

¹Warszawa

²Zakład Biochemii Instytutu Kardiologii w Warszawie

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

Czy dopamina odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego?

Dopamine and Essential Hypertension — A Possible Link?

Summary

A great progress has been made lately in our knowledge of the role of the peripheral dopaminergic system in the pathogenesis of arterial hypertension. The techniques of molecular biology enabled the better understanding of the structure and function of the dopaminergic receptors. It has been shown that the function of renal dopaminergic system is disturbed in some patients with essential and secondary hypertension. Also the dysfunction of this system was revealed in some types of experimental hypertension. This article summarises recent views on the role of dopamine in the development of hypertension. The clinical implication of specific D₁ agonist fenoldopam is also discussed.

key words: dopamine, dopaminergic receptors, essential hypertension, secondary hypertension, experimental hypertension, fenoldopam

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 1, pages 61–67.

W dotychczasowych badaniach nad patogenezą nadciśnienia tętniczego uwaga skupiała się głównie na noradrenalinie i adrenalinie. Mniejsze znaczenie przypisywano trzeciej aminie katecholowej — dopaminie [1–7]. Badania prowadzone w ciągu ostatnich dziesięcioleci znacząco pogłębiły wiedzę lekarską dotyczącą patofizjologicznej roli dopaminy w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Ważne znaczenie miało zastosowanie technik biologii molekularnej, które pozwoliły na poznanie struktury i funkcji receptorów dopaminowych, a także zastosowanie ich

agonistów i antagonistów. W początkowym okresie badania koncentrowały się głównie wokół roli dopaminy jako neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym i były głównie domeną neurobiologii, później latach coraz intensywniej prowadzono prace nad obwodowym układem dopaminergicznym [8–10]. Dotyczyły one przede wszystkim nerek oraz, w mniejszym stopniu, nadnerczy i układu naczyniowego.

Uważa się, że dopamina jest wytwarzana głównie w nerkach w cewce bliższej na drodze dekarboksylacji dihydroksyfenyloalaniny (DOPA — *dihydroxyphenylalanine*), która jest pobierana z krwi. W znacznie mniejszym stopniu pochodzi z zakończeń nerwowych. Wytwarzana jest także w komórkach chromochłonnych rdzenia nadnerczy. Dopamina jest bezpośrednim prekursorem noradrenaliny. Powstaje z DOPY pod wpływem enzymu dekarboksylazy, a następnie przy udziale β -hydroksylazy ulega przemianie do noradrenaliny.

Dopamina wywiera swoje działanie fizjologiczne za pośrednictwem pięciu różnych genetycznie specyficznych receptorów [11–19].

Receptory te są klasyfikowane do dwóch rodzin: D₁-podobne (D₁-like): D₁ i D₅ oraz D₂-podobne (D₂-like): D₂, D₃ i D₄. Pobudzenie receptorów z rodziny D₁-podobnych stymuluje, podczas gdy receptorów D₂-podobnych hamuje aktywność cykazy adenylowej. Tę klasyfikację receptorów dopaminowych potwierdza organizacja ich genomów, należących do dwóch rodzin różniących się nieobecnością lub obecnością intronów w sekwencjach kodujących. Geny receptorów D₁ i D₅ nie zawierają intronów, co jest charakterystyczne dla receptorów powiązanych z białkiem G. Natomiast geny receptorów D₂-podobnych są przedzielane intronami. Receptor D₂ zawiera sześć intronów, D₃ — pięć, a D₄ — trzy. Obecność intronów w regionach kodujących receptory D₂-podobne powoduje występowanie różnych „wariantów obróbko-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz
ul. Prezydencka 3, 02-072 Warszawa

Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428-5851

wych” (*splice variants*) receptora D_2 zwanych D_{2s} i D_{2L} , powstających przez alternatywną obróbkę 87-bp egzonu między intronem 4. a 5. Zidentyfikowano również wariant receptora D_3 kodujący nieaktywne białko receptora. Analiza genu ludzkiego receptora D_4 wykazała występowanie polimorficznych różnic w sekwencjach kodujących. Zidentyfikowano sekwencję 48-bp kodującą 16-aminokwasowy fragment w 3. cytoplazmatycznej pętli receptora, która może występować w wielokrotnych powtórzeniach (multiplikacja genu). Wariant $D_{4.4}$ występuje u około 66% populacji, $D_{4.7}$ u 14%, a $D_{4.2}$ u około 10%.

Analiza pierwszorzędowej struktury sklonowanego receptora dopaminowego wykazała jego przynależność do rodziny receptorów związanych z białkiem G i zawierających 7 domen wewnątrz błonowych. Receptory D_1 i D_5 (D_1 -podobne) wykazują 80-procentową zgodność domen wewnątrz błonowych. Podobieństwo tych domen w receptorach D_2 i D_3 wynosi 75%, a w receptorach D_2 i D_4 jedynie 53%. Aminowy koniec łańcucha zawiera podobną liczbę aminokwasów we wszystkich podtypach receptorów, ale zawiera różną ilość miejsc N-glikozylacji. Receptory D_1 i D_5 zawierają dwa takie miejsca, podczas gdy receptory D_2 — cztery, D_3 — trzy, a D_4 — tylko jedno. Karboksylowy koniec łańcucha receptorów D_1 -podobnych jest około 7-krotnie dłuższy niż w receptorach D_2 -podobnych. C-końcowy fragment receptorów jest bogaty w reszty seryny i treoniny, a także zawiera resztę cysteiny, która podobnie jak w innych receptorach związanych z białkiem G, jest prawdopodobnym miejscem palmitylacji. Reszty cysteinowe występują także w pętlach zewnątrzkomórkowych w domenach 2 i 3, tworząc pomiędzy nimi mostek dwusiarczkowy stabilizujący strukturę receptora.

Dla receptorów dopaminowych zidentyfikowano wiele drugorzędowych przekazników, takich jak cAMP, jony wapnia i potasu oraz kwas arachidonowy. Receptory te modulują pośrednio także inne efekторы, jak: system transportu Na^+/H^+ i Na^+-K^+ -ATPazę oraz procesy wzrostu i różnicowania komórek. Pobudzenie receptorów z rodziny D_1 -podobnych prowadzi do wzrostu stężenia cAMP przez stymulację aktywności cyklazy adenylanowej (AC — *adenylyl cyclase*). Aktywacja enzymu następuje poprzez interakcję z podjednostką $G_s\alpha$ białka G. Ogólną właściwością receptorów z rodziny D_2 -podobnych i różniących je od receptorów D_1 -podobnych jest hamowanie aktywności AC. Receptory D_1 -podobne modulują stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia w wielu różnych mechanizmach. Jednym z nich jest stymulacja hydrolizy fosfatydyloinozytolu przez fosfolipazę E. Powstający 1-, 4-, 5-trifosfoinozytol powoduje uwolnienie jonów wapnia z wewnątrzkomórkowych depozytów. Innym

możliwym mechanizmem prowadzącym do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia jest stymulacja aktywności AC i aktywacja przez cAMP kinazy białkowej A. Również receptory D_2 -podobne modulują stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia. Wykazano wzrost stężenia wapnia poprzez stymulację hydrolizy fosfatydyloinozytolu. Pobudzenie receptorów D_2 -podobnych może jednak także prowadzić do obniżenia stężenia wapnia. Mechanizm tego zjawiska polega prawdopodobnie na aktywacji transportu potasu, której efektem jest zmiana potencjału błonowego i aktywacja białka G, bezpośrednio hamującego niektóre kanały wapniowe. Receptory D_2 -podobne w przeciwieństwie do D_1 -podobnych powodują wzrost uwalniania kwasu arachidonowego wywołwanego przez wapń. Mechanizm tego procesu nie jest jasny, ale prawdopodobnie nie zależy on od cAMP, a główna rola jest raczej przypisywana fosfolipazie C lub A_2 . Receptory dopaminowe wpływają również na aktywność systemu wymiany Na^+/H^+ , który jest odpowiedzialny za regulację wewnątrzkomórkowego pH i objętości komórki. Ten system również wpływa na absorpcję sodu w komórkach nabłonkowych. Agoniści receptora D_1 powodują hamowanie tego systemu w mechanizmie zależnym i niezależnym od cAMP, natomiast receptory D_2 aktywują system wymiany Na^+/K^+ w wielu komórkach. Dopamina reguluje także wymienny transport sodu i potasu poprzez wpływ na aktywność Na^+-K^+ -ATPazy, która wprowadza jony potasu do wnętrza komórki, a wypompowuje jony sodu. Ten system jest podstawą utrzymania odpowiedniego gradientu elektrochemicznego, który jest odpowiedzialny za pobudzenie komórek nerwowych i mięśniowych, a także jest motorem transportu płynów przez błony komórek nabłonka. Większość autorów twierdzi, że dopamina wpływa na ten system przez aktywację receptorów D_1 i D_2 . Mechanizm hamowania aktywności Na^+-K^+ -ATPazy przez dopaminę polega na uruchomieniu kaskady fosforylacji, w którą jest zaangażowana zarówno kinaza białkowa A, jak i C.

Jak już wspomniano, dopamina wywiera swoje działanie poprzez wpływ na receptory D_1 - i D_2 -podobne obecne w ścianie naczynia, serca, nerkach i nadnerczach. W obrębie nerek poprzez zahamowanie Na^+-K^+ -ATPazy i wymiany Na^+/K^+ wzmagają wydalanie sodu z moczem. Zwiększa przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe. W warunkach ostrego wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej i wzmożonego dostarczania sodu wpływa na natriurezę [20–23] — zatem bierze udział w utrzymaniu równowagi gospodarki sodowej. Dopamina działa naczyniorozszerzająco, hamuje sekrecję aldosteronu. Jej wpływ na sekrecję reniny jest zróżnicowany. W zależności od warunków doświadczał-

nych powoduje obniżenie bądź wzrost aktywności tego enzymu [23–27].

Nowe światło na wpływ dopaminy na układ sercowo-naczyniowy rzuciły ostatnio opublikowane wyniki badań. Wykazano w nich, że w warunkach doświadczalnych zmniejsza stres oksydacyjny i wywiera działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich ściany naczynia [28, 29].

Stężenie wolnej dopaminy we krwi jest bardzo niskie, dlatego jej oznaczanie nie odzwierciedla rzeczywistego wytwarzania tej aminy katecholowej. Podstawowym mechanizmem pozaneuronalnego unieczynniania dopaminy jest wiązanie z siarczanami. Wolna dopamina stanowi około 1–2% całkowitej dopaminy, z czego około 98% znajduje się w postaci siarczanu dopaminy. Oznaczanie związanej dopaminy wykazuje wyraźną przewagę nad oznaczaniem wolnej dopaminy we krwi. Trzeba też pamiętać, że niektóre składniki pożywienia, jak również zawartość sodu w diecie, wpływają na wynik, dlatego należy wykonać badania w kilka godzin po posiłku i w warunkach kontrolowanego dostarczenia sodu. Znajomość powyższych faktów jest konieczna, aby prawidłowo zinterpretować wyniki [21, 30].

Powstaje pytanie, czy dopamina z racji swoich właściwości fizjologicznych odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Istnieją obserwacje wskazujące na zmniejszone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [31]. Dotyczy to zwłaszcza chorych z nadciśnieniem wrażliwym na sód i z nadciśnieniem niskoreninowym [32, 33]. Szczególnie interesujące są badania, których wyniki wykazały zmniejszoną aktywność układu dopaminergicznego u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi z obciążającym wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego [34, 35].

Patomechanizm obniżonego wydalania dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym nie jest w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że może być za to odpowiedzialny defekt dekarboksylacji DOPY do dopaminy [36, 37]. Z kolei inni autorzy uważają, że upośledzone jest zarówno pobieranie L-DOPY z krwi przez komórki cewki bliższej nerki, jak i jej przemiana do dopaminy [38].

Świadczyć o tym może wzmożone wydalanie DOPY oraz obniżone wydalanie dopaminy z moczem u chorych z nadciśnieniem pierwotnym sodowrażliwym w warunkach zwiększonego dostarczenia sodu w diecie [38]. Na możliwość upośledzenia wytwarzania dopaminy z DOPY wskazują badania przeprowadzone u chorych z utrwalonym pierwotnym nadciśnieniem przebiegającym z niskim stężeniem reniny. Po doustnym podaniu DOPY

stwierdzono jej obniżoną dekarboksylację do wolnej dopaminy w porównaniu z grupą kontrolną [36, 39].

Dane pochodzące z piśmiennictwa wskazują, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym w wyniku obniżonego wytwarzania dopaminy dochodzi do przestrojenia receptorów dopaminowych na wyższy poziom. Można z tym wiązać wzmożoną natriurezę po podaniu dopaminy u chorych z nadciśnieniem przebiegającym z niskim stężeniem reniny, a także wzmożone wydalanie cyklicznego AMP z moczem pod wpływem infuzji dopaminy u chorych z nadciśnieniem [40, 41].

Należy zwrócić uwagę na badania, których rezultaty wskazują na odmienne zachowanie się dopaminy — u chorych z nadciśnieniem tętniczym granicznym uważanym za wczesny okres nadciśnienia pierwotnego [42]. U tych chorych stwierdzono podwyższone stężenie dopaminy we krwi i jej zwiększone wydalanie z moczem [43–45]. Przypuszcza się, że wzrasta wytwarzanie dopaminy z DOPY przy jednoczesnym obniżeniu aktywności β -hydroksylazy — enzymu przekształcającego dopaminę do noradrenaliny [42]. W innych badaniach wykazano zwiększone stężenie siarczanu dopaminy we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym [48]. Na uwagę zasługuje fakt, że u większości chorych z podwyższonymi wartościami siarczanu dopaminy we krwi wykazano obniżone wiązanie noradrenaliny i adrenaliny z siarczanami. Uważa się, że zwiększone wiązanie dopaminy odbywa się kosztem wiązania noradrenaliny i adrenaliny z siarczanami, które na tej drodze wykazują zwiększone działanie presyjne. Z kolei zwiększone wiązanie dopaminy zmniejsza pulę postaci wolnej, co obniża działanie wazodylatacyjne [49].

Spośród innych hipotez postulujących znaczenie dopaminy w rozwoju nadciśnienia granicznego na uwagę zasługuje koncepcja, że zaburzona regulacja dopaminergiczna w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do zwiększonej aktywności układu adrenergicznego [40].

Kuchel, wybitny badacz kanadyjski, stwierdził, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym wykazują odrębności w aktywności układu dopaminergicznego w zależności nie tylko od typu nadciśnienia, ale także od okresu jego rozwoju. Jest ona zdaniem tego badacza wzmożona u chorych z nadciśnieniem granicznym i obniża się w okresie nadciśnienia utrwalonego.

Ważne znaczenie dla poznania roli układu dopaminergicznego w rozwoju nadciśnienia tętniczego miały badania przeprowadzone na zwierzętach z nadciśnieniem wywołanym doświadczalnie. U szczurów szczepu Dahla wrażliwych na sód obserwowano zaburzoną funkcję receptora D_1 oraz wykazano obniżenie zawartości dopaminy w nerce w warunkach zwiększo-

nego dostarczania sodu [50]. Obserwowano także brak wzrostu wydalania dopaminy z moczem w czasie ostrego zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej [51–53]. Z kolei u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR — *spontaneously hypertensive rats*) wydalanie dopaminy z moczem było prawidłowe, a nawet podwyższone [54]. Wykazano jednak u nich zmniejszenie natriurezy i diurezy pod wpływem dopaminy i agonisty receptora D_1 — fenolopamu, w porównaniu ze zwierzętami z prawidłowymi wartościami ciśnienia [55, 56]. Uważa się, że przyczyną omawianego zjawiska może być zaburzona funkcja receptorów dopaminowych w obrębie nerek [57–61].

Na udział dopaminy w regulacji ciśnienia krwi wskazuje też wystąpienie nadciśnienia u myszy *knock out* pozbawionych receptora D_{1A} [62].

Rozważając znaczenie dopaminy w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, trzeba wspomnieć o bardzo rzadkim zespole chorobowym wywołanym niedoborem β -hydroksylazy — enzymu odpowiedzialnego za przemianę dopaminy do noradrenaliny. Został on po raz pierwszy opisany prawie w tym samym czasie przez autorów amerykańskich i holenderskich [63–65]. Najbardziej zauważalnym objawem klinicznym u tych chorych jest znaczna hipotonia ortostatyczna, uniemożliwiająca często utrzymanie pionowej pozycji ciała. Do innych objawów należy opadnięcie powiek, obrzmienie błony śluzowej nosa oraz wsteczna ejakulacja u mężczyzn. We krwi stwierdza się wybitnie podwyższone stężenie dopaminy i obniżone stężenie noradrenaliny i adrenaliny. W moczu wzrasta wydalanie metabolitów dopaminy — kwasu homowanilinowego i 3-metoksytyraminy. Opisany zespół chorobowy wywołany nadmiarem dopaminy w ustroju wskazuje na jej znaczenie w regulacji ciśnienia tętniczego krwi.

Dotychczasowe badania wskazują na udział dopaminy w patogenezie niektórych postaci nadciśnienia wtórnego. W piśmiennictwie zawarte są dane o podwyższonym stężeniu siarczanu dopaminy we krwi u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem wywołanym przez gruczolak kory nadnerczy wydzielający w nadmiarze aldosteron [66, 67]. Operacyjne usunięcie guza powodowało normalizację stężenia dopaminy we krwi. Wykazano, że u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem wzrasta wytwarzanie dopaminy z DOPY w obrębie nerek. Można sądzić, że u tych chorych wzrost dopaminy ma charakter wtórny do hiperwolemii oraz retencji sodu, a także może przyczyniać się wraz z ANP do skorygowania hiperwolemii i retencji sodu. Trzeba dodać, że badania własne nie wykazały zwiększonego wydalania dopaminy z moczem w tej postaci nadciśnienia. Wzmożone wydalanie dopaminy obserwowano u chorych z zespołem Cushinga [68].

Szerszego omówienia wymaga inna postać nadciśnienia uwarunkowanego hormonalnie — guz chromochłonny wytwarzający w nadmiarze katecholaminy [69, 70]. W latach 1956–1998 w II Klinice Chorób Wewnętrznych przemianowanej następnie na Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego AM w Warszawie (Kierownik pracowni biochemicznej prof. Bożena Wocial) oznaczono wydalanie dopaminy i kwasu homowanilinowego u 120 chorych z *pheochromocytoma* [69]. W badanej grupie u 37 pacjentów stwierdzono zwiększone wydalanie dopaminy i jej metabolitu — kwasu homowanilinowego, co stanowiło odpowiednio 35 i 37,5%. Na uwagę zasługuje fakt częstszej lokalizacji pozanadnerczowej guza u powyższych chorych w porównaniu z osobami z prawidłowym wydalaniem dopaminy. Obserwowano także częściej napadowy charakter nadciśnienia. Doświadczenie własne wskazuje, że u niektórych chorych oznaczanie wydalania dopaminy i kwasu homowanilinowego z moczem może być pomocne w ustaleniu właściwego rozpoznania *pheochromocytoma*. Warto dodać, że w piśmiennictwie opisano sporadyczne przypadki guza chromochłonnego wytwarzającego dopaminę i DOPA przebiegające z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi [71].

Niektórzy autorzy twierdzą, że zwiększone wydalanie z moczem DOPA, dopaminy i kwasu homowanilinowego, a także zwiększone stężenie DOPA we krwi może wskazywać na złośliwy charakter guza chromochłonnego. Badania własne wykazały zwiększone wydalanie dopaminy i kwasu homowanilinowego u wszystkich badanych chorych z *pheochromocytoma*. Z kolei wzmożone wydalanie tej aminy katecholowej obserwowano także u chorych z łagodnym guzem chromochłonnym, zatem oznaczanie dopaminy i jej metabolitu kwasu homowanilinowego nie jest swoistym biochemicznym wskaźnikiem charakteru guza [69].

Omawiając rolę dopaminy w patofizjologii nadciśnienia, należy wspomnieć o badaniach, których wyniki wykazały zmiany w aktywności układu dopaminergicznego u chorych z nadciśnieniem pochodzenia nerkowego.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym wywołanym zwężeniem tętnicy nerkowej obserwowano zmniejszone wydalanie dopaminy z moczem [72, 73]. Prawdopodobnie obniżona aktywność dopaminergiczna może odgrywać rolę w patomechanizmie tej postaci nadciśnienia. Na uwagę zasługują badania Więcka i wsp., którzy stwierdzili obniżone stężenie dopaminy we krwi żyłnej pochodzącej z nerki ze zwężoną tętnicą. Stężenie noradrenaliny i adrenaliny we krwi żyłnej pochodzącej z niedokrwionej nerki było podwyższone [74].

Trzeba też wspomnieć o podwyższonym wydalaniu dopaminy z moczem u chorych z autosomalną torbielakowatością nerek przebiegającą z nadciśnieniem granicznym. Przypuszcza się, że może to być mechanizm wyrównawczy sprzyjający wydalaniu sodu z moczem w sytuacji, w której doszło do zmniejszenia czynnego miąższu nerek. Dożylne podanie DOPA powodowało u tych chorych wzrost wydalania dopaminy z moczem i normalizację wskaźników hemodynamicznych nerek [75].

Przytoczone powyżej fakty wskazują, że aktywność dopaminergiczna może ulec zmianie nie tylko w nadciśnieniu pierwotnym, ale także w niektórych postaciach nadciśnienia objawowego.

Właściwości fizjologiczne dopaminy sprawiły, że znalazła ona zastosowanie w praktyce klinicznej. Wybiórczy agonista receptora D_1 — fenoldopam, odznacza się dużą skutecznością hipotensyjną u chorych wymagających szybkiego obniżenia wartości ciśnienia krwi [76–78]. Podkreśla się korzystny profil farmakologiczny leku, co w dużym stopniu wiąże się ze zwiększonym przepływem krwi przez nerki i wzmożonym wydalaniem sodu [79, 80]. Może to świadczyć o potencjalnym działaniu nefroprotektynym. Wyczerpujące omówienie dotychczasowych doświadczeń klinicznych z fenoldopamem przedstawiono na konferencji, która odbyła się w ubiegłym roku w Stanach Zjednoczonych [81].

Podsumowując, należy stwierdzić, że wyniki dotychczasowych badań wskazują, że dopamina jest jednym z czynników o potencjalnym znaczeniu patogenezy w rozwoju nadciśnienia tętniczego [82]. Złożony charakter i ściśle wzajemne powiązania mechanizmów biorących udział w regulacji ciśnienia krwi nastręczają trudności w bliższym określeniu roli tej aminy katecholowej w patogenezie nadciśnienia.

Dalsze badania dotyczące mechanizmów wytwarzania dopaminy i działania na układ sercowo-naczyniowy, zwłaszcza na poziomie molekularnym, mogą mieć istotne znaczenie dla wyjaśnienia związku między nadciśnieniem tętniczym a układem dopaminergicznym.

Można też oczekiwać, że wkrótce przydatność agonistów receptorów dopaminowych w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zostanie określona dokładniej.

Streszczenie

Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat znacząco pogłębiły wiedzę lekarzy o roli dopaminy w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Istotne znaczenie miało zastosowanie technik biologii molekularnej,

które pozwoliły na poznanie struktury i funkcji receptorów dopaminowych. U chorych z utrwalonym nadciśnieniem pierwotnym, w odróżnieniu od chorych z nadciśnieniem granicznym, wykazano obniżone wydalanie dopaminy z moczem. Uważa się, że w pewnej grupie chorych z nadciśnieniem, zwłaszcza wrażliwych na sód i osób z nadciśnieniem niskoreninowym, zaburzony jest nerkowy układ dopaminergiczny. Zmiany w aktywności tego układu obserwowano także w niektórych postaciach nadciśnienia doświadczalnego i nadciśnienia wtórnego u ludzi. W pracy omówiono potencjalne znaczenie dopaminy w rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz zastosowanie wybiórczego agonisty receptora D_1 — fenoldopamu, w praktyce klinicznej. Podkreślono konieczność dalszych badań na poziomie molekularnym w celu bliższego poznania związku między nadciśnieniem tętniczym a układem dopaminergicznym.

słowa kluczowe: dopamina, receptory dopaminowe, nadciśnienie tętnicze pierwotne, nadciśnienie tętnicze wtórne, nadciśnienie doświadczalne, agonista receptora D_1 — fenoldopam

Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 1, strony 61–67.

Piśmiennictwo

1. Carey R.M.: Dopamine, hypertension, and the potential for agonist therapy. W: Laragh J.H. red. Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management B.M. Brenner Raven Press, New York 1995.
2. Goldstein D.S., Mezey E., Yamamoto T. i wsp.: Is there a third peripheral catecholaminergic system? Endogenous dopamine as an autocrine (paracrine substance derived from plasma DOPA and inactivated by conjugation. Hypertension Res. 1995, 18 (supl. I), 93–99.
3. Januszewicz W., Sznajderman M., Szczepańska-Sadowska E.: Nadciśnienie tętnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993.
4. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
5. Kuchel O.: Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. J. Hum. Hypertens. 1999, 13, 605–615.
6. Lee M.R.: Dopamine and the kidney: two years on (editorial). Clin. Sci. 1993, 84, 357–375.
7. Szczepańska-Sadowska E., Trzebski A., Januszewicz W., Januszewicz A. red. Nadciśnienie neurogenne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
8. Baines A.D., Chan W.: Production of urine free dopamine from dopa: A micropuncture study. Life Sci. 1980, 26, 253–259.
9. Brown M.J., Dollery C.T.: A specific radioenzymatic assay for dihydroxyphenylalanine (dopa). Plasma dopa may be the precursor of urine free dopamine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, 11, 79–83.
10. Zimlichman R., Levinson P.D., Kelly G. i wsp.: Derivation of urinary dopamine from plasma dihydroxyphenylalanine. Clin. Sci. 1988, 75, 515–520.

11. Sokoloff P, Giros B, Martres M.P. i wsp.: Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990, 347, 146–151.
12. Dearry A, Gingrich J.A., Falardeau P. i wsp.: Molecular cloning and expression of the gene for a human D₁ dopamine receptor. *Nature* 1990, 347, 72–76.
13. Van Tol H.H.M., Bunzow J., Guan H.C. i wsp.: Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991, 350, 610–614.
14. Gingrich J.A., Caron M.G.: Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Ann. Rev. Neurosci.* 1993, 16, 299–321.
15. Gao D.G., Canessa L.M., Mouradian M.M. i wsp.: Expression of the D₂ subfamily of dopamine receptor gene in kidney. *Ann. J. Physiol.* 1994, 266, F646–F650.
16. O'Connell D.P., Botkin S.J., Ramos S.I. i wsp.: Localization of dopamine D_{1A} receptor protein in rat kidneys. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, F1185–F1197.
17. Ozono R., O'Connell D.P., Vaughan C. i wsp.: Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart. *Hypertension* 1996, 27 (pt 2) 693–703.
18. Ozono R., O'Connell D.P., Wang Z.Q. i wsp.: Localization of the dopamine D₁ receptor protein in the human heart and kidney. *Hypertension* 1997, 30, 725–729.
19. Matsumoto T., Ozono R., Sasaki W. i wsp.: Type 1A dopamine receptor expression in the heart is not altered in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2000, 13, 673–677.
20. Alexander R.W., Gill J.R., Yamabe H. i wsp.: Effects of dietary sodium and of acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J. Clin. Invest.* 1974, 54, 194–200.
21. Goldstein D.S., Stull R., Eisenhofer G. i wsp.: Urinary excretion of dihydroxyphenylalanine and dopamine during alterations of dietary salt intake in humans. *Clin. Sci.* 1989, 76, 517–522.
22. Hedge S.S., Jadhav A.L., Lokhandwala M.F.: Role of kidney dopamine in the natriuretic response to volume expansion in rats. *Hypertension* 1989, 13, 828–831.
23. Grossman E., Hoffman A., Chang P.C. i wsp.: Increased spillover of dopa into arterial blood during dietary salt loading. *Clin. Sci.* 1990, 78, 423–429.
24. Worth D.P., Harvey J.N., Brown J.: Domperidone treatment in man inhibits the fall in plasma renin activity induced by intravenous γ -L-glutamyl-L-dopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 21, 497–502.
25. Kurtz A., Della B.R., Pratz J. i wsp.: Rat juxtaglomerular cells are endowed with DA-1 dopamine receptors mediating renin release. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988, 12, 658–663.
26. Antonipillai I., Broers M.I., Lang D.: Evidence that specific dopamine-1 receptor activation is involved in dopamine induced renin release. *Hypertension* 1989, 13, 463–468.
27. Yamaguchi I., Yao L., Sanada H. i wsp.: Dopamine D_{1A} receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. *Hypertension* 1997, 29, 962–968.
28. Yasunari K., Kohno M., Kano H. i wsp.: Dopamine as a novel antimigration and antiproliferative factor of vascular smooth muscle cells through dopamine D₁-like receptors. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1997, 17, 3164–3173.
29. Yasunari K., Kohno M., Kano H. i wsp.: Dopamine as a novel antioxidative agent for rat vascular smooth muscle cells through dopamine D₁-like receptors. *Circulation* 2000, 101, 2302–2308.
30. Eldrup E., Moller S.E., Andreasen J. i wsp.: Effects of ordinary meals on plasma concentrations of 3,4-dihydroxyphenylalanine, dopamine sulphate and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid. *Clin. Sci.* 1997, 92, 423–430.
31. Januszewicz W., Wocial B., Kaliszuk T.: Wydalanie dopaminy w moczu u chorych z naciśnieniem tętniczym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1967, 38, 425–430.
32. Shikuma R., Yoshimura M., Kambra S. i wsp.: Dopaminergic modulation of salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Life Sci.* 1986, 38, 915–921.
33. Yoshimura M., Ikegaki I., Nishimura M. i wsp.: Role of dopaminergic mechanisms in the kidney for the pathogenesis of hypertension. *J. Auton. Pharmacol.* 1990, 10, 67S–72S.
34. Saito I., Takeshita E., Saruta T. i wsp.: Urinary dopamine in normotensive subjects with and without a family history of hypertension. *J. Hypertens.* 1986, 4, 57–60.
35. Iimura O., Shimamoto K., Ura N.: Dopaminergic activity and water-sodium handling in the kidneys of essential hypertensive subjects: Is renal dopaminergic activity suppressed at the pre-hypertensive stage? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16, S56–S58.
36. Kuchel O., Shigetomi S.: Defective dopamine generation from dihydroxyphenylalanine in stable essential hypertension. *Hypertension* 1992, 19, 634–638.
37. Clark B.A., Rosa R.M., Epstein F.H. i wsp.: Altered dopaminergic responses in hypertension. *Hypertension* 1992, 19, 589–594.
38. Gill J.R.J., Grossman E., Goldstein D.S.: High rate of urinary dopa excretion and low urinary dopamine: dopa ratio in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 1991, 18, 614–621.
39. Iimura O.: The role of renal dopaminergic activity in the pathophysiology of essential hypertension. *Jap. Heart J.* 1996, 37, 815–828.
40. Iimura D. i wsp.: Enhanced natriuretic response to dopamine infusion in low renin essential hypertension. *N. Z. Med. J.* 1983, 96, 860–863.
41. Schoors D.F., Dupont A.G.: Increased dopamine — induced nephrogenous cAMP formation in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991, 96, 860–863.
42. Bar-Andziak E.: Dopamina w granicznym i utrwalonym pierwotnym naciśnieniu tętniczym. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna, Warszawa 1989.
43. Kuchel O.: Peripheral dopamine in essential hypertension: An early defense against hypertension failing during its progression? *Am. J. Hypertens.* 1990, 3, S104–S107.
44. Saito I.: Increased urinary dopamine excretion in young patients with essential hypertension. *Clin. and Exper. Hypertens.* 1994, 16, 29–39.
45. Shigetomi S., Buu N.T., Kuchel O.: Dopaminergic abnormalities in borderline essential hypertensive patients. *Hypertension* 1991, 17, 997–1002.
46. de Quattro V. i wsp.: Low response of serum dopamine β -hydroxylase to stimuli in primary hypertension. *Biochemical Med.*, 1976, 15, 1–9.
47. Yoshizumi M., Kitagawa T., Hori T. i wsp.: Physiological significance of plasma sulfoconjugated dopamine in patients with hypertension — clinical and experimental studies. *Life Sci.* 1996, 59, 323–330.
48. Kuchel O. i wsp.: Essential hypertension with low conjugated catecholamines imitates pheochromocytoma. *Hypertension* 1981, 3, 347–355.
49. Os I. i wsp.: Decreased central dopaminergic activity in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1987, 5, 191–197.
50. Ohbu K., Kaskel F.J., Kinoshita S. i wsp.: Dopamine 1 receptor in the proximal tubule of Dahl rats: defective coupling to adenylate cyclase. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, R231–R235.

51. Grossman E., Hoffman A., Tamrat M. i wsp.: Endogenous DOPA and dopamine responses to dietary salt loading in salt-sensitive rats. *J. Hypertens.* 1991, 9, 259–263.
52. Sakamoto T., Chen C., Lokhandwala M.F.: Lack of renal dopamine production during acute volume expansion in Dahl salt-sensitive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 1994, 16, 197–206.
53. Racz K., Kuchel O., Bun N.T.: Abnormal adrenal catecholamine synthesis in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension* 1987, 9, 76–80.
54. Racz K., Kuchel O., Buu N.T. i wsp.: Peripheral dopamine synthesis and metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* 1986, 58, 889–897.
55. Felder R.A., Seikaly M.G., Cody P. i wsp.: Attenuated renal response to dopaminergic drugs in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990, 15, 560–569.
56. Chen C.J., Lokhandwala M.F.: An impairment of tubular DA-1 receptor function as the causative factor for diminished natriuresis to volume expansion in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992, A14, 615–628.
57. Kinoshita S., Sidhu A., Felder R.A. i wsp.: Defective dopamine-1 receptor adenylate cyclase coupling in the proximal convoluted tubule from the spontaneously hypertensive rat. *J. Clin. Invest.* 1989, 84, 1849–1856.
58. Felder R.A., Konoshita S., Sidhu A. i wsp.: A renal dopamine-1 receptor defect in two genetic models of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990, 3, 965–995.
59. Chen C.C., Vyas S.J., Eichberg J. i wsp.: Diminished phospholipase-C activation by dopamine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992, 19, 102–108.
60. Chen C.C., Beach B.E., Lokhandwala M.F.: Dopamine fails to inhibit Na, K-ATP ase in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993, 19, 102–108.
61. Ohbu K., Felder R.A.: Nephron specificity of dopamine receptor-adenyl cyclase defect in spontaneous hypertension. *Am. J. Physiol.* 1993, 264, F274–F279.
62. Albrecht F.E., Drago J., Felder R.A. i wsp.: Role of the D_{1A} dopamine receptor in the pathogenesis of genetic hypertension. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 2283–2288.
63. Man in't Veld A.J., Boomsma F., Moleman P. i wsp.: Congenital dopamine- β -hydroxylase deficiency. A novel orthostatic syndrome. *Lancet* 1987, 183–187.
64. Man in't Veld A., Boomsma F., Lenders J. i wsp.: Patients with congenital dopamine β -hydroxylase deficiency. A lesson in catecholamine physiology. *Am. J. Hypertens.* 1988, 1, 231–238.
65. Robertson D., Goldberg M.R., Onrot J. i wsp.: Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission. Evidence for impaired β -hydroxylation of dopamine. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 1494–1497.
66. Kuchel O., Buu N.T., Hamet P. i wsp.: Free and conjugated dopamine in pheochromocytoma, primary aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension* 1979, 1, 267–273.
67. Ishigura T. i wsp.: Renal dopaminergic activity in patients with primary aldosteronism. *Hypertens. Res.* 1995, 18, S193–S195.
68. Wocial B., Januszewicz W., Chodakowska J. i wsp.: Wydalanie katecholamin i ich metabolitów w pierwotnym hiperaldosteronizmie i w zespole Cushinga. *Pol. Tyg. Lek.* 1978, 23, 629–631.
69. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A.: *Guz chromochłonny*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
70. Manger W.M., Gifford R.W.: *Clinical and experimental pheochromocytoma*. Blackwell Science 1996.
71. Yasunari K., Kohno M., Yoshikawa J.: A dopamine — secreting pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 1999, 106, 599–600 (Letter).
72. Januszewicz W., Wocial B.: Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in patients with renovascular hypertension. *Jap. Heart J.* 1978, 19, 468–478.
73. Radman J., Wocial B., Ignatowska-Świtalska H. i wsp.: Wydalanie dopaminy z moczem u chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998, 2 (supl.), 36 (streszczenie).
74. Więcek A., Heidland A., Gilge U. i wsp.: Enhanced activity of sympathetic renal nerves in hypertensive patients with unilateral renal ischemia— its relationship to plasma renin activity in renal venous blood. *Clin. Nephrol.* 1993, 40, 326–331.
75. Barendregt J.N.M., Florijn K.W., Muizert Y., Chang P.C.: Borderline hypertensive dominant polycystic kidney disease have enhanced production of renal dopamine. Normalization of renal haemodynamics by DOPA infusion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 1332–1341.
76. Panacek E.A., Bednarczyk E.M., Dunbar L.M. i wsp.: Randomized, prospective trial of fenoldopam vs sodium nitroprusside in the treatment of acute severe hypertension. *Acad. Emerg. Med.* 1995, 2, 959–965.
77. Elliott W.J., Weber R.R., Nelson K.S. i wsp.: Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990, 81, 970–977.
78. Shusterman N.H., Elliott W.J., White W.B.: Fenoldopam but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am. J. Med.* 1993, 95, 161–168.
79. Taylor A.A., Shepherd A., Polvino W. i wsp.: Prolonged fenoldopam infusions in patients with mild to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 906–914.
80. Oparil S., Aronson S., Deeb G.M. i wsp.: Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive. Consensus roundtable on the management of perioperative hypertension and hypertensive crises. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 653–664.
81. Jose P.A., Felder R.A.: What we can learn from the selective manipulation of dopaminergic receptors about the pathogenesis and treatment of hypertension. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1996, 5, 447–451.
82. Hussain T., Lokhandwala M.F.: Renal dopamine receptor function in hypertension. *Hypertension* 1998, 32, 187–197.

