

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 611.018.74:616.12-008.331.1:615

Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна

С. В. Недогода, В. О. Смирнова, И. Н. Барыкина,
А. С. Саласюк, В. Ю. Хрипаева,
Р. В. Палашкин, Е. А. Попова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Волгоград, Россия

Контактная информация:

Недогода Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ
Минздрава России,
ул. Циолковского, д. 1, Волгоград,
Россия, 400001.
Тел.: +7(8442)97-42-51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
01.04.17 и принята к печати 20.04.17.*

Резюме

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности монотерапии метформинном и комбинированной терапии метформинном и мелатонином в отношении коррекции параметров эндотелиальной функции и эластичности сосудов, артериальной гипертензии (АГ), преждевременного сосудистого старения и сомнологического статуса у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** Нами выполнено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах. 238 пациентов с МС (IDF, 2005), АГ 1–2-й степени (достигшие целевого уровня артериального давления (АД) на фоне текущей антигипертензивной терапии) и расстройствами сна (набравшие менее 19 баллов при заполнении Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна), были рандомизированы в 3 группы. На протяжении 12 недель всем пациентам проводилась коррекция образа жизни, включавшая изменения режима питания и физической активности, а также нормализацию ритма «сон–бодрствование». В дополнение к этому пациенты первой группы (n = 80) получали монотерапию метформинном, пациенты второй (n = 78) — комбинированную терапию метформинном и препаратом мелатонина пролонгированного действия. В контрольную группу (n = 80) вошли пациенты, придерживавшиеся рекомендаций по изменению образа жизни без какой-либо фармакотерапевтической коррекции. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Исходно и через 12 недель терапии проводилась оценка показателей функции эндотелия по данным поток-зависимой вазодилатации, а также АД, сосудистой жесткости, антропометрических и метаболических параметров, адипоцитокинового статуса, сосудистого возраста, качества сна. **Результаты.** Результаты проведенного исследования подтвердили обоснованность добавления препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии пациентов с МС и циркадианными нарушениями. Мелатонин не только нормализует ритм «сон–бодрствование», но и обладает эндотелийпротективным эффектом, благоприятным профилем кардиоваскулярных и метаболических эффектов, замедляет сосудистое старение. Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратами исследования, в процессе наблюдения не отмечено. **Заключение.** Добавление мелатонина к традиционной терапии МС лицам с нарушениями сна безопасно, эффективно в отношении коррекции диссомнии, избыточной массы тела, метаболических нарушений, а также имеет до-

полнительные преимущества относительно улучшения эндотелиальной функции, снижения сосудистой жесткости и нормализации суточного профиля АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, десинхроноз, ожирение, мелатонин, метформин

Для цитирования: Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159

Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders

S. V. Nedogoda, V. O. Smirnova, I. N. Barykina,
A. S. Salasyuk, V. Y. Khripaeva,
R. V. Palashkin, E. A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Sergei V. Nedogoda
Volgograd State Medical University,
1 Tsiolkovsky street,
Volgograd, 400001 Russia.
Phone: +7(8442)97–42–51.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Received 1 April 2017;
accepted 20 April 2017.

Abstract

Objective. To compare efficacy and safety of metformin monotherapy and metformin in combination with melatonin concerning the parameters of endothelial function and the vascular elasticity, arterial hypertension (HTN), vascular premature aging and sleep status in patients with metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** We performed an open prospective, comparative, controlled, randomized trial in 3 parallel groups. Altogether 238 patients with MS (IDF, 2005), HTN 1–2 degrees (who reached target blood pressure (BP) with the current antihypertensive therapy) and sleep disorders (< 19 scores by the survey of subjective sleep characteristics) were randomized into 3 groups. All patients underwent a lifestyle modification, including changes in diet and physical activity, as well as the normalization of the “sleep-wakefulness” rhythm for 12 weeks. In addition, patients of the first group (n = 80) received monotherapy with metformin, patients of the second group (n = 78) received combined therapy with metformin and prolonged-release melatonin. The control group (n = 80) included patients who adhere to the lifestyle modification recommendations without any pharmacological intervention. The groups were comparable for baseline clinical and demographic characteristics. At baseline and after 12 weeks of therapy the endothelial function was evaluated by flow-dependent vasodilation. Also BP, vascular stiffness, anthropometric and metabolic parameters, adipocytokine status, vascular age, and sleep quality were assessed. **Results.** The results of the study confirmed the efficiency of the long-acting melatonin in combination with the standard therapy in patients with MS and circadian disorders. Melatonin normalizes the “sleep-wakefulness” rhythm. Moreover, it provides protective effect regarding endothelial function, has favorable profile of cardiovascular and metabolic effects, and slows vascular aging. No serious drug-related adverse events were registered during the follow-up. **Conclusions.** Melatonin supplementation to the traditional MS therapy in patients with sleep disorders is safe and effective regarding disomnia, overweight, metabolic disorders, and also has additional benefits in terms of improvement of endothelial function, vascular stiffness, and daily BP profile.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, endothelial dysfunction, vascular stiffness, desynchronosis, obesity, melatonin, metformin

For citation: Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VY, Palashkin RV, Popova EA. Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159

Введение

Такие патологические состояния, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет, ишемия и другие нарушения кровообращения, а также никотин-индуцированная васкулопатия, связаны с сосудистой эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся измененной секреторной активностью эндотелиальных клеток. При сочетании нескольких из перечисленных факторов степень повреждения эндотелия геометрически возрастает. Одними из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, оказывающих непосредственное повреждающее действие на эндотелий, является АГ, признанная экспертами ВОЗ крупнейшей пандемией в истории человечества, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в сочетании с метаболическим синдромом (МС) [1].

Как известно, в норме деятельность сердечно-сосудистой системы подчинена строгому суточному периодизму, основным контролером и маркером которого в организме является мелатонин. Однако при АГ, особенно в сочетании с МС, происходит нарушение циркадных амплитудно-частотных показателей вплоть до полной их инверсии со сдвигом акрофазы циркадного ритма или же рассогласование отдельных ритмов между собой [2]. В частности, известно, что ночная гиперактивация симпатической нервной системы при МС приводит к нарушению суточного профиля артериального давления (АД) с недостаточным снижением его в ночные часы и, как следствие, к развитию ночной гипертензии [3, 4].

Поражения эндотелия при сочетании АГ и МС также выражены гораздо сильнее, чем при изолированной патологии, в связи с чем до сих пор остается актуальной проблема поиска фармакотерапевтических подходов и вмешательств, которые были бы эффективны в отношении восстановления эндотелиальной функции, в частности, способствовали бы увеличению выработки NO эндотелием, снижали бы образование свободных радикалов и предотвращали прогрессирование неинфекционного воспаления.

Внимание исследователей в этом отношении уже давно привлечено эпифизарным гормоном мелатонин, обладающий рядом эндотелий-протективных качеств: он увеличивает биодоступность NO, активирует антиоксидантные защитные ферменты, является акцептором свободных радикалов, нормализует липидный обмен и профиль АД. В экспериментальной модели мелатонин улучшал сосудистую функцию, уменьшая инфильтрацию интимы и восстанавливая синтез NO в условиях гипертензии. Помимо этого, мелатонин на животных моделях сахарного диабета 2-го типа продемонстрировал благоприятное влияние на биосинтез и метаболизм NO и предотвращал как снижение продукции NO, так и повышение синтеза молекул адгезии в условиях никотин-индуцированной васкулопатии. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливает благоприятное действие мелатонина в отношении ишемического повреждения стенки сосудов [5]. Не остается сомнений в том, что мелатонин обладает эндотелий-протективным потенциалом

при рассматриваемых патологических состояниях, тем не менее все еще не установлено, способен ли мелатонин корректировать уже сформировавшуюся эндотелиальную дисфункцию при данных заболеваниях.

Нарушения работы эндотелиоцитов, принимающих участие в вазорелаксации, в частности через механизм образования NO, играют важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз. Таким образом, кардиопротективные вмешательства более эффективны, если они одновременно улучшают функцию эндотелия.

АГ является основным фактором риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений и непосредственно ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, увеличением окислительной нагрузки и активацией воспалительных процессов в сосудистой стенке. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при гипертензии характеризуется дисбалансом между вазодилатирующими факторами, продуцируемыми эндотелием, и вазоконстрикторами. Свободно-радикальное окисление может играть важную роль в развитии и поддержании механизмов развития и прогрессирования АГ, в отношении избыточного образования активных форм кислорода, снижения биодоступности NO и антиоксидантной способности в сосудистой стенке. Введение такого антиоксиданта, как мелатонин, благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным эффектам, способно уменьшать эндотелиальную дисфункцию [6].

Механизмы влияния мелатонина на АД включают стимулирование эндотелийзависимой вазорелаксации, прямой гипоталамический эффект, снижение уровня катехоламинов и его антиоксидантные свойства. Мелатонин-индуцированная рецептор-опосредованная вазоконстрикция может быть уравновешена увеличением высвобождения NO из эндотелиоцитов, что дополнительно усиливается антиоксидантными свойствами мелатонина. Мелатонин, по-видимому, увеличивает уровень NO посредством стимуляции его образования и/или предотвращения связи со свободными радикалами. Тем не менее механизмы этих антигипертензивных эффектов мелатонина фактически не до конца поняты [7].

В настоящее время имеется довольно обширная доказательная база [8–9] благотворного влияния экзогенного мелатонина на сердечно-сосудистую систему. Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: мелатонин ингибирует образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшает жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализует свободные радикалы, уменьшает перекисное окисление липидов, модулирует клиренс холестерина и предотвращает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [8–11]. Кроме того, доказаны антиоксидантный и гиполлипидемический эффекты синтетических аналогов мелатонина [12].

Современные подходы к терапии при коморбидной патологии, в частности, при сочетании АГ, МС и нарушений сна, зачастую характеризуются недостаточным

вниманием к важным аспектам ее патогенеза. Перед назначением терапии таким пациентам необходим анализ патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания. Применение препаратов мелатонина при наличии показаний в таких случаях может не только корригировать нарушения сна, но и оказать положительное влияние на функцию эндотелия, усилить антигипертензивный эффект основной терапии, в особенности при отсутствии адекватного снижения АД в ночные часы, оказать положительные метаболические эффекты. Назначение мелатонина пролонгированного высвобождения наиболее целесообразно при лечении пациентов с АГ, МС и нарушениями сна, так как в данном случае высвобождение мелатонина происходит в течение всей ночи.

Для изучения эффективности мелатонина в отношении коррекции эндотелиальной дисфункции и нормализации параметров сосудистой жесткости у лиц с МС, АГ и нарушениями сна нами было проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором оценивался эффект добавления препарата мелатонина пролонгированного действия к стандартной терапии метформином.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 238 человек (131 женщина и 107 мужчин; средний возраст $49,0 \pm 5,9$ года), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005 года [13] было выявлено наличие МС, АГ 1–2-й степени (с достижением целевого уровня АД на текущей антигипертензивной терапии), отмечались расстройства цикла «сон–бодрствование» в анамнезе и были зарегистрированы нарушения сомнологического статуса по данным анкетирования (суммарный балл менее 19 по итогам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна) (Вейн А. М., Левин Я. И., 1998 [14]). Ограничением данного исследования являлся тот факт, что в связи с отсутствием технической возможности не производился скрининг

синдрома обструктивного апноэ сна при помощи пульсоксиметрии. Однако пациенты заполняли Берлинский опросник [15] и шкалу Эпворта [16] на этапе скрининга и при наличии признаков синдрома обструктивного апноэ сна исключались из наблюдения.

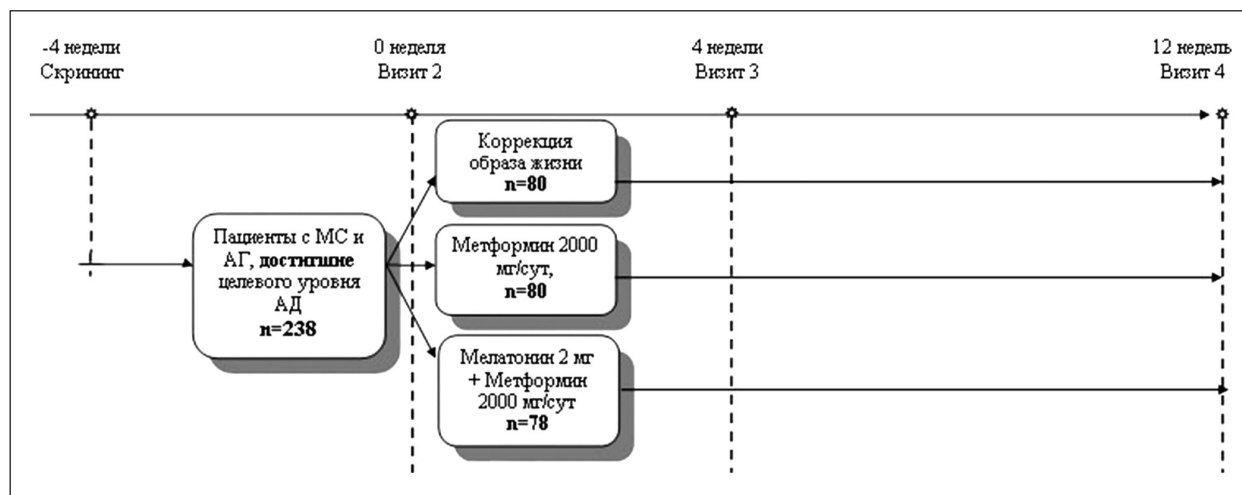
Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 3 параллельные группы, схематично представленные на рисунке 1.

Все участники исследования получили инструкции относительно физической активности, гигиены сна и коррекции образа жизни. Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров.

Пациентам 1-й группы (80 человек, средний возраст $49,0 \pm 6,7$ года) на визите рандомизации был назначен метформин 1000 мг/сут, с последующей титрацией дозы до 2000 мг/сут в течение 1-й недели приема препарата. Больные из 2-й группы (78 человек, средний возраст $48,4 \pm 5,4$ года) в дополнение к терапии метформином по аналогичной схеме получали пролонгированный мелатонин в дозе 2 мг за 2 часа до сна. Все пациенты были проинструктированы о необходимости избегать пребывания в ярко освещенном помещении после приема препарата. Пациенты, у которых коррекцию МС проводили путем изменения образа жизни (80 человек, средний возраст $50,3 \pm 6,3$ года), составили контрольную группу.

До лечения и спустя 12 недель терапии у всех участников исследования определялись антропометрические и метаболические параметры, оценивалась динамика адипоцитокинов, проводилось исследование качества сна. Оценка эндотелиальной функции проводилась посредством исследования скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии [17]. Эластичность сосудов оценивали посредством измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерения уровня центрального АД и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом апplanationной тонометрии. Суточное мониторирование

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

АД (СМАД) проводили с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG (Швейцария). Время отхода ко сну и время пробуждения при выполнении СМАД регистрировались пациентами самостоятельно, с помощью дневников. Кроме того, для выявления циркадианных нарушений, связанных с диссомнией, выполняли подсчет циркадного индекса после проведения суточного мониторинга электрокардиограмм пациентов с помощью комплекса «Миокард-Холтер». Вычисление сосудистого возраста проводилось по модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска.

Для выявления нарушений сна и количественной оценки степени выраженности инсомнии использовали стандартную анкету качества сна [14]. Оценивались также психологический статус больных с помощью шкалы HADS [18] и пищевое поведение (анализ пищевых дневников).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий использовался метод Пирсона. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принят уровень 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Исследуемые группы оказались сопоставимы после процедуры рандомизации по клинко-демографическим характеристикам, все пациенты имели нарушения сна по данным анкетирования (табл. 1).

Анализ изменения гемодинамических параметров на фоне 12 недель комбинированной терапии мелатонином и метформином выявил значимое снижение уровней

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Показатель	Метформин (n = 80)	Мелатонин + метформин (n = 78)	Группа контроля (n = 80)
Возраст, годы	49,0 ± 6,7	48,4 ± 5,4	50,3 ± 6,3
Масса тела, кг	101,3 ± 12,3	99,6 ± 16,8	99,7 ± 15,4
ИМТ, кг/м ²	32,7 ± 3,5	35,1 ± 5,0	33,5 ± 3,9
ОТ, см	111,5 ± 29,7	107,3 ± 22,0	110,2 ± 19,0
Доля жировой массы	32,7 ± 6,5	34,5 ± 5,6	31,6 ± 5,9
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы	16,4 ± 2,0	16,3 ± 2,2	16,2 ± 2,4

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

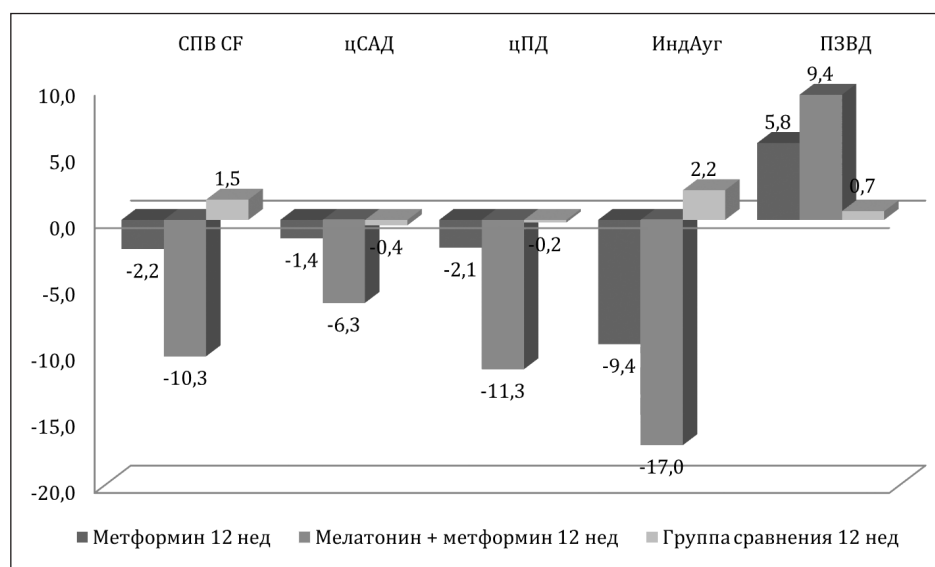
Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Метформин (n = 80)		Мелатонин + метформин (n = 78)		Группа контроля (n = 80)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
САД, мм рт. ст.	134,3 ± 4,1	132,1 ± 4,8	136,8 ± 7,8	131,9 ± 8,2#	132,8 ± 6,6	132,7 ± 3,8
ДАД, мм рт. ст.	85,8 ± 4,8	84,2 ± 10,0	85,6 ± 6,7	82,7 ± 5,2#	85,5 ± 3,2	88,5 ± 8,9
ЧСС, мин	70,9 ± 7,2	70,8 ± 5,1	72,8 ± 8,8	70,6 ± 5,3	77,1 ± 11,3	74,0 ± 8,7
ТИМ, мм	0,80 ± 0,18	0,79 ± 0,18	0,81 ± 0,15	0,80 ± 0,14	0,88 ± 0,22	0,89 ± 0,22
ПЗВД, %	6,2 ± 2,1	6,8 ± 1,6*	6,0 ± 1,7	6,6 ± 1,2*#	5,6 ± 1,7	5,7 ± 1,6
СПВ, м/с	9,3 ± 2,8	9,1 ± 2,8	9,1 ± 2,2	8,2 ± 1,9*#	10,3 ± 3,0	10,5 ± 3,0
Центральное САД, мм рт. ст.	133,0 ± 12,0	131,2 ± 10,2	131,8 ± 8,8	123,6 ± 7,3#	134,3 ± 10,9	133,8 ± 9,0
Центральное ПД, мм рт. ст.	47,4 ± 8,7	46,4 ± 8,7*	43,2 ± 6,4	38,3 ± 5,9*#	43,0 ± 8,2	41,3 ± 6,0
Индекс аугментации	18,7 ± 9,1	16,9 ± 8,1*	20,6 ± 9,8	17,1 ± 5,1*#	20,1 ± 11,0	20,5 ± 10,3
Сосудистый возраст, годы	54,9 ± 10,3	51,6 ± 8,6	51,7 ± 5,1	47,7 ± 6,3*#	54,8 ± 10,8	52,2 ± 9,6

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТИМ — толщина интима-медиа; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация; СПВ — скорость пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

Рисунок 2. Динамика показателей сосудистой жесткости и функции эндотелия через 12 недель терапии в исследуемых группах



Примечание: СПВ — скорость пульсовой волны; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация.

офисного систолического АД (САД) на 3,5% и диастолического АД (ДАД) на 3,4% ($p < 0,05$), динамика данных параметров в других исследуемых группах была статистически незначимой (табл. 2).

Значимым явилось изменение к окончанию исследования такого параметра, как скорость поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии, отражающего степень эндотелиальной дисфункции. В группе терапии с добавлением мелатонина к моменту завершения исследования она возросла на 9,4% ($p < 0,05$), что превосходило увеличение данного параметра в группе монотерапии метформином, составившее 5,8% ($p < 0,05$). Изолированное повышение уровня поток-зависимой вазодилатации на 3,6% за счет добавления мелатонина доказывает прямое воздействие препарата на данный показатель (рис. 2).

При исследовании динамики жесткости сосудов при различных вариантах лечения обнаружено существенное снижение каротидно-фemorальной (КФ) скорости пульсовой волны на 10,3% ($p < 0,05$) в группе комбинированной терапии мелатонином с метформином. В группе сравнения значимых изменений выявлено не было. Показатели эластичности сосудов амортизирующего типа также улучшились, что выразилось снижением индекса аугментации на 17% ($p < 0,05$) в группе мелатонина с метформином против 9,4% в группе монотерапии метформином ($p < 0,05$).

При сравнении данных, приведенных в таблицах 1 и 2, исходно во всех трех исследуемых группах пациентов сосудистый возраст превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение данного показателя, причем в группе комбинированной терапии оно оказалось максимальным, составив 7,7% ($p < 0,05$), в группе же монотерапии метформином этот параметр уменьшился на 6% ($p < 0,05$). Снижение сосу-

дистого возраста в контрольной группе было статистически незначимым и составило 4,7%.

В таблице 3 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на различных вариантах лечения.

Наблюдалось отчетливое положительное влияние комбинированной терапии мелатонином и метформином на среднедневные и средненочные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем на фоне получаемой антигипертензивной терапии. Индексы времени САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением», которые более точно, нежели средние значения АД, характеризуют влияние повышенного АД на органы-мишени, также снизились в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$).

Меньшее, но также отчетливое положительное влияние на среднесуточные значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем отмечалось и в группе терапии метформином.

На фоне 12-недельной комплексной терапии МС с добавлением мелатонина отмечен статистически значимый прирост числа лиц с суточным профилем *dipper* с 15,8 до 57,9% в общей структуре группы ($p < 0,05$). Доля пациентов с профилем *non-dipper*, напротив, снизилась с 57,9 до 31,5%, как и число лиц с суточным профилем АД *night-peaker* — с 23,7 до 5,3% ($p < 0,05$). В группе монотерапии метформином и группе контроля статистически значимых изменений в структуре ночного снижения АД не произошло.

Значимые изменения обнаружены при анализе динамики циркадного индекса в исследуемых группах пациентов. В группе, получавшей комбинированную терапию мелатонином и метформином, отмечено повышение значения циркадного индекса с $1,22 \pm 0,13$ до $1,27 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу положительного влияния дан-

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Показатель	Метформин (n = 80)		Мелатонин + метформин (n = 78)		Группа контроля (n = 80)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
Степень ночного снижения САД, %	8,5 ± 6,0	9,7 ± 5,1	4,3 ± 6,3	9,8 ± 6,5*#	8,0 ± 4,0	7,6 ± 3,9
Степень ночного снижения ДАД, %	8,6 ± 6,5	10,8 ± 7,1	7,5 ± 5,8	12,3 ± 6,2*#	9,1 ± 6,2	9,5 ± 6,5
САДд, мм рт. ст.	146,1 ± 7,3	141,7 ± 5,2*	138,1 ± 9,4	129,7 ± 7,6*#	133,6 ± 8,6	131,7 ± 6,1
ДАДд, мм рт. ст.	90,4 ± 6,8	89,5 ± 5,7	83,6 ± 9,4	80,2 ± 8,1	79,3 ± 5,9	78,1 ± 6,1
ЧССд, мм рт. ст.	72,6 ± 5,8	71,0 ± 4,4	71,9 ± 10,0	70,4 ± 7,6	75,1 ± 8,2	75,7 ± 7,3
САДн, мм рт. ст.	130,6 ± 13,7	127,9 ± 11,1	131,0 ± 10,1	121,1 ± 7,8*#	125,3 ± 10,4	123,0 ± 9,1
ДАДн, мм рт. ст.	80,0 ± 10,8	79,4 ± 8,4	76,9 ± 8,3	72,3 ± 7,8*#	69,1 ± 5,9	70,7 ± 5,9
ЧССн, мм рт. ст.	68,8 ± 6,6	67,4 ± 5,7	62,0 ± 10,2	62,1 ± 6,0	73,1 ± 6,7	72,4 ± 7,4
САД сут. индекс	59,8 ± 20,3	51,8 ± 14,1*	47,0 ± 25,1	32,7 ± 24,1*#	36,7 ± 28,8	35,6 ± 27,0
ДАД сут. индекс	55,8 ± 23,8	48,2 ± 17,6*	33,7 ± 24,7	21,7 ± 20,0*#	18,9 ± 12,7	20,6 ± 11,2

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САДд — среднеедневное значение систолического артериального давления; ДАДд — среднеедневное значение диастолического артериального давления; ЧССд — среднеедневное значение частоты сердечных сокращений; САДн — средненочное значение систолического артериального давления; ДАДн — средненочное значение диастолического артериального давления; ЧССн — средненочное значение частоты сердечных сокращений; САД сут. индекс — индекс времени систолического артериального давления; ДАД сут. индекс — индекс времени диастолического артериального давления; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

Таблица 4

**ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ**

Показатель	Метформин (n = 80)		Мелатонин + метформин (n = 78)		Группа контроля (n = 80)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,4	3,1 ± 0,6	3,4 ± 1,1	3,1 ± 0,8*	2,5 ± 1,1	2,4 ± 0,7
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1*	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3*#	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 1,7	1,9 ± 0,6*	1,7 ± 0,7	1,4 ± 0,4*#	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,4*
ОХ, ммоль/л	4,9 ± 1,8	4,8 ± 0,6	5,4 ± 1,3	5,1 ± 0,9	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,5
ГПН, ммоль/л	5,4 ± 3,3	5,2 ± 0,7	5,9 ± 0,8	5,5 ± 0,8	4,5 ± 1,1	4,6 ± 0,7
Индекс НОМА	9,8 ± 2,1	8,3 ± 1,9*	10,0 ± 2,3	8,2 ± 1,9*#	9,7 ± 2,3	9,4 ± 2,0
Лептин, нг/мл	44,5 ± 19,9	38,1 ± 12,3*	51,3 ± 18,9	42,7 ± 15,8*#	43,6 ± 21,3	41,4 ± 20,1
Адипонектин, мкг/мл	6,9 ± 2,8	7,7 ± 2,7	8,0 ± 4,3	8,9 ± 3,9*#	7,6 ± 3,3	8,3 ± 3,6
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,9 ± 3,5	10,2 ± 2,8	12,2 ± 3,3	10,7 ± 3,9	9,3 ± 3,9	9,1 ± 3,4
вЧСРБ, мг/л	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,8*	2,0 ± 0,10	1,6 ± 0,10*#	2,0 ± 0,10	2,0 ± 0,10

Примечание: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ОХ — общий холестерин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; * — $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями; # — $p < 0,05$, различие между группами.

ного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна. Статистически значимых изменений этого показателя в других группах не отмечалось.

При анализе динамики антропометрических показателей через 12 недель было выявлено более эффективное снижение массы тела пациентов, получавших комбинированную терапию: в этой группе масса тела

уменьшилась в среднем на 6,2 против 5,5 % на фоне приема метформина в качестве монотерапии ($p < 0,05$). При анализе данных импедансометрии выявлено уменьшение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 5,8% в группе 2 ($p < 0,05$), в остальных исследуемых группах уменьшение этого показателя было незначимым.

Комбинированная терапия препаратом мелатонина с метформином также оказала положительное влияние на показатели липидного профиля пациентов, уровень адипоцитокинов (табл. 4).

Отдельно стоит отметить влияние терапии на выраженность неинфекционного воспаления. Снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на фоне добавления мелатонина к терапии было еще более выраженным: 20 против 5,3 % на монотерапии ($p < 0,05$).

На этапе скрининга у всех включенных в исследование пациентов, помимо анамнестических данных, свидетельствующих о наличии десинхроноза, были выявлены нарушения сна по результатам оценки субъективных характеристик сна. Через 12 недель терапии у группы пациентов, получавших мелатонин в дополнение к стандартному лечению МС, улучшились субъективные характеристики сна: сократилась длительность засыпания, уменьшилось количество ночных пробуждений, что привело к статистически значимому увеличению суммарной балльной оценки на 29% ($p < 0,05$), причем этот показатель достиг нижней границы уровня здоровых людей и составил в среднем $21,1 \pm 2,6$ балла. В группе, получавшей комбинированную терапию мелатонином и метформином, отмечено повышение значения циркадного индекса с $1,22 \pm 0,13$ до $1,27 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), что свидетельствует в пользу положительного влияния данного режима терапии на циркадные ритмы пациентов с МС и нарушениями сна. В остальных группах статистически значимого увеличения данных параметров не зарегистрировано.

Анализ пищевых дневников выявил не только превышение калорийности суточного рациона, но и нарушения режима питания, связанные с нарушениями ритма «сна-бодрствования». Пациенты, получавшие комбинированную терапию, отметили положительное влияние мелатонина на пищевое поведение. По их мнению, прием препарата способствовал тщательному следованию диетическим рекомендациям. Так, по результатам опроса, проведенного на завершающем визите, у 35,9% ($n = 28$) пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии МС мелатонин, удалось купировать так называемый «синдром ночной еды».

Динамика параметров эмоционального состояния пациентов показала статистически значимое уменьшение клинически выраженной тревоги на 5% и депрессии на 8% по соответствующим шкалам опросника HADS в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$). В группе монотерапии было отмечено небольшое, однако статистически значимое, уменьшение клинически выраженной тревожности и депрессии по соответствующим шкалам ($p < 0,05$). В контрольной группе, несмотря на небольшое уменьшение в структуре психоэмоциональных расстройств доли субклинических тревоги и депрессии, клинически значимая тревожность не уменьшилась, а депрессия даже возросла на 5%.

Общая частота нежелательных явлений в нашем исследовании была сравнимой в группах комбинированной терапии и монотерапии метформином. Из клинически значимых нежелательных явлений при приеме мелатони-

на пролонгированного высвобождения отмечено 2 случая кратковременной головной боли, при приеме метформина — преходящие диспептические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (3 случая). Не было отмечено ухудшения побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина. Частота нежелательных явлений не увеличивалась с продолжительностью терапии, и их нельзя было отнести к категории «серьезные». Усугубления побочных эффектов метформина при добавлении к терапии мелатонина не зафиксировано.

Обсуждение

Внимание ученых уже давно привлек тот факт, что для МС в сочетании с АГ характерна высокая частота распространения среди людей с нарушениями сна [9–19]. В связи с чем в настоящее время многими исследователями [12, 20–22] данная патология рассматривается как состояние, при котором показано применение препаратов мелатонина, а высокая распространенность среди таких пациентов нарушений эндотелиальной функции и актуальность их коррекции с точки зрения патогенеза заболевания обуславливают важность понимания влияния мелатонина на данный показатель.

Благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действию мелатонина, его способности повышать синтез NO эндотелием, положительному влиянию на скорость пульсовой волны и тонус симпатического отдела нервной системы, добавление мелатонина к стандартной терапии АГ при МС способно приводить к улучшению функции эндотелия, показателей сосудистой жесткости и контроля АД в целом [23], что подтверждают результаты выполненного нами исследования, по итогам которого было зарегистрировано более выраженное изменение поток-зависимой вазодилатации в группе пациентов, дополнительно принимавших мелатонин, что подтверждает результаты ранее опубликованных исследований [24]. Коррекция неблагоприятных факторов образа жизни и патогенетическая терапия обменных нарушений способствовали улучшению показателей эндотелиальной функции в большей степени в группе комбинированной терапии мелатонином и метформином, кроме того, терапия данной комбинацией препаратов способствовала улучшению эластичности сосудов, что проявилось значимым снижением скорости пульсовой волны и индекса аугментации в выполненном нами исследовании.

Помимо этого, на фоне добавления к традиционной терапии МС препарата мелатонина пролонгированного высвобождения отмечалась нормализация суточного профиля АД: отмечен статистически значимый прирост числа лиц с суточным профилем АД *dipper* и снижение количества пациентов с вариантами суточного профиля *non-dipper* и *night-peaker*.

При оценке динамики суточного профиля АД на фоне проведенного лечения обратили на себя внимание изменения, произошедшие с таким показателем, как степень ночного снижения АД, являющимся важным предиктором кардиоваскулярного риска. Исходно у пациентов обеих исследуемых групп выявлены патологические изменения циркадианными ритма в виде неадекватного

снижения САД и ДАД в ночные часы, что проявлялось преобладанием типов профиля non-dipper в общей структуре пациентов за счет снижения количества лиц с профилем dipper.

За счет нормализации липидного спектра и снижения уровня офисного САД у пациентов всех исследуемых групп через 12 недель лечения снизился показатель сосудистого возраста, однако применение пролонгированного мелатонина в комплексном лечении больных МС привело к более выраженному снижению сосудистого возраста, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов. По данным исследований сосудистый возраст тесно коррелирует с уровнем пульсового давления и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, в большей степени отражая состояние магистральных сосудов эластического типа [25].

Заключение

Проведенное нами исследование доказало высокую эффективность, безопасность и удобство применения комбинации мелатонина и метформина у лиц с МС и нарушениями сна. Терапия способствует выраженному улучшению функции эндотелия. Механизмами данного эффекта можно считать как положительное влияние на массу тела, АД, липидный спектр, показатели углеводного обмена, так и прямые эффекты мелатонина. С учетом благоприятного профиля фармакологической безопасности, мелатонин обладает большим потенциалом применения в клинической практике в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС и АГ с диссомнией.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Мычка В. Б., Блинова Н. В., Горностаев В. В., Сергиенко В. Б., Атауллаханова Д. М., Масенко В. П. и др. Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2010;11:38–43. [Mychka VB, Blinova NV, Gornostaev VV, Sergienko VB, Ataulakhanova DM, Masenko VP et al. Pharmacological treatment of obesity in patients with metabolic syndrome. Effective Pharmacotherapy. 2010;11:38–43. In Russian].
2. Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и ее фармакологической регуляции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008;71(3):65–71. [Arushanyan EB, Mastyagina OA. The value of melatonin for the activity of the cardiovascular system and its pharmacological regulation. Experimental and Clinical Pharmacology. 2008;71(3):65–71. In Russian].
3. Мартынова А. Г., Кодочигова А. И., Киричук В. Ф., Ермолаев А. А. Артериальная гипертензия и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы. Клин. медицина. 2005;83(8):32–36. [Martynova AG, Kodochigova AI, Kirichuk VF, Ermolaev AA. Arterial hypertension and body weight. Solved and unsolved problems. Clinical Medicine. 2005;83(8):32–36. In Russian].
4. Шилов А. М., Авшалумов А. С., Сеницина Е. Н., Марковский В. Б., Галанова А. С., Матеевич С. А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2008;3:44–49. [Shilov AM, Avshalumov AS, Sinitsina EN, Markovsky VB, Galanova AS, Matseevich SA. Features of treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Efficient Pharmacotherapy. 2008;3:44–49. In Russian].
5. Pogan L, Bissonnette P, Parent L, Sauvé R. The effects of melatonin on Ca (2+) homeostasis in endothelial cells. J Pineal Res. 2002;33(1):37–47.
6. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. Curr Hypertens Rep. 2010;12(6):448–455.
7. Tunstall RR, Shukla P, Grazul-Bilska A, Sun C, O'Rourke ST. MT2 receptors mediate the inhibitory effects of melatonin on nitric oxide-induced relaxation of porcine isolated coronary arteries. J Pharmacol Exp Ther. 2011;336(1):127–133.
8. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. Annals of medicine. 2010;42(4):276–285.
9. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. Journal of Pineal Research. 2008;44 (1):16–25.
10. Pita ML, Hoyos M, Martin-Lacave I, Osuna C, Fernández-Santos JM, Guerrero JM. Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats. Journal of pineal research. 2002;32(3):179–186.
11. Rodella LF, Rossini C, Favero G, Foglio E, Loreto C, Rezzani R. Nicotine-induced morphological changes in rat aorta: the protective role of melatonin. Cells Tissues Organs. 2012;195 (3):252–259.
12. Рапопорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 176 с. [Rapoport SI. Melatonin: prospects of application in the clinic. M.: IMA-PRESS, 2012. 176 p. In Russian].
13. Zimmet P, Alberti K, Serrano Ríos M. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2005;58(12):1371–1375.
14. Вейн А. М., Левин Я. И. «Инсомния». Клиническая медицина. 1998;8:52–56 [Wayne, AM, Ya. I. I. Levin. "Insomnia". Clinical medicine. 1998;8:52–56. In Russian].
15. Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, Goyal V, Singh S, Behari M. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. J Clin Neurosci. 2011;18(3):340–3.
16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14(6):540–545.
17. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2005;23(1):7–17.
18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–370.
19. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. J Intern Med. 2003;254(1):6–12.
20. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. Endocrine. 2005;27(2):131–135.
21. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2009;10(4):261–270.
22. Cardinali DP, Cano P, Jiménez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and

therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93(3): 133–142.

23. Laudon GE, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:577–84.

24. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *The Am J of Med*. 2006;119(10):898–902.

25. Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19): 2351–2358.

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Смирнова Виктория Олеговна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Барыкина Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Хрипаева Виктория Юрьевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России;

Попова Екатерина Андреевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Sergei V. Nedogoda, MD, Professor, Head, Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University;

Viktoriya O. Smirnova, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Irina N. Barykina, PhD, Associate Professor, Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Alla S. Salasyuk, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Viktoriya Yu. Khripaeva, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Roman V. Palashkin, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University;

Ekaterina A. Popova, MD, Graduate Student, Chair of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University.