



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **103756**(13) **C2****A61K 31/428**

(2006.01)

A61K 31/551

(2006.01)

A61K 31/554

(2006.01)

A61P 3/04

(2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

- (21) Номер заявки: **а 2010 06814**
- (22) Дата подання заявки: **05.11.2008**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2013**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/985,563**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **05.11.2007**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **12.07.2010, Бюл.№ 13**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2013, Бюл.№ 22**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/CA2008/001962, 05.11.2008**
- (72) Винахідник(и):
**Макінтош Дайан (СА),
Кджерністед Кевін (СА)**
- (73) Власник(и):
**Макінтош Дайан,
3244 West 38th Avenue, Vancouver, British
Columbia V6N 2X6, Canada (CA),
Кджерністед Кевін,
952 Seymour Boulevard, North Vancouver,
British Columbia V7J 2J8, Canada (CA)**
- (74) Представник:
**Михайлюк Валентин Іванович, реєстр.
№1**
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2007/0015763 A1, 18.01.2007
US 2006/0223869 A1, 05.10.2006

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2005/0054652 A1, 10.03.2005
WO 02/19998 A2, 14.03.2002
WO 00/74784 A1, 14.12.2000
US 2005/181070 A1, 18.08.2005
TOLLIN S R: "USE OF THE DOPAMINE AGONISTS BROMOCRIPTINE AND CABERGOLINE IN THE MANAGEMENT OF RISPERIDONE-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH PSYCHOTIC DISORDERS", JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION, KURTIS, MILAN, vol. 23, no. 11, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 765-770, XP008065113, ISSN: 0391-4097
KAUR G; KULKARNI S K: "Studies on modulation of feeding behavior by atypical antipsychotics in female mice", PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY FEB 2002 LNKD-PUBMED:11817504, vol. 26, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 277-285, XP000002657693, ISSN: 0278-5846
SCHAEFER M; LEOPOLD K; HINZPETER A; HEINZ A; KREBS M: "Memantine-associated reversal of clozapine-induced weight gain", PHARMACOPSYCHIATRY JUL 2007 LNKD-PUBMED:17694477, vol. 40, no. 4, July 2007 (2007-07), pages 149-151, XP9151552, ISSN: 0176-3679
JAIN K K: "Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS JUN 2000, vol. 9, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1397-1406, XP002541494, DOI: 10.1517/13543784.9.6.1397
GRACIOUS B L; KRYSIAK T E; YOUNGSTROM E A: "Amantadine treatment of psychotropic-induced weight gain in children and adolescents: Case series.", JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY FALL 2002 LNKD-PUBMED:12427299, vol. 12, no. 3, October 2002 (2002-10), pages 249-257, XP000002657694, ISSN: 1044-5463

UA 103756 C2

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
MICHAEL ALLEN R ET AL: "Amantadine reduces haloperidol-induced dopamine receptor hypersensitivity in the striatum", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 65, no. 2-3, 25 July 1980 (1980-07-25), pages 313-315, XP023841743, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/0014-2999(80)90409-4 [retrieved on 1980-07-25]

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
SEEMAN PP; CARUSO C; LASAGA M: "Memantine agonist action at dopamine D2High receptors.", SYNAPSE (NEW YORK, N.Y.) FEB 2008 LNKD- PUBMED:18000814, vol. 62, no. 2, February 2008 (2008-02), pages 149-153, XP000002657695, ISSN: 0887-4476

(54) СПОСОБИ УПОВІЛЬНЕННЯ НАБИРАННЯ ВАГИ, ЩО ПОВ'ЯЗАНЕ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АТИПОВИХ АНТИПСИХОТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини та стосується способу запобігання або зменшення набирання ваги у пацієнта, якому вводять кветіапін та/або оланзапін для лікування від психічного захворювання, при цьому спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості праміпексолу, де доза праміпексолу складає менш ніж 1 мг на добу.

Посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє перевагу пріоритету попередньої заявки на патент США № 60/985563, поданої 5 листопада 2007, повний зміст якої включено в даний документ шляхом посилання.

Галузь винаходу

5 Даний винахід відноситься до способів та композицій для попередження або зменшення набирання ваги та пов'язаного метаболічного синдрому у пацієнтів, які отримують атипові антипсихотичні лікарські засоби для лікування психічних захворювань.

Передумови

10 Існує багато ризиків фізичного здоров'я, які пов'язані з серйозними психічними захворюваннями та їх лікуваннями, за винятком притаманних захворюваності симптомів захворювання та функціонального погіршення здоров'я. Головним серед цих ризиків здоров'я є підвищена розповсюдженість ожиріння та пов'язаного метаболічного синдрому.[1]

15 Метаболічний синдром був визначений Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (WHO) у 1998 році як наявність діабету II типу або порушення толерантності до глюкози, або резистентність до інсуліну з двома або більше з наступних: (i) гіпертонія ($>160/90$), (ii) підвищені тригліцериди або знижений HDL (ліпопротеїн високої щільності) - холестерин, (iii) індекс маси тіла (BMI) $> 30 \text{ кг/м}^2$ або підвищене співвідношення стегно/талія $>0,9$ у чоловіків або $>0,85$ у жінок, та (iv) мікроальбумінурія $\geq 20 \text{ мкг/хвилину}$ протягом ночі. Сорок відсотків таких з порушеною толерантністю до глюкози та 70 % таких з діабетом II типу мають ознаки метаболічного синдрому, та, таким чином, піддаються ризику на пов'язане триразове підвищення на серцеве захворювання, включаючи інфаркт міокарду та удар. Незважаючи на те, що спадковість є найбільшим показником розвитку метаболічного синдрому, певні психічні захворювання (наприклад, біполярний розлад) та застосування психотропних препаратів також пов'язані з підвищеним ризиком. [1,2,3,4]

25 Існує шість доступних на ринку Північної Америки атипових антипсихотиків, що звичайно прописують. Чотири (клозапін, оланзапін, кветіапін та рисперидон) пов'язані із значним набиранням ваги, хоча кількість набирання ваги є високо мінливою в залежності від лікарського засобу та індивіду. [5] Додатково до ризиків для здоров'я, заданих набиранням ваги та метаболічним синдромом, пацієнти можуть обрати припинення лікування, що часто призводить до погіршення їх психічних захворювань.

30 Більшість антипсихотичних лікарських засобів функціонують шляхом регулювання активності нейромедіаторів або їх рецепторів. Типові або традиційні антипсихотичні засоби (наприклад, галоперидол, хлорпромазин) є антагоністами допаміну (DA). Блокада DA₂ рецептора (D₂R) в мезолімбічних зонах ймовірно відповідна за зменшення позитивних симптомів, пов'язаних з шизофренією. Проте, в мезокортикальних зонах блокада допаміну призводить до потенційного погіршення негативних симптомів та когнітивного погіршення. В тубероінфундибулярних областях блокада допаміну призводить до підвищеного пролактину та в нігостриатумі призводить до екстрапірамідальних побічних ефектів (EPSE). Найбільш атипові антипсихотики протидіють 5HT₂ рецепторам більшою мірою, ніж вони протидіють D₂R. Це інгібування 5HT₂ рецептора призводить до підвищення вивільнення допаміну, який у передфронтальній корі головного мозку покращує негативні симптоми та пізнання та в нігостриатному шляху потенційно зменшує або виключає ризик на EPSE. [6]

40 Два нових антипсихотики, арипіразол та зипразидон, звичайно не пов'язують з набиранням ваги, діабетом або метаболічним синдромом. [5] Причина такої відмінності може полягати в тому, яким чином ці лікарські засоби впливають на допамін, оскільки втрата ваги пов'язана з агонізмом допаміну. Зменшення нейротрансмісії допаміну в супрахізматичному ядрі передуює розвитку ожиріння та резистентності до інсуліну. Лікарські засоби, що блокують D₂R і D₄R у тваринних моделях підвищують апетит та викликають набирання ваги. [7,8,9]

50 Арипіразол є частковим агоністом допаміну з високою спорідненістю до D₂R. В зонах мозку, де існує надлишок допаміну, що є доступним для рецептора, арипіразол діє як антагоніст допаміну. В результаті у мезолімбічній системі, де існує надлишкова активність допаміну, пов'язана з позитивними симптомами шизофренії, арипіразол інгібує допамін. Альтернативно, арипіразол діє як агоніст допаміну в мезокортикальних областях, де при шизофренії існує відносна нестача допаміну. Це приводить до покращення негативних та когнітивних симптомів. Арипіразол також діє як частковий агоніст з високою спорідненістю до 5HT_{1A} рецептора (відповідальний за ансіолізис та антидепресантні ефекти) та антагоніст до 5HT₂ рецептора, але не до такої міри, як його D₂R спорідненість. 5HT₂ антагонізм підвищує вивільнення допаміну в передфронтальній корі головного мозку та чорній речовині, також підвищуючи негативні симптоми, а також пізнання та екстрапірамідальні побічні ефекти. 5HT₂ антагонізм також призводить до підвищення норадреналіну в передфронтальній корі головного

мозку. Арипіпразол не має антихолінергічних ефектів та проявляє дуже низьку антигістамінергічну та α_1 спорідненість, що може також пояснювати невисоку зустрічальність когнітивних дисфункцій та ортостатичної гіпотензії, що пов'язані з цим засобом. [6]

Причини, чому зипразидон не викликає набирання ваги, ще повністю не охарактеризовані, але можливо можуть бути також пов'язані з допаміновими ефектами.

В літературі добре відомо, що регуляція допаміну пов'язана з набиранням ваги. Допамін регулює енергетичний баланс, головним чином завдяки модуляції споживання їжі через мезолімбічну (підкріплення) та мезогіпоталамічну (насичення) області мозку. Збудження допамінових нейронів у дорсомедіальному гіпоталамусі та дугоподібному ядрі інгібує харчування. Харчування підвищує концентрації позаклітинного допаміну у вентромедіальному (VM) гіпоталамусі. Постійна високожирова дієта призводить до зменшення в круговороті допаміну в гіпоталамусі. Допамінові рецептори 2, 3 і 4 всі є "D2-подібними" рецепторами та є важливими в модуляції споживання їжі. Як здатність допаміну зв'язуватись з D2R, так і густота допамінових рецепторів є зворотно пропорційними індексу маси тіла (BMI). [10] Відповідно до цього висновку експресія мРНК D2R позитивно корелює з ожирінням. У огрядних індивідуумів (з високим BMI) менше допамінових рецепторів для зв'язування, та допамін зв'язує гірше, що перешкоджає проходженню сигналу для зупинки харчування. Підвищення активності мРНК D2R є спробою підвищити доступність D2R, як корекція при постійній сидячій поведінці (довгострокове щоденне фізичне навантаження, як показано, підвищує густоту D2R у щурів). [7,8]

Низька доступність D2R може зробити огрядну людину менш сприйнятливою до стимуляції областей підкріплення, що регулюються DA, що піддає її ризику переїдання. Ожиріння внаслідок високоенергетичного споживання (забагато з'їденої їжі) призводить до "синдрому дефіциту підкріплення" через зниження у D2R. Із споживанням їжі підвищується допамін, що призводить до підвищення активності мРНК транспортера допаміну, особливо у огрядних індивідуумів. Це підвищення в продукуванні транспортера допаміну призводить до зниження допаміну, доступного в синапсі для взаємодії з допаміновим рецептором. [8]

У деяких випадках набирання ваги може бути мультифакторіальним. Існує безліч збуджувачів апетиту (що стимулюють апетит) та анорексигенних (що пригнічують апетит) пептидів та цитокінів, важливих в регуляції споживання їжі. Деякі з цих пептидів та цитокінів взаємодіють із допаміном та можуть бути порушені деякими психічними захворюваннями та їх лікуванням.

Лептин являє собою ключовий анорексиген, що продукується в жирових клітинах, плаценті, кишечнику та, можливо, мозку. Якщо жир тіла зменшується, також зменшується лептин, що призводить до підвищення споживання їжі. Якщо жир тіла підвищується, продукується більше лептина, який повинен призводити до насичення. Ожиріння може бути пов'язане з "резистентністю до лептина", схожою з резистентністю до інсуліну. З високим жиром тіла лептин є постійно високим, і це насичує активний транспортер лептином кризу бар'єр кров-мозок, і лептиновий сигнал для зупинки харчування не проходить. Проте, якщо лептин вводять в гіпоталамус, харчування зупиняється. Лептин високо корелює з індексом маси тіла та значно підвищується після пубертатного періоду, але пом'якшується великим ступенем тестостерону, тому жінки мають у 2-3 рази вищі рівні лептина, ніж чоловіки. Фізичне навантаження та голодування зменшують лептин і стимулюють харчування. [1]

Лептин та інсулін є ключовими сигналами у зберіганні енергії для центральної нервової системи. Лептин є залученим до кругообігів підкріплення мозку. В гіпоталамусі лептин інгібує нейропептид Y, ключовий збуджувач апетиту, та стимулює декілька ключових анорексигенів. Норадреналінові нейрони спільно локалізовані з нейропептидом Y в перивентрикулярному ядрі переднього відділу гіпоталамуса. При нестачі лептина норадреналін в перивентрикулярному ядрі та, можливо, інших зонах гіпоталамуса підвищується (лептин в нормі блокує норадреналінову активність в гіпоталамусі), що може бути механізмом, відповідним за гіперфагію, пов'язану з нестачею лептина. Якщо норадреналін або нейропептид Y ввести безпосередньо в перивентрикулярне ядро, це призведе до підвищеного харчування. Підвищений нейропептид Y також пов'язаний з підвищеною резистентністю до інсуліну та зменшеним основним обміном речовин (BMR). [1]

Взаємодія лептина з допаміном може бути пов'язана з мезолімбічними допаміновими проєкціями, пов'язаними з ефектами підкріплення харчування. Агонізм допаміну в дорсомедіальному гіпоталамусі та дугоподібному ядрі інгібує харчування, та рівні допаміну підвищені в дугоподібному ядрі огрядних мишей. Лептин інгібує секрецію допаміну з гіпоталамічних нервових закінчень *in vitro*. Збудження допамінових нейронів в дорсомедіальному гіпоталамусі та дугоподібному ядрі інгібує харчування. Активація D2R

зменшує експресію мРНК гіпоталамічного нейропептиду Y, який зменшує харчування. Блокування H1 протидіє індукованому лептином зменшенню в харчуванні (антигістаміновий ефект), що призводить до переїдання та набирання ваги.

Латеральна зона гіпоталамуса, як виявляється, є ключовою зоною в системі підкріплення харчування. Орексини є важливими збуджувачами апетиту з нейронами в латеральній зоні гіпоталамуса та перифорнікальній зоні. Орексин викликає харчування та забезпечує збуджуючий вплив на допамінову систему підкріплення. Орексин також може бути залученим до системи підкріплення, пов'язаної із залежністю від лікарських засобів. Допамін інгібує шлях підкріплення та споживання їжі, діючи в латеральному ядрі (LH)/перифорнікальній зоні. Активація допамінового рецептора інгібує харчування, а антагонізм рецептора D2R блокує анорексичні ефекти допаміну в LH/перифорнікальній зоні. Анорексична допамінова активність може здійснюватися через інгібування орексинових нейронів. Антипсихотики, які підвищують FOS експресію орексинових нейронів, також блокують допамінові рецептори. [1,9]

Допамін модулює збуджуючу синаптичну передачу залежним від дозування, двостороннім чином в орексинових нейронах. Напрямок модуляції залежить від типу допамінового рецептора. D1R сприяють орексинові при невисоких дозах допаміну. D2R зменшують частоту спонтанних збуджуючих нейропередач при високих дозах допаміну. Невисокі – середні рівні допаміну в LH/перифорнікальній зоні збуджує орексинові нейрони через D1R, що збуджує нейрони вентральної тегментальної зони (VTA), зрештою підвищуючи вивільнення допаміну в прилеглому ядрі та передфронтальній корі головного мозку (петля позитивного зворотного зв'язку створюється збудженням шляху підкріплення та підвищеним апетитом). Паралельно атипові антипсихотики, що протидіють 5HT_{2C} рецепторам, (наприклад, оланзапін та кветіапін) підвищують харчування через збуджуючий вплив на шлях підкріплення розгальмовуванням вивільнення допаміну з VTN в прилегле ядро. Більш високий рівень допаміну в LH/перифорнікальній зоні активує D2R, і це інгібує орексинові нейрони. Існує зменшене збудження VTA нейронів і створюється петля негативного зворотного зв'язку, призводячи до інгібування шляху підкріплення (знижений апетит). [1,7,8,9]

Нещодавно опублікована стаття досліджувала механізм дії перорального гіпоглікемічного метформіна та його анорексичні апетитні властивості. [11] In vitro метформін блокує фосфорилювання кінази, що активується AMP, в гіпоталамусі, що підвищує концентрації нейропептиду Y. Це повинно призводити до зниження в харчуванні. Цей ефект відображає такий механізм лептина в гіпоталамусі. Кіназа, що активується AMP, може опосередковувати деякі другорядні ефекти лептина, та, що цікаво, метформін, подібно лептину, має подвійний ефект, активуючи кіназу, що активується AMP, в клітинах скелетних м'язів, у той самий час інгібуючи кіназу, що активується AMP, в гіпоталамусі. Метформін послідовно не продемонстрував благотворні ефекти в повертанні набирання ваги, пов'язаного з застосуванням психотропних препаратів. [1,11]

Цитокіни, що викликають запалення, є необхідними для розвитку зниження апетиту під час інфекційних захворювань. Вони включають фактор некрозу пухлини (TNF α), інтерлейкін 1 β (IL-1 β) та IL-6. TNF α синтезується в жирових клітинах, які також продукують його рецептори. Як TNF α , так і його рецептор пов'язані з ожирінням. TNF α може індукувати резистентність до інсуліну та послабляти толерантність до глюкози. Клозапін, оланзапін та антидепресанти амітриптилін і міртазапін являють собою активатори TNF α системи. Лікарські засоби, що не завжди викликають набирання ваги (пароксетин, венлафаксин, галоперидол), не пов'язані з активацією TNF α системи. Проте, не знайдено остаточного причинного механізму для пояснення зв'язку між TNF α та ожирінням. Активація TNF α системи трапляється протягом першого тижня лікування клозапіном та оланзапіном, а потім залишається незмінною. [1]

Ефективне лікування багатьох психічних захворювань потребує довгострокової прихильності пацієнта до лікувань лікарськими засобами. Нажаль, як зазначено вище, набирання ваги часто змушує пацієнтів припинити лікування передчасно, призводячи до погіршення симптомів. Хоча біологічні механізми, що викликають набирання ваги та пов'язаний метаболічний синдром у пацієнтів, що отримують психотропні препарати, все ще не були повністю роз'яснені, існує нагальна потреба в нових способах і композиціях для запобігання або зменшення цього серйозного побічного ефекту традиційного лікування.

Короткий опис винаходу

За даним винаходом описано спосіб запобігання або зменшення одного або більше з: набирання ваги, діабету II типу та метаболічного синдрому, у пацієнта, який проходить курс лікування від психічного захворювання. Спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості агоніста допаміну в поєднанні з ефективною кількістю атипового антипсихотичного лікарського засобу. Приклади атипових антипсихотичних лікарських засобів, які можуть бути введені в

поєднанні з агоністом допаміну, включають клозапін, оланзапін, кветіапін і рисперидон. В одному варіанті здійснення даного винаходу агоністом допаміну є праміпексол. Агоніст допаміну можна вводити в невисоких дозах, таких як менш ніж 1 мг на добу праміпексола.

Даний винахід також відноситься до композицій, що включають ефективну кількість агоніста допаміну та атипного антипсихотичного лікарського засобу у поєднанні та їх застосувань.

Опис винаходу

У наступному описі специфічні деталі викладені для забезпечення більш глибокого розуміння даного винаходу. Проте, даний винахід може бути застосований на практиці без цих подробиць. В інших прикладах добре відомі елементи не були показані або описані детально задля запобігання надмірного заплутування даного винаходу. Відповідно, опис даного винаходу та графічні матеріали треба розглядати як в ілюстративному, а не в обмежуючому значенні.

Даний винахід відноситься до способів і композицій попередження або зменшення набирання ваги та пов'язаного метаболічного синдрому у пацієнтів, що отримують атипні антипсихотичні лікарські засоби для лікування психічних захворювань. Більш конкретно дана заявка відноситься до комбінованого введення одного або більше атипних антипсихотичних лікарських засобів та агоніста допаміну. Як зазначено в експериментальних прикладах нижче, дана комбінована терапія, як було показано, є клінічно ефективною в обмеженні або зменшенні набирання ваги у пацієнтів, які потребують терапії.

Одним агоністом допаміну, який, як було показано, є ефективним за даним винаходом, являє собою праміпексол (продається під торгівельними марками MIRAPEX® і SIFROL®). Праміпексол являє собою агоніст допаміну, розроблений для лікування хвороби Паркінсона та синдрому втомлених ніг. Він метаболізується ниркою та не взаємодіє з системою цитохрому р450 (СРУ). Праміпексол має до 10 разів більшу спорідненість до D3R у порівнянні з D2R і 17 разів більшу спорідненість у порівнянні з D4R. Він не має спорідненості до D1 або D5, 5HT, Ach, H1, опіоїдного, α1-адренергічного або β-адренергічного рецепторів та має слабку спорідненість до α2 рецепторів. [13]

В літературі розкрито припущення, що введення праміпексола може впливати на вагу пацієнтів. В рандомізованому контрольованому іспиті (RCT) із застосуванням праміпексола в фіброміалгії 40 % з суб'єктів втратили більше ніж 5 фунтів протягом курсу 14 тижневого дослідження проти 10 % в групі плацебо. 21 % додали більше ніж 5 фунтів в групі праміпексола проти 57 % в групі плацебо. [13] При дослідженні застосовували фіксоване підвищення дози до 4,5 мг. Не повідомлялось про психотичні симптоми або значні порушення сну в протилежність до плацебо, та праміпексол був описаний як такий, що дуже добре переноситься, хоча про нудоту зазвичай повідомляли в обох групах (79 % групи праміпексола проти 71 % в групі плацебо). Втрата ваги не була пов'язана з покращенням в симптомах фіброміалгії. Автори помітили, що 4,5 мг доза була вища, ніж така, що типово застосовується для лікування синдрому втомлених ніг або хвороби Паркінсона. [13] Вищі концентрації праміпексола сприяють постсинаптичній допаміновій нейротрансмісії, в той час як нижчі концентрації сприяють пресинаптичному ефекту, що інгібує допамінову трансмісію в гіпокампусі. Підвищення тривоги, що спостерігали у 18 з 38 суб'єктів, яких лікували праміпексомом, та в жодного з плацебо суб'єктів, відбувалось на початку підвищення дози, та автори зробили припущення, що невисока доза праміпексола індукувала тривогу через підвищення рівнів норадреналіну ("адренергічне збудження").

Можливо, що невисокі дози праміпексола володіють пресинаптичним ефектом через зниження рівнів норепінефрину та нейропептиду Y, призводячи до втрати ваги. Протилежно, вищі дози можуть викликати постсинаптичний ефект через підвищення допамінового агонізму, що призводить до збудження шляху підкріплення та підвищення харчування та набирання ваги.

Під час передреєстраційного дослідження праміпексола пацієнти з ранньою або запущеною хворобою Паркінсона були зареєстровані в клінічних іспитах. Різні небажані явища були ідентифіковані, не включаючи значне зниження ваги або набирання ваги, та більшість явищ були м'якими або середніми за інтенсивністю. [14] Один ретроспективний огляд карти, опублікований в Annals of Clinical Psychiatry у вересні 2000 р., доповідав "Праміпексол, застосований як допоміжний засіб до антидеприсантів або стабілізаторів настрою, як виявилось, є ефективним та безпечним під час лікування монополярної та біполярної депресії". [15] Відповідно, праміпексол, як виявляється, звичайно добре переноситься та не викликає будь-яких серйозних побічних ефектів, що заважало би його застосуванню разом з атипними антипсихотиками, особливо при застосуванні при невисоких дозах.

Більш того, в рандомізованому контрольованому іспиті (RCT), опублікованому в Biological Psychiatry в 2004 р., з випробуванням праміпексола для лікування пацієнтів з біполярним розладом II типу, з'ясували, що праміпексол володіє значними антидепресантними ефектами. У

подвійному сліпому дослідженні з використанням плацебо 21 пацієнт з біполярним розладом II типу за DSM-IV (Довідник з діагностики та статистики психічних розладів, видання IV), депресивною фазою на терапевтичних рівнях літію або вальпроата (засоби, що типово звуться стабілізаторами настрою) були випадково визначені для лікування праміпексолом (n=10) або плацебо (n=11) протягом 6 тижнів. Основну ефективність оцінювали за шкалою оцінки депресії Монтгомері-Асберга. Усі суб'єкти крім одного на кожну групу завершили дослідження. Аналіз дисперсії для загальних показників шкали оцінки депресії Монтгомері-Асберга показав значний ефект лікування. Терапевтична відповідь (>50 % зниження за шкалою оцінки депресії Монтгомері-Асберга від основної лінії) спостерігалась у 60 % пацієнтів, які приймали праміпексол, та 9 %, які приймали плацебо (p=0,02). Один суб'єкт на праміпексолі та два на плацебо розвили гіпоманіакальні симптоми. [16] Інші дослідження вивчили вплив додавання праміпексола до існуючої схеми лікування традиційними антидепресантами або стабілізаторами настрою (тобто, не включаючи атипіві антипсихотики). [21-23]

Значні данні показують, що праміпексол може мати D3 переважні ефекти; ці спостереження заслуговують особливої уваги, оскільки рецептор D3 має анатомічний розподіл, що наводить на думку, що він може відігравати важливу роль в нейронних ланцюгах, які пов'язані з депресивними станами. Додатково до своїх ефектів на D2/D3 рецептор, зараз зрозуміло, що праміпексол також викликає сильні нейротрофічні ефекти, багато з яких можуть бути опосередковані через позитивну регуляцію антиапоптичного білка Bcl-2. [17,18]

Таким чином, кілька різних факторів підтримують застосування праміпексола задля гальмування набирання ваги при введенні в поєднанні з атипіві антипсихотиками, наприклад:

1) Дослідження фіброміалгії, в якому 40 % з суб'єктів дослідження втратили більш ніж 5 фунтів у порівнянні з 10 % на плацебо. Як пояснювалось вище, не існує серйозних небажаних явищ в цьому дослідженні, яке мало примусове титрування до 4,5 мг на добу. [13]

2) Праміпексол, як виявилось, позитивно підвищує антидепресантний ефект на настрої пацієнтів з розладами (де зазвичай прописують атипіві засоби) без значних побічних ефектів або виникаючих психозів. [15,16]

3) Історії хвороби у пацієнтів з хворобою Паркінсона, де дози в діапазоні 3,5-4,5 мг/добу викликали набирання ваги, яке знижувалося, якщо знижували дозу. [19] Як показано в прикладах нижче, виявляється, що праміпексол може бути особливо ефективним при введенні в невисокій дозі. У контексті даної заявки на патент невисока доза праміпексола переважно може бути в діапазоні менше ніж 1 мг на добу (наприклад, 0,125-0,5 мг на добу). Визначені пресинаптичні та постсинаптичні спорідненості до допамінового рецептору для праміпексола, що наводить на думку про можливі механізми дії для втрати ваги. Наприклад, спорідненість до пресинаптичних допамінових рецепторів при невисоких дозах та постсинаптичних рецепторів при більш високих дозах може пояснити, чому праміпексол запобігає набирання ваги при невисоких дозах та можливо сприяє втраті ваги при більш високих дозах.

4) Дослідження, що показує D2 агонізм, який знижує гіпоталамічний орексин, призводячи до інгібіторного ефекту на шлях підкріплення та зниженого харчування. Це протилежно ефекту 5HT2C антагонізму, який може бути включено до набирання ваги, індукованого атипіві антипсихотиками. [1]

5) Клінічні спостереження, описані далі нижче, що 0,125 мг праміпексола на добу зупиняло галакторею, викликану ризперидоном, що дозволяє припустити, що навіть невеликі дози впливають на тубероінфундібулярний допамін достатньо для зниження пролактину.

6) Допаміновий агонізм на гіпоталамічному рівні знижує нейропептид Y, що приведе до зниженого апетиту. [14]

Як буде оцінено фахівцем даної галузі, агоністи допаміну, відмінні від праміпексола, можуть також бути застосовані відповідно за даним винаходом. Як доповідалось, деякі інші агоністи допаміну мають ефект на споживання їжі та вагу. Приклади інших агоністів допаміну включають бромкриптин, каберголін та перголід.

Бромкриптин являє собою агоніст допаміну, який, як було показано, підвищує чутливість до інсуліну. Через 8 днів бромкриптину спостерігаються зменшення в добових концентраціях глюкози та інсуліну, більш низький кров'яний тиск через симпатолітичний ефект активації D2R та підвищену інтенсивність основного обміну речовин (BMR). Довготривалий бромкриптин підвищував толерантність до глюкози та зменшував жир тіла. Бромкриптин може покращувати гомеостаз глюкози зниженням гіпоталамічного нейропептиду Y або через його симпатолітичні властивості (підвищений гіпоталамічний NA є маркером ожиріння та призведе до підвищеного харчування). Бромкриптин може також впливати на метаболізм глюкози зниженням норадреналіну в вентромедіальному гіпоталамусі. В результаті він був досліджений за його

користю для лікування діабету II типу. [7]

Хоча частота небажаних ефектів з бромкриптином є достатньо високою (69 %), вони звичайно є від м'якого до середнього за ступенем. Терапія не була закінчена у приблизно 5 % пацієнтів через небажані ефекти. Такими в порядку убутання частоти є: нудота (49 %), головний біль (19 %), запаморочення (17 %), втома (7 %), переднепритомний стан (5 %), блювання (5 %), спазми в животі (4 %), закладеність носа (3 %), запор (3 %), діарея (3 %) та сонливість (3 %). [12]

Інші агоністи допаміну, що можуть бути застосовані відповідно за даним винаходом, включають каберголін, перголід, ропінірол та хінаголід. Ропінірол має характеристики, найбільш схожі з праміпексолом, з подібною D2 спорідненістю, але меншою D3 спорідненістю. Проте, ропінірол дійсно має взаємодії з метаболізмом печінки та р450, що ускладнює його використання з іншими ліками. На відміну від цього 90 % праміпексола виводиться в незміненому вигляді з сечею. Невисокою дозою для ропінірола може бути 0,25-1,0 мг (верхні дози варіюють в діапазоні 4-6 мг на добу).

Хінаголід є агоністом D2 рецептора, що значно краще переноситься, ніж бромкриптин з періодом напіввиведення 24 години, дозволяючи дозування один раз на добу, що буде сприятливим, якщо створена комбінація продукту з атипичним антипсихотиком. Одне дослідження 1991 року, коли хінаголід називали CV205-502 [20], згадує значну втрату ваги у 11 із 12 пацієнтів, яких лікували цим лікарським засобом від макропролактіноми. Втрата ваги могла бути спричинена зниженням рівнів пролактіна, але також може бути втратою ваги, пов'язаною безпосередньо з агонізмом D2 рецептора. Невисокою дозою для хінаголіда може бути 25-50 мікрограмів на добу.

Наведені нижче приклади дозволять далі проілюструвати даний винахід більш докладно, хоча буде зрозуміло, що даний винахід не обмежується конкретними прикладами.

25 Приклади

Праміпексол спочатку тестували на пацієнтах, які набрали значну вагу (20-40 фунтів) на оланзапіні і які потім мали рецидив після припинення лікування оланзапіном. Ця група пацієнтів не відреагувала на іспити з кветіапіном або рисперидоном.

У спробі запобігти набиранию ваги знову (вагу втратили під час припинення оланзапіна) ці пацієнти почали з 0,125 мг праміпексола на добу, титруючи дозу вище на щотижневій основі, доки не знизився голод. Найвища доза, потрібна для 18 пацієнтів, складала 0,25 мг двічі на добу. Дози праміпексола 0,125-0,50 мг на добу не тільки запобігали набиранию ваги у цих пацієнтів, які знову почали приймати оланзапін (протягом більше ніж 8 тижнів), але також допомогли пацієнтам, які додали ваги на оланзапіні та втратили вагу з кветіапіном. У одного пацієнта, у якого цукри в крові натще були вищі норми, праміпексол, як виявляється, був ефективним у поверненні цукрів в крові в нормальний діапазон.

Приклад 1

Жінка віком 31 рік була діагностована на біполярний розлад у віці 17 років. Вона страждала від нападів паніки, obsесивно-компульсивного розладу та соціальної тривоги. Три роки тому вона набрала 60 фунтів, підвищивши вагу до 210 фунтів, у той час як приймала карбамазепін та оланзапін (20 мг на добу). Два роки тому вона набрала 150 фунтів, в той час як приймала тільки ламотригін (400 мг на добу).

Коли пацієнтці вводили праміпексол (0,25 мг двічі на добу) в комбінації з оланзапіном (20 мг на добу), вона втратила 11 фунтів (схуднувши з 187 фунтів до 176 фунтів).

45 Приклад 2

Жінка віком 34 роки страждала від посттравматичного стресового розладу з тяжкою депресією. Вона отримувала кветіапін (300 мг на добу), який призвів до набирания 20 фунтів ваги (до 155 фунтів). Отже, кветіапін припинили. Спробували рисперидон (2 мг на добу), але вона набрала ще 12 фунтів (до 167 фунтів) та отримала галакторею. Отже, рисперидон припинили.

Того ж дня, коли припинили рисперидон, ввели оланзапін (5 мг на добу) та праміпексол (0,125 мг на добу) в комбінації. Галакторея припинилась протягом тижня, а вага знизилась до 160 фунтів. Кінцева доза праміпексола складала 0,25 мг двічі на добу.

55 Приклад 3

Жінка віком 34 роки, яка страждала як від нападів паніки, так і посттравматичного стресового розладу, була діагностована на біполярний розлад II типу. Вона не реагувала на збільшення рисперидона та кветіапіна, та тому почали іспит з оланзапіном в дозі 5 мг на добу, який призвів до підвищення ваги з 188 фунтів до 202 фунтів.

Дозу оланзапіна підвищили до 10 мг на добу та вводили в комбінації з праміпексолом при добовій дозі до 0,75 мг на добу. Це призвело до значного зниженню апетиту, а її вага

зберігалась на рівні 202 фунтів, незважаючи на додавання преднізона по 5 мг на добу через суглобовий біль.

Приклад 4

Жінка віком 29 років страждала від глибокої депресії та нападів паніки. Їй давали оланзапін (5 мг на добу) та праміпексол (0,25 мг двічі на добу) в комбінації.

Зберігалася її початкова вага 168 фунтів. Вона припинила приймати праміпексол за власним бажанням, та її вага підвищилась до 181 фунтів протягом одного тижня. Вона знову почала приймати праміпексол по 0,25 мг двічі на добу, та її вага знизилась до 174 фунтів протягом наступних двох тижнів.

10 Приклад 5

Жінка віком 30 років страждала від посттравматичного стресового розладу з нападами паніки та глибокою депресією. Збільшення Ефексора XR (венлафаксин) 225 мг на добу з кветіапін (300 мг на добу) призвело до підвищення ваги до 154 фунтів та не допомогло. Кветіапін, таким чином, було припинено.

15 Пацієнтка отримувала оланзапін (5 мг на добу) та праміпексол (0,125 мг на добу) в комбінації. Вага спочатку підвищилась до 160 фунтів, але підвищення дози праміпексола до 0,25 мг на добу привело до повернення ваги до 154 фунтів при повторній оцінці через 6 тижнів.

Приклад 6

20 Жінка віком 46 років страждала від біполярного розладу I типу з нападами паніки та соціальною та генералізованою тривогою. Вона отримувала кветіапін (300 мг на добу) та рисперидон (1 мг на добу). Це призвело до набирання ваги від 230 до 247 фунтів.

Вона почала приймати праміпексол по 0,25 мг на добу після додавання ваги, та її вага знизилась до 244 фунтів; проте, коли припинили праміпексол, почуття голоду у неї підвищилося, та її вага ще збільшилася до 250 фунтів.

25 Приклад 7

Чоловік віком 33 роки страждав від глибокої депресії з нападами паніки. Він приймав комбінацію кветіапіна та рисперидона для посилення антидепресантів. Його вага підвищилася з 202 до 208 фунтів, та спостерігалось погіршення симптомів.

30 Він почав приймати оланзапін по 5 мг на добу та праміпексол по 0,125 мг на добу в комбінації, та його вага підвищилась до 217 фунтів за 2 тижні. Дозування праміпексола підвищили до 0,25 мг на добу, та вага пацієнта знизилась до 214 фунтів за два тижні, а потім до 212 фунтів. Холестерин до праміпексола складав 6,6 ммоль/л, а тригліцериди складали 2,88 ммоль/л. Після праміпексола ці цифри знизились до 5,6 ммоль/л та 2,4 ммоль/л, відповідно, без змін дієти та набирання ваги.

35 Приклад 8

Чоловік віком 56 років страждав від біполярного розладу II типу з посттравматичним стресовим розладом та нападами паніки. Йому призначили кветіапін по 375 мг на добу для збільшення, а його вага була 259 фунтів.

40 Його медикаментозне лікування змінили на оланзапін (15 мг на добу), та вага утримувалась на рівні 259 фунтів з праміпексолом по 0,25 мг TID (тричі на добу). З кожним підвищенням дози праміпексола було помічено значне зниження його надмірного апетиту.

Приклад 9

45 Жінка віком 28 років страждала від біполярного розладу II типу, включаючи депресивний змішаний стан, напади паніки та обсесивно-компульсивний розлад. Вона отримувала ламотригін (200 мг двічі на добу). Після підвищення кветіапіна з 300 мг до 600 мг HS (перед сном) її вага підвищилась з 150 фунтів до 160 фунтів.

З праміпексолом по 0,25 мг AM і HS (вранці та перед сном) вага знизилась на 3 фунти та утримувалась на рівні 157 фунтів.

Приклад 10

50 Чоловік віком 61 рік проходив лікування від стійкої депресії та приймав участь в численних оптимізованих іспитах антидепресантів. Йому давали ципралекс (40 мг на добу) і веллбутрин (300 мг XL (пролонгованого вивільнення) на добу).

55 Додали оланзапін по 2,5 мг HS (перед сном). Він додав 2 фунти за 5 днів (з 171 до 173 фунтів) та помітив значне підвищення апетиту. Праміпексол по 0,125 мг AM і HS (вранці та перед сном) утримував його вагу на рівні 173 фунтів останні два місяці, незважаючи на підвищену дозу оланзапіна до 5 мг на добу протягом останнього місяця.

Приклад 11

60 Жінка віком 35 років страждала від біполярного розладу II типу з нападами паніки та соціальною тривогою. Вона приймала Ефексор XR по 300 мг на добу протягом 1 року. Вона отримувала кветіапін по 100 мг на добу протягом трьох місяці без набирання ваги. Проте, після

підвищення кветіапіна до 200 мг на добу, вона набрала 10 фунтів за два тижні (з 152 фунтів до 162 фунтів).

Після додаткового введення праміпексола по 0,125 мг від одного разу на добу до двох разів на добу, вона більше не набрала додаткової ваги протягом 3 тижнів. Після підвищення праміпексола до 0,25 мг АМ і HS (вранці та перед сном) протягом 3 тижнів вона набрала 5 фунтів. Її попросили знизити дозу до 0,125 мг двічі на добу. Цій пацієнтці було призначено преднізон її гастроентерологом, що викликало підвищення її ваги з 167 фунтів до 185 фунтів. Відповідно, специфічний вплив зниження дози праміпексола не можна було виявити.

Приклад 12

Жінка віком 33 роки страждала від біполярного розладу II типу. Вона страждала від булімії з 20 до 22 років та страждала на соціальну тривогу і дисморфофобію. В неї розвився висип у той час, коли вона була на кветіапіні в двох іспитах. У неї діагностували психотичну депресію, та їй було призначено оланзапін по 5 мг на добу, який було підвищено до 20 мг на добу. Їй було призначено ламотригін та прозак. Вона набрала 37 фунтів (з 145 до 182 фунтів).

Вона розпочала приймати праміпексол по 0,25 мг двічі на добу та втратила десять фунтів (до 172 фунтів). Після приблизно двох місяців на праміпексолі цукор в крові натще (FBS) був 6,6 ммоль/л, холестерин 7,5 ммоль/л, а триглицериди 3,6 ммоль/л, такі ж, як перед початком прийому праміпексола.

Приклад 13

Жінка віком 26 років страждала на біполярний синдром NOS (без іншої специфікації) з обсесивно-компульсивним розладом та нападами паніки. Вона набрала 20 фунтів на міртазапіні (45 мг на добу) та додатково 10 фунтів на кветіапіні (600 мг HS (перед сном)), незважаючи на вправи та дієту.

Вона почала приймати праміпексол до 0,25 мг двічі на добу та втратила 5 фунтів протягом трьох тижнів (з 132 до 127 фунтів).

Приклад 14

Жінка віком 40 років страждала від посттравматичного стресового розладу з тяжкою депресією. Їй було призначено багато лікарських препаратів, включаючи Ефексор XR, ламотригін та бензодіазепін.

До цього додали оланзапін (10 мг на добу) та праміпексол (0,25 мг двічі на добу). Її початкова вага 312 фунтів утримувалась протягом кілька місяців.

Приклад 15

Жінка віком 28 років страждала від біполярного розладу I типу з нападами паніки та прикордонним особистісним розладом. Єдиним засобом, що попередньо діяв від манії, був оланзапін, від якого відмовились через те, що пацієнтка набрала 30 фунтів.

Пацієнтка погодилась на іспит з комбінацією оланзапіна 2,5-5 мг на добу та праміпексола 0,125-0,25 мг на добу та не зазнала набирання ваги. Проте, вона не могла продовжувати приймати праміпексол через його вартість та негайно набрала вагу. В результаті оланзапін було припинено, а пацієнтку госпіталізовано.

Приклад 16

Жінка віком 22 роки страждала від біполярного розладу I типу з нападами паніки та прикордонним особистісним розладом, подібно до Прикладу 15. Єдиним засобом, що попередньо діяв від манії, був оланзапін, від якого відмовились через те, що пацієнтка набрала 23 фунти.

Пацієнтка погодилась на іспит з комбінацією оланзапіна 2,5-5 мг на добу та праміпексола 0,125-0,25 мг на добу, та не зазнала набирання ваги. Проте, вона не могла продовжувати праміпексол через його вартість та негайно набрала вагу. В результаті оланзапін було припинено, а пацієнтку госпіталізовано.

Як буде зрозуміло фахівцям даної галузі у світлі вищевикладеного розкриття, ймовірні зміни та модифікації є можливими при застосуванні даного винаходу на практиці без відхилення від його сутності та об'єму. У зв'язку з цим передбачається, що наступна додана формула винаходу та наступні запропоновані формули винаходу повинні тлумачитись як такі, що включають усі такі зміни та модифікації як такі, що підпадають під її дійсний об'єм.

Посилання

1. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T (2003) Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. J Psychiatr Res 37:193-220.

2. Taylor V, MacQueen G (2006) Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. J Clin Psychiatry 67(7):1034-1041.

3. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM (2002) Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63(3):207-213.

4. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB (2004) Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 65(5): 634-651.

5. Berkowitz RI, Fabricatore AN (2004) Obesity, Psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr Clin N Am* 28:39-54.

6. Gründer G, Kungel M, Ebrecht M, Göröcs T, Modell S (2006) Aripiprazole: Pharmacodynamics of a dopamine partial agonist for the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 29(Suppl 1):521-525.

7. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, van Pelt J, Stokkel MPM, Meinders AE, Pijl H (2006) Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E1038-E1043.

8. Huang XF, Yu Y, Zavitsanou K, Han M, Storlien L (2005) Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Molecular Brain Research* 135(1-2):150-161.

9. Alberto CO, Trask RB, Quinlan ME, Hirasawa M (2006) Bidirectional dopaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in orexin neurons. *J Neurosci* 26(39):10043-10050.

10. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS (2002) The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets* 6(5): 601-9.

11. Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, Gaillard RC, Pralong FP (2007) Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 148(2):507-11. Epub 2006 Nov 9.

12. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS) 2007. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, Ontario, Canada

13. Holman AJ, Myers RR (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis & Rheumatism* 52(8):2495-2505.

14. Jerzy Maj, Zofia Rogoz, Grazyna Skuza, Krzysztof Kolodziejczyk (1997) The behavioural effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 324:31-37

15. Sporn J, Ghaemi SN, Sambur R, et al (2000). Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression; A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 12:137-140

16. Zarate CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK (2004) Pramipexole for bipolar II depression: A placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56:54-60.

17. Carvey PM, McGuire SO, Ling ZD (2001) Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists. *Parkinsonism and Related Disorders* 7:213-223.

18. Gupta S, Vincent JL, Frank B (2006) Pramipexole: augmentation in the treatment of depressive symptoms. *CNS Spectr* 11(3):172-175.

19. Melissa J. Nirenberg, MD, Cheryl Waters (2006) Compulsive Eating and Weight Gain Related to Dopamine Agonist Use. *Movement Disorders Vol. 21, No. 4, 2006, pp. 524-529.*

20. Barnett PS, Palazidou E, Miell JP, Coskeran PB, Butler J, Dawson JM, Maccabe J, McGregor AM (1991) Endocrine function, psychiatric and clinical consequences in patients with macroprolactinomas after long-term treatment with the new non-ergot dopamine agonist CV205-502. *Q J Med.* 1991 Nov 81(295):891-906.

21. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal H (2001) Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry* 34: 137-141.

22. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. (2002) Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disorders* 4:307-314.

23. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161(3):564-566.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб запобігання або зменшення набирання ваги у пацієнта, якому вводять кветіапін для лікування від психічного захворювання, при цьому спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості праміпексолу, де доза праміпексолу складає менш ніж 1 мг на добу.

2. Спосіб за п. 1, де доза праміпексолу знаходиться в межах діапазону 0,125-0,5 мг на добу.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де пацієнт також отримує оланзапін для лікування психічного захворювання.
4. Спосіб запобігання або зменшення набирання ваги у пацієнта, якому вводять оланзапін для лікування від психічного захворювання, при цьому спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості праміпексолу, де доза праміпексолу складає менш ніж 1 мг на добу.
5. Спосіб за п. 4, де доза праміпексолу знаходиться в межах діапазону 0,125-0,5 мг на добу.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601