



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> ГКБ № 67  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции инсомнии и суточного профиля артериального давления

О.Д. Остроумова<sup>1</sup>, А.А. Новинский<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье рассматривается взаимосвязь уровня артериального давления и характера ночного сна у пожилых больных артериальной гипертонией. Приведены данные собственного исследования субъективных и объективных характеристик ночного сна у 102 пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертонией (средний возраст  $65,9 \pm 5,3$  года), о влиянии инсомнии на уровень артериального давления в ночные и дневные часы, а также на эффективность антигипертензивной лекарственной терапии. Проанализирована возможность применения мелатонина пролонгированного высвобождения – Циркадина для коррекции инсомнии у пожилых больных артериальной гипертонией. Приведены данные, свидетельствующие о том, что применение мелатонина пролонгированного высвобождения способствует снижению средненочного уровня систолического и диастолического артериального давления.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ночное артериальное давление, инсомния, мелатонин

**П**роблема артериальной гипертонии (АГ) сегодня крайне актуальна. Это связано как с высокой распространенностью АГ, так и с тяжестью осложнений этого заболевания и его влиянием на качество жизни и структуру смертности в популяции. Согласно результатам эпидемиологических исследований,

проведенных в различных регионах России в течение последних 20 лет, распространенность АГ среди мужчин составляет 36,6%, среди женщин – 42,9% [1].

В ряде исследований уровень артериального давления (АД) во время сна определяется как фактор риска раннего развития осложнений АГ. Показано, что повышение АД в ночное время ассоциировано с высоким риском поражения органов-мишеней, осложнений и преждевременной смерти [2–4].

При суточном мониторинге АД для большинства больных АГ и здоровых лиц характерен так называемый диппер-тип кривой с наличием 10–20%-ного снижения уровня как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) в ночные часы. Наличие других типов суточной кривой – нон-диппер (степень ночного снижения АД 0–9%) и овер-диппер (более 20%) типов ассоции-



ровано с большей частотой поражения органов-мишеней при АГ. Так, R.E. Schmieder и соавт. [2] выявили связь между ночной гипертензией и частотой и выраженностью микропротеинурии. В работе A. Fratolla и соавт. [3] показано, что характер суточного профиля АД является независимым фактором риска развития осложнений АГ, а относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группе с отсутствием ночного снижения АД составил 6,26 по сравнению с относительным риском 3,7 для больных с типичным профилем АД. T. Ohkudo и соавт. [4] отметили, что сочетание ночного снижения АД и уровня среднесуточного давления служит мощным и независимым предиктором преждевременной смерти больных АГ.

#### **Влияние инсомнии на уровень артериального давления в ночные и дневные часы**

В нашем наблюдательном исследовании участвовали 102 пациента (преимущественно женщины – 79,4%) пожилого возраста (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения от 60 до 74 лет) (средний возраст  $65,9 \pm 5,3$  года) с АГ 1–2-й степени (исходный уровень АД 140–179/90–109 мм рт. ст.). В качестве гипотензивной монотерапии больные получали:

- ✓ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента фозиноприл (Моноприл) 10–40 мг/сут;
- ✓ антагонист кальция амлодипин (Норваск) 2,5–10 мг/сут;
- ✓ диуретик индапамид (Арифон ретард) 1,5 мг/сут;
- ✓ бета-блокатор метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) 25–200 мг/сут.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов встречались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит) – 32,4% случаев, хронические заболевания легких (хронический бронхит) – 13,6%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокар-

дия напряжения I–II стадии) – 12,7% случаев.

В первой части наблюдения мы провели скрининг пациентов на наличие нарушений сна по данным опросника и сопоставили эти показатели с результатами суточного мониторирования АД (СМАД). Для этого использовали стандартную анкету качества сна, разработанную в Московском городском сомнологическом центре (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998 г.). На данном этапе в наблюдение вошло 102 пожилых больных АГ. Впоследствии из этой группы в случайном порядке было отобрано 36 человек, которые жаловались на нарушения сна. Для объективизации нарушений проводили полисомнографическое исследование с дополнительной регистрацией показателей дыхания во сне. Полисомнографическая оценка ночного сна проводилась путем параллельной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), электрокардиограммы (ЭКГ), частоты дыхательных движений (ЧДД) на полиграфическом компьютерном комплексе Somnostar компании Sensormedic (США). У всех больных жалобы на нарушения сна подтвердились. Наличие расстройств дыхания во сне (синдрома апноэ во сне) как независимого фактора, влияющего на показатели АД во время сна, у тех же больных было исключено. В указанной группе нами были выделены подгруппы лиц с наличием ночного снижения уровня АД до нормальных величин (менее 120/70 мм рт. ст.) – десять пациентов и с отсутствием такого снижения – 26 больных.

Как показали результаты анализа данных, полученных в первой части нашей работы, обследованные пожилые больные (102 пациента) очень часто предъявляли жалобы на различные нарушения сна (91,2% случаев), что значительно превышало известные показатели распространенности инсомнии.

Расхождение с результатами зарубежных исследований может

быть обусловлено особенностями обследованного нами контингента. Зарубежные авторы преимущественно приводят данные популяционных исследований. При этом наблюдением охватываются пожилые люди – как больные, так и не имеющие текущих проблем со здоровьем или находящиеся в компенсированном состоянии. В нашем наблюдении участвовали лица, обратившиеся за врачебной помощью по поводу АГ 1–2-й степени. Кроме основного патологического состояния, ставшего критерием отбора для исследования (АГ), эти больные страдали и другими соматическими нарушениями. У них имелись такие заболевания сердечно-сосудистой системы, как ИБС (13%), болезни легких (14%), заболевания желудочно-кишечного тракта (32%), ожирение (20%). Как известно, каждое из этих состояний само по себе способно вызывать нарушения сна.

В структуре инсомнии доминировали пресомнические нарушения (трудности засыпания): в 40% случаев опрошенные расценивали засыпание как долгое или очень долгое. В то же время частота интра- и постсомнических нарушений составила 30 и 26% соответственно. Из-за недостаточного количества работ в этой области не удается установить, являются ли обнаруженные особенности структуры инсомнии специфическими для пожилого возраста или сказывается влияние самого факта АГ. Подтверждением последнего может служить работа В.В. Алексеева и соавт. [5], в которой при объективной регистрации сна было выявлено увеличение времени засыпания у пациентов с начальными стадиями АГ по сравнению со здоровыми лицами. Однако это наблюдение проводилось у лиц другой возрастной группы (25–40 лет). Учитывая, что большинство современных гипнотиков воздействует именно на время засыпания, впервые выявленный нами факт большей частоты нарушений засыпания у пожилых больных АГ может служить дополнительным



обоснованием для использования снотворных препаратов.

Затем, используя данные СМАД, мы оценивали связь между инсомническими нарушениями (по данным анкеты оценки субъективных характеристик качества сна по А.М. Вейну, от 1 до 5 баллов по каждой шкале) и некоторыми характеристиками АД у пожилых больных. 52 пациента, у которых АД ночью не достигало нормальных значений (средненочное АД > 120/70 мм рт. ст.), на фоне проводившейся гипотензивной терапии одним из препаратов (фозиноприл, амлодипин, индапамид ретард, метопролола сукцинат) субъективно имели достоверно менее качественный сон по сравнению с 50 пациентами, у которых отмечалось адекватное снижение уровня ночного АД (см. таблицу). Это касалось как пресомнических (время засыпания), так и интрасомнических (частота ночных пробуждений), постсомнических (качество утреннего пробуждения) характеристик качества ночного сна. Полученные данные позволили предположить наличие связи между инсомнией и неадекватным снижением ночного АД.

Сравнение профиля АД у лиц с наличием и отсутствием инсомнии показало, что у 75% пациентов с инсомническими жалобами по данным анкетирования ночью АД не снижалось до нормальных цифр, что достоверно превышало долю лиц с недостаточным ночным снижением АД среди пожи-

лых больных без инсомнии (6%). Эти данные частично сопоставлены с результатами проведенных Л.И. Ольбинской и соавт. [6] исследований связи инсомнии и АД у больных АГ среднего возраста. Показано, что у лиц с жалобами на нарушенный сон степень ночного снижения САД и ДАД (в %) была достоверно ниже, чем у больных с нормальным сном (снижение САД/ДАД в первой группе составило  $7,6 \pm 6,8/7,3 \pm 6,1\%$  против  $11,9 \pm 6,6/9 \pm 6,7\%$  во второй). Учитывая наличие физиологических изменений структуры сна в пожилом возрасте (увеличение времени засыпания, числа ночных пробуждений и продолжительности ночного бодрствования, снижение представленности 3–4-й стадии сна), а также высокую распространенность нарушений сна в этой возрастной группе, представляется очевидным учет объективной структуры сна при интерпретации данных СМАД у пожилых больных АГ [7]. Для изучения связи между АД и состоянием сна мы сопоставляли показатели полисомнографии и СМАД.

По нашим данным, нарушение соотношения дневных и ночных показателей САД и ДАД связано преимущественно с увеличением уровня ночного АД. Этому есть физиологическое объяснение.

Что касается влияния особенностей сна на показатели СМАД, предполагается наличие связанных с инсомническими жалобами факторов, которые обуслови-

ли повышение ночного уровня АД в обследованной нами группе пожилых больных АГ. Скорее всего имела место недостаточная глубина сна у пациентов на первом этапе наблюдения. Несмотря на преобладание в структуре жалоб трудностей засыпания, интрасомнические нарушения также были весьма распространены (30%). Подобные жалобы могут быть отражением недостаточной глубины сна и частых пробуждений. К их оценке следует подходить с осторожностью, поскольку во многих случаях они не соответствуют истинным полисомнографическим характеристикам (феномен так называемой агнозии сна). Тем не менее частые ночные пробуждения, нарушая структуру и естественное течение сна, приводят к увеличению доли времени ночного бодрствования и поверхностных стадий фазы медленного сна (1-й и 2-й) с выраженной симпатической активностью, обуславливающей более высокий уровень АД, чем в глубоких стадиях сна [8].

Следующим этапом нашей работы были объективизация жалоб на нарушения сна больных и уточнение связи этих объективно подтвержденных нарушений с особенностями АД по данным СМАД. Отобранные с этой целью 36 больных с инсомнией достоверно не отличались от оставшихся пациентов по поло-возрастным признакам, характеру и тяжести АГ, а также частоте сопутствующих патологических состояний.

**Таблица. Сравнение субъективных характеристик качества сна у пациентов с нормальным и повышенным уровнем ночного АД ( $M \pm t$ )**

Анализируемые показатели, баллы	Пациенты с нормальным уровнем ночного АД (n = 50)	Пациенты, у которых отсутствует нормальный уровень ночного АД (n = 52)
Время засыпания	$3,0 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,7^*$
Продолжительность сна	$2,9 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,5^*$
Количество пробуждений	$3,1 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,8^*$
Качество сна	$3,3 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,6^*$
Количество сновидений	$2,6 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,1^*$
Качество утреннего пробуждения	$3,3 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,8^*$
Общий балл	$17,9 \pm 3,6$	$15,9 \pm 2,6^*$

\* Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).



Общий балл по субъективной анкете качества сна не превышал 18, что говорило о наличии у всех пациентов очевидной инсомнии, соответствующей достаточно строгим критериям. Больные были разделены на подгруппы с повышенным ( $n = 26$ ) и нормальным ( $n = 10$ ) уровнем ночного АД. При сравнении показателей СМАД в этих подгруппах были выявлены достоверные различия не только по ночным характеристикам (средний уровень САД, вариабельность ДАД), но и по некоторым дневным показателям. Так, средняя величина САД днем в подгруппе с повышенным ночным АД составила  $151,5 \pm 14,6$  мм рт. ст., в подгруппе с нормальным уровнем АД была достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже –  $130,7 \pm 11,2$  мм рт. ст. Дневному увеличению САД сопутствовало и его ночное увеличение (неудивительно, поскольку именно по этому критерию пациентов разделили на подгруппы) по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем ночного АД.

Данные анкетного опроса, на основании которого отбирались лица с жалобами на нарушенный сон на втором этапе наблюдения, были во всех случаях подтверждены результатами полисомнографии. Для сравнения мы использовали данные исследований сна 15 здоровых пожилых людей, проведенных И.С. Ядгаровым и соавт. [7]. Как в первой (с высоким уровнем ночного АД), так и во второй подгруппе при сравнении с референсными значениями отмечалось увеличение времени засыпания ( $57,5 \pm 88,9$  и  $29,8 \pm 42,7$  против  $9,1 \pm 3,7$  минуты у здоровых), латентного времени фазы быстрого сна (ФБС) ( $121,5 \pm 79,6$  и  $83,4 \pm 59,3$  против  $61 \pm 25,9$  минуты у здоровых), снижение продолжительности дельта-сна ( $37,2 \pm 39,4$  и  $25,8 \pm 25,8$  против  $73,8 \pm 16,7$  минуты у здоровых) и его процентной представленности ( $9,7 \pm 7,8$  и  $9,1 \pm 5,6$  против  $18,5 \pm 4,2\%$  у здоровых), продолжительности ФБС ( $30,6 \pm 23,1$  и  $49,0 \pm 18,2$  против  $77,7 \pm 19$  минут у здоровых) и его процентной представ-

ленности ( $7,9 \pm 6,0$  и  $12,4 \pm 4,0$  против  $19,5 \pm 8,1\%$  у здоровых). Таким образом, жалобы на нарушения сна у обследованных нами больных были связаны с изменениями структуры сна. С одной стороны, эти изменения можно обозначить как недостаточность систем инициации сна как такового, включая фазу медленного сна (ФМС) (увеличение времени засыпания) и ФБС (увеличение латентного времени ФБС). С другой стороны, имеет место нарушение поддержания стабильности основных стадий сна (снижение количества и представленности дельта-сна и ФБС), наиболее важных для обеспечения жизнедеятельности человека.

Отличия объективных показателей сна наших пациентов от нормативных позволяют не относить особенности их сна к изменениям, отражающим физиологический процесс старения организма, а считать обоснованием жалоб, то есть диагностировать наличие у этих больных инсомнии как синдрома. Определение нозологической принадлежности инсомнических нарушений выходило за рамки нашего наблюдательного исследования, поскольку требовало использования специальных психометрических и неврологических методик.

По субъективным характеристикам ночного сна подгруппы с нормальным и повышенным уровнем ночного АД достоверно не отличались. Сопоставление данных полисомнографии позволило выявить ряд отличий. Так, у больных с высоким уровнем ночного АД отмечалась меньшая абсолютная и относительная длительность ФБС ( $30,6 \pm 23,1$  минуты против  $49,0 \pm 18,2$  минуты и  $7,9 \pm 6,0$  против  $12,4 \pm 4,0\%$ ). В данной подгруппе также было достоверно меньше завершенных циклов сна ( $2,2 \pm 1,2$  против  $3,4 \pm 1,1$ ). При этом наблюдалось заметное, хотя и недостаточное увеличение времени засыпания ( $57,5 \pm 88,9$  против  $29,8 \pm 42,7$  минуты) и продолжительности бодрствования внутри сна ( $81,3 \pm 61,9$  против  $54,0 \pm 32,8$  минуты). Можно сде-

Снижение выработки мелатонина, связанное с возрастом или болезнью, в сочетании с другими факторами (физическими и психологическими) способно приводить к нарушению сна у пожилых людей. Заместительная терапия мелатонином может восполнить дефицит эндогенного гормона, регулирующего сон, тем самым улучшить качество сна и повлиять на циркадианный ритм

лать вывод о наличии нарушений внутренней структуры сна у лиц с недостаточным снижением ночного АД. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Роль мелатонина в циркадианной регуляции сна

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает мелатонин – физиологический регулятор циклов сна и бодрствования. Время, глубина и продолжительность сна определяются гомеостатической потребностью (накапливается за время бодрствования) и фазой циркадианных часов (подстраивают совпадение сна с ночными часами). Мелатонин – гормон, вырабатываемый естественным образом в шишковидной железе в темноте в ответ на сигнал ночи от циркадианных часов и помогающий организму в подготовке и поддержании сна [9]. Он имеет очень короткий период полувыведения, и его концентрации поддерживаются постоянной выработкой в течение восьми – десяти ночных часов [10, 11]. Начало выработки мелатонина сумеречного света (dim-light melatonin onset, DLMO) считается важным маркером фазы эндогенных циркадианных часов [12, 13].

Мелатонин играет важную роль в циркадианной регуляции сна, терморегуляции и изменении уровня АД. Прежде всего ночная выработка мелатонина соответствует основному периоду сна. Среднее фазовое соотношение



между наступлением сна и DLMO постоянно (~2 часа) [14]. Некоторые антигипертензивные препараты (например, бета-блокаторы) подавляют выработку мелатонина и нарушают сон. Мелатонин является синтетическим аналогом гормона, вырабатываемого эпифизом, и по химической структуре близок к серотонину. В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2.00–4.00 и снижается в течение второй половины ночи. Считается, что мелатонин контролирует циркадианные ритмы и восприятие цикла «день – ночь». Обладает снотворным эффектом и улучшает засыпание. Предполагается, что влияние мелатонина на MT1-, MT2- и MT3-рецепторы усиливает снотворное действие, поскольку эти рецепторы (преимущественно MT1 и MT2) вовлечены в регуляцию циркадианных ритмов и сна. Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом, поэтому мелатонин может существенно улучшить качество сна при первичной бессоннице, особенно у пациентов старше 55 лет. Соответственно экзогенный мелатонин обладает снотворным действием, а значит, может вызвать сон, когда гомеостатического фактора для сна недостаточно (например, после утреннего пробуждения) [15].

Мелатонин действует через MT1/MT2 связанные с G-белком рецепторы (G-protein coupled receptor, GPCR) и MT3-рецепторы, расположенные в головном мозге (то есть в циркадианных часах, находящихся в супрахиазматических ядрах (suprachiasmatic nuclei, SCN) гипоталамуса) и периферических органах (например, кровеносных сосудах) [16]. MT1/MT2-рецепторы опосредуют снотворный и хроно-биотический эффект мелатонина. Наличие MT1- и MT2-рецепторов в гиппокампе и SCN и физиологическая активность мелатонина в этих областях указывают на причастность данных рецепторов к регуляции сна и циркадианных ритмов и, воз-

можно, консолидации памяти. MT1- и MT2-рецепторы в кровеносных сосудах могут опосредовать периферические аспекты циркадианных ритмов температуры тела и изменения АД.

У лиц пожилого возраста наблюдается возрастное снижение надежности циркадианных часов и выработки мелатонина, лишаящее мозг важного регулятора сна [17].

Так, снижение выработки мелатонина было обнаружено у пациентов в возрасте > 55 лет, страдавших от низкого качества сна, по сравнению со здоровыми пожилыми лицами без таких жалоб [18, 19]. Учитывая важность циркадианных часов и мелатонина в регулировании сна, вполне вероятно, что бессонница связана с нарушениями уровня мелатонина.

Таким образом, снижение выработки мелатонина, связанное с возрастом (или болезнью), может в сочетании с другими факторами (физическими и психологическими) нарушать сон у пожилых людей. Заместительная терапия мелатонином способна восполнить дефицит эндогенного, регулирующего сон гормона, тем самым улучшить качество сна и повлиять на циркадианный ритм АД [15, 20]. Это делает его применение крайне перспективным у больных АГ пожилого возраста. Препарат мелатонин пролонгированного высвобождения (Циркадин) применяют для лечения бессонницы. Поддержание эффективной концентрации мелатонина в организме в течение всей ночи требует либо высоких доз (опасность фазовых сдвигов и десенсибилизации рецепторов, ненужного бремени для печени), либо лекарственной формы пролонгированного высвобождения. Циркадин имеет лекарственную форму мелатонина пролонгированного высвобождения, которая компенсирует быстрый клиренс гормона, высвобождая гормон в кишечнике в течение длительного периода времени, тем самым имитируя физиологическую картину секреции мелатонина [20].

Циркадин получил новый код АТХ – N05CH01 «Агонисты рецепторов мелатонина». Это первый из нового класса препаратов в подгруппе N05C «Снотворные и седативные средства». Препараты нового класса нацелены на MT1-, MT2- и MT3-рецепторы мелатонина в мозге, которые отличаются от бензодиазепиновых рецепторов (модулирующих чувствительность нейронов к гамма-аминомасляной кислоте, ГАМК), на которые ориентированы традиционные снотворные.

Циркадин показан при кратковременном лечении первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии) [21].

Проиллюстрируем возможности Циркадина в лечении инсомнии у пациента с АГ.

### Клинический случай

Больной П., 75 лет, жалобы на нарушение сна (трудности с засыпанием).

Анамнез: гипертоническая болезнь в течение 12 лет, нарушения сна в течение трех лет. По индивидуальным особенностям цикла «сон – бодрствование» больного можно охарактеризовать как «жаворонка», частота нарушений сна – 3–4 раза в неделю. Максимальное АД – 200/100 мм рт. ст., постоянные (рабочие) цифры АД – 150/80 мм рт. ст. Транзиторное нарушение мозгового кровообращения в 1994 г. Принимает антигипертензивный препарат – метопролол сукцинат 100 мг утром, эпизодически принимает фенезепам.

Из анамнеза жизни: не курит. Наследственность: гипертоническая болезнь у отца, инфаркт миокарда у отца в возрасте 52 лет.

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение гиперстенического типа, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы легких в пределах нормы. Перкуторно над всей поверхностью легких ясный ле-



гочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Перкуторно границы сердца расширены влево на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. При аускультации позднесистолический шум средней интенсивности в V межреберье по левой среднеключичной линии проводится в левую подмышечную область. Пульс – 74 в минуту. АД – 152/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Данные специальных методов исследования до лечения Циркадином.* Анкетирование: по данным анкеты субъективных характеристик сна суммарная оценка составила 15 баллов (максимальный балл 30), что свидетельствует о наличии выраженной инсомнии. Результат опроса по анкете скрининга синдрома «апноэ во сне» – 2 балла, что свидетельствует о малой вероятности наличия синдрома обструктивных апноэ во сне.

СМАД: среднеедневное САД – 158,54 мм рт. ст., ДАД – 72,69 мм рт. ст., среднее ночное САД – 149,43 мм рт. ст., ДАД – 69,00 мм рт. ст. Вариабельность САД днем – 13,82 мм рт. ст., ночью – 7,92 мм рт. ст., ДАД днем – 11,21 мм рт. ст., ночью – 9,27 мм рт. ст. Суточный индекс САД – 1,06, ДАД – 1,05. Степень ночного снижения: САД – 5,75%, ДАД – 5,08%. Величина утреннего подъема САД – 13,07 мм рт. ст., ДАД – 9,47 мм рт. ст. Скорость утреннего подъема САД – 2,07, ДАД – 1,35. Тип суточного профиля – нон-диппер.

Индекс десатурации: два эпизода в час.

Полисомнография: 1-я стадия сна – 36,5 минуты, 2-я стадия сна – 119,5 минуты, дельта-сон – 47,0 минуты, ФБС – 61,5 минуты, бодрствование в течение ночи – 50,0 минуты; 1-я стадия сна – 9,9%, 2-я стадия сна – 32,5%, дельта-сон – 12,8%, ФБС – 16,7%, бодрствование в течение ночи – 13,6%; латентный период 1-й стадии сна – 56 минут, латентный

период 2-й стадии сна – 11,0 минуты, латентный период дельта-сна – 13 минут, латентный период ФБС – 65,0 минуты; общая длительность сна – 368,0 минуты; индекс эффективности сна – 0,8; количество пробуждений – 13, количество завершенных циклов – 3.

Диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая степень 1, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Инсомния.

Назначено: Циркадин внутрь по одной таблетке пролонгированного действия 2 мг один раз в сутки после приема пищи вечером за 1–2 ч до сна в течение трех недель.

*Данные специальных методов исследования через три недели лечения Циркадином.* Анкетирование: по данным анкеты субъективных характеристик сна суммарная оценка составила 22 балла, что свидетельствует об отсутствии выраженной инсомнии.

СМАД: среднеедневное САД – 148,78 мм рт. ст., ДАД – 72,89 мм рт. ст., среднее ночное САД – 129,1 мм рт. ст., ДАД – 64,57 мм рт. ст.; вариабельность САД днем – 9,07 мм рт. ст., ночью – 12,59 мм рт. ст., ДАД днем – 6,68 мм рт. ст., ночью – 5,0 мм рт. ст. Суточный индекс САД – 1,07, ДАД – 1,13. Степень ночного снижения: САД – 11,48%, ДАД – 11,4%. Величина утреннего подъема САД – 13,0 мм рт. ст., ДАД – 17,0 мм рт. ст.; скорость утреннего подъема САД – 1,86, ДАД – 4,25. Тип суточного профиля – диппер.

Полисомнография: 1-я стадия сна – 34,6 минуты, 2-я стадия сна – 247,3 минуты, дельта-сон – 35,3 минуты, ФБС – 18,8 минуты, бодрствование в течение ночи – 17,3 минуты; 1-я стадия сна – 10,3%, 2-я стадия сна – 73,6%, дельта-сон – 10,5%, ФБС – 5,6%, бодрствование в течение ночи – 5,2%; латентный период 1-й стадии сна – 16 минут, латентный период 2-й стадии сна – 18,0 минуты, латентный период дельта-сна – 28 минут, латентный период ФБС – 163,0 минуты; общая длительность сна – 354,0 минуты,

индекс эффективности сна – 0,9; количество пробуждений – 10, количество завершенных циклов – 2.

После лечения: жалоб нет, на фоне терапии Циркадином достигнута полная коррекция ночного сна.

Следовательно, на фоне коррекции нарушений сна Циркадином улучшились субъективная оценка сна (уменьшилось время засыпания, количество ночных пробуждений, количество сновидений, увеличилась продолжительность сна, улучшились его качество и качество утреннего пробуждения) и объективные характеристики сна (уменьшился латентный период 1-й стадии сна, дельта-сна, ФБС, время бодрствования внутри сна, количество пробуждений, повысился индекс эффективности сна), снизился уровень АД ночью и днем, нормализовался суточный профиль АД.

### Заключение

В метаанализ Е. Grossman и соавт. (2011), посвященный эффективности и безопасности мелатонина и его влиянию на уровень ночного АД у больных АГ, принимавших антигипертензивные препараты, вошли данные семи исследований, включавшие 221 пациента [22].

В подгруппе больных, которые принимали мелатонин с контролируемым высвобождением, было отмечено достоверное снижение ночного АД (как систолического, так и диастолического), тогда как обычный мелатонин не влиял на его уровень. Систолическое АД достоверно снизилось в среднем на 6,1 мм рт. ст., а диастолическое – на 3,5 мм рт. ст. Отмечен благоприятный профиль безопасности препарата [22].

Данный метаанализ наглядно демонстрирует, что добавление мелатонина с контролируемым высвобождением к терапии антигипертензивными препаратами у больных АГ с повышенным АД в ночные часы хорошо переносится и увеличивает эффективность проводимой гипотензивной терапии. ☺



## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. Schmieder R.E., Veelken R., Gatzka C.D. et al. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension // J. Hypertens. 1995. Vol. 13. № 3. P. 357–365.
3. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // J. Hypertens. 1993. Vol. 11. № 10. P. 1133–1137.
4. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study // Hypertension. 1998. Vol. 32. № 2. P. 255–259.
5. Вейн А.М., Алексеев В.В., Голубев В.А. Церебральные аспекты патогенеза ранних стадий гипертонической болезни // Кардиология. 1980. № 9. С. 34–41.
6. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач, 1998.
7. Ядгаров И.С., Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушения сна при старении. Ташкент: Медицина, 1990.
8. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989.
9. Arendt J., Wojkowski C., Franey C. et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60. № 6. P. 1166–1173.
10. Waldhauser F., Waldhauser M., Lieberman H.R. et al. Bioavailability of oral melatonin in humans // Neuroendocrinology. 1984. Vol. 39. № 4. P. 307–313.
11. Lewy A.J., Cutler N.L., Sack R.L. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position // J. Biol. Rhythms. 1999. Vol. 14. № 3. P. 227–236.
12. Keijzer H., Smits M.G., Peeters T. et al. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders // Clin. Chim. Acta. 2011. Vol. 412. № 17–18. P. 1616–1620.
13. Sletten T.L., Vincenzi S., Redman J.R. et al. Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm // Front. Neurol. 2010. Vol. 1. № 137.
14. Skene D.J., Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin // Sleep Med. 2007. Vol. 8. № 6. P. 651–655.
15. Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // J. Neuroendocrinol. 2003. Vol. 15. № 4. P. 432–437.
16. Iguichi H., Kato K.I., Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982. Vol. 55. № 1. P. 27–29.
17. Haimov I., Laudon M., Zisapel N. et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people // BMJ. 1994. Vol. 309. № 6948.
18. Leger D., Laudon M., Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy // Am. J. Med. 2004. Vol. 116. № 2. P. 91–95.
19. Vakkuri O., Leppäluoto J., Kauppila A. Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine // Life Sci. 1985. Vol. 37. № 5. P. 489–495.
20. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2009. Vol. 24. № 5. P. 239–249.
21. [http://www.vidal.ru/drugs/circadin\\_\\_25187](http://www.vidal.ru/drugs/circadin__25187).
22. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // Vasc. Health Risk Manag. 2011. № 7. P. 577–584.

## Effects of Prolonged Release Melatonin on Insomnia and 24-hour Blood Pressure Profile

O.D. Ostroumova<sup>1</sup>, A.A. Novinsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 67 of the Moscow City Health Department

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

*The article analyses the relation between blood pressure and quality of night sleep in elderly hypertensive patients. The authors examined subjective and objective characteristics of night sleep, influence of insomnia on day and night blood pressure and on the efficacy of hypotensive therapy in 102 patients with mild and moderate arterial hypertension (mean age 65.9 ± 5.3 years old). Prolonged release melatonin (Circadin) was used for the correction of insomnia. Administration of Circadin was associated with decrease of mean night systolic and diastolic blood pressure.*

**Key words:** arterial hypertension, night blood pressure, insomnia, melatonin