

УДК 616.12-008.331.1-053.9:612.826.33.018.2

**І.А. Антонюк-Щеглова, О.В. Бондаренко***Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ*

# Ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою

## АНОТАЦІЯ

Вивчено ефективність застосування мелатоніну в якості антигіпертензивної монотерапії у 23 пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою II стадії та артеріальною гіпертензією 1-го ступеня. При застосуванні мелатоніну в дозах 1,5 мг та 3 мг (препарат в кожній дозі використовували протягом 14 днів) цільовий рівень артеріального тиску (АТ) було досягнуто у 52% хворих. Спостерігалось вірогідне зниження середньодобового систолічного артеріального тиску переважно за рахунок середньонічного САТ. Антигіпертензивна дія мелатоніну посилювалась у разі підвищення дози від 1,5 до 3 мг. Під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг також вірогідно зменшувались величина та швидкість ранкового підвищення АТ. При цьому у хворих покращився функціональний стан ендотелію мікросудин і вегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи.

## Ключові слова:

*гіпертонічна хвороба, мелатонін, судинорухова функція ендотелію, добовий профіль артеріального тиску, вегетативна нервова регуляція серцево-судинної системи.*

Одним з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи (ССС) в світі і, зокрема, в Україні є гіпертонічна хвороба (ГХ). Частота ГХ серед дорослого населення коливається від 30 до 50%, зростаючи з віком, і є основною причиною високої смертності та інвалідизації людей старшого віку [1].

Загальновідомо, що в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) значне місце посідає порушення рівноваги між пресорними та депресорними механізмами нейрогуморальної регуляції діяльності ССС [1-4].

Особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції належить пінеальній залозі. Мелатонін, який вона синтезує, знижує активність пресорних механізмів нейроендокринної регуляції, регулює тонус судин через специфічні М-рецептори ендотелію, а також обмежує судинозвужувальні ефекти норадреналіну, вазопресину, ендотеліну-1 та інших біологічно активних субстанцій, покращує стан барорефлекторної регуляції та проявляє виражені антиоксидантні властивості [5-7].

Останніми роками проводяться дослідження, спрямовані на з'ясування значущості змін мелатонінутворювальної функції епіфіза в розвитку АГ. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що видалення епіфіза спричиняє розвиток АГ [8]. Підвищення артеріального тиску (АТ) спостерігали у щурів зі збереженим епіфізом, але з порушеною мелатонінутворювальною функцією внаслідок цілодобового освітлення, тоді як

уведення екзогенного мелатоніну нормалізує підвищений АТ у експериментальних тварин [9, 10].

В клінічних дослідженнях за даними обстеження пацієнтів молодого та середнього віку з ГХ також було визначено, що в осіб з нормальним добовим профілем АТ («dippers») значно підвищувалась екскреція із сечею 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС) вночі (на  $8,2 \pm 1,7$  мкг), тоді як у пацієнтів з порушеним профілем АТ («non-dippers») підвищення екскреції 6-ГМС становило лише  $2,6 \pm 0,8$  мкг (різниця між групами  $p < 0,05$ ) [11]. Зміни нічної екскреції 6-ГМС у хворих корелювали зі змінами середнього АТ. Автори вважають, що недостатня продукція мелатоніну вночі є одним із механізмів патогенезу АГ.

У наших попередніх дослідженнях було визначено, що у пацієнтів літнього віку з ГХ II стадії нічна екскреція 6-ГМС нижча, ніж у здорових літніх людей, що свідчить про більш значне порушення функціонального стану епіфіза в осіб з підвищеним АТ [12]. Крім того, у пацієнтів з ГХ і недостатнім зниженням вночі АТ («non-dippers») виявлено найнижчий рівень нічної екскреції 6-ГМС, що свідчить про важливу роль зниженої продукції мелатоніну як одного з механізмів патогенезу ГХ у людей похилого віку.

Враховуючи те, що у хворих похилого віку з ГХ II стадії мелатонінутворювальна функція епіфіза значно гірша, ніж у здорових людей відповідного віку, обґрунтованим є застосування замісних доз мелатоніну для компенсації функціональної недостатності епіфіза.

Мета дослідження – визначення ефективності курсової монотерапії мелатоніном у хворих літнього віку з ГХ II стадії.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 23 хворих віком 60–74 роки з АГ 1-го ступеня (АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.). У цих пацієнтів підвищення АТ було непостійним, його рівень під час вимірювання в домашніх умовах не перевищував 150/95 мм рт. ст. і гіпотензивні препарати вони приймали тільки епізодично, попри рекомендації лікарів. Їм було запропоновано взяти участь у дослідженні з вивчення гіпотензивного ефекту мелатоніну. В подальшому 23 пацієнти з ГХ і АГ 1-го ступеня, які дали згоду на подальше дослідження, отримували впродовж перших 7 днів о 21.00 таблетку плацебо. На наступному етапі їм призначали мелатонін: у перші 14 діб – у дозі 1,5 мг о 21.00, у наступні 14 діб – у дозі 3 мг.

В період обстеження було заборонено вживання алкоголю, кави та лікарських засобів, які впливають на мелатонінотворювальну функцію епіфіза.

Пацієнтам, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова АМН України», відміняли попередню антигіпертензивну терапію і протягом 7 діб о 21.00 вони отримували таблетку плацебо. В цей період визначали нічну екскрецію 6-ГМС, проводили добове моніторування АТ (ДМАТ), вивчали функціональний стан ендотелію мікросудин і стан автономної нервової регуляції ССС.

Сечу збирали в період з 22.00 до 7.00 і за допомогою імуноферментного методу визначали в ній концентрацію 6-ГМС на аналізаторі «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія) з використанням стандартних наборів компанії «ABL-Humburg GmbH» (Німеччина). Вираховували нічну екскрецію шляхом множення концентрації 6-ГМС на об'єм сечі (в мкг) [13].

ДМАТ проводили за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма «Meditech», Угорщина). АТ вимірювали кожні 15 хв в денні години (6.00–22.00) та кожні 30 хв – у нічні (22.00–6.00).

Критерієм достатнього антигіпертензивного ефекту вважали зниження показника середньодобового середнього АТ на 5 мм рт. ст. або більше.

Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc.», США) в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя [14].

Спочатку вимірювали ОШШК у вихідному стані (ОШШК<sub>вих</sub>), потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетою, у якій тиск перевищував рівень систолічного АТ (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відзначено зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин азоту оксиду. В цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК<sub>макс</sub>) та

тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ( $t_{\text{відн}}$ ).

Для оцінки стану вегетативної нервової регуляції діяльності ССС проводили ДМ варіабельності ритму серця (ВРС). Для аналізу ВРС використовували методику розрахунку спектра потужності, що ґрунтується на перетворенні Фур'є і дозволяє кількісно оцінити високочастотну (HF: 0,15–0,4 Гц), низькочастотну (LF: 0,04–0,15 Гц) та дуже низькочастотну (VLF: 0,003–0,04 Гц) компоненти ВРС. Визначали також нормалізовані значення LF і HF (в %) та відношення LF/HF, що характеризує вегетативний баланс [15].

Для оцінки стану ліпідного обміну за стандартними біохімічними методиками визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької щільності (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові.

Монотерапію мелатоніном (Віта-мелатонін, «Київський вітамінний завод») призначали протягом перших 14 діб в дозі 1,5 мг о 21.00, упродовж наступних 14 діб – у дозі 3 мг. По закінченні лікування з використанням препарату в кожній дозі проводили обстеження пацієнтів за допомогою перерахованих методик.

Дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення EXCEL. Вірогідність різниці між групами та вірогідність змін показників оцінювали параметричним методом за t-критерієм Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

У більшості хворих літнього віку монотерапія мелатоніном протягом 4 тиж зумовила вірогідний антигіпертензивний ефект за результатами ДМАТ. Так, зниження на 5 мм рт. ст. або більше середньодобового середнього АТ зареєстровано у 13 (56,5%) з 23 осіб, а цільовий рівень середньодобового АТ, який експерти ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії вважають нормою (125–130/80 мм рт. ст.) [16], був досягнутий у 12 (52,2%) пацієнтів. Зокрема, у 8 пацієнтів антигіпертензивний ефект спостерігали вже за використання мелатоніну в дозі 1,5 мг, а у разі її підвищення до 3 мг АТ знизився у 13 хворих. У 10 (43,5%) пацієнтів монотропія мелатоніном виявилась неефективною.

Аналіз змін показників ДМАТ у всіх пацієнтів підтвердив вірогідне зниження середньодобових показників АТ через 2 тиж прийому мелатоніну в дозі 1,5 мг/добу, зокрема САТ – на  $4,7 \pm 1,6$  мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – на  $3,3 \pm 0,9$  мм рт. ст., середнього АТ – на  $3,3 \pm 1,0$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Зазначений ефект мелатоніну спостерігали як в денний, так і в нічний періоди доби.

Нормалізувальний вплив препарату на підвищений рівень АТ підтверджують зміни індексу часу САТ та ДАТ, які відображають процент вимірів АТ, що перевищують нормальні значення протягом доби, дня або ночі.

Ретроспективний аналіз показав, що до початку застосування мелатоніну у пацієнтів з ГХ з достатнім

Таблиця 1

Показники ДМАТ та їхні зміни під впливом мелатоніну (МЛ) у хворих похилого віку з ГХ II стадії і АГ 1-го ступеня (M±m)

Показник	До лікування	На фоні прийому МЛ <sub>1,5</sub>	Зміни під впливом прийому МЛ <sub>1,5</sub>	На фоні прийому МЛ <sub>3</sub>	Зміни під впливом прийому МЛ <sub>3</sub>
Середньодобовий (мм рт. ст.)					
САТ	135,6±1,3	130,9±1,4	-4,7±1,6**	131,3±1,7	-4,2±1,9*
ДАТ	77,3±1,1	74,0±0,9	-3,3±0,9**	74,6±1,1	-2,7±1,2*
середній АТ	96,5±1,1	93,1±0,9	-3,3±1,0**	93,4±1,2	-3,0±1,4*
Середньоденний (мм рт. ст.)					
САТ	138,9±1,3	134,6±1,3	-4,3±1,6*	134,5±1,5	-4,4±1,9*
ДАТ	80,0±1,2	76,6±1,2	-3,4±1,2**	77,7±1,0	-2,3±1,1*
середній АТ	99,8±1,1	95,5±1,1	-4,3±1,3**	96,6±1,0	-3,1±1,3*
Середньонічний (мм рт. ст.)					
САТ	128,7±2,2	123,5±2,4	-5,1±2,1*	125,0±2,3	-3,7±2,4
ДАТ	70,7±1,6	66,9±1,4	-3,8±1,3**	69,2±1,9	-1,5±1,9
середній АТ	90,0±1,7	85,8±1,7	-4,2±1,5**	87,7±1,9	-2,3±2,0
Індекс часу САТ, %					
за добу	53,1±2,9	40,3±3,6	-12,8±3,6**	41,6±4,2	-11,5±4,9*
вдень	45,2±3,6	32,9±3,5	-12,3±3,9**	33,2±4,2	-11,9±4,9*
вночі	68,9±4,7	54,6±6,0	-14,3±4,4**	61,1±6,4	-7,8±6,3
Індекс часу ДАТ, %					
за добу	17,0±2,8	10,4±1,7	-6,5±2,6*	12,5±2,8	-4,4±3,1
вдень	16,3±2,9	11,6±2,4	-4,7±2,5	11,6±2,5	-4,7±2,8
вночі	18,3±4,2	8,4±2,2	-9,8±4,2*	17,3±5,7	-0,9±5,6

Примітки: вірогідність змін показника під впливом лікування (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ).

антигіпертензивним ефектом монотерапії були вірогідно вищі показники САТ, LFN та середнього АТ в різні періоди доби, а також вищі рівні індексу часу ДАТ, ніж у хворих з відсутністю ефекту мелатоніну.

У підгрупі хворих з антигіпертензивним ефектом монотерапії вже через 2 тиж застосування мелатоніну у дозі 1,5 мг/добу відбулось вірогідне зниження середньодобового, середньоденного і середньонічного рівня АТ (табл. 2). Ефективність лікування підтверджує також зниження показників індексу часу САТ і ДАТ.

При підвищенні дози мелатоніну до 3 мг спостерігали додаткове зниження середньодобового САТ і середнього АТ, а також середньоденного САТ.

Крім цього, під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг величина ранкового підвищення САТ зменшилась на  $15,6 \pm 5,0$  мм рт. ст., а швидкість ранкового підвищення САТ і ДАТ – на  $3,3 \pm 1,4$  та  $2,2 \pm 1,2$  мм рт. ст./год відповідно (див. табл. 2).

Ретроспективний аналіз засвідчив, що у хворих, в яких відзначено антигіпертензивний ефект мелатоніну, до початку лікування були гірші показники функціонального стану ендотелію, ніж в осіб, у яких не було досягнуто ефекту при монотерапії. У пацієнтів 1-ї підгрупи застосування мелатоніну сприяло покращанню функціонального стану ендотелію мікросудин. Зокрема, вірогідно зросли ОШШК в спокої та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень після проби з реактивною гіперемією (табл. 3).

При застосуванні мелатоніну в дозі 3 мг позитивний вплив на ендотелій дещо посилювався.

В той же час у хворих 2-ї підгрупи не відзначено сприятливих змін показників судинорухової функції ендотелію (див. табл. 3).

Отримані результати свідчать про те, що монотерапія мелатоніном нормалізує порушену судинорухову функцію ендотелію у хворих літнього віку з ГХ. А покращання функціонального стану ендотелію є одним із механізмів антигіпертензивної дії препарату.

Дані літератури вказують на те, що мелатонін чинить сприятливий вплив і на стан вегетативної нервової регуляції ССС – зокрема після його прийому знижується активність симпатичної і посилюється тонус парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи [17]. Вважають, що такі зміни автономної нервової регуляції причетні до антигіпертензивного ефекту мелатоніну.

Аналіз показників ВРС показав, що монотерапія мелатоніном сприяє підвищенню нормалізованого показника потужності НFn вночі та до зростання амплітуди його добового ритму (рис. 1), тобто до посилення парасимпатичних впливів на ССС в період максимальної дії препарату.

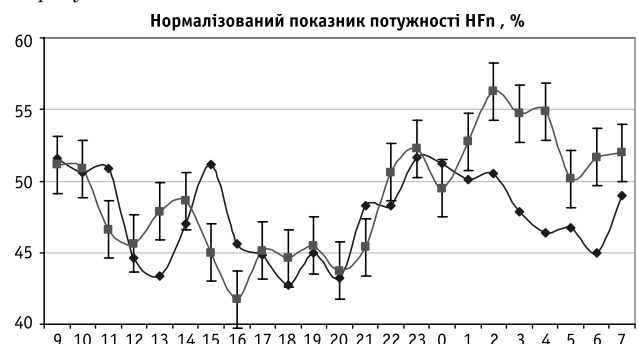


Рис. 1. Добові ритми показника парасимпатичної активності (НFn) у хворих літнього віку з ГХ II стадії до та під час монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг/добу (прийм мелатоніну о 21.00)

Таблиця 2

Показники ДМАТ та їхні зміни під впливом монотерапії мелатоніном у різних дозах у хворих літнього віку з ГХ ІІ стадії залежно від ефективності лікування ( $M \pm m$ ). МЛ<sub>1,5</sub> – мелатонін 1,5 мг; МЛ<sub>3</sub> – мелатонін 3 мг

Показник	Підгрупа з антигіпертензивним ефектом мелатоніну (n=13)					Підгрупа без антигіпертензивного ефекту мелатоніну (n=10)				
	До лікування	На фоні прийому МЛ <sub>1,5</sub>	Зрушення під впливом прийому МЛ <sub>1,5</sub>	На фоні прийому	Зрушення під впливом прийому МЛ <sub>3</sub>	До лікування	На фоні прийому МЛ <sub>1,5</sub>	Зрушення під впливом прийому МЛ <sub>1,5</sub>	На фоні прийому МЛ <sub>3</sub>	Зрушення під впливом прийому МЛ <sub>3</sub>
Середньодобовий (мм рт. ст.)										
САТ	138,3±1,7	130,1±1,8	-8,2±2,0**	127,7±1,9	-10,5±1,8**#	132,2±1,4 <sup>^</sup>	132,0±2,3	-0,2±2,0	136,1±2,2	3,9±1,7*
ДАТ	79,9±1,1	75,0±0,8	-4,9±1,4*	73,3±1,2	-6,5±1,2**	74,1±1,5 <sup>^</sup>	72,8±1,9	-1,3±1,1	76,3±2,1	2,2±1,3
середній АТ	99,4±1,2	93,6±1,0	-5,7±1,4**	91,4±1,3	-8,0±1,3**#	92,7±1,4 <sup>^</sup>	92,5±1,8	-0,2±1,1	96,0±2,0	3,3±1,1*
Середньоденний (мм рт. ст.)										
САТ	141,0±1,6	133,8±1,9	-7,2±2,1*	130,8±1,7	-10,2±1,9**#	136,2±1,9 <sup>^</sup>	135,6±1,9	-0,6±2,2	139,3±1,9	3,1±2,2
ДАТ	82,7±1,3	78,3±1,4	-4,4±1,5*	76,6±1,0	-6,2±1,1**	76,6±1,9 <sup>^</sup>	74,5±2,1	-2,1±1,9	79,2±1,8	2,6±0,6*
середній АТ	102,3±1,2	96,5±1,4	-5,8±1,6*	94,6±1,0	-7,6±1,2**	96,6±1,6 <sup>^</sup>	94,2±1,7	-2,4±2,1	99,2±1,7	2,6±0,9*
Середьнонічний (мм рт. ст.)										
САТ	132,8±2,6	123,2±2,5	-9,2±2,7*	121,7±2,6	-10,6±2,4*	124,0±3,3 <sup>^</sup>	124,0±4,6	0,0±2,6	129,2±3,7	5,2±2,9
ДАТ	73,9±1,9	67,9±1,3	-6,0±2,0*	68,5±2,5	-5,4±2,5*	66,7±2,2 <sup>^</sup>	65,6±3,0	-1,1±1,4	70,1±3,1	3,4±2,2
середній АТ	93,4±2,0	86,4±1,6	-7,0±2,1*	86,1±2,4	-7,3±2,3*	85,7±2,4 <sup>^</sup>	85,1±3,3	-0,6±1,7	89,9±3,2	4,2±2,3
Величина ранкового підвищення (мм рт. ст.)										
САТ	46,3±6,6	43,9±4,8	-2,4±8,2	30,6±4,1	-15,6±5,0#	42,8±3,6	45,1±3,1	2,3±3,0	39,1±5,9	-3,7±5,7
ДАТ	32,5±4,3	29,8±3,2	-2,7±6,4	23,7±3,6	-8,7±5,2	35,8±5,5	32,3±2,7	-3,5±5,1	26,9±3,6	-8,9±6,8
Швидкість ранкового підвищення (мм рт. ст./год)										
САТ	9,1±1,6	8,7±0,8	-0,4±2,0	5,8±0,6	-3,3±1,4*	9,0±1,6	12,3±4,1	2,6±2,9	7,9±1,2	-1,7±2,2
ДАТ	6,0±0,9	5,6±0,7	-0,4±1,5	3,7±0,6	-2,2±1,2	7,5±1,9	7,9±2,9	0,4±3,2	5,4±0,8	-2,0±1,9

Примітки: вірогідність змін показника під впливом лікування (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ); # – вірогідність різниці між змінами показника при застосуванні мелатоніну в двох дозах ( $p < 0,05$ ); ^ – вірогідність різниці між підгрупами до лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

Показники ОШШК та їхні зміни під впливом лікування у хворих літнього віку з ГХ ІІ стадії залежно від ефективності монотерапії мелатоніном ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупа з антигіпертензивним ефектом мелатоніну (n=13)					Підгрупа без антигіпертензивного ефекту мелатоніну (n=10)				
	До лікування	На фоні прийому МЛ <sub>1,5</sub>	Зміни під впливом прийому МЛ <sub>1,5</sub>	На фоні прийому МЛ <sub>3</sub>	Зміни під впливом прийому МЛ <sub>3</sub>	До лікування	На фоні прийому МЛ <sub>1,5</sub>	Зміни під впливом прийому МЛ <sub>1,5</sub>	На фоні прийому МЛ <sub>3</sub>	Зрушення під впливом прийому МЛ <sub>3</sub>
ОШШК в стані спокою, мл/хв·100 г тканини	0,93±0,06	1,07±0,06	0,14±0,06*	1,09±0,07	0,16±0,07*	1,05±0,2	1,05±0,08	-0,01±0,05	1,08±0,07	0,03±0,07
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	84±7	99±8	15±6*	105±7	21±6*	103±8	100±8	-3±8	113±12	10±12

Примітки: \* – вірогідність змін під впливом лікування ( $p < 0,05$ ); МЛ<sub>1,5</sub> – мелатонін у дозі 1,5 мг/добу, МЛ<sub>3</sub> – мелатонін у дозі 3 мг/добу.

Поряд з цим у хворих, які отримували мелатонін, вночі зменшується нормалізований показник потужності LF<sub>n</sub>, що свідчить про послаблення впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи (рис. 2).

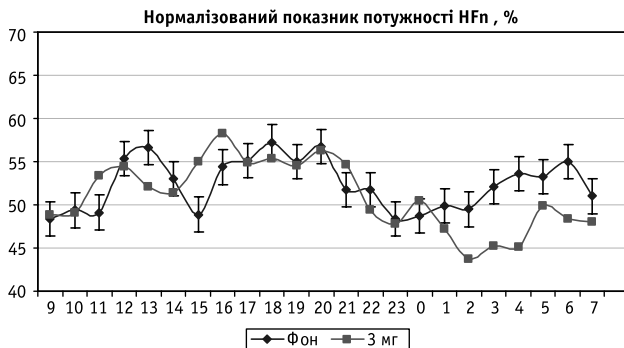


Рис. 2. Добові ритми показника симпатичної активності у хворих літнього віку з ГХ II стадії до та під час монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг/добу (прийом препарату о 21.00)

Таким чином, у хворих літнього віку з ГХ II стадії мелатонін чинить нормалізуючий вплив на вегетативну нервову регуляцію діяльності ССС переважно вночі, що сприяє покращенню порушеного добового профілю АТ.

Що ж до показників ліпідного профілю сироватки крові, то у 66% хворих перед призначенням мелатоніну рівень ЗХС перевищував 5,2 ммоль/л, а у 34% осіб він був нижче 5,2 ммоль/л. У підгрупі з підвищеним початковим рівнем ЗХС через 4 тиж застосування мелатоніну поряд з покращанням сну рівень ХС ЛПНЩ знизився на 10,3%, а індекс атерогенності – на 11,8% ( $p < 0,05$ ). Відзначено також тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПВЩ (табл. 4). У той же час у підгрупі з нормальним початковим рівнем ЗХС застосування мелатоніну не призвело до будь-яких змін показників ліпідного профілю крові.

Встановлено, що у хворих літнього віку з ГХ у разі застосування мелатоніну в дозах 1,5 мг та 3 мг досягається компенсація функціональної недостатності пінеальної залози, покращується функціональний стан ендотелію мікросудин (вірогідно збільшуються ОШШК в спокої та тривалість періоду відновлення ОШШК), а також нормалізується стан вегетативної регуляції діяльності ССС.

Завдяки цим та іншим механізмам у пацієнтів з ГХ II стадії і АГ 1-го ступеня під впливом мелатоніну знижується рівень АТ.

### Висновки

1. Монотерапія мелатоніном у замісних дозах (1,5–3 мг) протягом 4 тиж зумовлює достатній антигіпертензивний ефект (за результатами ДМАТ) у 57% хворих літнього віку з АГ 1-го ступеня. Антигіпертензивна дія мелатоніну посилюється за підвищення дози від 1,5 до 3 мг. Під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг також вірогідно зменшуються величина та швидкість ранкового підвищення АТ.

2. Монотерапія мелатоніном покращує судинорухову функцію ендотелію.

3. У хворих літнього віку з ГХ II стадії під впливом монотерапії мелатоніном посилюється парасимпатичний і послаблюється симпатичний вплив на ССС вночі, що сприяє нормалізації порушеного добового профілю АТ.

### Список літератури

1. Дядек А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядек, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 322 с.
2. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста / А.В. Агафонов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, Ю.В. Бочков // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
3. Daytime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs, J.A. Staessen [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 41–42.
4. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 994–1005.
5. Alonso M. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle / M. Alonso, P.S. Collado, J. Gonzalez-Gallego // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 8–14.
6. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis / D. Acuna-Castroviejo,

Таблиця 4

Показники ліпідного профілю сироватки крові та їхні зміни через 4 тиж лікування порушень сну мелатоніном у хворих похилого віку з ГХ ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупа з початковою концентрацією ЗХС вище 5,2 ммоль/л		
	До лікування	Зміни під впливом прийому мелатоніну (1,5 мг)	Зміни під впливом прийому мелатоніну (3 мг)
ЗХС, ммоль/л	6,36±0,2	- 0,17±0,2	- 0,36±0,15*
ТГ, ммоль/л	1,82±0,22	- 0,04±0,1	0,1±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,42±0,07	- 0,01±0,04	0,07±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,06±0,22	- 0,12±0,17	- 0,42±0,18*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,1	- 0,02±0,05	0,03±0,08
Індекс атерогенності, ум. од.	3,54±0,24	0,02±0,22	- 0,42±0,15*

Примітка: \* – вірогідність змін під впливом лікування ( $p < 0,05$ ).

- G. Escames, L.C. Lopez [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – № 2. – P. 159–168.
7. Girouard H. Inhibitory effect of melatonin on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *Am. J. Hypertens*. – 2004. – Vol. 17, N 4. – P. 339–346.
  8. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat / G.M. Vaughan, R. Becker, J. Allen, M. Vaughan // *J. Endocrinol. Invest.* – 1979. – Vol. 2. – P. 281–286.
  9. Holmes S.W. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat / S.W. Holmes, D. Sugden // *Brit. J. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 56. – P. 360–364.
  10. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, C. Chulak, M. Lejossec [et al.] // *J. Hypertens*. – 2001. – Vol. 21. – P. 179–188.
  11. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients / M. Jonas, D. Garfinkel, N. Zisapel [et al.] // *Blood Press*. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 19–24.
  12. Коркушко О.В., Бондаренко Л.А., Шатило В.Б. [и др.] Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование // *Журн. АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 373–381.
  13. Girotti L., Lago M., Ianovsky O. [et al.] Low urinary 6-sulphatozymelatonin levels in patients with coronary artery disease // *J. Pineal Res.* – 2000. – Vol. 29, N 3. – P. 138–142.
  14. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2005. – 256 с.
  15. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Барорефлекторная регуляция сердечно-сосудистой системы при старении // *Кровообіг та гемостаз*. – 2004. – № 2–3. – С. 5–18.
  16. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
  17. Ray CA Melatonin attenuates the sympathetic nerve responses to orthostatic stress in humans // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 551 (Pt 3). – P. 1043–1048.

### Эффективность применения мелатонина у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью

И.А. Антонюк-Щеглова, Е.В. Бондаренко

**РЕЗЮМЕ.** Изучена эффективность применения мелатонина в качестве антигипертензивной монотерапии у 23 пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии и артериальной гипертензией 1-й степени.

При использовании мелатонина в дозах 1,5 мг и 3 мг (препарат в каждой дозе применяли в течение 14 дней) целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут у 52% больных. Отмечено достоверное снижение среднесуточного систолического АД, преимущественно за счет средненочного АД. Антигипертензивное действие мелатонина усиливалось при повышении дозы с 1,5 до 3 мг. Под влиянием монотерапии мелатонином в дозе 3 мг также достоверно уменьшались величина и скорость утреннего повышения АД. При этом у больных улучшилось функциональное состояние эндотелия микрососудов и вегетативная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, мелатонин, сосудодвигательная функция эндотелия, суточный профиль артериального давления, вегетативная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы.

### Melatonin efficacy in treatment of elderly patients with arterial hypertension

I.A. Antoniuk-Shcheglova, O.V. Bondarenko

**SUMMARY.** In the group of 23 elderly patients with stage 2 hypertensive disease and 1st degree arterial hypertension we performed antihypertensive monotherapy using the drug, Melatonin, in the dosage 1.5 and 3 mg daily during 14 days. As a result, the target arterial blood pressure (BP) level was achieved in 52% of the patients. A significant decrease was seen in the average 24 hour systolic arterial BP at the expense of average nocturnal BP. Antihypertensive action of melatonin increased at increasing its dose from 1.5 mg to 3 mg. Melatonin monotherapy in the dose of 3 mg significantly decreased arterial BP and delayed its rise in the morning hours. Alongside, the patients showed improvement of functioning of the endothelial micro vessels and autonomous nervous system regulation of the cardiovascular system.

**Key words:** hypertensive disease, melatonin, endothelial vasomotor function, 24-hour arterial pressure, autonomous nervous regulation of cardio-vascular system.

**Адреса для листування:**

Іванна Анатоліївна Антонюк-Щеглова  
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67