



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91307** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61P 9/00
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01570	(72) Винахідник(и): Соболь Вікторія Олегівна (UA), Мошковська Юлія Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2014	(73) Власник(и): Соболь Вікторія Олегівна, пр. М. Бажана, 7-а, кв. 40, м. Київ, 02121 (UA), Мошковська Юлія Олегівна, пр. М. Бажана, 5-а, кв. 23, м. Київ, 02121 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2014, Бюл.№ 12	(74) Представник: Соболь Вікторія Олегівна

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

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, при якому застосовують агоніст дофамінових рецепторів мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на добу сім днів з подальшим збільшенням дози до 0,25 мг тричі на день, при необхідності, під контролем вмісту дофаміну в сечі за умови пригнічення дофамінергічної системи.

UA 91307 U

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

АГ - одна з найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи (ССЗ) [22,26]. За даними центру медичної статистики, в Україні зареєстровано 11 млн. хворих із АГ. За підрахунками вчених, до 2025 року у світі буде 1,5 млрд. осіб із гіпертензією, а ризик АГ матимуть 90% населення розвинених країн [23,24]. Високий артеріальний тиск (АТ) є чинником ризику щодо багатьох патологічних станів : гіпертрофії лівого шлуночка, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних хвороб. Не менш важливою проблемою сьогодення являється ожиріння. Ці захворювання разом спричиняють смерть 1 млн. людей щороку. Ожиріння сприяє підвищенню ризику виникнення ССЗ через ряд взаємопов'язаних механізмів, які недостатньо вивчені. Окремо ожиріння та АГ є факторами ризику загрозливих для життя станів - інсульту, ІМ, порушень ритму серця. В зв'язку із значним поширенням АГ та ожиріння серед працездатного населення ця проблема залишається досить актуальною. Доведено, що саме хронічний дисбаланс нейрогуморальних систем є ключовим чинником розвитку і прогресування АГ, дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності. Велика роль в розвитку цих патологічних процесів належить дофамінергічній системі. ДА здійснює специфічний саме для нього вплив на серцево-судинну систему (ССС), спричиняючи дилатацію судин нирок, підвищення діурезу, натрійурезу. Порушення в функціонуванні дофамінових рецепторів DR₁ родини (DR₁ DR₅) та DR₂- родини (DR₂ DR₃ DR₄) призводить до розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ). Обговорюється концепція впливу дофамінових рецепторів на функціонування рецепторів до ангіотензину II (АТІ) 1 та 2 типу, гомеостаз Na та оксидантний стрес, передсердний натрійуретичний пептид [2,6,10]. Більш високий рівень показників ліпідного обміну, а саме загального холестерину, глікозильований гемоглобін та інсулінорезистентність пов'язані з зниженням центрального дофамінового тону [3,4,5,12]. Крім цього встановлений зв'язок між функціональною активністю DR₂ дофамінових рецепторів структур мозку та нейроендокринними гормонами такими як інсулін, лептин та ацил грелін, що має значення при ожирінні [8]. Незважаючи на те, що на клітинному рівні картина ГХ виглядає досить однорідною, причини її розвитку та патогенез досить гетерогенні та включають поєднання різних генетичних, біохімічних і фізіологічних факторів, які до цього часу не повністю вивчені. Не дивлячись на багато досліджень, які направлені на вирішення питання патогенезу та ефективного лікування артеріальної гіпертензії, проблема підвищеного АТ залишається актуальною, що потребує пошуку нових лікарських засобів, які б мали високу ефективність та менше побічних дій. Тому патогенез АГ в поєднанні з ожирінням представляється в вигляді ланцюга взаємопов'язаних ланок, дослідження та розуміння яких дозволить використовувати патогенетично обґрунтовані методи лікування [23]. При ожирінні збільшується утворення ангіотензиногену, що продукується адипоцитами, внаслідок чого відбувається активація синтезу АТП - масивного вазоконстриктора, що сприяє активації симпатoadреналової системи, підвищенню утворення супероксиду, розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищенню тону судин, АТ і розвитку АГ. Тому посилена продукція ангіотензиногену і далі АТП має велике значення в механізмах виникнення АГ у хворих з абдомінальним типом ожиріння. Зменшення кількості DR₁, DR₂, DR₄, DR₅ у пацієнтів з ожирінням викликає підвищену чутливість до солі та підвищення АТ. Підвищена активність рецепторів до АТП 1 типу включається при зменшенні експресії DR₁ та DR₂ при ожирінні. Крім цього є думка про те, що зменшення експресії DR₁ та DR₃ лежить в основі тендерних особливостей порушень АТ [18]. І хоча ДА деривати мають антигіпертензивний ефект, все це ще потребує більш досконалого вивчення. Кожен із підтипів рецепторів ДА бере участь в регулюванні АТ механізмами, визначеними для підтипу. Деякі рецептори (D₂ і D₅) впливають на центральну і/чи периферичну нервову систему, інші впливають на епітеліальний транспорт і регулюють секрецію та рецептори деяких гуморальних агентів (наприклад, D₁, D₃, D₄ рецептори взаємодіють з системою ангіотензину і реніну). Оскільки ожиріння це мультифакторне захворювання, викликане взаємодією генотипу та середовища, а саме носійство A1 алеля гена DRDR2 або 7R алеля гена DRDR4 дофамінових рецепторів є важливим в формуванні ожиріння [1,5,10,17]. За даними Neil Thomas G., Julian A.J., DR2 ген може бути одним із важливих генів, що лежить в основі взаємозв'язку між ожирінням і АГ [7,16]. В клітинах проксимальних каналців нирок зниження реабсорбції натрію зменшується при функціонуванні DR₁ / DR₅ рецепторів та АТ₂-рецепторів, тоді як АТ₁-рецептори підвищують реабсорбцію натрію. Більшість знань про впливи ДА сфокусовані на DR₁, проте обидва підтипи рецепторів відносяться до однієї родини. Більше 50 % ниркової екскреції залежить від функціональної активності DR₁. Однак, на відміну від DR₁, гіпертензія, спричинена порушеннями функції DR₅, виникає внаслідок підвищення симпатичного тону, активації окситоцину та вазопресину VI. Порушення в контролі на цими

протилежними системами лежить в основі розвитку АГ. Використання агоністів DR1 та DR5 спричинює зменшення експресії АТ₁ рецепторів. Тому відкриття диференціального регулювання DR1 та DR5 відкриває нові перспективи для розвитку селективних агоністів підтипів дофамінових рецепторів як цільових гіпотензивних препаратів, які можуть знизити антинатрійуретичний вплив рецепторів до ЛТII 1 типу [21,9]. DR₃ рецептори пригнічують секрецію реніну. Локуси біля DR3 рецепторів пов'язані з підвищенням АТ. Ці дані підтверджуються в дослідженнях Asiccol.D., Ladines C. 1998, в яких порушення DR3 рецепторів, які розміщені на клітинах ЮГА та проксимальних канальцях нирок, веде до підвищення продукції реніну та альдостерону (АЛД) і відповідно виникненню АГ [13]. Відсутність D₄ рецепторів підвищує АТ через підвищення експресії АТ₁ рецепторів до АТП. [13]. Таким чином D₃- рецептори інгібують ренінову секрецію [15], дія яких також як і D₄ рецепторів пов'язана з впливом на систему ангіотензину, реніну, вплив на процеси ниркової гемодинаміки. Функціональний стан дофамінових рецепторів DR5 теж пов'язаний з функціонуванням РААС [19]. Дослідження показують, що дофамінові рецептори DR2 та DR4 модулюють АЛД секрецію протилежними способами. Препаратом, що володіє широким спектром дії за рахунок впливу на основні в патогенезі АГ та ожирінні дофамінові рецептори відноситься мірапекс (праміпексол). Нещодавно отримані дані про те, що ерголінові похідні можуть викликати різні ураження клапанів серця, стали стимулом для проведення ряду досліджень по вивченню цієї патології у пацієнтів, що отримували терапію агоністами дофамінових рецепторів. Так проведене масштабне британське дослідження, що включало 11417 пацієнтів, які показали, що праміпексол нейтральний по відношенню до стану клапанів серця. Пов'язано це з тим, що праміпексол на відміну від ерголінових агоністів дофамінових рецепторів практично не впливає на активність серотонінергічних 5-HT_{2B} рецепторів, що залучені в активацію фіброblastів і розвиток фіброзу клапанів серця. [14].

Відомий спосіб лікування АГ з супутнім ожирінням (деклараційний патент України на винахід від 10.06.2008 № 33187) - спосіб терапії хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, який включає призначення лізиноприлу, під контролем динаміки АТ та рівнів лептину та інсуліну. Цей спосіб є достатньо ефективним, але він не враховує можливі зміни функціональної активності дофамінергічної системи та пов'язані з цими змінами причини виникнення ожиріння та впливи на ряд гуморальних факторів таких як АТ II, АЛД, ендотеліальну функцію, ліпідний обмін.

Також відомий спосіб лікування артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням (деклараційний патент України на винахід від 5.01.2003 № 53321)- спосіб комбінованого лікування хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням комбінацією дієтотерапії та агоніста центральних імідазолінових рецепторів та адренорецепторів гуанфацину. Даний спосіб є ефективним, але не враховує можливі зміни дофамінергічної та ренін-ангіотензин-альдостеронові системи (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 агоністу дофамінових рецепторів бромокриптину. Даний спосіб є ефективний, але мірапекс володіє більшим спектром дії, ніж бромокриптин, в зв'язку з чим, в своєму механізмі дії впливає на більшу кількість дофамінових рецепторів, зміни яких відіграють велику роль в патогенезі АГ з супутнім ожирінням.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, з урахуванням функціонального стану дофамінергічної системи, з використанням мірапексу в дозі 0,125мг тричі на день з подальшим збільшенням дози, за необхідності, до 0,25мг тричі на день, медична ефективність запропонованого способу полягає в покращенні показників дофамінергічної та (РААС) на фоні поліпшення вазодилататорної 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, покращенні вазодилататорної функції ендотелію, зменшенні маси тіла з поліпшенням показників ліпідограми.

Поставлена задача способу лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням вирішується шляхом прийому мірапексу в дозі 0,125мг тричі на добу впродовж 7 днів з подальшим збільшенням дози до 0,25мг тричі на день в три прийоми після їжі під контролем ДА в сечі з метою нормалізації та позитивізації показників дофамінергічної та РАА систем, показників ДМАТ, поліпшення параметрів ендотеліальної функції та ліпідного обміну, зменшення маси тіла.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є використання агоністу дофамінових рецепторів мірапексу у лікуванні АГ з супутнім ожирінням, яка забезпечує нормалізацію АТ та позитивізацію показників ренін-ангіотензинового механізму та дофамінергічної системи з покращенням ендотеліальної функції та зменшенням маси тіла. 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 спектрофлюометрії СНІТАСНІ МПФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію проводили з використанням проб потікзалежної вазодилатації і нітрогліцеринової проб з використанням методу запропонованого D. Celermijer і співавторами. 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 мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на добу впродовж 7 днів з подальшим збільшенням дози, за необхідності, до 0,25 мг тричі на день в три прийоми після їжі під контролем ДА в сечі. Повторні обстеження проводять кожні 2 місяці.

Підвищення ефективності лікування АГ з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи запропонованим способом досягається використанням в якості лікування агоністу дофамінових рецепторів мірапексу, який володіє широким спектром дії за рахунок впливу на дофамінові рецептори, роль яких в патогенезі АГ з супутнім ожирінням встановлена.

Із всіх агоністів дофамінових рецепторів праміпексол має саму високу спорідненість до D₂, D₃, D₄, та D₅ (Bennet, Piercey 1999) дофамінових рецепторів, але незначно взаємодіє з підтипом D₁ рецепторів. Крім цього встановлений взаємозв'язок DR₁ і DR₃ рецепторів, а саме DR₁-рецептори стимулюють вазорелаксацийні ефекти DR₃ рецепторів і цей взаємозв'язок має бути включений в регуляцію АТ [20,21,27]. 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 АТ₁ рецепторів, тому відповідно мірапекс може позитивно впливати на регрес гіпертрофії лівого шлуночка. Оскільки ГХ пов'язана з посиленням транспортом Na в ниркових проксимальних канальцях та висхідній частині петлі Генле, де продукується ендотелій та експресовані ендотелінові рецептори В, що мають натрійуретичний ефект, який порушується за рахунок порушення взаємозв'язків DR₃ та АТ₁-рецепторів, що є важливим в патогенезі АГ [11]. Оскільки праміпексол являється неерголіновим синтетичним похідним амінобензотіазолу, зв'язується з D₃ рецепторами з 7-микратно більшою афінністю, ніж з D₂ і D₄ рецепторами, а також має вплив на D₅ рецептори, що відкриває нові перспективи для розвитку селективних агоністів підтипів дофамінових рецепторів як цільових гіпотензивних препаратів, які можуть знизити антинатрійуретичний вплив рецепторів до АТІІ 1 типу [9,21].

Суть заявленого способу пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1. Хвора Козаченко В.І., 54 роки, страждає впродовж чотирьох років на підвищення АТ (середній АТ 160/90 мм.рт.ст., максимальний АТ 170/90 мм.рт.ст.). При обстеженні встановлено діагноз: ГХ ІІ стадія, 1-й ступінь. Ризик помірний. СН І ст. Ожиріння ІІ ступінь. При обстеженні: вага становить 97 кг, ІМТ 36,06%, що відповідає ІІ ст. ожиріння. Проведене біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, ЕКГ, ЕхоКГ. Ліпідограма мала наступний вигляд: загальний холестерин (ЗХС) становив 6,98 ммоль/л, тригліцериди (ТГ) та ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) відповідно 3,59 ммоль/л та 4,15 ммоль/л на фоні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) 1,23 ммоль/л. Додатково визначено рівень ДА, який в добовій сечі становив 441,2 ммоль/л, концентрацію АЛД в сироватці крові та АТІІ в плазмі крові відповідно 208 пг/мл та 90 пг/мл. За даними ДМАТ середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 156,6 мм.рт.ст. та 85,8 мм.рт.ст. відповідно. При проведенні проби на визначення вазодилатуючої функції ендотелію встановлено порушення ендотеліальної функції по типу вазоконстрикторної реакції. Оскільки показники РААС перевищують максимально допустимі рівні, а рівень ДА в сечі знижений, хворій призначено мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на день тижень з подальшим збільшенням дози до 0,25 мг тричі на день впродовж двох місяців. Через 2 місяці лікування у хворої спостерігалася стабілізація стану: нормалізувався АТ за

даними ДМАТ: середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 139,3 мм.рт.ст. та 78,7 мм.рт.ст. відповідно. Добова екскреція ДА з сечею становить 1930 ммоль/л, концентрація АД та АТІІ складає 156 пг/мл та 53 пг/мл відповідно на фоні покращення параметрів ендотеліальної функції з ЕЗВД 4,7 %, ліпідограми (ЗХС 5,93 ммоль/л, ТГ 3,43 ммоль/л, ЛПНЩ 3,1 ммоль/л), що асоціюється зі зниженням ваги до 88 кг (на 9,3%). Після лікування покращився загальний стан хворої: зменшилося, голово кружіння, шум в вухах, задишка. Хвора виписана в задовільному стані з рекомендаціями щодо подальшого прийому мірапексу в дозі 0,125мг тричі на добу під контролем ДА в сечі.

Приклад 2. Хвора Мойсеєнко Г.П., 64 роки, страждає впродовж десяти років на підвищення АТ (середній АТ 155/90 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 103 кг, ІМТ 33,2%, що відповідає І ст. ожиріння. Проведене біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, ЕКГ, ЕхоКГ. Ліпідограма мала наступний вигляд: ЗХС становив 5,7 ммоль/л, ТГ та ЛПНЩ відповідно 3,2 ммоль/л та 3,05 ммоль/л на фоні ЛПВЩ 1,2 ммоль/л. Додатково визначено рівень ДА, який в добовій сечі становив 553 ммоль/л, концентрація АД в сироватці крові та АТ ІІ в плазмі крові відповідно 198 пг/мл та 67 пг/мл. За даними ДМАТ середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 148,0 мм.рт.ст. та 83,7 мм.рт.ст. відповідно. При проведенні проби на визначення вазодилатаційної функції ендотелію встановлено ЕЗВД 6,67 %. Оскільки показники РААС перевищують максимально допустимі рівні, а рівень ДА в сечі знижений, хворій призначено мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на день тижень з подальшим збільшенням дози до 0,25 мг тричі на день впродовж двох місяців. Через 2 місяці лікування у хворої стабілізувався стан: знизився АТ за даними ДМАТ: середні значення САТ та ДАТ за добу становлять 137,3 мм.рт.ст. та 70,8 мм.рт.ст. відповідно. Добова екскреція ДА з сечею становить 1200 ммоль/л, концентрація АД та АТ ІІ складає 136 пг/мл та 44 пг/мл відповідно на фоні покращення параметрів ендотеліальної функції з ЕЗВД 8,6 % та ліпідограми (ЗХС 5,1 ммоль/л, ТГ 2,2 ммоль/л, ЛПНЩ 2,9 ммоль/л при незмінних ЛПВЩ), що асоціюється зі зниженням ваги до 96 кг (на 6,8 %). Після лікування покращився загальний стан хворої: зменшився головний біль, головокружіння. Хвора отримала рекомендації і в подальшому потребу прийому мірапексу в дозі 0,125 мг тричі на добу під контролем ДА в сечі.

Таким чином, наведені приклади доводять, що запропонований спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням на фоні пригнічення дофамінергічної системи, з використанням агоністу дофамінових рецепторів мірапексу, забезпечує оптимізацію фармакотерапії за рахунок позитивізації функціонування дофамінергічної та РААС, покращенню ендотеліальної вазодилатації, показників ліпідного обміну, зменшенні маси тіла.

Джерела інформації:

1. Arisa M. Dopamine genes (DRD2/ANKKI-Taql and DRD4-7R) and executive function: their interaction with obesity / Arisa M., Garolera M., Jurado M.A., Garcia I., Hernan I., Sanchez- Garre C., Vernet M., Sender-Palacios M.J., Marques-Iturria I., Pueyo R., Segura B., Narberhaus A. // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, № 7. - P. 67

2. Asghar M. Potential dopamine-1 receptor stimulation in hypertension management / Asghar M., Tayebati S.K., Lokhandwala M.F., Hussain TV/Curr. Hypertens. Rep. - 2011. - Vol. 13, № 4. - P. 294-302

3. 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

4. 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

5. Chen A.L. Correlation of the Taql 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

6. Choi M.R. Angiotensin TI regulates extraneuronal dopamine uptake in the kidney / Choi M.R., Correa A.H., Garcia F.A., Fernandez B.E. // Nephron Physiol. - 2006. - Vol. 104, № 4. - P. 136-143

7. Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A., Simonovis N. Dopamine, hypertension and obesity/ Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A., Simonovis N. // Journal of human hypertension. - 2002. - № 16. - P. 13

8. 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

9. Gildea J.J. Differential D1 and D5 receptor regulation and degradation of the angiotensin type 1 receptor / Gildea J.J., Wang X., Jose P.A., Felder R.A. // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 51, № 2. - P. 360-366
10. Gissen E. No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: a multi-center European study in healthy volunteers / Gissen E., Hesse S., Caan M.W., Zientek F., Dickson J.C., Tossici-Bolt L., Sera T., Asenbaum S., Guignard R., Akdemir U.O., Knudsen G.M., Nobili F., Pagani M., Vander Borgh T., Van Leare K., Varrone A., Tatsch K., Booij J., Sabri O. // *Neuroimage*. - 2013. - Vol. 64. - P. 61-67
11. Jose P.A. Regulation of sodium transport in the proximal tubule by endothelin / Jose P.A., Zhang Y., Zheng C // *Contrib. Nephrol.* - 2011. - Vol. 172. - P. 63-75
12. Li Y. Identification of two functionally distinct endosomal recycling pathways for dopamine D₂ receptor / Li Y., Roy B.D., Wang W., Zhang L., Sampson S.B., Yang Y., Lin D.T. // *J. Neurosci.* - 2012. - Vol. 32, № 21. - P. 7178-7190
13. Martin G. Angiotensin-II type 1 receptor-mediated hypertension in D4 dopamine receptor-deficient mice / Martin G., Xiaoyan W., Laureano D. // *Hypertension*. - 2006. - № 47. - P. 288-295
14. Reichmann H. et al. Pramipexole in routine clinical practice / Reichmann H. et al. // *CNS Drugs*. - 2003. - 17(13). - P. 965-973
15. Staudacher T. Arterial blood pressure and renal sodium excretion in dopamine D3 receptor knockout mice / Staudacher T., Barbel P., Tappe M. // *Hypertens Res.* - 2007. - № 30. - P. 93-101
16. Thomas N. Modulation of Blood Pressure and obesity with the Dopamine D₂ Receptor Gene Taq I Polymorphism / Thomas N., Tomlinson B., Julian A. // *Hypertension*. - 2000. - № 36. - P. 177-182
17. Volkow N.D. Obesity and addiction: neurobiological overlaps / Volkow N.D., Wang G.J., Tomasi D., Baler R.D. // *Obes Rev.* - 2013. - Vol. 14, № 1. - P. 2-18
18. Wang X. Reduction of renal dopamine receptor expression in obese Zucker rats: role of sex and angiotensin II / Wang X., Li F., Jose R.A., Ecelbarger C.M. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2010. - Vol. 299, № 5. - P. 1164-1170
19. Wang X. Upregulation of renal sodium transporters in D5 dopamine receptor-deficient mice / Wang X., Luo Y., Escano C., Yang Z., Asico L., Li H., Jones J.E., Armando I., Lu Q., Sibley D.R., Eisner G.M., Jose P.A. // *Hypertension*. - 2010. - Vol. 55, № 5. - P. 1431-1437
20. Zeng C. Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice / Zeng C., Armando I., Luo Y., Eisner G.M., Felder R.A., Jose R.A. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2008. - Vol. 294, № 2. - P. 551-569
21. Zeng C. Regulation of blood pressure by D5 dopamine receptors / Zeng C., Yang Z., Asico L.D., Jose P.A. // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* - 2007. - Vol. 5, № 3. - P. 241-248
22. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. - К.: Здоров'я, 1998. - Т. 1. - 702 с. - С. 400-498
23. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты : монография. - 2009. - Четверта хвиля. - 416 с.
24. Радченко О.М. Стратегія і тактика гіпотензивної терапії у подоланні низької прихильності до лікування. // *Рациональная фармакотерапия*. - 2010. - № 3 (16). - С. 5-9
25. Свищенко Е.П. Лечение больных с артериальной гипертензией. // *УДоктор*. - 2000. - № 2. - С. 25-30
26. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Борткевич О.П. Эссенциальная артериальная гипертензия. // *Український медичний часопис*. - 2008. - № 2 (64). - С. 5-34
27. Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов - препараты выбора терапии ранних стадий болезни Паркинсона / Н.В. Федорова // *Consilium Medicum*. - 2009. - Т. 3. - № 4. - С. 26-32)

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 50 Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, при якому використовують агоніст дофамінових рецепторів, який **відрізняється** тим, що застосовують агоніст дофамінових рецепторів мірапекс в дозі 0,125 мг тричі на добу сім днів з подальшим збільшенням дози до 0,25 мг тричі на день, при необхідності, під контролем вмісту дофаміну в сечі за умови пригнічення дофамінергічної системи.

55

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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