

Механизмы противодиабетического действия агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина и опыт его применения у больных сахарным диабетом 2-го типа



Н. Н. Кушнарева, О. В. Зинич, В. В. Корпачев

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

При сахарном диабете (СД) 2-го типа наблюдается хроническое гетерогенное нарушение обмена веществ. Если в предшествующие 20 лет в качестве основных составляющих патогенеза СД 2-го типа рассматривали резистентность периферических тканей к инсулину и нарушение синтетической функции β -клеток, то со временем перечень механизмов, связанных с развитием этого заболевания, значительно расширился. В 2009 г. Де Фронзо предложил термин «зловещий октет» (Ominous Octet), который подразумевал список из восьми органов и органных систем, вовлеченных в патогенез СД. В него вошли бета-клетки, альфа-клетки, печень, скелетные мышцы, жировые клетки, пищеварительный тракт, почки и головной мозг [1]. В дальнейшем этот список дополнили гормонально активные вещества (дофамин, тестостерон, гормоны ренин-ангиотензиновой системы, витамин D), а также железо, ферритин, серотонин и др., что в целом составляет «грязную дюжину» (Dirty Dozen) [2, 3].

Согласно современным представлениям патофизиологические механизмы СД затрагивают головной мозг как источник «церебральной инсулинорезистентности», что подразумевает участие в патогенезе диабетических нарушений различных нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, которые модули-

руют активность автономной нервной системы [2]. Установлено, что в нейронах промежуточного и среднего мозга вырабатывается нейромедиатор дофамин, который участвует в контроле энергообмена, регуляции различных невральных и других функций, включая поведенческие, когнитивные, волевые, мотивационные, а также память, настроение и обучение. Взаимодействуя с нейропептидами и гормонами, дофамин, как и другие катехоламины (адреналин, норадреналин), проявляет иммунорегуляторные, ренальные и кардиотонические эффекты.

Кроме того, в эксперименте на животных установлено, что инсулинорезистентные состояния (сезонная спячка, генетическое ожирение, высокожировая диета) сопряжены со снижением уровня дофамина, а возвращение к инсулиночувствительному состоянию сопровождается его повышением. Противоположные эффекты и изменения проявляют серотонин и норадренергическая система. Указанные изменения наблюдаются у лиц с СД 2-го типа и метаболическим синдромом.

Известно также, что реакция тканей-мишеней на инсулин (липолиз, глюконеогенез, инсулиночувствительность мышц) характеризуется циркадными ритмами, которые опосредуются соответствующими ритмами в центральной нервной системе (ЦНС).

Кушнарьова Наталія Миколаївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: natalijakush@gmail.com

Зинич Олеся Вадимівна, д. мед. н., керівник відділу клінічної фармакології та вікової ендокринології. 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: o.v.zinych@gmail.com

Корпачев Вадим Валерійович, д. мед. н., проф., головний наук. співр. відділу клінічної фармакології та вікової ендокринології. 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: korpacva@gmail.com

В частности у больных СД 2-го типа наблюдается утреннее снижение секреции дофамина, приводящее к гиперактивности симпатической нервной системы (СНС), гипергликемии, дислипидемии, развитию инсулинорезистентности (ИР) [4]. Под влиянием активации СНС в периферических нервных окончаниях снижается катаболизм норадреналина и адреналина, что приводит к тканевой гиперсимпатикотонии. В целом, повышенный тонус центральных и периферических отделов СНС вызывает гиперстимуляцию сердца, сосудов, почек, стойкое повышение артериального давления, а избыточная секреция норадреналина в симпатических окончаниях жировой ткани активирует процессы липолиза в адипоцитах, повышает концентрацию жирных кислот и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, что обуславливает прогрессирование ИР и гиперинсулинемию [1, 5].

В последнее время при исследовании механизмов церебральной ИР привлекает внимание гипоталамический гормон пролактин, синтез которого контролирует дофамин. Известно, что дофамин подавляет секрецию пролактина, в то время как гиперпролактинемия уменьшает секрецию дофамина [6—9]. В жировой ткани пролактин принимает активное участие в адипогенезе и подавляет липогенез путем инактивации всех ключевых ферментов, участвующих в данном процессе. При ожирении повышается синтез пролактина макрофагами, что может приводить к развитию атеросклероза и СД. Пролактин влияет на секрецию цитокинов (адипонектина, интерлейкина-6, лептина) и тем самым провоцирует развитие ИР, гиперинсулинемии, эндотелиальной дисфункции [10]. Пролактин стимулирует синтез и секрецию инсулина, модулирует периферическую инсулиночувствительность и липидный обмен [6, 8]. В проспективных популяционных исследованиях показано, что более высокий уровень пролактина ассоциирован с увеличением числа факторов метаболического синдрома, повышением риска общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11—13]. В то же время наиболее высокие уровни циркулирующего пролактина у людей пожилого возраста сопровождались более низкой распространенностью СД и нарушений регуляции глюкозы [14, 15].

Установленная несомненная связь между проявлениями метаболических заболеваний и баланса пролактина и дофамина подразумевает их возможную роль в качестве посредников в возникновении и развитии данных патологий. Учитывая много-

факторный патогенез СД 2-го типа, для восстановления нормогликемии во многих случаях необходимо применение нескольких сахароснижающих препаратов, которые имеют разные механизмы действия и могут быть использованы в комбинации для достижения аддитивного эффекта. В связи с этим международными организациями поставлена задача внедрения в клиническую практику сахароснижающих агентов, которые имеют новые механизмы действия и могут применяться в дополнение к утвержденным препаратам для лечения СД 2-го типа и сопутствующих ему осложнений, в частности со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем [16, 17].

По мнению специалистов, применение препаратов группы симпатолитиков — агонистов рецепторов дофамина — является перспективным направлением исследований в области контроля СД 2-го типа [10].

Первым агонистом дофаминовых рецепторов, получившим широкое применение в клинике, стал полусинтетический аналог алкалоида спорыньи — бромокриптин. Его ключевой эффект заключается в снижении уровня пролактина путем стимуляции D2-рецепторов в передней доле гипоталамуса и периферических клетках. В исследованиях на животных было показано, что бромокриптин блокирует D1-рецепторы дофамина, тем самым подавляя избыточную симпатическую активность в структурах ЦНС, что в результате приводит к снижению постпрандиальной гликемии вследствие уменьшения глюконеогенеза в печени. Воздействие бромокриптина на циркадную нейроэндокринную активность гипоталамуса, а именно восстановление утреннего пика дофаминергической активности за счет стимуляции D2-рецептора, способствует уменьшению центральной (гипоталамической) стимуляции повышения уровня глюкозы натощак и после еды, влияет на отложение жировых запасов и действие инсулина.

Следует подчеркнуть, что бромокриптин не увеличивает секрецию инсулина и не имеет специфических рецепторов для регуляции углеводного и липидного обмена в периферических тканях. Он проявляет свое модулирующее действие на метаболический контроль посредством центральных и периферических эффектов, которые воздействуют на автономную нервную и эндокринную системы. Посредством регуляции уровня катехоламинов и функции ЦНС бромокриптин влияет на панкреати-

ческие β -клетки, печень, пищеварительный тракт, может подавлять ощущение голода и способствовать чувству насыщения.

Также установлено, что активация рецепторов дофамина D2 и серотонина 5-HT_{2B} (рецептор 5-гидрокситриптамин 2B), а также ингибирование рецепторов D1 и 5-HT_{2A} способствуют уменьшению массы тела, снижению уровней глюкозы и ТГ в крови, что сопровождается повышением толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. В β -клетках поджелудочной железы бромокриптин непосредственно ингибирует адренергические рецепторы, модулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. Через активацию D2-рецепторов дофамина β -клеток бромокриптин восстанавливает связь между глюкозочувствительностью и секрецией инсулина, тем самым нормализуя ответ β -клеток на гипергликемию. Это минимизирует риск гипогликемии [2, 3, 8].

В современных рекомендациях по антигипергликемической терапии при СД 2-го типа (ADA/EASD, IDF) бромокриптин относится к средствам второй-третьей линии и упоминается среди «других пероральных препаратов для снижения уровня глюкозы ..., которые обычно не используют в США, а некоторые вообще не лицензированы в Европе». ААСЕ/АСЕ относят бромокриптин к группе глюкозоснижающих средств с низким риском гипогликемии (при использовании в виде монотерапии), имеющих свойство уменьшать массу тела или быть нейтральными в отношении ее изменения [19—21].

Таким образом, к преимуществам бромокриптина относится то, что он способствует снижению уровня в крови глюкозы, ТГ, свободных жирных кислот, повышает периферическую инсулиночувствительность и не повышает опасность гипогликемии (поскольку отсутствует стимуляция секреции инсулина). Применение бромокриптина характеризуется хорошим профилем безопасности: он снижает риск сердечно-сосудистых событий и нейтрален в отношении изменения массы тела. Кроме того, отсутствует необходимость в коррекции дозы у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [1]. Все это делает бромокриптин перспективным объектом изучения в качестве противодиабетического симпатолитического средства, при назначении которого необходимо учитывать индивидуальные показания и фенотипические особенности, что требует специальных исследований.

Цель работы — оценить эффективность бромокриптина в группах больных с декомпенсированным

СД 2-го типа в качестве монотерапии или в комбинации с метформином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 пациента (мужчины) в возрасте $(49,2 \pm 4,15)$ года с СД 2-го типа, которые проходили лечение в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины».

Бромокриптин назначали как дополнительный препарат 16 пациентам, у которых не была достигнута компенсация при предшествующей монотерапии метформином (1-я группа). У 6 пациентов, у которых на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) в течение 3 мес была зарегистрирована гипогликемия (подтвержденная измерением гликемии по крайней мере один раз в месяц), отменили ПСМ и назначили бромокриптин (2-я группа). Срок их лечения составил 6 мес, титрование дозы бромокриптина проводили еженедельно с 1,25 до 5 мг.

У пациентов проводили физикальный осмотр и измеряли: массу тела, рост, объем талии и бедер (ОТ и ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, и соотношение ОТ/ОБ. Для оценки состояния углеводного обмена определяли концентрацию глюкозы в капиллярной крови натощак и постпрандиально в течение дня электрохимическим методом с использованием индивидуального глюкометра. Уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-пептида, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) оценивали по данным анализов, выполненных в сертифицированных лабораториях г. Киева. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общего холестерина, ТГ, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности) определяли с помощью метода гомогенной энзиматической колориметрии. Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета анализа StatSoft. Разницу показателей до и после лечения оценивали с использованием критерия Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$.

Для всех включенных в анализ количественных параметров проводили проверку гипотезы для определения соответствия фактического распределения каждого из исследуемых показателей параметрам нормального распределения (по критерию

Шапиро—Уилка). Поскольку показатели распределения в малой выборке ($n = 6$) оказались ненормальными, для статистической обработки результатов использовали непараметрические методы вариационной статистики, а также критерий Манна—Уитни для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов (таблица) показал, что 1-я группа (метформин + бромокриптин) отличалась от 2-й (бромокриптин после отмены ПСМ) большей степенью общего ожирения, определяемой по величине ИМТ, и висцерального ожирения по отношению ОТ/ОБ ($p < 0,05$). Эти различия между двумя группами могут быть связаны с тем, что избыточная масса тела является одним из показаний к назначению метформина.

В двух рассмотренных группах практически не различались средний возраст пациентов, длительность заболевания, большинство гормональных и липидных показателей ($p > 0,05$). Концентрации глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды, а также содержание HbA1c были сходными в обеих группах и свидетельствовали о декомпенсации углеводного обмена при включении пациентов в исследование.

После проведенного лечения у всех пациентов улучшились показатели гликемического контроля, прежде всего отмечено достоверное снижение гликемии натощак. У больных 1-й группы, которым назначали бромокриптин на фоне приема метформина (который ранее не обеспечивал компенсацию гликемии), после лечения наблюдалось снижение как тощачковой, так и постпрандиальной гликемии, что способствовало снижению HbA1c на 0,5 % по сравнению с исходной ($p < 0,05$). Эти изменения не были связаны со стимуляцией секреции инсулина, на что указывает отсутствие изменений концентрации С-пептида. Очевидно, бромокриптин дополнил влияние метформина на эндогенную продукцию глюкозы, а также усилил инсулинозависимое поглощение глюкозы после еды, что позволило значительно улучшить состояние компенсации углеводного обмена в течение суток.

Можно предположить, что механизмом снижения постпрандиальной гликемии могло быть повышение чувствительности β -клеток к глюкозе путем ингибирования β -адренорецепторов и активации D2-рецепторов при их взаимодействии с бромокриптином, что способствовало восстановлению профиля секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой.

Таблица

Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных с СД 2-го типа, получавших бромокриптин на фоне терапии метформином (1-я группа) или монотерапии бромокриптином после отмены ПСМ (2-я группа), $M \pm m$

Показатель	1-я группа (бромокриптин + метформин), $n = 16$		2-я группа (бромокриптин), $n = 6$	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, годы	$49,2 \pm 4,15$		$47,7 \pm 3,88$	
Длительность СД, годы	$4,55 \pm 1,12$		$5,14 \pm 1,99$	
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$31,6 \pm 1,6$	$31,1 \pm 2,4$	$27,2 \pm 1,3^{**}$	$27,2 \pm 1,3$
ОТ, см	$102,2 \pm 2,16$	$100,3 \pm 3,7$	$99,6 \pm 2,14$	$98,7 \pm 2,6$
ОТ/ОБ	$1,22 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,06^{**}$	$1,01 \pm 0,07$
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,11 \pm 0,35$	$7,27 \pm 0,96^*$	$8,27 \pm 0,91$	$7,06 \pm 0,35^*$
Гликемия постпранди- альная, ммоль/л	$10,17 \pm 1,22$	$8,91 \pm 1,02^*$	$9,96 \pm 1,34$	$9,11 \pm 1,21$
HbA1c, %	$7,92 \pm 0,31$	$7,42 \pm 0,17^*$	$7,46 \pm 0,38$	$7,15 \pm 0,22$
С-пептид, нг/мл	$2,49 \pm 0,31$	$2,45 \pm 0,54$	$2,49 \pm 0,31$	$2,45 \pm 0,54$
Тестостерон общий, нмоль/л	$14,17 \pm 1,18$	$16,12 \pm 1,09$	$15,23 \pm 1,57$	$16,89 \pm 1,44$
Кортизол, мкмоль/л	$0,50 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,05$	$0,40 \pm 0,05$
ДГЭАС, мкмоль/л	$3,05 \pm 0,27$	$3,23 \pm 0,29$	$3,34 \pm 0,22$	$3,27 \pm 0,28$
Кортизол/ ДГЭАС	$0,16 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,14$
Пролактин, нг/мл	$7,52 \pm 0,77$	$5,1 \pm 1,31$	$13,9 \pm 1,91^{**}$	$5,2 \pm 0,60^*$
ХС общий, ммоль/л	$4,97 \pm 0,78$	$4,81 \pm 0,55$	$5,42 \pm 0,44$	$5,11 \pm 0,41$
ТГ, ммоль/л	$2,49 \pm 0,66$	$1,92 \pm 0,23^*$	$2,21 \pm 0,66$	$1,52 \pm 0,18^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,91 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,07$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,52 \pm 0,43$	$2,41 \pm 0,29$	$2,63 \pm 0,72$	$2,71 \pm 0,66$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,92 \pm 0,19$	$0,83 \pm 0,21$	$0,67 \pm 0,14$	$0,62 \pm 0,29$

Примечание. * достоверность различия показателей до и после лечения в каждой группе; ** достоверность различия исходных показателей между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что в процессе лечения бромокриптином ни в одной группе больных не

было случаев гипогликемии. Кроме того, у пациентов обеих групп не зафиксировано изменений антропометрических параметров. Прием бромокриптина в дозе 2,5 мг в день пациенты хорошо переносили, однако при титровании дозы до 5 мг у 10 из них появились жалобы на тошноту и головокружение, что вынудило снизить дозу препарата до 2,5 мг в день, но не привело к его отмене.

В процессе исследования отмечено влияние бромокриптина на липидные показатели, что проявилось в виде снижения уровня ТГ в сыворотке крови ($p < 0,05$). ТГ являются транспортной формой важнейших энергетических субстратов в организме — насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот [22]. Повышение их содержания в циркуляции при СД может быть связано с симпатической стимуляцией висцеральной жировой ткани, приводящей к липолизу накопленных ТГ, высвобождению жирных кислот, которые поступают в печень и включаются в состав ТГ с образованием ЛПОНП. Нарушение поглощения последних из крови клетками-мишенями приводит к гипертриглицеридемии. Повышенную концентрацию ТГ считают одним из биомаркеров, отражающих тяжесть ИР и метаболического синдрома, а отмеченное нами у пациентов снижение уровня ТГ является надежным показателем улучшения липидного обмена и снижения внутриклеточного энергодефицита.

Отмечены некоторые различия в эффектах лечения относительно отдельных показателей в двух исследуемых группах.

Представляет интерес тот факт, что у пациентов 2-й группы был более высокий исходный уровень пролактина ($(13,9 \pm 1,91)$ нг/мл), приближающийся к верхней границе нормы (от 2,5 до 17 нг/мл), в то время как в 1-й группе он составлял $(7,52 \pm 0,77)$ нг/мл. Можно допустить, что обнаруженный нами у больных 2-й группы исходно высокий уровень пролактина был, по крайней мере частично, связан со снижением секреции дофамина, поскольку реакцией на прием бромокриптина стала нормализация содержания пролактина в крови (до $(5,2 \pm 0,6)$ нг/мл).

Очевидно, эффекты бромокриптина у больных 2-й группы связаны с новыми механизмами контроля гликемии вместо истощающей β -клетки стимуляции ПСМ. Снижение гликемии и триглицеридемии могло быть достигнуто за счет снижения центральной и периферической активности СНС под влиянием стимуляции бромокриптином D2-рецепторов дофамина в ЦНС, β -клетках поджелудочной железы и периферических тканях.

Полученные нами результаты о влиянии бромокриптина на характеристики гликемического контроля и дислипидемии согласуются с данными ранее проведенных клинических исследований. Так, у пациентов с плохо контролируемым СД использование монотерапии бромокриптином или его добавление к диетотерапии, к терапии метформином, ПСМ, тиазолидиндионами приводило к снижению HbA1c на 0,5—0,7 %, уровней свободных жирных кислот и ТГ натощак и постпрандиально. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СД 2-го типа бромокриптин улучшал гликемический контроль и снижал частоту серьезных сердечно-сосудистых событий на 40 % [18]. В других исследованиях показано, что длительное применение бромокриптина (16—52 нед) в отличие от плацебо достоверно снижало уровень HbA1c (с 8,7 до 8,1 %), толерантность к глюкозе, улучшало инсулинозависимое поглощение глюкозы и ее эндогенную продукцию при эугликемическом инсулиновом клемпе [1, 19].

ВЫВОДЫ

1. Назначение бромокриптина в комбинации с метформином пациентам мужского пола с неудовлетворительной компенсацией СД 2-го типа позволило достоверно улучшить все показатели гликемического контроля, что не сопровождалось избыточной секрецией инсулина и влиянием на массу тела, а также оказывало гипотриглицеридемический эффект.

2. В группе пациентов с явлениями гипогликемии во время лечения сульфаниламидными препаратами исходный уровень пролактина был на 85 % выше, чем у других обследованных.

3. Перевод пациентов, ранее принимавших ПСМ, на монотерапию бромокриптином обеспечил надлежащий контроль гликемии натощак и уровня ТГ в сыворотке крови без изменения секреции инсулина и новых эпизодов гипогликемии, чему сопутствовала нормализация уровня пролактина после лечения симпатолитиком.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: лабораторные тесты проводили в лаборатории «ДИЛА» за собственные средства пациентов. Планирование исследования, сбор данных, их анализ, дизайн исследования и набор пациентов были бесплатными. Исследование прове-

дено в рамках теми НІР, которую выполнял отдел возрастной эндокринологии и клинической фармакологии: «Разработать персонифицированные подходы к диагностике и фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа» (№ 01164002164, 2016—2018). Грант на проведение исследования не предоставлялся. Гонорар за написание рукописи от коммерческих организаций или других заинтересованных сторон ни один из авторов не получал.

Конфликт интересов (гонорары, образовательные гранты, участие в качестве спикеров, членство, работа, консультации, акционерная собственность, экспертные выводы или патентно-лицензионные соглашения, личные или профессиональные отношения) ни один из авторов не имеет.

Участие авторов: отбор, общеклиническое обследование, лечение больных, сбор биохимических показателей, статистическая обработка, анализ, интерпретация данных, анализ литературы, написание и подготовка статьи к печати, обобщение результатов и выводы — Н. Н. Кушнарера; анализ литературы, редактирование и подготовка статьи к печати, обобщение и выводы — О. В. Зинич; дизайн исследования, анализ литературы, редактирование статьи — В. В. Корпачев.

Этические аспекты. На проведение исследований было получено разрешение Комиссии по вопросам биоэтики ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН України». Члены Комиссии по вопросам биоэтики пришли к общему выводу о том, что предоставленные на экспертизу материалы научно обоснованы, в письме информирования пациентов четко изложены все положения, с которыми были ознакомлены пациенты. Предусмотренные меры по обеспечению безопасности для здоровья человека, соблюдения прав пациента, человеческого достоинства и морально-этических норм были соблюдены согласно Хельсинской Декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицины и соответствующих Законов Украины.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- DeFronzo R. Bromocriptine: A Sympatholytic, D2-Dopamine Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789-794.
- Kalra S. Recent advances in pathophysiology of diabetes: Beyond the dirty dozen. *J Pak Med Assoc*. 2013;277-280.
- Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Kumar S. Dopamine: the forgotten felon in type 2 diabetes. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*. 2011;5:61-65.
- Старкова НТ, Дворяшина ИВ. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор). *Терапевт арх*. 2004;10:54-58.
- Pellegrino M, McCully BH, Habecker BA. Leptin stimulates sympathetic axon outgrowth. *Neurosci Letters*. 2014;566:1-5.
- Fleenor DE, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription. *Endocrinology*. 2001;142(7):2805-2810.
- Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes?. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:12.
- Park S, Kang S, Lee HW et al. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):332-343.
- Лычкова АЭ, Пузиков АМ. Пролактин и серотонин. *Вестн. РАМН*. 2014;1-2:38-45.
- Bernabeu I, Casanueva F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine*. 2013;44:273-274.
- Park S, Kang S, Lee HW et al. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):332-343.
- Haring R, Friedrich N, Volzke H et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2012;35(18):1215-1221.
- Corona G, Mannucci E, Jannini EA et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(5):1457-1466.
- Wang T, Xu Y, Xu M et al. Circulating prolactin and risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(4):295-301.
- Wang T, Lu J, Xu Y et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974-1980.
- Rodbard H, Jellinger PS, Davidso JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-559.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of

- hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. Endocrine Practice. 2019;25(1):69-100.
 20. Glycemic Management in Type 2 Diabetes. American Association of Clinical Endocrinologists, 2019.
 21. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Executive summary. Endocr Pract. 2015;21(1):1-87.
 22. Титов ВМ. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. - М.: Триада, 2008:272.

РЕЗЮМЕ

Механизмы противодиабетического действия агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина и опыт его применения у больных сахарным диабетом 2-го типа
Н. Н. Кушнарєва, О. В. Зинич, В. В. Корпачев

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

В патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2-го типа важную роль играет гиперактивация симпатической нервной системы, в связи с чем перспективным направлением является применение препаратов группы симпатолитиков. Агонист рецепторов дофамина бромокриптин проявляет модулирующее действие на метаболический контроль посредством центральных и периферических эффектов.

Цель работы — оценить эффективность бромокриптина в виде монотерапии или в комбинации с метформином в лечении больных СД 2-го типа.

Материалы и методы. Пациентам с некомпенсированным гликемическим контролем (мужчины, возраст $(49,2 \pm 4,15)$ года) назначали бромокриптин дополнительно к терапии метформином ($n = 16$, группа 1) или в виде монотерапии после отмены препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) ($n = 6$, 2-я группа). Определяли антропометрические парамет-

ры, показатели углеводного, липидного обмена, уровни С-пептида, кортизола, ДГЭА-С.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов через 6 мес лечения отмечено достоверное снижение HbA1c на 0,5 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) без изменения концентрации С-пептида. Отсутствие прямого влияния бромокриптина на функцию половых желез и коры надпочечников подтверждено неизменными показателями уровня общего тестостерона и кортикостероидов. В процессе лечения у пациентов не зарегистрировано случаев гипогликемии и изменения антропометрических параметров.

Выводы. Назначение бромокриптина в комбинации с метформином позволяет улучшить показатели гликемического контроля и липидного спектра крови без избыточной секреции инсулина и негативного влияния на массу тела. Монотерапия бромокриптином у пациентов, принимавших ПСМ, с явлениями гипогликемии в анамнезе способствовала компенсации гликемии и уровня триглицеридов без изменения секреции инсулина и новых эпизодов гипогликемии с сопутствующим снижением содержания пролактина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, центральные симпатолитики, бромокриптин, пролактин, кортизол.

РЕЗЮМЕ

Механізми протидіабетичної дії агоніста дофамінових рецепторів бромокриптину і досвід його застосування у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Н. М. Кушнарєва, О. В. Зінич, В. В. Корпачев

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

У патогенезі метаболічного синдрому та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу важливу роль відіграє гіперактивація симпатичної нервової системи, у зв'язку з чим перспективним напрямком є застосування препаратів групи симпатолітиків. Агоніст рецепторів дофаміну бромокриптин проявляє модульовальну дію на метаболічний контроль за допомогою центральних і периферичних ефектів.

Мета роботи — оцінити ефективність бромокриптину у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном у лікуванні хворих із ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи. Пацієнтам з декомпенсованим ЦД 2-го типу (чоловіки, вік $(49,2 \pm 4,15)$ року) призначали бромокриптин додатково до терапії метформіном ($n = 16$, 1-ша група) або у вигляді моно-

терапії після відміни препаратів сульфонілсечовини (ПСС) (n = 6, 2-га група). Визначали антропометричні параметри, показники вуглеводного, ліпідного обміну, рівні С-пептиду, кортизолу, ДГЕА-С.

Результати та обговорення. Після 6 міс лікування у всіх пацієнтів поліпшились показники глікемічного контролю і знизився рівень тригліцеридів (ТГ). Вміст HbA1c знизився на 0,5 % порівняно з вихідним (p < 0,05) без зміни концентрації С-пептиду. Незмінні показники загального тестостерону і балансу кортикостероїдів доводять відсутність впливу на функцію статевих залоз і кори надниркових залоз. У процесі лікування у пацієнтів не відзначено випадків гіпоглікемії і зміни антропометричних параметрів.

Висновки. Призначення бромокриптину в комбінації з метформіном дало змогу поліпшити показники глікемічного контролю і ліпідного спектра крові без надмірної секреції інсуліну і впливу на масу тіла. Монотерапія бромокриптином у пацієнтів, які раніше приймали ПСС, з явищами гіпоглікемії в анамнезі забезпечила належний контроль глікемії і рівня ТГ без зміни секреції інсуліну і нових епізодів гіпоглікемії із супутньою нормалізацією вмісту пролактину.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, центральні симпатолітики, бромокриптин, пролактин, кортизол.

SUMMARY

Mechanisms of the antidiabetic action of bromocriptine, dopamine receptor agonist, and experience of its use in type 2 diabetic patients in type 2 diabetic patients

N. N. Kushnareva, O. V. Zinych, V. V. Korpachev

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

Hyperactivation of the sympathetic nervous system plays an important role in the pathogenesis of

metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2D), and therefore the use of sympatholytic drugs is a promising. Dopamine receptor agonist bromocriptine exerts a modulating effect on metabolic control through central and peripheral effects.

Objective — to evaluate the effectiveness of bromocriptine as monotherapy or in combination with metformin in the treatment of patients with T2D.

Materials and methods. Patients with decompensated T2D (men, age 49.2 ± 4.15 years) were prescribed bromocriptine in addition to metformin therapy (n = 16, group 1) or as monotherapy after discontinuation of sulfonylureas (n = 6, group 2). Anthropometric parameters, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, levels of C-peptide, cortisol, DHEA-S were determined.

Results and discussion. After 6 months of treatment, level of HbA1c decreased in all patients by 0.5 % compared to the baseline (p < 0.05), without changing the concentration of C-peptide. Unchanged level of total testosterone and corticosteroids balance prove the absence of an effect on the function of the gonads and adrenal cortex. During treatment, there was no cases of hypoglycemia or changes in anthropometric parameters.

Conclusions. Treatment with bromocriptine in combination with metformin improved the glycemic control and lipid profile of the blood, without excessive secretion of insulin and effect on body weight. In patients who had previously taken sulfonylureas with hypoglycemic events, bromocriptine as monotherapy ensured proper control of glycemia and triglycerides, without changing insulin secretion and new episodes of hypoglycemia, and with concomitant normalization of prolactin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, central sympatholytics, bromocriptine, prolactin, cortisol.

Дата надходження до редакції 24.10.2019 р.