

## Сведения об авторах:

Борисов Игорь Алексеевич — д-р мед. наук, проф., рук. центра; e-mail: borisov@sokolniki-cardio.ru  
Диева Татьяна Всеволодовна — зав. кардиохирургической реанимацией  
Сергунин Дмитрий Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог  
Иноземцева Наталья Викторовна — врач анестезиолог-реаниматолог

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander K. P., Anstrom K. J., Muhlbaier L. H. et al. Outcomes of cardiac surgery in patients age  $\geq 80$  years: results from the National Cardiovascular Network. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 731—738.
2. Bashour T. T., Hanna E. S., Myler R. K. et al. Cardiac surgery in patients over the age of 80 years. Clin. Cardiol. 1990; 13: 267—270.
3. Baskett R., Buth K., Ghali W. et al. Outcomes in octogenarians undergoing coronary artery bypass grafting. Can. Med. Assoc. J. 2005; 172: 1183—1186.
4. Brandt P. W., Partridge J. B., Wattie W. J. Coronary angiography: a method of presentation of the angiogram report and a scoring system. Clin. Radiol. 1977; 28: 361.
5. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 55: 522—523.
6. Cox J., Naylor C. D. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? Ann. Intern. Med. 1992; 117: 677—683.
7. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 7th ed. Boston: New York Heart Association/Little, Brown Co.; 1973.
8. DuCailar C., Chaitman B. R., Castonguay Y. Risks and benefits of aortocoronary bypass surgery in patients aged 65 years or more. Can. Med. Assoc. J. 1980; 122: 771—779.
9. Engoren M., Arslanian-Engoren C., Steckel D. et al. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery. Chest 2002; 122 (4): 1309—1315.
10. Fruitman D. S., MacDougall C. E., Ross D. B. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. 1999; 68: 2129—2135.
11. Glover DD, Christopher TD, Milano C, et al. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. Am J Cardiol 1992;70:567-571.
12. Halkos M. E., Puskas J. D., Lattouf O. M. et al. Impact of preoperative neurologic events on outcomes after coronary artery bypass grafting. Ann. Thorac. Surg. 2008; 86 (2): 504—510.
13. Likosky D. S., Marrin C. A. S., Caplan L. R. et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. Stroke 2003; 34: 2830—2834.
14. MacPherson K. Canadian aging — a demographic view. Vox Me Dal 1991; 18: 6—8.
15. Mamoun N. F., Xu M., Sessler D. I. et al. Propensity matched comparison of outcomes in older and younger patients after coronary artery bypass graft surgery. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85 (6): 1974—1979.
16. Principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). Circulation 1981; 63: 1.
17. Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Circulation 1991; 84 (Suppl. V): V1—V27.
18. Roach G. W., Kanchuger M., Mangano C. M. et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1857—1863.
19. Sakamoto S., Matsubara J., Matsubara T., et al. Coronary artery bypass grafting in octogenarians. Cardiovasc. Surg. 2001; 9: 487—491.
20. Shah V. Z., Rosenfeldt F. L., Parkin G. W. et al. Cardiac surgery in the very elderly. Med. J. Aust. 1994; 160: 332—334.
21. Smith K. M., Lamy A., Arthur H. M. et al. Outcomes and costs of coronary artery bypass grafting: comparison between octogenarians and septuagenarians at a tertiary care centre. Can. Med. Assoc. J. 2001; 165 (6): 759—764.
22. Tsai T., Chau A., Matloff J. M. et al. Ten-year experience of cardiac surgery in patients aged 80 years and over. Ann. Thorac. Surg. 1994; 58: 445—451.

Поступила 26.07.10

© Ю. Н. ЗАМОТАЕВ, 2012

УДК 616.8-009.836-02:613.6]-06:616.12-008.331.1]-085.357

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СНА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ЗАНЯТЫХ СМЕННОЙ РАБОТОЙ НА КОНВЕЙЕРНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Ю. Н. Замотаев

Центральный военный клинический санаторий «Архангельское», Москва

*Исследовано влияние мелатонина на циркадианную хроноструктуру артериального давления и пульса у пациентов с артериальной гипертонией, занятых на конвейерном производстве со сменным графиком работы. Из 57 пациентов 23 получали теветен в сочетании с мелаксеном и 34 — только теветен. Курс лечения составил 3 нед. Включения мелаксена в схему лечения при артериальной гипертонии позволяет не только снизить артериальное давление, но и нормализовать нарушенную циркадную гемодинамику. Указанная терапия эффективно устраняет нарушения сна, часто наблюдающиеся у этой категории пациентов.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* артериальная гипертония, мелатонин, циркадианные биоритмы

### THE USE OF MELATONIN FOR CORRECTION OF SLEEP DISTURBANCES IN ASSEMBLY-LINE SHIFT WORKERS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Yu. N. Zamotaev

Arkhangel'skoye Central Military Clinical Health Centre, Moscow

*Effects of melaxen on the circadian chronostructure of AP and pulse rate was studied in 57 assembly-line shift workers with arterial hypertension of whom 23 were given melaxen with teveten and 34 teveten alone for 3 weeks. Introduction of melaxen in therapy of AH reduced AP and normalized disturbed circadian hemodynamics. Moreover, combined treatment eliminated sleep disturbances not infrequent in such patients.*

*Key words:* with arterial hypertension, melatonin, circadian biorhythms

Сложные производственные факторы и условия труда часто приводят к неспецифическим психофизиологическим нарушениям, которые со временем реализуются в виде различных психосоматических заболеваний [1—4]. В индустриальном обществе около 20% людей имеют профессии, связанные со сменным графиком работы [5—8]. У них среди различных и многочисленных клинических проявлений расстройств психоэмоциональной сферы часто выявляются нарушения, связанные с проблемой сна. Оказалось, что после ночной смены невозможно полностью компенсировать дефицит сна, дневной сон в любом случае оказывается на 2—3 ч короче, а последующий ночной сон сопровождается увеличением времени засыпания, часто ночными пробуждениями, сонливостью в первой половине дня, ухудшением качества последующего бодрствования [9—12].

В настоящее время имеется ряд доказательств, что физиологический контроль циркадианных ритмов происходит при активном участии гормона мелатонина, секреция которого тесно связана с околосуточной периодичностью геофизических факторов, в первую очередь с циклом день—ночь [13—15]. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, максимальный уровень которого наблюдается в ночные часы, а минимальный — в утренние и дневные. Оказалось, что сменная работа, особенно при частом изменении рабочего расписания, с удлинением продолжительности световой фазы неизбежно приводит к мелатониновой недостаточности, проявляющейся феноменом внутреннего и внешнего десинхронизации циркадианных ритмов показателей гемодинамики, у больных с артериальной гипертензией. Профилактической мерой, способствующей поддержанию постоянства стереотипа деятельности физиологических функций и уменьшению развивающегося в этих условиях десинхронизации, является применение мелатонина в комплексной терапии выявляемых расстройств гомеостаза.

Целью работы являлась оценка влияния мелатонина на циркадианную хроноструктуру артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с артериальной гипертензией, занятых на производстве со сменным графиком работы.

## Материал и методы

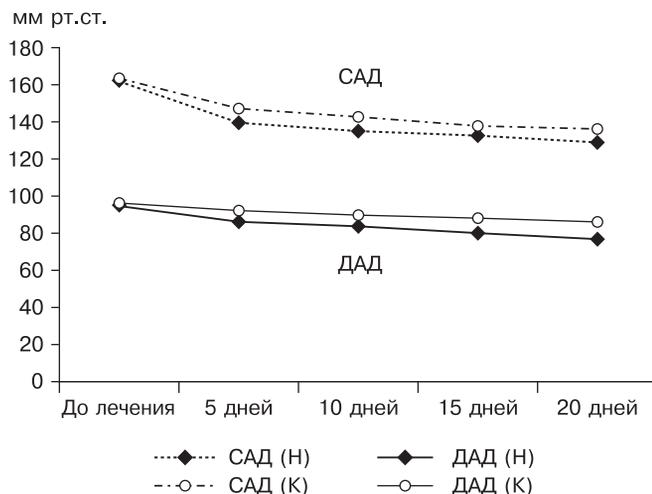
В исследовании участвовали 57 пациентов в возрасте от 32 до 46 лет (средний возраст  $41,7 \pm 2,9$  года) с длительностью работы на производстве более 5 лет, у которых наблюдалась умеренная артериальная гипертензия. Все пациенты были заняты сменной работой на конвейерном производстве, особенностью которой являются монотонность, высокая скорость производственного процесса при непрерывном зрительном и слуховом контроле, приводящие к преждевременной усталости, снижению работоспособности, повышению АД, инсомническим нарушениям.

Для выполнения поставленной задачи все пациенты были разделены на 2 группы. Из них 23 (основная группа) получали эпросартан в дозе 300 мг утром в сочетании с мелатонином в дозе 3 мг однократно в 22 ч. Курс лечения составил 3 нед и проводился в свободное от работы время (в период отпуска). В контрольную группу вошли 34 пациента, получавшие только эпросартан. До и после 3-недельного курса исследованы индивидуально-личностные особенности испытуемых, суточный профиль АД, циркадианный профиль ритма сердца, параметры центральной гемодинамики.

Врачебный контроль осуществлялся еженедельно. Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2000.

## Результаты и обсуждение

При опросе 57 пациентов до начала лечения установлено, что 37 (64,9%) из них спят ночью менее 8 ч, 12



**Динамика средних суточных показателей систолического и диастолического артериального давления у пациентов Н. и К. в процессе 3-недельного курса лечения.**

(21%) — менее 6 ч, 31 (54,3%) после утреннего пробуждения ощущают себя неотдохнувшими, 34 (59,6%) считают, что проблемы, связанные со сном, мешают трудовой деятельности, 19 (33,4%) использовали лекарства для улучшения сна, а 25 (43,8%) систематически применяли кофеинсодержащие напитки перед рабочей сменой для поддержания бодрствования. Это наблюдение подтверждает факт, что сменная работа является дезорганизационным фактором, приводящим к рассогласованию биологических ритмов организма, в том числе к десинхронизации циркадианных ритмов показателей гемодинамики.

Последующие клинические наблюдения подтвердили, что применение мелатонина улучшает ночной сон, ускоряет время засыпания, уменьшает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие. Оценка выраженных нарушений сна после лечения, проведенная на основании анкеты по 5-балльной системе, подтвердила улучшение качества сна по всем ее параметрам в основной группе, в то время как в контрольной группе достоверные изменения не выявлены. Так, время засыпания увеличилось с  $3,4 \pm 0,08$  до  $4,2 \pm 0,07$  балла ( $p < 0,05$ ), качество сна улучшилось с  $3,2 \pm 0,2$  до  $4,5 \pm 0,06$  балла ( $p < 0,05$ ), качество утреннего пробуждения — с  $2,3 \pm 0,05$  до  $4,3 \pm 0,06$  балла ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика наблюдалась и по другим параметрам оценки сна. Подтверждением этого факта явилась динамика показателей тестов Люшера и опросника «самочувствие—активность—настроение» (САН), свидетельствующая о снижении эмоциональной лабильности и тревожности, повышении социальной активности и контактности.

Установлено, что после лечения уровень стресса в основной группе снизился на 35,7% (с  $32,7 \pm 2,1$  до  $24,1 \pm 1,7$ ;  $p < 0,05$ ), в контрольной — на 12,3% (с  $31,8 \pm 1,8$  до  $28,3 \pm 1,6$ ), работоспособность возросла соответственно на 31,2% (с  $59,7 \pm 2,4$  до  $78,3 \pm 2,7$ ;  $p < 0,05$ ) и на 11,9% (с  $60,3 \pm 3,0$  до  $68,4 \pm 2,7$ ), активность — на 32,8% (с  $48,4 \pm 1,9$  до  $64,3 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ) и на 11,2% (с  $50,3 \pm 1,7$  до  $56,2 \pm 1,9$ ), самочувствие улучшилось соответственно на 26% (с  $4,6 \pm 0,1$  до  $5,8 \pm 0,4$  балла;  $p < 0,05$ ) и на 8,5% (с  $4,7 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,4$  балла), настроение — на 29,5% (с  $4,4 \pm 0,6$  до  $5,7 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) и на 6,7% (с  $4,5 \pm 0,3$  до  $4,8 \pm 0,2$  балла). В основной группе достоверно уменьшился показатель вегетативного тонуса, что подтверждает эффект снижения напряжения регуляторных систем организма.

В ходе исследования установлено, что у указанной категории лиц имеются нарушения суточной ритмичности ряда параметров гемодинамики. Обращает на себя внимание сдвиг средних акрофаз систолического АД (САД),

диастолического АД (ДАД), среднего АД ( $A_{cp}$ ) на ночные часы, что указывает на изменения временной организации кровообращения с явлениями внутреннего и внешнего десинхронизации. После курса терапии с применением мелаксена не только получен более выраженный гипотензивный эффект в основной группе, но и установлено достоверное смещение акрофаз к закономерным биологическим ритмам. Так, после лечения в основной группе среднесуточный уровень САД снизился на 26,2 мм рт. ст. (с  $160,4 \pm 3,8$  до  $134,2 \pm 4,1$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ), в контрольной — на 21,9 мм рт. ст. (с  $161,7 \pm 4,1$  до  $139,8 \pm 4,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Аналогично снизился среднесуточный уровень ДАД — соответственно на 16,1 мм рт. ст. (с  $92,4 \pm 4,1$  до  $76,3 \pm 3,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) и на 7,6 мм рт. ст. (с  $92,8 \pm 3,7$  до  $85,2 \pm 3,6$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ), показатель  $A_{cp}$  — на 14,4 мм рт. ст. (с  $108,6 \pm 3,9$  до  $94,2 \pm 3,7$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) и на 8,1 мм рт. ст. (с  $106,3 \pm 4,1$  до  $98,2 \pm 3,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). В основной группе частота сердечных сокращений (ЧСС) снизилась на 11,2 в минуту (с  $76,8 \pm 2,4$  до  $65,6 \pm 2,1$  в минуту;  $p < 0,01$ ), в контрольной — на 6,1 в минуту (с  $76,5 \pm 3,2$  до  $70,4 \pm 2,6$  в минуту;  $p < 0,05$ ). Произошел значительный эффект смещения акрофаз в основной группе, акрофаза САД сместилась с 21 ч 10 мин на 0 ч 55 мин, акрофаза ДАД — с 7 ч 30 мин на 9 ч 25 мин, акрофаза  $A_{cp}$  — с 9 ч 20 мин на 7 ч 12 мин, акрофаза ЧСС — с 18 ч 50 мин на 14 ч 23 мин, в то же время как в контрольной группе смещения акрофаз не наблюдалось. Таким образом, несмотря на гипотензивный эффект лечения в обеих группах, отчетливое восстановление синхронизации циркадианных ритмов параметров гемодинамики наблюдалось только у пациентов, получавших лечение теветеном в сочетании с мелаксеном.

Подтверждением улучшения временной организации биологических ритмов явилась динамика циркадианного профиля ритма сердца, определяемая на основании расчета циркадианного индекса (ЦИ) как соотношение средней ЧСС в период бодрствования (с 7 до 22 ч) и средней ЧСС в период ночного сна (с 23 до 6 ч). Значения ЦИ до лечения в обеих группах практически не различались ( $1,16 \pm 0,06$  и  $1,15 \pm 0,04$  усл. ед.) и свидетельствовали о повышенной чувствительности сердечного ритма к симпатической стимуляции. После 3-недельной терапии в основной группе отмечена явная тенденция к стабилизации вегетативной регуляции ритма сердца. Значение ЦИ в основной группе приближается к нормативным параметрам —  $1,23 \pm 0,05$  усл. ед., в

контрольной группе составляет  $1,18 \pm 0,07$  усл. ед. (значения  $1,24—1,44$  усл. ед. являются показателями стабильной вегетативной организации суточного ритма сердца), что достоверно подтверждает положительный эффект лечения с явно лучшей тенденцией в основной группе.

В качестве примера приводим данные суточного мониторинга АД у 2 пациенток — Н., получавшей 300 мг эпросартана в сочетании с мелатонином 3 мг, и К., получавшей только эпросартан, работающих на данном предприятии более 8 лет (см. рисунок). До лечения наблюдалось практически одинаковое АД. Более выраженный гипотензивный эффект отмечен у пациентки Н. на 5-е сутки, у которой в дальнейшем сохранились целевые уровни САД и ДАД менее 130/80 мм рт. ст. ЦИ после лечения у пациентки Н. составил 1,26 усл. ед. против 1,18 усл. ед. у пациентки К., что свидетельствует об улучшении синхронизации циркадианных ритмов гемодинамики. Кроме того, и другие параметры суточного мониторинга АД (суточный индекс, вариабельность, утренний подъем АД) у пациентки Н. оказались лучше, что подтверждает положительный эффект комбинированной лекарственной терапии.

Анализ психоэмоционального состояния и работоспособности обследованных основной группы, выполненный через 6 мес, указывает на сохранение положительного результата у 73,9% пациентов, что подтверждает эффективность проведенной терапии. Последнее дает основание использовать мелаксен в качестве базисной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, занятых сменной работой на производстве.

## Выводы

1. Включение мелатонина в схему лечения артериальной гипертензии у пациентов, занятых на производстве со сменным графиком работы, позволяет не только усилить эффективность гипотензивной терапии, но и нормализовать нарушенную циркадную гемодинамику.

2. Применение мелатонина является патогенетически обусловленным, что позволяет существенно повысить качество профилактических и лечебных мероприятий у этой категории работающих пациентов.

3. Указанная терапия эффективно устраняет нарушение сна, часто наблюдающееся у этой категории пациентов, и является важным фактором, обеспечивающим повышение качества адаптивных механизмов, регулирующих циркадные биоритмы.

## Сведения об авторе:

Замотаев Юрий Никанорович — д-р мед. наук, зав. отд-нием

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дробижев М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
2. Коница О. С., Сулова Е. А., Заикин Е. В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1996; 3: 53—56.
3. Сибурин Т. А., Фурс В. А., Мотков С. И. и др. Медико-социальные проблемы профессионального стресса. Пробл. соц. гиг. и история мед. 1994; 5: 16—19.
4. Valenti M., Prosperini V., Falzano P. et al. Vibration, back pain and physical exercise in high-risk professionals: a cross-sectional study. G. Ital. Med. Lav. Ergon. 2004; 26 (3): 180—182.
5. Dart A. M., Gatzka C. D., Kingwell B. A. et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. Hypertension 2006; 47: 785—790.
6. Hulsen H. T., Nijdam M. E., Bos W. J. et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. J. Hypertens. 2006; 24: 1027—1032.
7. Симоненко В. Б., Фисун А. Я., Овчинников Ю. В. и др. Артериальная гипертензия при экстремальных ситуациях. Клини. мед. 2007; 10: 4—10.

8. Суворов Г. А., Пальцев Ю. П., Прокопенко Л. В. и др. Физические факторы и стресс. Мед. труда и пром. экол. 2002; 8: 1—4.
9. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 2005; 45: 1050—1055.
10. Заславская Р. М., Щербань Э. А., Логвиненко С. И. Влияние мелатонина на циркадианную организацию артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией. В кн.: Тезисы докладов Всероссийской науч.-практ. конф. «50 лет мелатонину: итоги и перспектива исследований». СПб.; 2008: 15—16.
11. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. М.; 2001.
12. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэктов М. Г. и др. М.; 2007.
13. Анисимов В. Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике. СПб.; 2007.
14. Арушанян Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь: Изд. СГМА 2005.
15. Любченко П. Н. Профилактика и купирование профессионального стресса. Клини. мед. 2007; 9: 22—27.

Поступила 25.11.10