

А.В. Новосад

**ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТУПІНЬ НІЧНОГО ЗНИЖЕННЯ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ***Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна*e-mail: alla-vn@freemail.ru

Резюме: Метою дослідження була оцінка варіантів нічного зниження артеріального тиску в пацієнтів із гіпертонічною хворобою при додаванні до базисної антигіпертензивної терапії регулятора циркадних ритмів мелатоніну. Умовно пацієнтів основної групи і групи порівняння було розділено на 3 підгрупи в залежності від віку. Було встановлено, що у пацієнтів старше 60 років слід очікувати більш прогностично несприятливих типів нічного зниження артеріального тиску. Призначення мелатоніну покращувало регуляцію циркадних ритмів артеріального тиску у всіх вікових групах.

Ключові слова: мелатонін, добове моніторування артеріального тиску.

Вступ. Серед важливих уражень циркадних ритмів порушення сну (інсомнії) зустрічаються у 70–90% осіб. Особливістю порушень сну слід вважати як їх широку розповсюдженість, так і поліетіологічність, що відразу становить проблему для вибору адекватної фармакотерапії (ФТ). Більш ніж 120 захворювань можуть бути чинниками порушень сну. В той же час саме їх розповсюдженість нібито зводить ці симптоми до вторинних, поверхневих, які не вимагають ретельного контролю та лікування². Якщо і призначається корекція снодійними лікарськими засобами (ЛЗ), то вибір їх випадковий, необґрунтований. Акценти в призначенні базисної ФТ стосуються переважно уточнення стандартів та комбінації антигіпертензивних ЛЗ³.

При коморбідності психогенних порушень із соматичними захворюваннями головною рисою таких станів можна зазначити їх двобічний взаємозв'язок: порушення сну розвивається через основне захворювання, але й навпаки, інсомнії погіршують його перебіг.

При гіпертонічній хворобі (ГХ) порушення сну слід віднести до хронічної дизсомнії. Остання пов'язана з віком, фармакологічними втручаннями, ускладненнями від перебігу основного захворювання тощо. Структура порушень сну при соматичних захворюваннях може відрізнятися, їх спектр при ГХ невідомий. Важливим чинником цих розладів можуть бути ЛЗ, що пропонуються для ФТ ГХ: антигіпертензивні адренергічні блокатори, β -блокатори, антидепресанти, нейролептики тощо. Тому на попередньому етапі нами були визначені психофізіологічні розлади та

порушення сну у хворих на ГХ⁴. Аналіз та обміркування взаємозв'язків порушень сну на тлі ГХ з регуляцією артеріального тиску (АТ) наводять на припущення, що завдяки усуненню інсомнії слід очікувати можливих позитивних впливів на перебіг основного захворювання¹. Такі підходи визначили наступний етап наших досліджень. Тому в подальшому нами спостерігалася динаміка артеріальної гіпертензії (АГ) під впливом комплексної антигіпертензивної ФТ, із додатковим призначенням регулятора циркадних біоритмів мелатоніну.

Мета дослідження – оцінити динаміку нічного зниження АТ при додаванні до базисної ФТ ГХ мелатоніну.

Матеріали та методи дослідження. Згідно завдання дослідження, було обстежено 150 хворих. Методом випадкової вибірки пацієнти були розділені на 2-і групи. Основна група хворих складалася із 120 пацієнтів із підтвердженим діагнозом есенціальної гіпертонії II стадії. Тривалість стаціонарного лікування складала в середньому 12 ± 3 дні, подальше спостереження продовжували в амбулаторних умовах. Верифікацію основного діагнозу проводили на стаціонарному етапі, згідно методичних рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ. Кількість чоловіків складала 85 (56,6%), жінок 65 (43,4%). Основним діагнозом була есенціальна гіпертензія (ГХ) I–II стадії (за ВООЗ). У 42 (28,0%) хворих ГХ хвороба поєднувалася із ішемічною хворобою серця (ІХС). Давність захворювання складала в середньому 8 ± 2 років у чоловіків, 9 ± 3 років у

жінок. Хворим основної групи до базисної ФТ додавався мелатонін (у дозі 3–6 мг на добу) в якості засобу для корекції порушень сну та як універсальний адаптоген. Пацієнти групи порівняння перебували на стандартній гіпотензивній ФТ, без корекції інсомнії.

Вік пацієнтів коливався від 38 до 79 років, середній вік хворих складав $55 \pm 1,57$ років, у найбільшій групі хворих переважали особи 46–59 років – 62%. За віком, статтю, тривалістю хвороби групи були репрезентативні. Оцінювали до та після проведеної ФТ варіанти циркадних ритмів АТ при добовому моніторингу. Добове моніторування АТ проводили на апараті *Meditech Cardio Tens* (фірми *Meditech*, Угорщина). В денний час (активний період – 7–22 год.) вимірювання проводились кожні 30 хв.; у нічний час (пасивний період – 22–6 год.) – кожні 60 хв. Окремо виділявся також спеціальний період з 6 год. до 9 год. ранку, для виявлення надмірного підйому АТ в ранкові години. Періодичність вимірювань у цей час складала 15 хв. Успішними вважали дослідження з кількістю понад 50 вимірювань. Повторний візит пацієнтів із проведенням комплексу досліджень в динаміці проводився через 1 місяць після первинного огляду.

Результати дослідження оброблені за допомогою стандартного статистичного пакету *Excel* для *Windows*.

Результати дослідження та їх обговорення. Середні показники вихідних рівнів АТ в обох групах хворих були однакові: систолічний АТ в основній групі $159 \pm 2,66$ мм рт. ст., в групі порівняння $160 \pm 2,38$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), діастолічний АТ в основній групі $97 \pm 1,53$ мм рт. ст., в групі порівняння $96 \pm 1,55$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність груп досліджуваних та їх репрезентативність для співставлення.

Після проведення базисної антигіпертензивної ФТ (в групі порівняння) та додаткового призначення мелатоніну (в основній групі) була отримана позитивна динаміка АТ, а саме зниження АТ до цільових рівнів, також як і покращення частоти серцевих скорочень протягом 5–7 днів. Однак, нормалізація АТ до цільових рівнів в обох групах не дозволяє оцінити циркадну динаміку АТ. Зрозуміло, що кількісні показники зменшення АТ ще не віддзеркалюють їх якісну структуру. Це завдання, щодо якісної динаміки, вирішувалося завдяки добовому моніторуванню АТ.

Важливою прогностичною ознакою є ступінь нічного зниження АТ, його оцінюють за таким параметром як добовий індекс.

За оцінкою ступеня нічного зниження АТ виділяють наступні групи пацієнтів: «*dippers*» (найбільш сприятливий) – добовий індекс коливається в межах 10–20%, «*non-dippers*» (особи з недостатнім зниженням нічного АТ) – добовий індекс нижче 10%, «*over-dippers*» (пацієнти з надмірним зниженням АТ вночі) – добовий індекс вище 20%, «*night-peakers*» (з нічним підвищенням АТ) – добовий індекс має від'ємне значення. Регуляторні механізми судинного тонузу можуть у значній мірі змінюватися на тлі постаріння хворих на АГ.

Щоб прослідкувати, як змінюється ступінь нічного зниження АТ у залежності від віку, пацієнтів основної групи умовно було розділено на 3 підгрупи: 1-а – до 50 років (30 чол.), 2-а – 51–59 років (56 чол.), 3-я – старше 60 років (34 чол.). Очевидно, що в групах хворих віком до 59 років значних відмінностей між варіантами нічного зниження АТ не спостерігалось, як до 50 років, так і до 59. У структурі обох вікових груп до початку ФТ переважали «*dippers*» (майже у 1/3 пацієнтів) та «*non-dippers*» (майже у 1/2 хворих), незначну частку складали «*over-dippers*» та «*night-peakers*» (3,6% та 12,5% відповідно). Однак, саме після досягнення 60 років відбувається зміна структури варіантів: значно, в 2,3 рази зростає частота «*night-peakers*», достатньо негативного загрозливого варіанту, за рахунок зменшення більш фізіологічних варіантів («*dippers*», «*non-dippers*») (табл. 1).

У групі порівняння у хворих на АГ структура біоритмів АТ була аналогічною, проте дещо гіршою на тлі переважання навіть у віці до 50 років «*over-dippers*» – 28,6% в порівнянні з їх відсутністю в групі після 60 років, з більш частим варіантом у них «*non-dippers*» (50,0%) (табл. 2).

Отже, в групі порівняння теж помітно вплив збільшення віку хворих на зменшення фізіологічної регуляції АТ вночі.

Динаміка АТ та його біоритмологічна структура після комплексної ФТ з мелатоніном переконливо свідчить про доцільність такого підходу. Очевидно, що в основній групі спостерігається позитивна динаміка якісної структури добового і особливо нічного моніторування АТ: зокрема, був характерним приріст фізіологічного варіанту «*dippers*» проти початкового рівня у всіх вікових групах. У групі до 50 років його приріст складав 13,3%, у групі 50–59 років – 23,2%, а найбільш сигніфікантними були ефекти у хворих старше 60 років – приріст досягав 44,1% ($p < 0,01$). Динаміка «*night-peakers*» теж була спрямована на покращення, його частота

зменшилась у хворих до 50 років у 2,94 рази, старше 60 років – в 5 разів ($p < 0,05$), в групі 51–59 років – в 6,94 рази, а в групі

Таблиця 1. Динаміка ступеня нічного зниження АТ в основній групі

Групи хворих	Варіанти добового індексу							
	Dippers абс. (%)		Non-dippers абс. (%)		Over-dippers абс. (%)		Night-peakers абс. (%)	
	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження
I (n=30)	10 (33,3%)	14 (46,6%)*	14 (46,7%)	9 (30,0%)*	3 (10,0%)	6 (20,0%)*	3 (10,0%)	1 (3,4%)*
II (n=56)	19 (33,9%)	32 (57,1%)*	28 (50,0%)	17 (30,4%)*	2 (3,6%)	6 (10,7%)*	7 (12,5%)	1 (1,8%)*
III (n=34)	9 (26,5%)	24 (70,6%)*	13 (38,2%)	5 (14,7%)*	2 (5,8%)	3 (8,8%)	10 (29,5%)	2 (5,9%)*

Примітка: * - показники достовірні в динаміці лікування, $p < 0,05$

Таблиця 2. Динаміка ступеня нічного зниження АТ в групі порівняння

Групи хворих	Варіанти добового індексу							
	Dippers абс. (%)		Non-dippers абс. (%)		Over-dippers абс. (%)		Night-peakers абс. (%)	
	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження	Початок спостереження	Напrikініці спостереження
I (n=7)	3 (42,8%)	3 (42,8%)^	2 (28,6%)	2 (28,6%)^	2 (28,6%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)
II (n=15)	5 (33,3%)	7 (46,6%)^	8 (53,3%)	6 (40,0%)^	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)^
III (n=8)	3 (37,5%)	3 (37,5%)^	4 (50,0%)	3 (37,5%)^	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)^

Примітка: ^ - показники достовірні в порівнянні з основною групою, $p < 0,05$

У той же час, у групі порівняння практично ніякої динаміки в структурі АТ не відбувалося. Це означає, на нашу думку, що залежно від базисної ФТ зниження рівнів АТ не роз-

криває особливостей індивідуальних регуляторних механізмів АТ і практично маскує загрозливі ситуації серед нічних коливань АТ.

Висновки:

1. Вважаємо, що для оцінки факторів ризику серцево-судинних катастроф необхідно оцінювати ступінь нічного зниження артеріального тиску.
2. У пацієнтів старше 60 років, на нашу думку, слід очікувати більш прогностично несприятливих типів нічного зниження артеріального тиску.
3. Як засвідчили результати нашого дослідження, призначення мелатоніну покращувало регуляцію циркадних ритмів артеріального тиску при гіпертонічній хворобі, зменшувало частоту прогностично несприятливих типів зниження артеріального тиску та збільшувало частоту фізіологічних варіантів регуляції.

Література:

1. Бурчинський С.Г. Залеплон (анданте): новые возможности фармакотерапии инсомний / С.Г. Бурчинський // Новости медицины и фармации. – 2008. – №243. – С. 17–20.

ISSN 2070-3112

«Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація»

2012, №1–2

-
2. Мишєев В.Д. Нарушения сна при некоторых психических расстройствах: современный подход к выбору гипнотика / В.Д. Мишєев // Нейро news. – 2007. – №3. – С. 3–11.
 3. Сіренко Ю.М. Прихильність до лікування як наривний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю.М. Сіренко, К.В. Міхєєва // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №3. – С.59–69.
 4. Яковлева О.О. Динаміка психофізіологічних функцій при гіпертонічній хворобі / О.О. Яковлева, А.В. Новосад // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – №12. – С.353–355.
-

УДК 616.12 – 008.331.1

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СТЕПЕНЬ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.В. Новосад

Винницький Національний медичний університет ім. Н.И.Пирогова, г. Винниця, Україна

Резюме: Целью исследования была оценка вариантов ночного снижения артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью при добавлении к базисной антигипертензивной терапии регулятора циркадных ритмов мелатонина. Условно пациентов основной группы и группы сравнения было разделено на 3 подгруппы в зависимости от возраста. Было установлено, что у пациентов старше 60 лет следует ожидать более прогностически неблагоприятных типов ночного снижения артериального давления. Назначение мелатонина улучшало регуляцию циркадных ритмов артериального давления во всех возрастных группах.

Ключевые слова: мелатонин, суточное мониторирование артериального давления.

UDC 616.12 – 008.331.1

INFLUENCE OF MELATONIN ON THE NIGHT LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A. V. Novosad

M. I. Pirogov Vinnytsya National Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Summary: The aim of the research was to evaluate the reduction options of the nocturnal blood pressure in patients with essential hypertension by adding melatonin, the circadian rhythms regulator, to the base anti-hypertensive therapy. Conventionally, patients of the intervention group and comparison group were divided into 3 subgroups according to the age. It was found that in patients older than 60 years the adverse types of nocturnal blood pressure are more prognostically expected. Prescription of melatonin improves the regulation of blood pressure circadian rhythms in all age groups.

Keywords: melatonin, daily blood pressure monitoring.

Надійшла до редакції 23.05.2011 р.