



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36218 (13) A

(51) 6 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА
ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОБМЕЖЕННЯ СТРЕС-РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

(21) 99116281

(22) 18.11.1999

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Коркушко Олег Васильович, Шатило Валерій
Брониславович, Антонюк-Щеглова Іванна Ана-
толіївна(73) ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб обмеження стрес-реакції серцево-судинної системи у людей похилого віку шляхом застосування лікарських засобів, який відрізняється тим, що за 1-2 години до очікуваного стресорного навантаження або безпосередньо під час стресорного навантаження одночасно використовують 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару, а антистресорний ефект оцінюють по зменшенню частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

Винахід належить до медицини, а саме до кардіології та геріатрії, і може знайти практичне застосування для попередження та лікування порушень діяльності серцево-судинної системи, зумовлених психоемоційним стресом, зокрема у хворих з ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою.

Відомо, що люди похилого віку більш чутливі до психоемоційних навантажень. Зокрема, вони реагують на стрес надмірним підвищенням артеріального тиску (Антонюк-Щеглова І.А., Шатило В.Б., Писарук А.В. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на кратковременное экспериментальное психоземotionalное стрессорное воздействие у людей пожилого возраста // Проблемы старения и долголетия.- 1999.- Т. 4, № 2.- с. 220-226; Boutcher SH. Stocker D. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge // J. of Gerontology. - 1996.- V.51, № 5.- р. 261-267) внаслідок зростання периферійного судинного опору.

Відомий спосіб обмеження реакції серцево-судинної системи при стресі шляхом попереднього призначення бета-адреноблокаторів (Ревенко В.Н., Безу Г.Г., Гриб Л.Ф. Влияние обзидана на гемодинамические показатели и клинические проявления стенокардии у больных ИБС во время психоземotionalного напряжения // Кардиология.-1991.- № 2.- с. 27-29; Benschop RJ. Nieuwenhuis EE. Tromp EA. Godaert GL. Baffieux RE. Van Doomen LJ. Effects of beta-adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by mental stress // Circulation.- 1994.-V.89, № 2.- p.762-769; Tuininga YS. Crijns HJ. Brouwer J. van den Berg MP. Man int Veld AJ. Mulder G. Lie KI. Evaluation of

importance of central effects of atenolol and metoprolol measured by heart rate variability during mental performance tasks, physical exercise, and daily life in stable postinfarct patients // Circulation. - 1995.- V. 92, № 12.-р. 3415-3423). Недоліком цього способу є те, що у людей похилого віку в малій (10 мг), середній (20 мг) та великій (40 мг) дозах бета-адреноблокатор зменшує приріст частоти серцевих скорочень, але не впливає на приріст артеріального тиску при психоемоційному стресі (Антонюк-Щеглова І. А. Влияние различных доз бета-адреноблокатора анаприлина на реакцию сердечно-сосудистой системы при психоземotionalном стрессорном воздействии у больных хронической ИБС пожилого возраста // Пробл. старения и долголетия.- 1995.- Т.5, № 3-4.- с. 200-207). Крім цього, бета-адреноблокатори зменшують серцевий викид і підвищують периферичний судинний опір; можливий негативний інотропний ефект, порушення провідності, погіршення настрою та сну.

Відомий спосіб профілактики стресової реакції шляхом застосування бензодіазепінів, зокрема седуксену, котрий вводиться за 1,5-2 години до операції, відразу після операції та через 18-20 годин після операції (Макшанов І.Я., Цилиндз І.Т. Способ профилактики стрессорной реакции при оперативных вмешательствах,- Патент РФ № 2008000, А61К31/00.- Бюл. РФ № 4, 1994). Це дозволяє зменшити післяопераційні ускладнення та летальність завдяки зменшенню психоемоційного напруження. Недоліком способу є те, що у людей похилого віку в терапевтичних дозах седуксен викликає ряд небажаних ефектів - погіршує адаптацію до навколишнього середовища, коор-

динацію та працездатність, викликає сонливість, слабкість, головокружіння. Крім цього, седуксен в недостатній мірі зменшує реакцію показників серцево-судинної системи на психоемоційний стрес. Препарат належить до групи психотропних засобів і відпускається за спеціальними рецептами, що створює певні перешкоди до його застосування в життєвих стресових ситуаціях.

За прототип прийнято спосіб обмеження у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою реакції серцево-судинної системи при стресових навантаженнях шляхом курсового застосування інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (Kuwayama I. Fujisawa A. Mitani K. Suzuki Y. Kuramoto K. Effect of perindopril on 24-hour blood pressure levels and hemodynamic responses to physical and mental stress in elderly hypertensive patients // *Clinical Therapeutics*. - 1994. - V.16, № 6. - р. 962-971). Реалізація цього способу дає можливість зменшити артеріальний тиск під час фізичного навантаження. Його недоліком є необхідність тривалого (2 тижні) застосування препарату, а також недостатня ефективність в умовах психоемоційних навантажень. Так, у наших дослідженнях показано, що профілактичне застосування інгібітора АПФ зменшує приріст артеріального тиску при психоемоційному стресі тільки у 50 % людей похилого віку (Шатало В.Б. Фармакологическая коррекция реакции сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональное стрессорное воздействие у больных ИБС пожилого возраста // *Журнал АМН Украины*. -1998. - № 4. - с. 727-734).

В основу винаходу покладено завдання створити спосіб, який підвищує ефективність лікування хворих похилого віку з серцево-судинною патологією (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) за рахунок зменшення реакції артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у відповідь на психоемоційний стрес під впливом одночасного використання анаприліну та корінфару. Спосіб спрямований на підвищення ефективності відомих методів обмеження надмірної (надлишкової) реакції серцево-судинної системи при психоемоційних стресових навантаженнях у людей похилого віку.

Суть способу полягає в тому, що за 1-2 години до очікуваного стресу, або ж безпосередньо під час раптового психоемоційного стресу хворий одночасно приймає 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару, внаслідок чого суттєво зменшується реакція серцево-судинної системи на стрес.

За даним способом проведено лікування 30 хворих похилого віку з хронічною ІХС. Результати, наведені в табл. 1, засвідчують, що одночасний прийом 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару за 2 години до психоемоційного навантаження суттєво зменшує приріст систолічного, діастолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у відповідь на стрес.

Приклад 1. Хворий Севрук С.П., 70 років. Діагноз - хронічна ІХС, стабільна стенокардія напружи, 2 функціональний клас. В стані спокою артеріальний тиск (АТ) 135/80 мм рт. ст., ЧСС 72 уд./хв.

Стан психоемоційного напруження створюють шляхом пред'явлення комп'ютерного завдання,

при виконанні якого обстежуваний працює в умовах зростаючого дефіциту часу. Завдання полягає в тому, щоб максимально швидко погасити зображення квадрату зеленого кольору, що з'являється на екрані монітору, шляхом натиску певної клавіші. Комп'ютерна програма автоматично виводить на екран квадрат заданих розмірів (1 см x 1см) зеленого або червоного кольору в випадковій послідовності, в різних (випадкових) позиціях екрану. Швидкість подання квадратів збільшується з кожним етапом тесту, що слідували один за другим без перерви, причому тривалість етапів була однаковою (2 хв), а кількість пред'явлень на кожному етапі збільшувалася з 70 (на 1-му етапі) до 120 (на 5-му етапі). Таким чином, обстежуваний змушений працювати в умовах зростаючого дефіциту часу. Натиск на клавішу при появі зображення червоного квадрату розцінюється як помилка. При помилках подається звуковий сигнал і на екрані з'являється спалах червоного кольору.

Дослідження проводять в першій половині дня в положенні сидячи в ізолюваному від сторонніх звуків приміщенні.

На 5-му етапі психоемоційного навантаження приріст систолічного АТ становить 40 мм рт.ст., діастолічного АТ - 20 мм рт.ст., ЧСС - 13 уд./хв., що вказує на надмірну реакцію серцево-судинної системи на психоемоційне навантаження (нормальна, адекватна реакція - підвищення АТ систолічного не більш ніж на 20 мм рт.ст., діастолічного - не більш ніж на 10 мм рт.ст., ЧСС - не більш ніж на 10 уд./хв.).

Через 2 год після прийому 10 мг анаприліну приріст ЧСС при психоемоційному навантаженні зменшується від 13 до 6 уд./хв., тоді як приріст систолічного і діастолічного АТ не змінився - відповідно 40 мм рт.ст. та 15 мм рт.ст. Наступного дня, через 2 год після прийому 20 мг анаприліну приріст ЧСС на 5-му етапі психоемоційного навантаження - 5 уд./хв., систолічного АТ - 40 мм рт.ст., діастолічного АТ - 20 мм рт.ст.. Таким чином, в різних дозах бета-адреноблокатор обмежує хронотропний компонент реакції (приріст ЧСС) на стресорне навантаження.

Під час проведення психоемоційної проби через 2 год після прийому 10 мг корінфару приріст систолічного АТ у даного хворого зменшується від 40 мм рт. ст. до 20 мм рт.ст., діастолічного АТ - від 20 мм рт.ст. до 10 мм рт.ст. Проте приріст ЧСС при стресі істотно не змінюється - 13 уд./хв. до прийому корінфару, 14 уд./хв. - після прийому препарату.

Через 2 год після прийому 5 мг седуксена приріст ЧСС і АТ на висоті психоемоційного навантаження є таким, як і до прийому препарату.

Через 2 год після одночасного прийому 10 мг анаприліну і 10 мг корінфару приріст ЧСС на висоті психоемоційного навантаження зменшується від 13 уд./хв. до 6 уд./хв., приріст систолічного АТ - від 40 мм рт.ст. до 15 мм рт.ст., приріст діастолічного АТ - від 20 мм рт.ст. до 10 мм рт.ст. Таким чином, у даного хворого для обмеження серцево-судинної реакції на психоемоційне навантаження найбільш ефективним є одночасне використання 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару.

Приклад 2. Хворий Полянничко Б.І., 62 років. Діагноз - гіпертонічна хвороба 1 стадії, хронічна

ІХС, стабільна стенокардія 1 функціональний клас.

Тривалі фізичні тренування на протязі 12 міс. виявили недостатній антистресорний ефект - приріст ЧСС при психоемоційному навантаженні зменшується, але приріст артеріального тиску істотно не змінюється.

Після прийому бета-адреноблокатора анаприліну в дозах 10 мг, 20 мг та 40 мг приріст ЧСС при психоемоційному навантаженні зменшується від 10 уд/хв. до 6 уд/хв., 4 уд/хв. і 3 уд/хв. відповідно. Приріст систолічного АТ до прийому препарату - 40 мм рт.ст., після прийому 10 мг - 35 мм рт.ст., після прийому 20 мг - 40 мм рт.ст., після прийому 40 мг - 45 мм рт.ст., тобто не змінюється.

Після одночасного прийому 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару приріст ЧСС при психоемоційному навантаженні зменшується від 10 уд/хв. до 4 уд/хв., приріст систолічного АТ - від 35 мм рт.ст. до 15 мм рт.ст., приріст діастолічного АТ - від 15 мм рт.ст. до 10 мм рт.ст. Побічної дії препаратів не зафіксовано.

Можливість корекції неадекватної реакції серцево-судинної системи при психоемоційному навантаженні шляхом застосування фармакологічних препаратів досліджена нами у 160 хворих похилого віку з хронічною ІХС. Дані про ефективність цих засобів наведені у табл. 2.

Таким чином, якщо бета-адреноблокатори у

більшості хворих зменшували хронотропну реакцію (приріст ЧСС) на психоемоційне навантаження, а антагоніст кальцію корінфар - лише пресорну (приріст АТ) реакцію, то одночасне застосування бета-адреноблокатора анаприліну в дозі 10 мг та антагоніста кальцію корінфару в дозі 10 мг дозволило у всіх хворих істотно зменшити хронотропну і пресорну реакцію на психоемоційне навантаження.

На відміну від існуючих, заявлений спосіб дозволяє більш ефективно попереджувати надмірну реакцію серцево-судинної системи при психоемоційному стресі у осіб похилого віку. Він дає можливість підвищити ефективність лікування хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою, попередити порушення діяльності серцево-судинної системи у людей похилого віку при психоемоційних навантаженнях.

Спосіб обмеження стрес-реакції серцево-судинної системи у людей похилого віку шляхом застосування лікарських засобів, який відрізняється тим, що за 1-2 години до очікуваного стресового навантаження або безпосередньо під час стресового навантаження одночасно використовують 10 мг анаприліну та 10 мг корінфару, а антистресорний ефект оцінюють по зменшенню приросту частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

Таблиця 1

Приріст показників	до прийому препаратів	через 2 години після прийому препаратів
Систолічний АТ, мм рт.ст.	45±4	32±4#
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	19±2	13±2 #
ЧСС, уд/хв	11±2	7±1 #

Примітка. Достовірність різниці між приростом показників при стресі до прийому та після прийому препаратів: # - $p < 0,05$.

Таблиця 2

Препарати, доза	Обмеження приросту частоти серцевих скорочень (% хворих з ефектом)	Обмеження приросту артеріального тиску (% хворих з ефектом)
Анаприлін 10 мг	90	23
Анаприлін 20 мг	100	23
Анаприлін 40 мг	100	12
Корінфар 10 мг	0	80
Каптоприл 12,5 мг	55	53
Верапаміл 80 мг	88	54
Анаприлін 10 мг такорінфар 10 мг	100	100

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22