



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91308** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 33/00**  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 9/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 01572</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Соболь Вікторія Олегівна (UA),</b> <b>Мошковська Юлія Олегівна (UA),</b> <b>Лизогуб Віктор Григорович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.02.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.06.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Соболь Вікторія Олегівна,</b> пр. М. Бажана, 7-а, кв. 40, м. Київ, 02121 (UA), <b>Мошковська Юлія Олегівна,</b> пр. М. Бажана, 5-а, кв. 23, м. Київ, 02121 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2014, Бюл.№ 12</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Соболь Вікторія Олегівна</b>

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням застосовують агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на добу після їжі та антагоніст альдостеронових рецепторів верошпірон в дозі 25 мг один раз на добу під контролем вмісту дофаміну в сечі та концентрації  $K^+$  в крові за умови пригнічення дофамінергічної системи.

UA 91308 U



Корисна модель належить до області медицини, а саме кардіології, може бути використана для лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з супутнім ожирінням, за наявності пригнічення активності дофамінергічної системи.

Контроль АГ у популяції вважають одним із провідних напрямів у системі лікувально-профілактичних заходів щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ). З практичної точки зору важливого значення набуває визначення у пацієнта сумарного індивідуального ризику, оскільки у однієї людини часто виявляють декілька факторів ризику, які з часом можуть змінюватися в різних напрямках. У хворих на ССЗ корекція чинників ризику має обов'язково входити до програм лікування і бути більш агресивною. В Україні 30 % населення має надлишкову масу тіла. Надлишкова вага та ожиріння призводять до цукрового діабету (ЦД) 2-ого типу у 80 % випадків, у 35 % випадків - до ішемічної хвороби серця і у 55 % - до гіпертонічної хвороби (ГХ) серед дорослого населення Європи. Велика роль в розвитку цих патологічних процесів належить дофамінергічній системі. З'являється все більше доказів того, що внутрішньониркова дофамінергічна система відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску (АТ), а порушення рецепторного апарату дофамінового механізму бере участь в розвитку ГХ. Останні експериментальні моделі остаточно показали, що порушення в синтезі дофаміну (ДА) та функціонуванні дофамінових рецепторів призводять до дисрегуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є безперечним чинником розвитку АГ [11]. Центральна дофамінергічна активність знижується з віком, з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) та ожирінням, яке в першу чергу пов'язане з дисфункцією DR<sub>2</sub> дофамінових рецепторів [5, 6, 8, 12]. Не дивлячись на багато досліджень, які направлені на вирішення питання патогенезу та ефективного лікування артеріальної гіпертензії, проблема підвищеного АТ залишається актуальною. Досі остаточно не встановлена етіологія есенціальної гіпертензії з'являються все нові ланки розвитку та підтримання високого АТ, що потребує пошуку нових лікарських засобів, які б мали високу клінічну ефективність та менше побічних дій [1]. Кардіоваскулярні та ниркові впливи опосередковані дофаміновими рецепторами: D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>. Центральна дофамінергічна активність знижується з віком, з підвищенням ІМТ та ожирінням, яке в першу чергу пов'язане з дисфункцією DR<sub>2</sub> дофамінових рецепторів [5, 6, 8, 12]. Крім того встановлений зв'язок між функціональною активністю DR<sub>2</sub> дофамінових рецепторів структур мозку та нейроендокринними гормонами такими як інсулін, лептин та ацил грелін, що має значення при ожирінні [10]. За даними Neil Thomas G., Julian A.J., DR<sub>2</sub> ген може бути одним із важливих генів, що лежить в основі взаємозв'язку між ожирінням і АГ [9, 15]. Подібних висновків дійшли Осипова А.А. та Сметнік В.П. (2002), які в своїх дослідженнях показали, що застосування агоністів дофамінових рецепторів (бромкриптину, достинексу) призводить до зниження ІМТ та маси тіла [3]. І хоча ДА деривати мають антигіпертензивний ефект, все це ще потребує більш досконалого вивчення. Не дивлячись на перспективність використання агоністів D<sub>2</sub> і D<sub>1</sub> рецепторів, як антигіпертензивних засобів, клінічні спостереження свідчать, що їх доцільно використовувати лише при деяких формах АГ, перш за все в поєднанні з порушенням дофамінергічного контролю секреції гормонів, які можуть успішно корегуватися даною групою препаратів [2, 14, 15]. На жаль, більшість досліджень проведені на тваринах і вказують, що нестача дофамінових рецепторів призводить до підвищення АТ, що може бути пов'язане з впливом на епітеліальний транспорт Na та взаємодії з вазоактивними гормонами/гуморальними факторами, такими як, альдостерон, ангіотензин, катехоламіни, ендотелій, окситоцин, пролактин, активні форми кисню, ренін та вазопресин, які мають безсумнівний вплив на регуляцію АТ [4, 16]. До препаратів, що здатні прямо впливати на різні підтипи дофамінових рецепторів, відносять бромкриптин. Бромкриптин безпосередньо стимулює пре- і постсинаптичні рецептори, з високою афінністю до D<sub>2</sub>-рецепторів та частково D<sub>1</sub>-рецепторів. Вплив агоністів дофамінових рецепторів вимагає подальшого вивчення. За даними (Mukherjee R., Yun J.W. 2013), бромкриптин впливає на адипогенез та літогенез та може використовуватися як препарат для лікування ожиріння не лише за рахунок впливу DR<sub>2</sub> рецепторів, але і за рахунок впливу на α<sub>2</sub>-адренорецептори в 3T3-L1 адипоцитах [13]. Одним із основних механізмів, що включається в регуляцію АТ поряд із ренін-ангіотензиновим, а також у тісному взаємозв'язку з ним є альдостероновий механізм. До недавнього часу вважалося, що патогенетична роль цього гормону в розвитку і прогресуванні ССЗ визначається його несприятливим впливом на водно-сольовий баланс, обумовлений надлишковою стимуляцією класичних мінералокортикоїдних рецепторів, локалізованих в епітеліальних клітинах дистального відділу нефрону. Наслідком чого є затримка Na і рідини в організмі, яка сприяє підвищенню АТ і об'ємного перевантаження серця, а також електролітні порушення, пов'язані з втратою іонів K і Mg, які збільшують ризик серцевих аритмій і раптової смерті. Секреція альдостерону (АЛД) піддається дофамінергічному регулюванню. Дослідження показують, що дофамінові рецептори DR<sub>2</sub> та DR<sub>4</sub> модулюють АЛД

секрецію протилежними способами. Пригнічуючий ефект DR2 пов'язаний з протеїнкіназою C та  $Ca^{2+}$  - механізмами. Механізм DR4 пов'язаний з впливом на ангіотензин II (АТІІ) - індукований синтез АЛД [7]. Наявність у АЛД цілого комплексу негативних серцево-судинних ефектів, обґрунтовує застосування антагоністів рецепторів АЛД для протидії цим ефектам, а разом з

5 агоністами дофамінових рецепторів ця протидія підсумовується.

Відомий спосіб лікування АГ з супутнім ожирінням (деклараційний патент України на винахід від 10.06.2008 №33187) - спосіб терапії хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з жирінням, який включає призначення лізиноприлу, під контролем динаміки артеріального тиску та рівнів лептинату інсуліну. Цей спосіб є достатньо ефективним, але він не враховує можливі

10 зміни функціональної активності дофамінергічної системи та пов'язані з цими змінами причини виникнення ожиріння та впливи на ряд гуморальних факторів таких як ангіотензин II, АЛД, ендотеліальну функцію.

Також відомий спосіб лікування АГ з супутнім ожирінням (деклараційний патент України на винахід від 15.01.2003 № 53321) - спосіб комбінованого лікування хворих на ГХ з супутнім

15 ожирінням комбінацією дієтотерапії та агоніста центральних імідазолінових рецепторів та адренорецепторів гуанфацину. Даний спосіб є ефективним, але не враховує можливі зміни дофамінергічної та РААС, що асоційоване з виникненням ожиріння та ендотеліальної дисфункції.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб лікуванні АГ з супутнім ожирінням (патент США від 10.09.2008) № 2008121258) - методи лікування метаболічного синдрому з використанням агоніста дофамінових рецепторів бромокриптину. Даний спосіб є ефективний, але не дає можливість повністю нормалізувати рівень АЛД, який є не менш важливим

20 механізмом розвитку ГХ поряд з ренін-ангіотензи новим після відкриття його можливості впливу на мінералокортикоїдні рецептори, та розвиток фіброзних процесів в міокарді.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням з використанням бромокриптину в добовій дозі 0,08 мг на кг в три прийоми після їжі в комбінації з верошпіроном в добовій дозі 25 мг в один прийом за рахунок позитивізації показників дофамінергічної та ренін-

25 ангіотензин-альдостеронової систем на фоні поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію та оптимізації добових профілів АТ, що асоціюється зі зниженням маси тіла та покращенням ліпідного спектра крові.

Технічний результат, який досягається корисною моделлю, що заявляється буде полягати в більш швидкій нормалізації АТ, показників РААС та дофамінергічної системи.

Поставлена задача вирішується тим, що у хворих на АГ з супутнім ожирінням поряд із

35 відомим в кардіологічній практиці препаратом верошпіроном в дозі 25 мг в один прийом додають препарат бромокриптин в дозі 0,08 мг на кг в три прийоми після їжі під контролем ДА в сечі та АЛД та  $K^+$  в крові з метою нормалізації та позитивізації показників дофамінергічної та РАА систем, показників ДМАТ, поліпшення параметрів ендотеліальної функції та ліпідного обміну, зменшення ваги тіла.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є використання комбінації верошпірону з бромокриптином, яка забезпечує нормалізацію АТ, та АЛД в сироватці крові на фоні позитивізації показників ренін-ангіотензинового механізму та дофамінергічної системи з поліпшенням ендотеліальної функції та зменшенням маси тіла, за рахунок сумачії ефектів

40 даних препаратів. За відомими літературними даними такий спосіб лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням та пригніченням дофамінергічної системи невідомий.

Запропонований спосіб реалізується наступним чином: проводять загально-клінічне обстеження хворого з ознаками ГХ та супутнього ожиріння, використовуючи загальні методи дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, ДМАТ, ліпідограма, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі). У хворих з підтвердженим діагнозом поглиблюють дослідження за рахунок визначення добової екскреції ДА з сечею флюорометричним методом за модифікацією Е.Ш. Матліної, З.М. Кисельової, І.Е. Софіївської на спектрофлуометрі СНІТАСНІ МПФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Ендотелійзалежну і ендотелійнезалежну вазодилатацію проводили з використанням проб потікзалежної вазодилатації і нітрогліцеринової проб з використанням

45 методу запропонованого D. Celermjjer і співавторів. Рівень АЛД в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу, концентрацію АТІІ в плазмі крові визначали методом ІФА після попередньої екстракції зразків. У разі зменшення добової екскреції ДА з сечею менше 600-700 ммоль /л та підвищених рівнях АЛД та АТІІ хворому призначають комбінацію бромокриптину з верошпіроном. Повторні обстеження проводять кожні 2 місяці.

Підвищення ефективності лікування АГ з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи запропонованим способом досягається комбінацією препаратів з різними механізмами дії.

Механізм дії верошпірону полягає в конкурентному зв'язуванні з внутрішньоклітинними і мембранними рецепторами

АЛД. Такі рецептори інактивуються, що призводить до блокування біологічних ефектів АЛД. Разом з тим залучення в клінічну практику селективних блокаторів АЛД дозволить суттєво покращити ефективність стандартної терапії, знизити ризик розвитку і прогресування ниркової і серцевої недостатності, а також впливати на процеси ремоделювання в органах і тканинах. Бромкриптин безпосередньо стимулює пре- і постсинаптичні рецептори, з високою афінністю до D<sub>2</sub>-рецепторів та частков D<sub>1</sub>-рецепторів. В формуванні гіпертрофії лівого шлуночка важливу роль відіграє АТІІ, АЛД та норадреналін. ДА, діючи на DR2 рецептори, пригнічує вивільнення норепінефрину, протидіє АЛД та зменшує експресію АТ і рецепторів, тому відповідно бромкриптин може позитивно впливати на регрес гіпертрофії лівого шлуночка.

Суть заявленого способу пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1. Хвора В., 52 роки, страждає впродовж п'яти років на підвищення АТ (середній АТ 170/100 мм рт. ст., максимальний АТ 190/110 мм рт. ст.). При обстеженні встановлено діагноз: ГХ ІІ стадія, 2-й ступінь. Ризик високий. СН І ст. Ожиріння ІІІ ступінь. При обстеженні: вага становить 120 кг, ІМТ 41 %, що відповідає ІІІ ст. ожиріння. Проведене біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, ЕКГ, ЕхоКГ. Додатково визначено рівень ДА, який в добовій сечі становив 676,2 ммоль/л, концентрацію АЛД в сироватці крові та АТІІ в плазмі крові відповідно 485,6 пг/мл та 56 пг/мл. За даними ДМАТ середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 175 мм рт. ст. та 105,8 мм рт. ст. відповідно. При проведенні проби на визначення вазодилатуючої функції ендотелію встановлено ЕЗВД 4,85 %. Оскільки показники РААС перевищують максимально допустимі рівні, а рівень ДА в сечі знижений, хворій призначено верошпірон в дозі 25 мг один раз на добу та бромокриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на день впродовж двох місяців, під контролем гіперкаліємії. Через 2 місяці лікування у хворої спостерігалася стабілізація стану: нормалізувався АТ за даними ДМАТ: середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 135,9 мм рт. ст. та 75,5 мм рт. ст. відповідно. Добова екскреція ДА з сечею становить 926,1 ммоль/л, концентрація АЛД та АТІІ складає 142 пг/мл та 32 пг/мл відповідно на фоні покращення параметрів ендотеліальної функції з ЕЗВД 7,7 %, що асоціюється зі зниженням ваги до 111 кг (на 7,5 %). Після лікування покращився загальний стан хворої: зменшився головний біль, головокружіння, задишка. Хвора виписана в задовільному стані з рекомендаціями щодо подальшого прийому вищевказаної комбінації препаратів під контролем ДА в сечі та К<sup>+</sup>.

Приклад 2. Хвора О., 59 років, страждає впродовж семи років на підвищення АТ (середній АТ 150/80 мм рт. ст., максимальний АТ 160/90 мм рт. ст.). При обстеженні встановлено діагноз: ГХ ІІ стадія, 1-й ступінь. Ризик помірний. СН І ст. Ожиріння І ступінь. При обстеженні: вага становить 92 кг, ІМТ 31 %, що відповідає І ст. ожиріння. Проведене біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, ЕКГ, ЕхоКГ. Додатково визначено рівень ДА, який в добовій сечі становив 441 ммоль/л, концентрація АЛД в сироватці крові та АТІІ в плазмі крові відповідно 259,8 пг/мл та 38 пг/мл. За даними ДМАТ середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 155,3 мм рт. ст. та 71,7 мм рт. ст. відповідно. При проведенні проби на визначення вазодилатуючої функції ендотелію встановлено ЕЗВД 6,78 %. Оскільки показники РААС перевищують максимально допустимі рівні, а рівень ДА в сечі знижений, хворій призначено верошпірон в дозі 25 мг один раз на добу та бромокриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на день впродовж двох місяців, під контролем гіперкаліємії. Через 2 місяці лікування у хворої стабілізувався стан: нормалізувався АТ за даними ДМАТ: середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 125,2 мм рт. ст. та 78,4 мм рт. ст. відповідно. Добова екскреція ДА з сечею становить 1029 ммоль/л, концентрація АЛД та АТІІ складає 128 пг/мл та 25 пг/мл відповідно на фоні покращення параметрів ендотеліальної функції з ЕЗВД 9,3 %, що асоціюється зі зниженням ваги до 87 кг (на 5,5 %). Після лікування покращився загальний стан хворої: зменшився головний біль, голово кружіння. Хвора отримала рекомендації і в подальшому потребу прийому вищевказаної комбінації препаратів під контролем ДА в сечі та вмісту К<sup>+</sup>.

Таким чином, наведені приклади доводять, що запропонований спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи, з використанням агоніста дофамінових рецепторів бромокриптину та антагоніста альдостеронових рецепторів верошпірону забезпечує оптимізацію фармакотерапії за рахунок позитивізації функціонування дофамінергічної та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи,

покращення ендотеліязалежної вазодилатації, зменшення маси тіла, невисоку вартість лікування.

Джерела інформації:

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. - К.: Здоров'я, 1998. - Т. I. - 702 с. - С. 400-498.
- 5 2. Єна Л.М., Магдич Л.В. Гемодинамічні і гормональні ефекти блокади і нормальним і підвищеним артеріальним тиском. // Проблеми старіння і довголіття. - 1998. - № 1. - С. 31-37.
3. Осипова А.А. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом/ Осипова А.А. Сметник В.П //Проблемы репродукции. - 2002. - № 1.
- 10 - С. 12-16.
4. Aperia A.C. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism // Annu Rev.Physiol. - 2000. - Vol.62. - P. 621-647.
5. Beeler J.A. Putting desire on a budget: dopamine and energy expenditure, reconciling reward and resources / Beeler J.A., Frazier C.R., Zhuang X. // Front Integr Neurosci. - 2012. - Vol. 6. -P. 49.
- 15 6. Brunerova L. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men / Brunerova L., Potockova J., Horacek J., Suchy J., Andey M. // Neuroendocrinology. - 2013. - Vol. 97, № 2. - P. 132-138.
7. Chang H.W. D4 dopamine receptor enhances angiotensin 11-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling / Chang H.W., Wu V.C., Huang C.Y., Huang H.Y., Chen Y.M., Chu T.S., Wu K.D., Hsieh B.S. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 294, №3. - P. 622-629.
- 20 8. Chen A.L. Correlation of the TaqI dopamine D2 receptor gene and percent body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report / Chen A.L., Blum K., Chen T.J., Giordano J., Downs B.W., Han D., Barh D., Braverman E.R. // Food Funct-2012. - Vol. 3, № 1. - P. 40-48.
- 25 9. Contreras F. Dopamine, hypertension and obesity/ Contreras F., Fouilloux C. Bolivar A., Simonovis N. //Journal of human hypertension. - 2002. - № 16. - P. 13-17.
10. Dunn J.P. Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity / Dunn J.P., Kessler R.M., Feurer I.D., Volkow N.D., Patterson B.W., Ansari M.S., Li R., Marks-Shulman P., Abumrad N.N. // Diabetes Care. - 2012. - Vol. 35, № 5. - P. 1105-1111.
- 30 11. Harris R.C. Dopamine, the kidney, and hypertension / Harris R.C., Zhang M.ZV/Curr Hypertens Rep. - 2012. - Vol. 14, № 2. - P. 138-143.
12. Li Y. Identification of two functionally distinct endosomal recycling pathways for dopamine D<sub>2</sub> receptor / Li Y., Roy B.D., Wang W., Zhang L., Sampson S.B., Yang Y., Lin D.T. // J. Neurosci. - 2012.
- 35 - Vol. 32, № 21. - P. 7178-7190.
13. Mukherjee R. Bromocriptine inhibits adipogenesis and lipogenesis by agonistic action on α<sub>2</sub>-adrenergic receptor in 3T3-L1 adipocyte cells / Mukherjee R., Yun J. // Mol. Biol. Rep. - 2013. - Vol. 40, № 5. - P. 3783-3792.
14. Sowers J.R. Dopaminergic modulation of pressor and hormonal responses in essential
- 40 hypertension / Sowers J.R., Golub M.S., Berger M.E. //Hypertension. - 1982. - № 4. - P. 424-430.
15. Thomas N. Modulation of Blood Pressure and obesity with the Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Gene Taq I Polymorphism /Thomas N., Tomlinson B., Julian A., // Hypertension 2000. - № 36. - P. 177-182.
16. Zeng C. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice / Zeng C, Armando I., Luo Y., Eisher G.M., Felder R.A., Jose R.A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2008. - Vol. 294, № 2. - P. 551-569.
- 45

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50 Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, який **відрізняється** тим, що застосовують агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на добу після їжі та антагоніст альдостеронових рецепторів верошпірон в дозі 25 мг один раз на добу під контролем вмісту дофаміну в сечі та концентрації K<sup>+</sup> в крові за умови пригнічення дофамінергічної системи.

---

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

---

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