



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 55668

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СТРЕСОВОГО ПОХОДЖЕННЯ У ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ

1

2

(21) 2002042994

(22) 12 04 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.

(72) Коркушко Олег Васильович, Шатило Валерій  
Броніславович(73) ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕ-  
ДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб лікування та попередження порушень  
діяльності серцево-судинної системи стресового

походження у людей літнього віку шляхом засто-  
сування лікарських засобів, який відрізняється  
тим, що за 30 - 60 хв. до короткотривалої стресо-  
вої події або безпосередньо під час її виникнення  
всередину приймають 3 мг мелатоніну, а при  
більшій тривалості дії стресового чинника, мела-  
тонін застосовують у дозі 3 мг за 30 хвилин до сну  
протягом 10 - 12 днів

Винахід належить до медицини, а саме до  
кардіології, геріатрії та фізіології, і може знайти  
практичне застосування для попередження та лі-  
кування порушень серцевої діяльності при інтен-  
сивних стресових навантаженнях.

Особливістю реакції літніх людей на стресові  
навантаження є надмірне зростання артеріального  
тиску (Шатило В.Б. Сердечно-сосудистая реактив-  
ность при психоэмоциональном напряжении у  
здоровых людей и больных хронической ишеми-  
ческой болезнью сердца пожилого возраста // *Український кардіологічний журнал* - 1998 - №11 - С 21 - 27), що створює високий ризик розвитку  
порушень діяльності серця (інфаркт міокарду, се-  
рцева недостатність, порушення ритму) і мозку  
(інсульт). Це зумовлює актуальність пошуку засо-  
бів, здатних зменшувати стресові реакції серцево-  
судинної системи, зокрема артеріального тиску.

Відомий спосіб лікування порушень серцевого  
ритму стресового походження шляхом засто-  
сування транквілізатора пдазепаму в дозі від 25мг  
до 150мг на добу (Способ лечения нарушений  
ритма сердца стрессорного происхождения, па-  
тент РФ №2004237). Недоліком цього способу є  
те, що його дія не поширюється на ті випадки по-  
рушень діяльності серцево-судинної системи  
стресового походження, які проявляються надмір-  
ним зростанням артеріального тиску. Крім того,  
цей спосіб не передбачає корекцію порушень дія-  
льності серцево-судинної системи у людей літньо-  
го віку.

Існує "Спосіб обмеження стресової реакції се-

рцево-судинної системи у людей похилого віку"  
шляхом одномоментного призначення бета-  
адреноблокатора анаприліну в дозі 10мг та блока-  
тора кальцієвих каналів корінфару в дозі 10мг за 1  
- 2 години до очікуваного стресового навантажен-  
ня або безпосередньо під час його виникнення  
(Декл. патент України №36218А), який дозволяє  
ефективно контролювати підвищення артеріально-  
го тиску та частоти серцевого ритму при психо-  
еміційному стресі. Основним недоліком цього  
способу є те, що фармакологічні препарати (анап-  
рилін, корінфар) є чужорідними для організму ре-  
човинами, їх тривале застосування, особливо у  
літніх людей, може викликати такі небажані побічні  
ефекти як стомлюваність, значне зниження арте-  
ріального тиску в стані спокою, що супроводжуєть-  
ся запамороченням, головною біллю, погіршенням  
фізичної працездатності. Крім того, бета-  
адреноблокатори пригнічують синтетичну актив-  
ність шишкоподібної залози (Шатило В.Б. Мелато-  
нин физиологические функции, фармакологичес-  
кие эффекты и возможные области применения в  
медицине // *Журнал практичного лікаря* - 1999 -  
№6 - С 35 - 41). Внаслідок цього знижується утво-  
рення мелатоніну, а це викликає порушення добо-  
вих біоритмів організму, що погіршує адаптацію до  
умов навколишнього середовища.

З іншого боку відомо, що шишкоподібний залози  
і її нейrogормону мелатоніну належить важлива  
роль у формуванні добових ритмів багатьох фізіо-  
логічних процесів (Анисимов В.Н. Физиологичес-  
кие функции эпифиза // *Российский физиологичес-*

(13) A

(11) 55668

(19) UA

кий журнал им. И. М. Сеченова - 1997 - Т 83, №8 - С 1 - 13, Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie - 1998 - V 53, №5 - Р 411 - 420)

Мелатонін в експериментальних дослідженнях продемонстрував здатність підвищувати життєздатність організму в екстремальних умовах, зокрема він попереджає утворення виразок шлунку у експериментальних тварин при стресі (Арушанян Е. Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук - 1996 - Т 27, №3 - С 31 - 50, Перцов С. С., Сосновский А. С., Пирогова Г. В. Мелатонин и язвобразование в желудке при остром эмоциональном стрессе // Бюл. экперим. биол. и медицины - 1998 - Т 125, №1 - С 12 - 15, Kato K., Murai I., Asai S. et al. Central effect of melatonin against stress-induced gastric ulcers in rats // Neuroreport - 1997 - V 8, №9 - 10 - Р 2305 - 2309)

За прототип прийнято "Спосіб корекції рівня артеріального тиску у людей молодого віку шляхом застосування мелатоніну" (Scalbert E. et al. Melatonin and regulation of the cardiovascular system // Therapie - 1998 - V 53, №5 - Р 459 - 465, Cagnacci A. et al. Influences of melatonin administration on the circulation of women // Am. J. Physiol. - 1998 - V 274, №2, Pt 2 - Р R335 - R338). Спосіб полягає в прийомі мелатоніну у дозі 5 - 10 мг, в результаті чого відбувається зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску на 10 - 15 мм рт.ст. в стані спокою.

Недоліком цього способу є

не визначена його ефективність при порушеннях серцевої діяльності стресового походження у людей літнього віку,

не визначена доза мелатоніну для літніх лю-

дей, у яких внаслідок старіння змінюється чутливість організму до дії фармакологічних препаратів,

не враховані інші можливі властивості мелатоніну, зокрема його нормалізуючий вплив на добові біоритми організму і якість сну, які суттєво порушуються при старінні і при стресі.

В основу винаходу покладено завдання створити спосіб, який дозволяє зменшити стресові реакції серцево-судинної системи при фізичних та психоемоційних навантаженнях і водночас нормалізувати порушені добові ритми серцево-судинної системи у людей літнього віку.

Суть способу полягає в тому, що за 30 - 60 хвилин до очікуваної стресової події (емоційного напруження) або при її виникненні пацієнт, перебуваючи у затемненому приміщенні, приймає всередину 3 мг мелатоніну. При тривалих або повторних стресових навантаженнях мелатонін застосовується протягом 10 - 12 днів щовечора в дозі 3 мг за 30 хвилин до сну, в один і той же час.

Даний спосіб застосований у 35 літніх людей, які мали надмірну реакцію артеріального тиску при психоемоційному навантаженні (приріст систолічного артеріального тиску більш ніж на 20 мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску більш ніж на 10 мм рт.ст.) і порушення добового ритму артеріального тиску (недостатнє зниження вночі і значне підвищення в ранкові години).

Результати, наведені в табл. 1 і табл. 2, показують, що у літніх людей, які при стресових навантаженнях мали надмірне підвищення артеріального тиску, як одноразовий, так і тривалий прийом фізіологічної дози мелатоніну істотно зменшив приріст систолічного, діастолічного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

Таблиця 1

Показники	Групи	До стресового навантаження	На висоті стресового навантаження	Приріст при стресовому навантаженні
Систолічний АТ, мм рт.ст.	до прийому мелатоніну	134 ± 4	166 ± 5	31,9 ± 3,2
		130 ± 4	152 ± 4*	22,0 ± 3,8*
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	до прийому мелатоніну	77 ± 3	88 ± 4	11,0 ± 1,5
		77 ± 2	84 ± 3	6,7 ± 1,7*
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	до прийому мелатоніну	69 ± 1	77 ± 2	8,3 ± 1,6
		67 ± 2	72 ± 3	4,8 ± 1,6*

Примітка. Імовірність змін показника від початкового рівня \* p < 0,05

Таблиця 2

Приріст показників	Групи	До прийому мелатоніну	Після курсового прийому мелатоніну
Систолічного АТ, мм рт.ст.	Нормореактори	8,0 ± 1,2	15,4 ± 2,3*
	Гіперреактори	31,9 ± 3,2	24,3 ± 2,8*
Діастолічного АТ, мм рт.ст.	Нормореактори	6,1 ± 1,5	5,9 ± 2,1
	Гіперреактори	11,0 ± 1,5	7,3 ± 1,3*
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	Нормореактори	5,4 ± 1,2	3,8 ± 1,3
	Гіперреактори	8,3 ± 1,6	4,1 ± 1,5*

Примітка. Імовірність зрушень показників під впливом мелатоніну \* - p < 0,05

Приклад 1. Хворий С., 72 років. За результатами виконання проби з фізичним навантаженням діагностовано хронічну ішемічну хворобу серця,

стабільну стенокардію напруги 2-го функціонального класу. Реакція серцево-судинної системи на стресові чинники надмірна при дозованому фізич-

ному навантаженні потужністю 55Вт приріст систолічного АТ становив 30мм рт ст, діастолічного АТ - 10мм рт ст, а при психоемоційному навантаженні - відповідно 25мм рт ст і 15мм рт ст. До лікування також спостерігалось порушення сну (період засипання 1 - 1,5 години, 4 - 5 пробуджень, загальна тривалість сну 6 годин).

Після прийому 10мг анаприліну і 10мг корінфару при стресових навантаженнях приріст систолічного АТ зменшився на 20мм рт ст, діастолічного АТ на 10мм рт ст, частоти серцевих скорочень на 10уд/хв. Але водночас спостерігалось значне зниження артеріального тиску в стані спокою - систолічного АТ від 120мм рт ст до 100мм рт ст, діастолічного АТ - від 80мм рт ст до 60мм рт ст, що супроводжувалось побічною дією - слабкістю, запамороченням, зниженням працездатності. При тривалому застосуванні анаприліну та корінфару не відбулося нормалізації сну.

Після одноразового прийому 3мг мелатоніну приріст показників гемодинаміки при стресових навантаженнях істотно зменшився: систолічного АТ - на 15мм рт ст, діастолічного АТ - на 10 мм рт ст, ЧСС - на 7уд/хв. В стані спокою артеріальний тиск не змінився. Побічної дії мелатоніну не зафіксовано. Водночас при тривалому застосуванні мелатоніну у пацієнта покращився сон (тривалість засипання - 15 - 20хв, 1 - 2 пробудження, загальна тривалість сну 7 годин).

Таким чином, в даному випадку ефективність корекції мелатоніном надмірного підвищення артеріального тиску при стресовому навантаженні не відрізняється від ефективності поєднаного застосування анаприліну і корінфару. Перевагою мелатоніну є те, що він не зменшив рівень артеріального тиску в стані спокою, не чинив побічної дії і покращив сон.

Приклад 2. Хвора К., 68 років. При клінічному, лабораторному і інструментальному обстеженні органічної патології серцево-судинної системи не виявлено. Пацієнтка має надмірну стресову реакцію серцево-судинної системи при психоемоційному навантаженні (приріст систолічного АТ на 40мм рт ст, діастолічного АТ на 15мм рт ст). Тривалий час перебуває під впливом інтенсивних

емоційних стресів. Порушений сон, підвищена дратівливість, неспокій. Порушений добовий ритм артеріального тиску (приріст в ранкові години систолічного АТ на 35мм рт ст, діастолічного АТ на 15мм рт ст) і оральної температури тіла (амплітуда добового ритму 0,4 градуси).

Після разового прийому бета-адреноблокатора анаприліну (10мг) і блокатора кальцевих каналів корінфару (10мг) зменшилась реакція артеріального тиску і ЧСС при емоційному навантаженні. Курсове застосування препаратів протягом 2 тижнів зменшило стресову реакцію серцево-судинної системи, але залишились порушення сну, неспокій, дратівливість. Не спостерігалось нормалізації добового ритму оральної температури тіла і артеріального тиску.

У зв'язку з цим через кілька днів був призначений мелатонін в дозі 3мг щовечора за 30 хвилин до сну протягом 12 днів. На фоні застосування мелатоніну протягом 1-го тижня нормалізувався сон, хвора стала емоційно врівноваженою, зменшилась амплітуда коливань артеріального тиску протягом доби. Повторне обстеження після курсового прийому мелатоніну виявило зменшення вдвічі приросту систолічного і діастолічного АТ при дозованій психоемоційній пробі. Крім того, нормалізувався добовий ритм оральної температури (амплітуда ритму 0,8 градусів), зменшився рівень артеріального тиску вночі і приріст артеріального тиску в ранкові години.

У даному випадку стрес-протекторна дія фізіологічних доз мелатоніну виявилась такою ж, як ефект від застосування двох фармакологічних препаратів - анаприліну і корінфару. Перевагою мелатоніну була сприятлива нормалізуюча дія на добові біологічні ритми організму.

Таким чином, використання способу дозволяє зменшити стресову реакцію серцево-судинної системи у людей літнього віку при фізичних та емоційних навантаженнях і водночас зменшити емоційні прояви стресової реакції (неспокій, тривогу, дратівливість), покращити якість сну, нормалізувати добові біологічні ритми оральної температури і артеріального тиску. Перевагою способу є його простота і безпечність для осіб літнього віку.