



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70016** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 5/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 12987	(72) Винахідник(и): Іщук Вадим Олександрович (UA), Шатило Валерій Броніславович (UA), Бондаренко Олена Володимирівна (UA), Антонюк-Щеглова Іванна Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМ. Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА" НАМН УКРАЇНИ, вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕЛАТОНІНУТВОРЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції мелатонінутворюючої функції епіфіза у хворих на гіпертонічну хворобу включає проведення добового моніторингу артеріального тиску. Додатково визначають середній добовий систолічний артеріальний тиск і добовий індекс середнього систолічного артеріального тиску та розраховують стан мелатонінутворюючої функції епіфіза за формулою і при значеннях мелатонінутворюючої функції епіфіза нижче за вікову норму - 9 мкг - призначають мелатонін в дозі 3 мкг о 21-00.

UA 70016 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана у осіб літнього віку з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Актуальність корисної моделі зумовлена значною поширеністю ГХ і високим ризиком виникнення її ускладнень. В численних дослідженнях доведено значення підвищеного артеріального тиску (АТ) як фактора ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту та серцевої недостатності. В останні роки проводяться дослідження, спрямовані на з'ясування значимості змін мелатонінутворюючої функції епіфіза (МФЕ) в розвитку ГХ. Так, у щурів із генетично зумовленою спонтанною гіпертензією встановлено зниження секреції мелатоніну порівняно з тваринами з нормальним рівнем АТ, тоді як введення мелатоніну сприяло його нормалізації. Авторами у попередніх дослідженнях показано, що в літніх хворих на ГХ II ст. нічна екскреція 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС) нижча, ніж у здорових літніх людей, що свідчить про більш значне порушення функціонального стану епіфіза в осіб із підвищеним рівнем АТ [Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование / О.В. Коркушко, Л.А. Бондаренко, В.Б. Шатило [и др.] // Ж. Акад. мед. наук України. - 2008. - Т. 14. - № 2. - С. 373-381.]. Тому людям з низькою МФЕ доцільно проводити терапевтичні заходи щодо її корекції.

Використовувати мелатонін у хворих з серцево-судинними захворюваннями запропоновано Р. М. Заславською та Е. А. Щербань у патенті 2294741 (RU) "Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію у поєднанні з артеріальною гіпертензією". Автори пропонують мелатонін на ніч додатково до стандартної терапії. Недоліком є те, що автори не пропонують попередньо визначати рівень синтезу мелатоніну власним організмом. Адже при нормальному рівні синтезу власного мелатоніну його додаткове введення не є доцільним.

На сьогоднішній день в медицині визначення мелатоніну можливе за допомогою біохімічних методів: визначення в сечі 6-ГМС та мелатоніну в плазмі крові чи слині. Однак доступним рутинним методом з виявлення зниженої МФЕ ці способи не стали через їхню високу вартість та специфіка забору матеріалу: кров слід брати о 03.00 за умови червоного освітлення, а сечу збирати в темряві й уникати її опромінення світлом. Тому актуальним є пошук способів визначення МФЕ більш доступними методами.

Добові коливання секреції мелатоніну обумовлюють більше 40% амплітуди добового ритму температури тіла. У зв'язку з цим запропонований непрямий метод оцінки МФЕ з вимірювання добової динаміки температури тіла. Її добові коливання менше 0,5 °С можуть свідчити про зниження продукції мелатоніну [Cagnacci A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans / A. Cagnacci // J. Biol. Rhythms. -1997.- Vol. 12, N 6. - P. 509-517]. Однак це метод якісної оцінки. До того ж незручний у застосуванні у зв'язку з необхідністю виміру температури вночі пацієнтом самостійно або ж за допомогою сторонньої людини.

В діагностиці ГХ та у визначенні важкості її перебігу важливе місце займає добуве моніторування АТ. А, враховуючи зв'язок між рівнем артеріального тиску та синтезом мелатоніну епіфізом, нами в умовах клініки ДУ "Інститут геронтології АМН України" проведено дослідження на 102 особах віком 60-74 роки. Серед них було 20 здорових людей з нормальними цифрами АТ та 82 хворих на ГХ (38 мали артеріальну гіпертензію 1-го ступеня та 44 - 2-го ступеня). З етичних міркувань хворих з 3 ступенем артеріальної гіпертензії в дослідження не включали. В умовах клініки хворим протягом тижня до початку обстеження була відмінена антигіпертензивна терапія. Усім обстеженим проведено добуве моніторування АТ апаратом АВР-4 (фірма "Meditech", Угорщина) та визначено нічну екскрецію 6-ГМС з сечею імуноферментним методом на аналізаторі Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія) з використанням стандартних наборів компанії ABL - Humberg GmbH (Німеччина).

За результатом дослідження проведено багатофакторний регресійний аналіз даних добового моніторування АТ, що дозволило отримати наступну формулу для визначення МФЕ:

$$\text{МФЕ} = 19,07 - 0,087 \times \text{СрАТ}_{\text{доб.}} + 0,191 \times \text{ДІ АТ}_{\text{серед.}}$$
де МФЕ - розрахункова мелатонінутворююча функція епіфіза за нічною екскрецією 6-ГМС (мкг);

СрАТ_{доб.} - середній добовий систолічний АТ (мм рт. ст.);

ДІ АТ_{серед.} - добовий індекс середнього АТ (%).

В основу запропонованого способу корекції мелатонінутворюючої функції епіфіза у хворих на гіпертонічну хворобу поставлена задача шляхом застосування мелатоніну підвищити якість лікування гіпертонічної хвороби.

Спосіб здійснюється наступним чином. Пацієнту літнього віку, який протягом останніх 7 днів не вживав антигіпертензивних засобів проводиться добуве моніторування АТ. За наведеною вище формулою вираховується МФЕ. При її величині нижчою за 9 мкг вважається, що пацієнт

має знижену МФЕ та потребує її корекції [Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease / L. Girotti, M. Lago, O. Ianovky [et al.] // J. Pineal. Res. - 2000. - Vol. 29, N 3. - P. 138-142]. З метою корекції МФЕ необхідним є застосування таблетованого мелатоніну по 3 мкг внутрішньо о 21-00. У людей з порушеною МФЕ прийом мелатоніну може бути тривалим.

5 Ми застосували запропонований нами спосіб у 31 хворого на ГХ віком 60-74 років, які більше 7 днів не вживали антигіпертензивних засобів. Усім хворим було проведено добове моніторування АТ та визначення нічної екскреції 6-ГМС. Після обстеження усі хворі отримували мелатонін в дозі 3 мкг о 21-00. Через 4 тижня прийому мелатоніну проведено контрольне добове моніторування АТ. Результати дослідження наведено в таблиці "Вплив монотерапії мелатоніном на показники добового моніторування АТ залежно від стану МФЕр у людей літнього віку".

Таблиця

Показники	Стан МФЕр	
	знижена (n= 16)	збережена (n=15)
Розрахункова нічна екскреція 6-ГМС, мкг	8,0±0,3	10,3±0,4*
Реальна нічна екскреція 6-ГМС, мкг	7,6±0,9	9,3±1,2*
Показники добового моніторування АТ до терапії мелатоніном		
Середньодобовий АТсист, мм рт. ст.	136,8±2,0	134,5±1,6
Середньодобовий АТдіаст, мм рт. ст.	77,5±1,4	77,3±1,7
Середньоденний АТсист, мм рт. ст.	137,6±2,0	140,4±1,7
Середньоденний АТдіаст, мм рт. ст.	78,9±1,4	81,4±2,0
Середньонічний АТсист, мм рт. ст.	134,2±2,6	122,8±2,7*
Середньонічний АТдіаст, мм рт. ст.	74,4±2,1	66,8±1,9*
Добовий індекс АТсист, %	2,6±1,3	13,2±2,3*
Добовий індекс АТдіаст, %	5,8±1,9	17,8±1,2*
Добовий індекс середнього АТ, %	4,3±1,3	15,4±1,5*
Показники добового моніторування АТ після терапії мелатоніном		
Середньодобовий АТсист, мм рт. ст.	131,3±1,7	131,6±3,1
Середньодобовий АТдіаст, мм рт. ст.	73,3±1,2 [#]	76,2±2,0
Середньоденний АТсист, мм рт. ст.	133,6±1,8	135,6±2,6
Середньоденний АТдіаст, мм рт. ст.	75,9±1,0 [#]	79,7±1,6
Середньонічний АТсист, мм рт. ст.	127,3±2,3 [#]	122,4±4,1
Середньонічний АТдіаст, мм рт. ст.	69,4±2,3 [#]	69,0±3,3
Добовий індекс АТсист, %	5,Ш,6	9,7±1,7*
Добовий індекс АТдіаст, %	9,2±2,8	15,1±2,2*
Добовий індекс середнього АТ, %	7,6±2,2 [#]	12,0±1,1*

Примітки:

*- р <0,05, достовірність різниці показників між групами;

- р <0,05, достовірність зрушень показників під впливом мелатоніну;

АТсист - систолічний АТ;

АТдіаст - діастолічний АТ.

15 Як бачимо з таблиці, цифри реальної та прогнозованої нічної екскреції 6-ГМС істотно не різняться. У групі зі зниженою МФЕ виявлено менший відсоток хибних прогнозувань. Для групи з прогнозовано зниженою МФЕ характерним є більш високий АТ вночі та низький добовий індекс порівняно з групою зі збереженою МФЕ.

20 На тлі терапії мелатоніном у групі зі збереженою МФЕ профіль АТ не змінився, що свідчить про недоцільність його застосування в цій групі. У групі ж з прогнозовано низькою МФЕ відмічено зниження середньодобового АТ, переважно, за рахунок нічної складової. Про нормолізуючий вплив мелатоніну на добовий ритм АТ свідчить зростання добового індексу. Отже, вживання мелатоніну при прогнозовано зниженій МФЕ призводить до зменшення АТ в нічний період.

Приклади застосування методу.

25 Приклад 1.

У хворого 67 років при проведенні добового моніторування АТ виявлено: СрСАТдоб становить 118 мм рт. ст., ДІ АТсеред - 20%.

МФЕр становить 12,6 мкг, що свідчить про збережену МФЕ. Призначення мелатоніну з метою корекції АТ недоцільне.

5 Приклад 2.

У хворого 71 року при проведенні добового моніторування АТ виявлено: СрСАТдоб становить 154 мм рт. ст., ДІ АТсеред - 6 %.

10 МФЕр становить 6,8 мкг, що свідчить про знижену МФЕ. У разі призначення хворому мелатоніну по 3 мг перед сном протягом 28 днів можна очікувати покращення добового профілю АТ за рахунок додаткового зниження АТ в нічний час.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє визначати осіб літнього віку з ГХ зі зниженою МФЕ. У них застосування мелатоніну в дозі 3 мг о 21-00 протягом 28 днів призводить до нормалізації добового профілю АТ за рахунок його зниження вночі.

15 Впровадження запропонованого способу дозволить посилити ефективність лікування ГХ у людей літнього віку і може бути використаний в лікувально-профілактичних установах системи охорони здоров'я.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб корекції мелатонінутворюючої функції епіфіза у хворих на гіпертонічну хворобу, що включає проведення добового моніторування артеріального тиску, який **відрізняється** тим, що додатково визначають середній добовий систолічний артеріальний тиск і добовий індекс середнього систолічного артеріального тиску та розраховують стан мелатонінутворюючої функції епіфіза за формулою

25
$$\text{МФЕр} = 19,07 - 0,087 \times \text{СрСАТдоб} + 0,191 \times \text{ДІ АТсеред},$$
 де МФЕр - розрахункова мелатонінутворююча функція епіфіза за нічною екскрецією 6-ГМС (мкг);

СрСАТдоб - середній добовий систолічний АТ (мм рт. ст.);

ДІ АТсеред - добовий індекс середнього АТ (%),

30 при значеннях МФЕр нижче за вікову норму - 9 мкг - призначають мелатонін в дозі 3 мкг о 21-00.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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