

ВОЗМОЖНОСТИ МЕЛАТОНИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ В КОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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

Цель. Сравнение эффективности монотерапии метформином (Мф) и комбинированной терапии Мф и мелатонином пролонгированного высвобождения (МтПр) в отношении коррекции антропометрических, метаболических, гемодинамических параметров, преждевременного сосудистого старения и сомнологического статуса у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах: 238 пациентов с МС (IDF, 2005г), имеющие на момент пре-скрининга расстройства сна (менее 19 баллов при заполнении Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна), были рандомизированы в 3 группы. В течение 12 нед. всем пациентам проводилась коррекция образа жизни, включающая изменение режима и ритма питания, нормализацию ритма "сон-бодрствование", расширение объема физической активности. В дополнение к этому пациенты первой группы (n=80) получали монотерапию Мф, а второй (n=78) — комбинированную терапию Мф и МтПр (Циркадин 2 мг). Контрольную группу (n=80) составили пациенты, придерживавшиеся рекомендаций по изменению образа жизни без какой-либо фармакотерапевтической коррекции. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам. Качество сна, антропометрические и метаболические параметры, уровень адипоцитоклинов, а также показатели сосудистой эластичности и возраста оценивались исходно и через 12 нед. лечения.

Результаты. Результаты проведенного исследования подтвердили обоснованность добавления мелатонина пролонгированного высвобождения к стандартной терапии пациентов с МС и циркадными нарушениями (ЦН). МтПр не только нормализует ритм "сон-бодрствование", но и замедляет сосудистое старение, обладает благоприятным профилем кардиоваскулярных и метаболических эффектов, воздействуя на инсулинорезистентность как пусковой механизм развития МС. Серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратами исследования, в процессе наблюдения не зафиксировано.

Заключение. Комбинированная терапия Мф и МтПр более эффективна, чем монотерапия Мф в коррекции избыточной массы тела, нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с МС и ЦН.

Ключевые слова: метаболический синдром, десинхронизация, ожирение, мелатонин пролонгированного высвобождения, метформин.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Смирнова В. О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Барыкина И. Н. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Хрипаева В. Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р. В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Недогода С. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ЦН — циркадные (циркадианные) нарушения, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СВ — сосудистый возраст, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ОХ — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, СТГ — соматотропный гормон, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СПВ — скорость пульсовой волны, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ПД — пульсовое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 25.02.2016

Рецензия получена 29.02.2016

Принята к публикации 09.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 6 (134): 61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-61-67>

SLOW RELEASE MELATONINE IN METABOLIC SYNDROME SYMPTOMATIC CORRECTION

Smirnova V. O., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Khripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Nedogoda S. V.

Aim. To compare effectiveness of metformin monotherapy (Mf) and combination of metformin with slow release melatonin (MfM) from the perspective of correction of anthropometric, hemodynamical parameters, premature vascular ageing and somnological status in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. An open label prospective comparative study conducted, in 3 parallel groups: 238 MS patients (IDF, 2005) having, at the moment of prescreening, sleep disorders (less than 19 points in Questionnaire of self sleep evaluation), were randomized to 3 groups. During 12 weeks all patients underwent life style correction that included regimen of meal intake, normalization of "sleep-wakefulness" rhythm, physical activity. In addition to this, first group patients (n=80) received Mf, and second (n=78) — combination MfM (Circadin 2 mg). Controls (n=80) were patients without pharmaceutical interventions. Groups were comparable by the baseline clinical and demographic characteristics. Sleep quality, anthropometric and metabolic parameters, adipocytokine level and vascular elasticity parameters were assessed at baseline and in 12 weeks after treatment.

Results. The results of the study performed have proved the feasibility of melatonin slow release addition to standard MS therapy in circadian disorders (CD). MfM no

only normalizes the rhythm "sleep-wakefulness", but also retards vascular ageing, has positive profile of cardiovascular and metabolic effects, acting on insulin resistance as trigger of MS development. Serious adverse events were not marked during the study.

Conclusion. Combination therapy by MfM is more effective than monotherapy by Mf in correction of body overweight, carbohydrate and lipid metabolism disorders in MS with CD.

Russ J Cardiol 2016, 6 (134): 61–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-61-67>

Key words: metabolic syndrome, desynchronization, obesity, slow release melatonin, metformin.

Volograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер модифицируемых и взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа (СД 2). В последнее время появляется все больше данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что не последнее место в патогенезе МС занимает использование искусственного освещения и работа в ночное время, а также широкое распространение добровольной депривации сна [1]. При этом отмечается связь между уменьшением среднестатистической продолжительности сна и ростом распространенности метаболических нарушений в популяции [2].

Исследования показали, что кратковременный и некачественный сон способствует развитию СД 2 и ожирения, поскольку расстройства нормального циркадного ритма “сон-бодрствование” приводят к глобальным перестройкам в нейротрансмиттерном механизме регуляции насыщения, патологическому повышению голода и, как следствие, нарушениям углеводного и липидного обмена [3, 4]. Были выявлены негативные кардиометаболические последствия нарушения циркадных циклов (ЦН) в условиях имитации биоритма при сменном графике работы в контролируемых клинических условиях [5]. В структуре заболеваемости у работников ночных смен преобладают инсомнии и диссомнии, нарушения углеводного и липидного обмена, желудочно-кишечные заболевания, сердечно-сосудистая патология, абдоминальное ожирение.

Исходя из вышесказанного, представляется перспективным назначение пациентам с МС, имеющим нарушения ритма “сон-бодрствование” и связанные с ними расстройства пищевого поведения, препаратов мелатонина (Мт) в дополнение к стандартной медикаментозной терапии.

Наиболее физиологичным из доступных препаратов Мт нам представляется мелатонин пролонгированного высвобождения (МтПр). Преимуществом данной формы является постепенное высвобождения мелатонина из таблетки матричного типа, что поддерживает необходимую концентрацию препарата в течение ночи. Данное преимущество позволяет

назначать препарат длительный период, составляющий согласно инструкции до 13 недель.

Для изучения эффективности МтПр в коррекции симптомов МС было проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование, в котором оценивался эффект назначения МтПр в дополнение к стандартной терапии метформином (Мф).

Материал и методы

В исследование были включены 238 человек (131 женщина и 107 мужчин; средний возраст — $49,0 \pm 5,9$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF 2005г было выявлено наличие МС, диагностирована артериальная гипертензия (АГ) 1-2 степени, отмечались расстройства цикла “сон-бодрствование” в анамнезе и зафиксированы 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].

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым рандомизированным в параллельных группах — комбинированная терапия Мф и МтПр в сравнении с монотерапией Мф и коррекцией образа жизни у пациентов с МС и наличием клинических проявлений десинхроноза (рис. 1).

Пациенты включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и при условии подписания ими информированного согласия.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие верифицированного диагноза МС (IDF, 2005г), АГ 1-2 степени, кроме того обязательным условием участия в исследовании было наличие суммарного балла менее 19 по результатам заполнения Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна [Вейн А. М., Левин Я. И., 1998].

Из исследования исключались пациенты, имеющие непереносимость Мт, Мф, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения ФК 3-4, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии); с заболеваниями, нарушающими кишечную проходимость и/или абсорбцию; СД 2; вторичными гипертензиями, хронической почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции печени.

Всем, включенным в исследование, пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200-1800 ккал/сут., расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ, для каждого пациента инди-

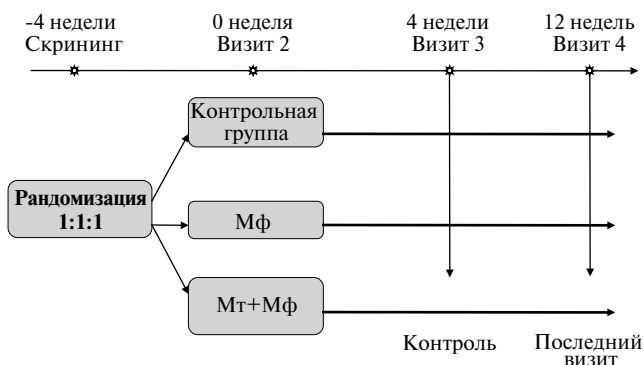


Рис. 1. Дизайн исследования.

видуально [1998], также были даны рекомендации по расширению объема физической активности (ходьба по 30-45 мин ежедневно) и гигиене сна.

Пациентам 1 группы (80 человек, средний возраст — $49,0 \pm 6,7$ лет) на визите рандомизации был назначен Мф 1000 мг/сут. В такой дозировке пациенты группы 1 принимали препарат в течение 1-й недели исследования, со 2-й недели и до окончания периода наблюдения суточная доза Мф была повышена до 2000 мг/сут.

Больные из группы 2 (78 человек, средний возраст — $48,4 \pm 5,4$ лет) в дополнение к терапии Мф в аналогичной схеме, что и в группе 1, также получали МтПр (Циркадин) 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 — $50,3 \pm 6,3$ лет), составили группу контроля.

Все участники исследования получили инструкции относительно диеты, физической активности, гигиены сна и изменения образа жизни. До лечения и спустя 12 недель терапии у всех участников исследования определялись антропометрические, метаболические параметры, сосудистый возраст и эластичность, оценивалась динамика адипоцитокинов, проводилось исследование качества сна.

Во время клинического осмотра проводилась оценка антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии, окружность бедер, соотношение ОТ/ОБ), с определением количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRON BF 508-E), измерением артериального давления аппаратом OMRON 750 IT), регистрацией ЭКГ (электрокардиограф Kenz-Cardico 1207). Для оценки сосудистой эластичности проводилось исследование поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) на каротидно-феморальном сегменте с помощью компьютерного устройства SphygmoCor, измерение уровня центрального артериального давления, пульсового давления (ПД) и аугментационного индекса (AIx) в аорте методом аппланационной тонометрии.

Для оценки пищевого поведения использовали анализ пищевых дневников пациентов.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе Hitachi 912, использовались стандартные наборы фирмы Roche, Швейцария.

Высокочувствительный С-реактивный белок (всСРБ) определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высокочувствительный метод). Определение гомоцистеина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Axis-

Shield Гомоцистеин. Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и VCM Diagnostics Адипонектин.

Базальный уровень инсулина определяли РИА-методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса HOMA-IR по формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ (Matthews D, 1985). Значение индекса, превышавшее 2,27, рассматривалось как наличие инсулинорезистентности.

По модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска проводилось вычисление сосудистого возраста (СВ) с учетом пола, возраста, статуса курения, уровня офисного САД и общего холестерина сыворотки крови [6].

Для выявления и количественной оценки степени выраженности ЦН, помимо данных анамнеза, применялась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна [Вейн А.М., Левин Я.И., 1998]. В данном опроснике пациентам предлагалось оценить по пятибалльной шкале следующие параметры сна: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Интерпретация результатов тестирования проводилась по суммарно набранному количеству баллов: 22 и выше — сон оценивается как нормальный, 18 баллов и менее — сон нарушен, 19-21 балл — пограничные значения. Пациенты, набравшие 19 баллов и менее, включались в исследование. На завершающем визите исследования пациентам повторно проводили субъективную оценку качества сна на фоне 12- недельной терапии.

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 принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.

Результаты

После рандомизации группы оказались сопоставимы по исходным демографическим и антропометрическим характеристикам, все пациенты

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Мф (n=80)	МтПр+Мф (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
% 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

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения.

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей при различных вариантах лечения

Показатель	Мф		МтПр+Мф		Контроль	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
Масса тела, кг	101,3±12,3	95,7±15,1*	99,6±16,8	93,4±12,8**	99,7±15,4	97,9±12,2
ОТ, см	111,5±29,7	109,6±9,6	107,3±12,0	105,3±11,2	110,2±19,0	109,3±8,0
ОБ, см	114,0±14,7	113,4±10,1	108,5±10,3	107,5±9,4	104,6±8,8	104,2±8,4
% жировой массы	34,1±8,6	33,3±3,9*	34,5±5,4	33,2±5,0**	33,6±4,3	33,3±4,3

Примечание: * — p<0,05, в сравнении с исходными значениями, ** — p<0,05, различие между группами.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Показатель	Мф		МтПр+Мф		Контроль	
	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

Примечание: * — p<0,05, в сравнении с исходными значениями, ** — p<0,05, различие между группами.

Сокращения: Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ОХ — общий холестерин.

имели нарушения сна по данным анкетирования (табл. 1).

Динамика антропометрических показателей отражена в таблице 2. В группе 1 через 12 недель терапии масса тела достоверно уменьшилась в среднем на 5,5%, в группе 2 — на 6,2% (p<0,05). В контрольной группе уменьшение массы тела в среднем составило 1,8%, но было статистически незначимым. Во всех группах снижение массы тела сопровождалось недостоверным уменьшением ОТ и ОБ.

При анализе данных импедансометрии выявлено снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 3,8% в группе 2 (p<0,05), в группе 1 и группе контроля уменьшение этого показателя было незначительным и не достигло уровня статистической значимости.

Наряду с улучшением антропометрических параметров, через 12 недель терапии были отмечены позитивные сдвиги и в метаболическом профиле исследуемых групп пациентов (табл. 3).

У пациентов всех исследуемых групп произошли положительные изменения в липидном спектре. Однако статистически значимое уменьшение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 8,8% и повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 16,7% было зафиксировано только в группе 2 (p<0,05). Во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) (p<0,05), которое было более выраженным в группах активной терапии: на 13,6% в группе 1 и на 17,6% в группе 2 по сравнению с 6,7% в контрольной группе (p<0,05).

Таблица 4

Динамика маркеров ожирения при различных вариантах лечения

Показатель	Мф		МтПр+Мф		Контроль	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
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: * — p<0,05, в сравнении с исходными значениями, # — p<0,05, различие между группами.

Сокращения: Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 5

Динамика показателей АД и эластичности сосудов исходно и через 12 нед. лечения

Показатель	Мф		МтПр+Мф		Контроль	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
САД, мм рт.ст.	132,8±11,7	125,1±7,5*	140,8±9,5	131,9±8,2*	127,5±12,0	125,1±7,5
ДАД, мм рт.ст.	79,4±4,9	82,9±5,6	87,2±7,8	82,7±5,2*#	83,4±5,5	82,9±5,6
ЧСС, в мин	67,7±4,3	70,5±5,8	72,8±8,8	70,6±5,3	62,9±6,4	60,5±5,8
СПВ, м/с	8,9±1,6	9,3±2,4	9,1±2,2	9,5±1,9	8,5±3,2	8,3±2,4
Центральное САД, мм рт.ст.	133,0±11,9	131,1±10,2	131,8±8,8	123,6±7,3	134,3±10,9	133,7±9,0
Центральное ПД, мм рт.ст.	47,4±8,7	40,8±8,8	43,2±6,4	38,3±5,9	43,0±8,2	41,2±5,9
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
Индекс аугментации	23,5±5,2	23,0±6,4	20,6±9,8	19,7±8,6	11,9±11,6	12,0±10,4
Сосудистый возраст, годы	54,8±10,3	51,5±8,6*	51,7±5,1	47,7±6,3*#	54,8±10,8	52,2±9,6

Примечание: * — p<0,05, в сравнении с исходными значениями, # — p<0,05, различие между группами.

Сокращения: Мф — метформин, МтПр — мелатонин пролонгированного высвобождения, АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ПД — пульсовое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СПВ — скорость пульсовой волны, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация.

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов всех групп до начала терапии. Через 12 недель терапии в группах 1 и 2 этот параметр достоверно снизился на 15,3% и 18%, соответственно (p<0,05), в отличие от контрольной группы, где было выявлено недостоверное снижение индекса НОМА-IR на 3,1%. Его нормальные значения регистрировались в конце исследования у 10% пациентов группы 1 и 20% пациентов группы 2.

Оценка изменений уровней маркеров ожирения (табл. 4) обнаружила статистически значимое снижение уровней лептина и вЧСРБ в группах с активной терапией. Уровень лептина снизился на 14,4% и 16,8% в группах 1 и 2, соответственно, а уровень вЧСРБ — на 5,3% и 20% (p<0,05). В группе 2 к тому же было отмечено достоверное повышение адипонектина на 11,3% (p<0,05).

Анализ изменений гемодинамических параметров выявил незначительное снижение уровней офисного САД на 6,3% и ДАД на 5,2% в группе 2 через 12 недель терапии (p<0,05). Динамика данных параметров в других исследуемых группах была недостоверной.

Среди показателей эластичности сосудов статистически значимые изменения произошли с уровнем ПЗВД: в 1 группе он вырос на 9,7%, во 2 — на 10% (p<0,05).

Как видно из таблицы 5, исходно во всех трех исследуемых группах пациентов сосудистый возраст (СВ) превосходил календарный. Через 12 недель терапии у пациентов отмечалось снижение показателя СВ. Во 2 группе снижение СВ было максимально выраженным и составило 7,7%, достигнув уровня статистической значимости (p<0,05). В группе 1 этот параметр достоверно уменьшился на 6% (p<0,05). Снижение СВ в контрольной группе составило 4,7%, однако было недостоверным.

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 у здоровых людей и составил, в среднем, 21,1±2,6 балла. В остальных группах статистически значимого увеличения данного параметра не отмечено.

До начала исследования у всех пациентов отмечены нарушения пищевого режима. Анализ пищевых дневников выявил не только превышение калорийности суточного рациона, но и нарушения режима питания, проявляющиеся поздним временем завтрака или его полным отсутствием, синдромом “ночной еды”, нерегулярностью ежедневных приемов пищи и сокращением их кратности за счет увеличения объема порций. Пациенты группы 2 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, 35,9% (n=28) пациентов из группы 2 согласились с утверждением, что при назначении мелатонина значительно сократился объем пищи, употребляемой в вечернее время.

Обсуждение

В условиях десинхроноза происходит извращение физиологического суточного ритма биосинтеза Мт. Это проявляется снижением пиковой и ночной секреции Мт при увеличении его дневной продукции, что приводит к повышению выработки инсулина и лептина, усилению оксидативного стресса, в конечном счете приводя к формированию инсулинорезистентности — ключевого звена в развитии МС [3]. Высокая эффективность МтПр как естественного регулятора цикла “сон-бодрствование” в лечении расстройств сна и десинхронозов неоднократно доказана многочисленными клиническими исследованиями [7]. В выполненном нами исследовании достоверный прирост суммарного балла анкеты по оценке субъективных характеристик сна, косвенно говорящий об улучшении качества сна и нормализации ритма “сон-бодрствование”, выявлен только в группе пациентов, принимавших МтПр. Это позволило не только улучшить качество жизни данных пациентов, но и добиться успеха в формировании правильного пищевого поведения.

В недавнем исследовании испанских ученых из университета Гранады было доказано, что МтПр стимулирует рост “бежевой жировой ткани” у крыс, которая способствует интенсивному термогенезу в условиях физической активности за счет экспрессии митохондриями “бежевых” адипоцитов белка UCP1, ответственного за сжигание калорий и генерацию тепла [8]. С данной особенностью МтПр, вероятно, можно связать более выраженную положительную динамику массы тела и его композиционного состава у пациентов, получавших МтПр в нашем исследовании.

В настоящее время доказаны антиоксидантный и гиполлипидемический эффекты синтетических аналогов Мт [9]. После 12 недель лечения МтПр в комбинации с изменением образа жизни и приемом Мф обнаружены благоприятные сдвиги в липидном спек-

тре пациентов, проявившиеся более выраженным снижением ЛПНП и ТАГ, а также повышением ЛПВП, чем в группах, не получавших МтПр.

МтПр также оказывает положительное влияние на углеводный обмен за счет воздействия на рецепторы мембран панкреоцитов и влияния на секрецию инсулина. Регулируя циркадные ритмы метаболизма глюкозы, МтПр способствует снижению гипергликемии натощак у пациентов с нарушениями углеводного обмена [9]. В проведенном исследовании мы обнаружили более выраженный эффект снижения тощачковой гликемии и повышения чувствительности к инсулину в группе пациентов, принимавших МтПр в дополнение к Мф, подобные результаты были получены и в более ранних исследованиях, проводившихся с участием больных СД 2 [10].

Благодаря связыванию Мт со специфическими рецепторами гладкой мускулатуры сосудов, его влиянию на СПВ и тонус симпатического отдела нервной системы, возможно улучшение показателей сосудистой эластичности и АД в целом [11], что подтверждают результаты выполненного нами исследования, по итогам которого было зарегистрировано более выраженное снижение САД и ДАД, а также повышение ПЗВД у пациентов, принимавших МтПр. На фоне применения Циркадином отмечается снижение ночного АД у пациентов с АГ во время ночного сна, что снижает риск развития инсультов в ранние утренние часы.

По данным исследований, СВ тесно коррелирует с уровнем ПД и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, в большей степени отражая состояние магистральных сосудов эластического типа [6]. За счет нормализации липидного спектра и снижения уровня офисного САД пациенты всех исследуемых групп имели через 12 недель лечения снижение показателя СВ, однако в группе МтПр этот параметр уменьшился достоверно более значительно, что говорит об улучшении кардиометаболического прогноза у пациентов, которым назначался данный препарат.

Среди известных в настоящее время эффектов Мт важным является его способность регулировать циркадный ритм синтеза и секреции тропных гормонов аденогипофиза, в том числе соматотропного гормона (СТГ), который в организме взрослого человека не только обладает анаболическим эффектом, но и потенцирует антиинсулиновые эффекты в отношении регуляции углеводного и жирового обмена посредством влияния на синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), оказывает воздействие на иммунную систему [12]. Нормализация циркадного ритма секреции СТГ с помощью препаратов МтПр является одним из возможных механизмов позитивного влияния комбинированной терапии на метаболические параметры.

В исследованиях с Циркадином ни после 3 недель приема [13, 14], ни после 26 недель приема [15, 16],

ни после 26 и 52 недель приема в открытом исследовании [17] не было выявлено случаев зависимости, возвратной бессонницы и угнетения выработки собственного Мт.

Заключение

1. Добавление МтПр к стандартной терапии (немедикаментозные методы, прием Мф) привело к эффективному снижению массы тела и висцеральной жировой ткани, положительной динамике метаболических и гемодинамических параметров у пациентов с МС.

2. Комбинированная терапия МтПр и Мф более эффективна в борьбе с инсулинорезистентностью, как ведущим патогенетическим фактором развития МС.

3. Использование МтПр в терапии пациентов с МС и клиническими проявлениями десинхроноза приводит к улучшению качества сна и нормализации ритма “сон-бодрствование”, что дает преимущества в лечении данной категории пациентов.

4. Применение МтПр в комплексном лечении больных МС приводит к более выраженному снижению СВ, что в целом свидетельствует об общем уменьшении сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

5. Благодаря своему положительному влиянию на массу тела, АД, липидный спектр, показатели углеводного обмена и с учетом профиля фармакологической безопасности, МтПр обладает большим потенциалом воздействия в клинической практике и может быть рекомендован в качестве дополнительного компонента в терапии больных МС.

Литература

1. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*. 2007; 11(3), 163-78.
2. National Center for Health Statistics. Quick-Stats: percentage of adults who reported an average of ≤ 6 hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group — United States, 1985 and 2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2005; 54, 933.
3. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129(1), 287-304.
4. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009; 5(5), 253-61.
5. Fitzpatrick A. Melatonin in health and disease. *Alternative & Complementary Therapies*. 2006; 12(6), 282-91.
6. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *European heart journal*. 2010; 31(19), 2351-8.
7. Zisapel N. Drugs for insomnia. *Expert opinion on emerging drugs*. 2012; 17(3), 299-317.
8. Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of pineal research*. 2013; 55(4), 416-23.
9. Rapoport SI. Melatonin: prospects of application in the clinic. 2014. М.: IMA-PRESS, 2012. 176 s.
10. Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia—an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Therapeutics and clinical risk management*. 2011; 7, 301.
11. 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.
12. Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signal ing. *Recent Progress in Hormone Research-Volume 50: Proceedings of the 1993 Laurentian Hormone Conference*. Academic Press, 2013: 35.
13. 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; 116(2): 91-5.
14. Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin for insomnia — an open label long term study of efficacy, safety and withdrawal symptoms *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2011; 7301-11.
15. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007; 16: 372-80.
16. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(10): 2597-605.
17. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010; 8(1): 51.