dopamine D2 receptor gene and percent body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report. *Food Funct*. 2012;3(1):40-8.
11. Arisa M, Garolera M, Jurado MA. Dopamine genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity. *PLoS One*. 2012;7(7):243-56.
12. Gissen E, Hesse S, Caan MW. No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: a multi-center European study in healthy volunteers. *Neuroimage*. 2013;64:61-7.
13. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev*. 2013;14(1):2-18.
14. Beeler JA, Frazier CR, Zhuang X. Putting desire on a budget: dopamine and energy expenditure, reconciling reward and resources. *Front Integr Neurosci*. 2012;6:49. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00049>
15. Alvarez-Aguilar C, Alvarez-Paredes AR, Lindholm B, Stenvinkel P, García-López E, Mejía-Rodríguez O, et al. Effects of dopamine on leptin release and leptin gene (OB) expression in adipocytes from obese and hypertensive patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Nov;27(6):259-68. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S50664>
16. Savage SW, Zald DH, Cowan RL, Volkow ND, Marks-Shulman PA, Kessler RM, Abumrad NN, Dunn JP. Regulation of novelty seeking by midbrain dopamine D2/D3 signaling and ghrelin is altered in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jun;22(6):1452-7. <https://doi.org/10.1002/oby.20690>
17. Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017;1(59):160-3.

Biletsky SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva TV. [Endothelial dysfunction and hypertension (literature review)]. *Clinical and experimental pathology*. 2017;1(59):160-3. Ukrainian.

18. Mediskou P, Yavropoulou M, Kotsa K. The renin-angiotensin-aldosterone axis in patient with nontumoral hyperprolactinemia. *Clin. Endocrinol*. 2011;74(3):306-11.

19. Chugh G, Pokkunuri I, Asghar M. Renal dopamine and angiotensin II receptor signaling in age-related hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(1):1-7.

20. Padia SH, Kemp BA, Howell NL. Mechanisms of dopamine D₁ and angiotensin type 2 receptor interaction in natriuresis. *Hypertension*. 2012;59(2):437-45.

21. Roth CL, Hinney A, Schur EA, Elfers CT, Reinehr T. Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention. *BMC Pediatr*. 2013 Nov 27;13:197. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-197>

22. Brunerova L, Potockova J, Horacek J, Suchy J, Andel M. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. *Neuroendocrinology*. 2013;97(2):132-8. <https://doi.org/10.1159/000338405>

23. Kessler RM, Zald DH, Ansari MS, Li R, Cowan RL. Changes in dopamine release and dopamine D2/3 receptor levels with the development of mild obesity. *Synapse*. 2014 Jul;68(7):317-20. <https://doi.org/10.1002/syn.21738>

24. Parlevliet ET, Schroder JP, Van den Berg SA. Pharmacological modulation of dopamine receptor D2-mediated transmission alters the metabolic phenotype of diet induced obese and diet resistant C57B16 mice. *Exp. Diabetes Res*. 2011;23:28-35.

25. Lemarie CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010;11(1):19-31. <https://doi.org/10.1177/1470320309347785>

26. Коваль СН, Божко ВВ, Резник ЛА. Сравнительная эффективность и переносимость лерканидипина и левовращающего амлодипина у больных гипертонической болезнью в сочетании с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2013;4(30):27-32.

Koval SN, Bozhko VV, Reznik LA. [Comparative efficacy and tolerability of lercanidipine and levorotatory amlodipine in patients with hypertension in combination with abdominal obesity]. *Hypertension*. 2013;4(30):27-32. Russian.

27. Заявитель, Энтони Кинкотта; патентообладатель, ВЕРОСАЙЕНС, ЭлЭлСи (US). Способы лечения метаболического синдрома с использованием агонистов дофаминовых рецепторов. Энтони Кинкотта. Пат. Российская Федерация, 2473344; заявл. 24.03.2008; опубл. 27.01.2013.

Anthony Kincott, inventor; VEROSACIENCE, LC (US), assignee. [Methods of treating metabolic syndrome using dopamine receptor agonists]. Russian Federation patent 2473344; declared 24.03.2013; publ 27.01.2013. Russian.

Стаття надійшла в редакцію 05.06.2020 р.