



Пацієнт «вечірнього» віку в коронавірусному сьогоденні: чи потрібен мелатонін?

Третій рік населення планети стиснуто в лещатах коронавірусної інфекції, яка характеризується не лише блискучою контагіозністю, а й варіабельністю ускладнень, у т. ч. постковідною інсомнією. З огляду на частоту звернень пацієнтів зі скаргами на розлади сну ця проблема широко обговорюється, вивчаються її патогенез і можливості корекції у рамках світових та місцевих науково-практичних форумів.



В.Й. Мамчур

28 жовтня в онлайн-форматі відбувся науково-практичний захід із міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: виклики, проблеми, шляхи вирішення», присвячений 135-річчю з дня народження професора Анатолія Матвійовича Зюкова.

Професор кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктор медичних наук Віталій Йосипович Мамчур розкрив дилему тематику необхідності призначення мелатоніну в літніх людей в умовах коронавірусної пандемії.

Старіння людини – це біологічний процес частин і систем тіла, що характеризується погіршенням здоров'я, розумових здібностей та загасанням функцій організму. Україна посідає передостаннє місце в Європі за тривалістю життя. Щороку кількість жителів у нашій країні скорочується на 0,4%, що зумовило зменшення населення України за останні роки на 1,5 млн осіб. Характерним для України є «синдром слов'янської душі», що полягає у розриві між тривалістю життя жінок і чоловіків на >11 років.

Для зменшення гериатричного навантаження на державу необхідно вирішити низку завдань: уповільнити процес старіння, збільшити тривалість життя, підвищити його якість, активізувати питання вікової медицини, в т. ч. вікової фармакології, фармації та фармакотерапії з акцентом на можливостях застосування метаболічних препаратів.

Основним стратегічним завданням гериатрії є орієнтація лікаря на збереження та поліпшення якості життя пацієнта, проте нерідко перед лікарями постають проблемні питання в процесі ведення пацієнтів літнього та старечого віку. Такі хворі зазвичай потребують призначення >1 лікарського препарату у зв'язку з наявністю коморбідної патології. Крім того, така фармакотерапія є тривалою (часто – пожиттєвою) як результат хронічного перебігу більшої гериатричних захворювань. На тлі вікових змін органів і систем, а також наявної супутньої патології спостерігається порушення фармакодинаміки та фармакокінетики ксенобіотиків. Одна із ключових цілей у галузі гериатрії – досягнення комплаєнсу, адже недостатнє або неправильне виконання встановленого режиму медикаментозної терапії значно погіршує ефективність лікування, наслідком чого є збільшення частоти ускладнень та смертності від хвороби.

Особливості гериатричної фармакології – її акцентування на принципах дозування та особливостях взаємодії лікарських засобів у пацієнтів літнього віку з метою підвищення ефективності фармакотерапії та розробки шляхів запобігання небажаним лікарським реакціям.

З огляду на те, що старіння асоціюється зі змінами фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських препаратів, обов'язковим є індивідуальний підбір їхньої дози для окремо взятої особи із чітким розмежуванням часу, способу застосування, взаємодією з їжею, іншими чинниками. Встановлено, що зі збільшенням віку хворого зростає частота маніфестованих побічних дій ліків. Окрім того, встановлена кореляція між кількістю препаратів, які приймає пацієнт, і частотою небажаних побічних реакцій.

Згідно зі світовою статистикою щодо COVID-19, похилий вік є фактором ризику збільшення смертності серед осіб, інфікованих SARS-CoV-2. Крім того, в групі ризику перебувають курці, хворі на діабет, артеріальну гіпертензію, а також особи, котрі мають цереброваскулярні захворювання, рак і хронічні захворювання легень. Оскільки люди похилого віку часто страждають на ці коморбідності, вони потенційно наражаються на найвищий ризик летального результату.

В літніх хворих клінічна симптоматика COVID-19 може розвиватися атипово, на що обов'язково повинні звертати увагу медичні працівники в процесі скринінгу потенційних COVID-пацієнтів. До таких симптомів належать відчуття втоми, зниження уваги, рухливості, діарея, втрата апетиту, марення, гіпо- та нормотермія.

Рекомендовано переглянути перелік лікарських призначень у літніх пацієнтів із коронавірусною хворобою для запобігання поліпрагмації з подальшими небажаними взаємодіями та побічними ефектами від лікарських засобів.

Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє, що >20% осіб віком >60 років страждають на психічні чи неврологічні розлади, через які вони, ймовірно, вже приймали ліки до захворювання на COVID-19. Якщо в пацієнта похилого віку наявні раніше діагностовані психічні чи неврологічні порушення та він отримує специфічну фармакотерапію, необхідно проаналізувати вплив цих препаратів на перебіг коронавірусної хвороби.

Серед літніх людей більшою мірою поширені порушення слуху та зору, що може ускладнювати комунікацію (особливо коли маски перешкоджають читати по губах і знижують чіткість голосу).

При спілкуванні з літніми хворими також необхідно брати до уваги можливість ослаблення когнітивних функцій. Такі порушення необхідно виявляти на ранніх стадіях, щоб медичні працівники, які беруть участь у наданні допомоги цим пацієнтам, могли відповідно коригувати свою комунікацію.

Опубліковано дані досліджень, які доводять, що в літніх людей, котрі перенесли

COVID-19, у т. ч. у тих, хто проходив лікування у відділенні інтенсивної терапії та/або отримував тривалу оксигенотерапію, перебуваючи в ліжковому режимі, частіше спостерігається виражене зниження функціональних можливостей, що потребує скординованої реабілітаційної допомоги після виписки зі стаціонару.

В літніх людей надзвичайно важливо проводити ретельний скринінг хронічних інфекцій з подальшим призначенням відповідної фармакотерапії з огляду на те, що інфекційний процес, у т. ч. туберкульоз, унесеним до міжнародних настанов з лікування COVID-19, є мелатонін.

Оскільки оптимальна терапія коронавірусної хвороби й досі не розроблена, світові рекомендації постійно оновлюються для забезпечення максимально ефективної фармакотерапії. Одним з таких лікарських засобів, унесеним до міжнародних настанов з лікування COVID-19, є мелатонін.

Мелатонін, як відомо, – це нейропептидний гормон гіпофіза, що забезпечує взаємодію організму з довкіллям, інформуючи його про світловий режим навколишнього середовища; це гормон фотоперіодичності, що є посередником між пейсмейкерним механізмом супрахізматичних ядер і периферичними органами, який синтезується переважно вночі та припиняє свій синтез завдяки імпульсам із сітківки. Пік вироблення припадає на період з 00:00 до 03:00. Отже, лікування розладів сну вважалося його єдиною фармакотерапевтичною галуззю застосування. Однак за допомогою останніх досліджень виявлено низку його плейотропних ефектів, реалізація яких обумовлена варіабельною локалізацією типоспецифічних рецепторів у тканинах, завдяки чому мелатонін виявляє свою протисудомну активність, антидепресивний, протипухлинний, нейропротекторний, антиоксидантний, гонадотропний, герпротекторний та противірусні ефекти.

За хімічною структурою N-ацетил-5-метокситриптамін (мелатонін) є похідним біогенного серотоніну, що синтезується з екзогенної незамінної амінокислоти триптофану. Мелатонін – хронобіотик і внутрішній годинник людини, який потребує догляду та вчасної корекції в умовах коронавірусного сьогодення, адже нормалізація рівнів мелатоніну в людини зумовлює стабілізацію ритмічної діяльності залоз внутрішньої секреції, мозку, серця і судин, дихальної/травної системи. Оптимізація нейробіологічних і хрономедичних процесів можлива лише за постійного циркадного синтезу мелатоніну та забезпечення його тривалої

концентрації в організмі людини завдяки наявності в раціоні достатньої кількості рослинних білків, впливу світла відповідної довжини світлового спектра й активації проприоцептивної сенсорної системи при фізичному навантаженні.

Органопротекторні ефекти мелатоніну обумовлені не лише пінеальним і екстрапінеальним утворенням нейрогормона, а й наявністю рецепторів-мішеней мелатоніну. Рецептори 1 типу експресуються в головному мозку, серцево-судинній системі, шкірі, сітківці, підшлунковій залозі, нирках, печінці, селезінці, корі надниркових залоз, сім'яниках, яєчниках, плаценті, молочних залозах, тоді як рецептори 2 типу – в сітківці, головному мозку, імунній системі, жировій тканині, кровоносних судинах, молочних залозах, нирках, сім'яниках, шлунково-кишковому тракті. Рецептор MT1 має приблизно втричі вищу спорідненість до мелатоніну, ніж рецептор MT2. Вважають, що саме рецептор MT2 відповідає за циркадні ефекти мелатоніну та модуляцію передачі сигналу.

Антиоксидантний ефект мелатоніну обумовлений його протекторною активністю щодо ядерної ДНК, білків і ліпідів нашого організму. Крім того, мелатонін є потужним поглиначем вільних радикалів, у т. ч. синглетного кисню, гідроксиду, пероксидних груп, перекису водню, оксиду азоту та пероксинітриду. Одна молекула мелатоніну здатна захопити до 10 активних форм кисню (АФК), тоді як традиційні антиоксиданти зазвичай нейтралізують 1 АФК. За допомогою низки експериментальних досліджень доведено, що мелатонін чинить більшу активність щодо нейтралізації агресивного гідроксил-радикала (порівняно з такими потужними антиоксидантами, як глутатіон і манітол) і є удвічі активнішим за вітамін Е. Наразі можна впевнено стверджувати, що мелатонін – найсильніший з відомих поглиначів вільних радикалів. Оскільки старіння асоціюється з розвитком нейродегенеративних захворювань, в основі яких лежать зростання окислювального стресу та зниження нейротрофічного захисту, корекція зазначених механізмів шляхом призначення сигнальних молекул із достовірним антиоксидантним ефектом є стратегією первинної та вторинної профілактики пацієнтів цього профілю. Крім того, хронобіотична ефективність мелатоніну сприяє збереженню тимчасової упорядкованості фізіологічних функцій, попереджаючи зростання ентропії в архітектоніці організму, що старіє.

Метаболічні ефекти реалізуються за рахунок циклічної модуляції секреції інсуліну та глюкагону. Так, надмірна активація MT2 може спричинити розвиток цукрового діабету 2 типу, адже мелатонін пригнічує

індуковане глюкозою вивільнення інсуліну, відновлює чутливість рецепторів до інсуліну, знижує рівень абдомінального жиру, лептину в організмі, проатерогенних ліпідів, підвищуючи рівень ангіопротекторних ліпопротеїдів високої щільності. Для пацієнтів із COVID-19 мелатонін цікавий завдяки його встановленій протизапальній активності. З огляду на те, що COVID-асоційований цитокіновий шторм індукується активацією запальних сполук NLRP3, які, своєю чергою, інгібуються мелатонином, це значно змінює його фармакотерапевтичний статус у боротьбі з COVID-19.

Імуномодуляторна роль мелатоніну опосередкована активацією синтезу клітин-попередників макрофагів і гранулоцитів, NK-, T-хелперних. Окрім того, додаткове введення мелатоніну індукує вироблення цитокінів із плеїотропними ефектами, в т. ч. IL-2, IL-6, IL-12, а також зменшує генерацію клітин CD8+.

Антистресовий ефект мелатоніну реалізується шляхом зниження негативного емоційного стану, тривожності, що провокується різноманітними внутрішніми та зовнішніми тригерами, відновленням нормального режиму сну. Мелатонін – універсальний адаптоген. Оскільки сон має ключову роль у регуляції клітинної та гуморальної відповіді, порушення його глибини і тривалості можуть зумовити зниження резистентності організму, в т. ч. до дії екзогенних біологічних агентів. Для пацієнтів із ПЛР-позитивним COVID-19 характерне т. зв. COVID-асоційоване порушення сну, що асоціюється зі зменшенням тривалості сну під час інкубаційного періоду хвороби з подальшим її збільшенням у період розпаду. Виокремлюють два типові варіанти порушення сну в пацієнтів із коронавірусною хворобою, до яких належать безсоння та синдром неспокійних ніг. COVID-асоційована інсомнія характеризується поєднанням поганої якості сну, подовженням його латентної фази, поверхневістю та надмірних сновидінь. Додатковим і незалежним тригером розладів сну в пацієнтів у період коронавірусної пандемії є хронічний стрес, обумовлений коронарною фобією, тривогою щодо здоров'я, соціальною ізоляваністю, змін у зайнятості, фінансах та адаптації до нового ритму життя.

Найчастіша коморбідність, що зустрічається в геріатричній практиці, – поєднання серцево-судинної патології. За допомогою клінічних досліджень доведено, що призначення мелатоніну в такій когорті хворих модулює вегетативний баланс, збільшуючи тонуус блукаючого нерва зі зменшенням рівня циркулюючого норадреналіну. Крім того, мелатонін у кардіологічних пацієнтів виявляє гіпотензивні ефекти, знижуючи як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск. Гіпотензивний ефект мелатоніну обумовлений периферичним і центральним механізмом. Вазодилатація опосередкована зниженням внутрішнього артеріального пульсового індексу, що відображає стан судинної стінки та судинний опір.

Люди літнього віку частіше страждають на погіршення якості сну, обумовлене змінами циркадної мережі, отже, зменшенням синтезу мелатоніну та його плеїотропних імуномодуляторних ефектів, тому сприйнятливості до інфікування SARS-CoV-2 підвищується.

Рання діагностика й адекватний менеджмент розладів сну в умовах коронавірусного сьогодення мають ключову роль щодо покращення перебігу та мінімізації наслідків COVID-19.

Додавання мелатоніну як фармакотерапевтичної підтримки в хворих із порушеннями сну, асоційованими із SARS-CoV-2 чи ні, є патогенетично обґрунтованим і клінічно значимим.

В українських аптеках досить багато представників мелатоніну, переважно у вигляді дієтичних добавок невідомих виробників, що не гарантують точного дозування активної речовини. З огляду на це значно ефективніше та безпечніше приймати мелатонін у вигляді лікарського засобу. Відомим та перевіреним препаратом мелатоніну є Віта-мелатонін, присутній на фармацевтичному ринку з 1998 року. Віта-мелатонін виготовляється вітчизняною фармацевтичною компанією АТ «Київський вітамінний

завод», яка заслужено користується популярністю в українських лікарів та їхніх пацієнтів завдяки високій якості, безпеці та доступній вартості лікарських засобів. Дослідження цього препарату підтвердили його ефективність при лікуванні розладів сну в пацієнтів різних вікових груп і з різними коморбідними станами. Віта-мелатонін виявляє не лише позитивний ефект на якість

сну, збільшення його тривалості, скорочення часу засинання, епізодів пробудження, а й покращує когнітивні функції, а також психоемоційну сферу пацієнта.

Віта-мелатонін рекомендовано застосовувати пацієнтам похилого віку в період реконвалесценції коронавірусної хвороби в дозі 3 мг за 30 хв до звичного для них часу засинання (протягом 3 тиж).

Отже, фармакологічна активність мелатоніну в аспекті клінічного застосування в хворих похилого віку при/після COVID-19 пов'язана з його встановленими антиоксидантними, протизапальними й антистресовими активностями як визнаного адаптогену, що має ефективно використовуватися (особливо в людей літнього віку в умовах коронавірусної пандемії).

Підготувала Світлана Семенчук



мелатонін 3 мг®

Віта-мелатонін®

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ АДАПТОГЕН ЗІ СНОДІЙНИМ ЕФЕКТОМ

- Нормалізує зміну сну і неспання
- Нормалізує циркадні ритми
- Підвищує розумову і фізичну працездатність
- Зменшує прояви стресових реакцій
- Чинить на організм імуномодулюючу дію

Скорочена інструкція з медичного використання:
Діюча речовина: melatonin. 1 таблетка містить мелатонін 3 мг;
Фармакотерапевтична група: Снодійні та седативні препарати. Агоністи рецептора мелатоніну.

Показання. Для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сонне-спання» при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю, порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження; безсоння у людей літнього віку (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, а також полегшення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер. Підвищений артеріальний тиск та гіпертонічна хвороба (II стадія) у хворих літнього віку (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Аутоімунні захворювання, лімфогранулематоз, лейкоз, лімфома, мієлома, епілепсія, цукровий діабет. Одноразове застосування інгібіторів моноаміноксидаз, кортикостероїдів, циклоспоруліну.

Спосіб застосування та дози. Для лікування Віта-мелатонін® призначають внутрішньо дорослим від 3 до 6 мг (1-2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня, бажано в одній і тій же курс. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон-спання», але не більше 1 місяця. У разі застосування з профілактичною метою дозу препарату та тривалість його застосування визначає лікар залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та перебігу захворювання. Зазначайть приймати по 1-2 таблетки на добу за 30 хв до сну, бажано в одній і тій же час, протягом 2 місяців з тижневою перервою між курсами (курс застосування – 1 місяць). Для лікування хронічних порушень сну (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та/або гіперхолестеринемії) у пацієнтів літнього віку препарат призначають у мінімальній ефективній дозі 1,5 мг (1/2 таблетки) один раз на добу, таблетки приймають за 20 хв до сну. При недостатній ефективності дозу збільшують до 3 мг. Відану препарат слід проводити поступово, зменшуючи дозу протягом 1-2 тижнів. За такою ж схемою препарат приймають пацієнти літнього віку при підвищеному артеріальному тиску та гіпертонічній хворобі. Препарат можна застосовувати протягом 3-6 місяців з інтервалами по 1 тижню між курсами курсами лікування. Ниркова недостатність. Немає досліджень щодо впливу різного ступеня ниркової недостатності на фармакокінетику мелатоніну, тому мелатонін потрібно застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Порушення функції печінки. Немає досвід застосування мелатоніну пацієнтам з порушеннями функції печінки. Спубліковані дані свідчать про поліпшення рівня ендогенного мелатоніну в денні години в результаті зменшеного кліренсу у таких пацієнтів. Тому мелатонін не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки. Особливості застосування. Не застосовувати жінкам, які планують вагітність, у зв'язку з певною контрацептивною дією мелатоніну. При застосуванні Віта-мелатонін® слід уникати іскрового освітлення. У пацієнтів з цирозом печінки рівень метаболізму мелатоніну знижений, тому застосовувати препарат цим хворим потрібно з обережністю. **Фармакокінетика.** Віта-мелатонін® є симпатетичним аналогом нейротропіку шашкоподібного тіла (5-HT_{2A}) мелатоніну. Основний ефект Віта-мелатонін® полягає в гальмуванні секреції сонливого гормону мелатоніну. Меншою мірою препарат гальмує секрецію інших гормонів аденогіпофіза – кортизоліну, тиреотропіну, соматотропіну. Крім того, під впливом мелатоніну у середньому мозку гіпоталамус підвищується вивільнення ГАМК та серотоніну. Зазначені вище процеси призводять до нормалізації циркадних ритмів, зміни сну і неспання, ритмічності сонотропних ефектів і стабільності функцій, підвищують розумову і фізичну працездатність, зменшують прояви стресових реакцій. Препарат має антиоксидантні властивості, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію. Нормалізує проникність судинної стінки і збільшує її резистентність, поліпшує мікроциркуляцію. Препарат покращує лише порушення функціонального стану ендотелію, не впливаючи на нормальну функцію ендотелію. Мелатонін зменшує систолічний тиск і частоту серцевих скорочень у хворих літнього віку у стані спокою, значуще підвищення артеріального тиску при ризикомодифікуючому навантаженні. Препарат нормалізує автономну нервову регуляцію серцево-судинної системи переважно в нічний період, що сприяє покращенню порушеного добового профілю артеріального тиску. Віта-мелатонін® стимулює реакції клітинного імунітету, чинить імуномодулюючу дію на організм. **Фармакокінетика.** Після прийому внутрішньо мелатонін піддається істотному метаболізму в печінці, переважно за рахунок гідроксилювання через 20 і 60 хвилин. Мелатонін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, викликається в плазмі. Середній період напіввиведення мелатоніну становить 45 хв. Виводиться і організмом нирками. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері по 3 блистери в паці. Категорія відпуску: За рецептом.

*ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ВІТА-МЕЛАТОНІН.
РЕСТАВРИЩЕ ПОСВІДЧЕННЯ № 78/89/01/01 ВД 21.11.2017

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.