

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНСОМНИЕЙ

И.Н. Васильева¹, А.И. Чесникова², О.С. Клименкова¹, А.М. Бикметова¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: сравнительная оценка эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания. **Материалы и методы:** в исследование было включено 79 пациентов с АГ (средний возраст – 52,4±4,7 лет). Пациенты I группы в течение 12 недель получали ИАПФ рамиприл, пациенты II группы – комбинацию ИАПФ рамиприла и синтетического аналога мелатонина. Всем пациентам до начала лечения и через 12 недель выполнялось СМАД на приборе BPLab с технологией Vasotens® (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Уровень тревоги и депрессии определяли по Шкале HADS, сомнологические нарушения – по «Шкале дневной сонливости Эпворта», «Индексу тяжести инсомнии» (С. Morin), «Субъективной оценке характеристик сна», Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (PSQI). Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS 22.0 (SPSS Inc, США). **Результаты:** антигипертензивная терапия ИАПФ рамиприлом в комбинации с мелатонином сопровождалась более значимой нормализацией циркадных биоритмов сна, итоговый балл индекса тяжести инсомнии улучшился на 22,3% (p=0,001). На фоне комбинированной терапии наблюдалось более выраженное снижение основных параметров СМАД, особенно в ночной период, а также показателей центрального аортального давления по сравнению с применением ИАПФ в виде монотерапии (p<0,05). Включение в схему лечения мелатонина способствовало и более значимому улучшению эластичности сосудистой стенки, о чём позволяло судить более выраженное снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте (p<0,01), показателя времени распространения отражённой волны в аорте (p=0,04), большее повышение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (p=0,01). **Выводы:** применение ИАПФ рамиприла в комбинации с мелатонином способствовало усилению антигипертензивного и вазопротективного эффектов у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сомнологические нарушения, рамиприл, мелатонин

Для цитирования: Васильева И. Н., Чесникова А. И., Клименкова О. С., Бикметова А. М. Оценка эффективности медикаментозного лечения пациентов с артериальной гипертензией и инсомнией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):49–59. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

Контактное лицо: Инна Николаевна Васильева, inniva77@mail.ru

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSOMNIA

I.N. Vasilieva¹, A.I. Chesnikova², O.S. Klimenkova¹, A.M. Bikmetova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: chronic sleep disturbance is a comorbid condition with arterial hypertension, often combined with affective disorders, anxiety, depression. Forced sleep deprivation in patients with hypertension indicates a high activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and desynchronization of biological rhythms caused by a probable deficit in melatonin secretion during the night. Timely elimination of any pathological process associated with insomnia and arterial hypertension (AH) in the early stages of its development is a prerequisite for the effectiveness of therapy. Therefore, initial therapy should help neutralize the adverse effects of RAAS and improve the 24-hour blood pressure (BP) profile. The aim of this study was to determine the therapeutic effect of monotherapy with an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor,

as well as in combination with a synthetic analogue of melatonin, on the course of hypertension and parameters of systemic hemodynamics in patients with first degree hypertension with insomnia at the onset of the disease. Combined therapy with an ACE inhibitor and a synthetic analogue of MT in patients with hypertension and insomnia was accompanied by an improvement in the clinical state, achievement of the target blood pressure level in most patients, positive dynamics of central blood pressure parameters and indicators reflecting the rigidity of peripheral arteries.

Keywords: arterial hypertension, sleep disturbance, ramipril, melatonin

For citation: Vasilieva I.N., Chesnikova A.I., Klimenkova O.S., Bikmetova A.M. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in patients with arterial hypertension and insomnia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):49-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

Corresponding author: Inna Vasilieva, inniva77@mail.ru

Введение

Сон, являясь сложноорганизованным нейробиохимическим процессом, определяет особо важную регуляторную роль в жизнедеятельности организма [1]. Хронические нарушения сна, именуемые инсомнией, встречаются у 20% населения и ассоциированы с риском развития нервно-психических расстройств, иммунологических нарушений, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), неопластических процессов, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3, 4, 5].

В последнее время большое внимание уделяется изучению связи между нарушениями сна и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В ряде исследований показано, что жалобы на бессонницу не являются второстепенными симптомами в популяции среднего и старшего возраста, так как могут иметь серьёзные сердечно-сосудистые последствия [7]. В клинической практике следует учитывать жалобы на нарушения сна при проведении клинической оценки сердечно-сосудистого риска, в частности, у пациентов с АГ [8].

Согласно результатам недавно проведенных исследований, около 50% пациентов с дефицитом сна страдают артериальной гипертензией (АГ), а 40% больных АГ имеют сомнологические расстройства [9, 10]. И сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения наличие особой функциональной связи между этими двумя состояниями. Вынужденная депривация сна у пациентов с АГ свидетельствует о высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и десинхронозе биологических ритмов, вызванном вероятным дефицитом секреции мелатонина в ночной период. В связи с этим патогенетический подход к терапии, в частности, направленный на снижение активности РААС и устранение дефицита мелатонина, является необходимым условием эффективного лечения.

Современные поведенческие и социальные факторы разобщают согласованность процессов сна и бодрствования, что способствует

нейрогуморальной перестройке с нарушением циркадных физиологических биоритмов, приводящих к снижению секреции мелатонина (MT) – эндогенного адаптогена, основного гормона эпифиза [11]. О значимой регулирующей роли этого инкретина известно с момента опубликования результатов наблюдения в 1953 г. американского ученого Аарона Б. Лернера [12]. Однако на открытие основного компонента, способного блокировать синтез меланоцитостимулирующего гормона, потребовалось несколько лет упорного изучения более 250 тыс. эпифизов, в результате чего удалось идентифицировать вещество, названное Лернером «мелатонином». В последующем, благодаря научным исследованиям Джулиуса Аксельрода, были открыты свойства многих нейромедиаторов и установлена первостепенная роль мелатонина в регуляции биологических ритмов [13]. Не так давно была доказана способность отдельных клеток бронхиального дерева, крови, ЖКТ, сетчатки, простаты, яичников вырабатывать мелатонин, что и объясняет его удивительные свойства, проявляющиеся в органах, имеющих MT₁ и MT₂ рецепторы [2, 3, 14].

В настоящее время установлено, что мелатонин, обладая массой положительных эффектов, проявляет выраженный антиоксидантный потенциал. Путём ингибирования фермента NF-κB этот инкретин способен уменьшать экспрессию многих воспалительных цитокинов и фиброзных маркеров (IL-6, TNF-α, COX-2, PC1 и TGF-β) [15, 16, 17]. В то же время, повышая активность клеточных энзимов CAT, MnSOD и NADPH-оксидазы (p22 и NOX2), мелатонин стимулирует антиоксидантную защиту мононуклеарных клеток [18], препятствует образованию активных форм кислорода (АФК), способствует уменьшению окислительного стресса и нормализации деятельности митохондрий [19], тем самым проявляет мощное кардио-, вазо- и нейропротективное свойство.

К основным классам антигипертензивных препаратов, оказывающим выраженное органопротекторное действие, относятся ингиби-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с АГ и инсомнией, включённых в исследование

Клиническая характеристика	I группа	II группа	P ₁₋₂
Количество пациентов	34	34	н/д
Женщины, %	58,8	61,8	н/д
Мужчины, %	42,2	38,2	н/д
Средний возраст, лет	51,9 ± 5,4	54,1 ± 4,8	н/д
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 3,6	25,2 ± 4,8	н/д
Ожирение, %	14,7	17,6	н/д
САД офисное, мм рт.ст.	145,8 ± 5,2	147,1 ± 6,1	н/д
ДАД офисное, мм рт.ст.	93,3 ± 4,7	95,3 ± 5,3	н/д
ЧСС, уд/мин	78,27 ± 6,2	77,9 ± 6,3	н/д
Длительность инсомнии, мес	7,8 ± 1,8	8,1 ± 2,2	н/д
Табакокурение, %	38,2	26,5	н/д
Уровень общего холестерина, ммоль/л	4,7 ± 0,5	5,1 ± 0,7	н/д
Креатинин, мкмоль/л	71,1 ± 2,6	69,9 ± 2,4	н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,1	5,0 ± 0,1	н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	364,6 ± 15,9	365,6 ± 12,7	н/д

торы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), среди которых особое место занимает рамирил. Протективное действие рамирила связано со способностью его метаболита рамирила снижать активность тканевой РААС, подавлять синтез АФК и окислительную альтерацию белков клеточной мембраны [20]. Исследования последних лет открыли антипролиферативные и антиапоптозные свойства рамирила, проявляющиеся в ингибировании протеолитических ферментов (каспаз), играющих важную роль в процессах клеточного стресса, воспаления и некроза [21], что в настоящее время имеет особую актуальность в связи с возможным ухудшением течения хронических ССЗ и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции [22]. Оптимистичными представляются результаты научных исследований о способности мелатонина максимально усиливать иммунный ответ в лечении больных COVID-19 [23]. В связи с этим в настоящее время открываются большие перспективы использования ИАПФ и аналогов мелатонина в составе комплексной терапии пациентов с нарушениями сна и АГ, в том числе с учётом пандемии COVID-19.

С целью определения эффективности применения ИАПФ в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания нами проведено открытое, рандомизированное, клиническое исследование.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания.

Материал и методы

В амбулаторных условиях обследовано 200 пациентов с АГ, из которых 79 человек были отобраны в настоящее исследование (47 женщин и 32 мужчин, средний возраст – 52,4 ± 4,7 лет). Критерии включения в исследование – наличие впервые диагностированной АГ 1-й степени и различных нарушений сомнологического статуса, подписанное пациентами информированное добровольное согласие. Средний уровень систолического артериального давления (САД) у обследуемых на момент скрининга составлял 146,9 ± 8,2 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 94,3 ± 5,5 мм рт. ст., продолжительность инсомнии – 8,0 ± 2,1 мес. Из настоящего исследования исключены пациенты с АГ 2-й и 3-й степенями, ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, онкологическими заболеваниями, с тяжёлыми соматическими заболеваниями, требующими постоянной терапии, а также беременные женщины.

Перед началом исследования и через 12 недель наблюдения всем больным прово-

дили клинико-инструментальное обследование, включавшее измерение АД (тонометром OMRON M2 Basic), регистрацию ЭКГ (аппаратом Schiller Cardiovit AT-1), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) («BPLab», ООО «Петр Телегин»). Определяли дневные, ночные, среднесуточные значения САД и ДАД, среднее и пульсовое АД (СрАД, ПАД), величину утреннего подъема САД и ДАД (ВУП), вариабельность САД и ДАД, суточный индекс (СИ) АД, типы суточных кривых АД. Величину суточной нагрузки давлением оценивали по индексу времени (ИВ), индексу площади (ИП), общему гипербарическому индексу (ГБИ) отдельно для САД и ДАД. Для определения параметров центрального аортального давления и ригидности артериальных сосудов использовали комплекс программного мониторингирования АД «BPLab» с технологией Vasotens®, позволяющий проводить оценку состояния кровеносных сосудов различного диаметра. Анализ параметров аортальной (центральной) гемодинамики проводили по уровню САД и ДАД в аорте (САДао, ДАДао), пульсового аортального АД (ПАДао). Базовые показатели ригидности артериальных сосудов оценивали по времени распространения отраженной волны в аорте (Reflected Wave Time (RWTT)), скорости распространения пульсовой волны в аорте (Pulse Wave Velocity (PWVao)), длительности периода изгнания (Expulsion Duration (ED)), центральному индексу аугментации (Augmentation Index (AIxao)) и приведенному его показателю по частоте сердечных сокращений (ЧСС), равному 75 уд./мин. (AIx@75), максимальной скорости нарастания артериального давления ($dp/dt \max$), индексу жесткости артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index (ASI)), амплификации пульсового давления (Pulse Pressure Amplification (PPA)) и индексу Buckberg (индексу эффективности субэндокардиального кровотока SEVR). Для расчёта скоростных характеристик проводили измерение длины аорты (см) от верхнего края грудины до верхнего края лонной кости с последующим введением значений в программное обеспечение СМАД во время программирования и инициации прибора. Уровень тревоги и депрессии определяли по Шкале HADS, сомнологические нарушения – по «Шкале дневной сонливости Эпворта», «Индексу тяжести инсомнии» (С. Morin), «Субъективной оценке характеристик сна» (Вейн А. М., Левин Я. И.), Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (PSQI). По результатам комплексного обследования у 11 человек была выявлена ложная изолированная систолическая АГ, характеризующаяся повышением значений САД, измеренного на плечевой артерии, при

нормальном уровне центрального АД. Пациентам данной категории было проведено расширенное врачебное консультирование врачами отделения профилактики без назначения медикаментозной терапии, в связи с чем из исследования они были исключены.

В зависимости от предложенной в дальнейшем схемы лечения больные АГ с инсомнией ($n=68$) были рандомизированы на две группы (табл. 1). Представители I группы ($n=34$) в качестве антигипертензивной терапии в течение 12 недель принимали ИАПФ рамиприл в средней дозе $4,6 \pm 1,7$ мг/сут. Пациентам II группы ($n=34$) помимо ИАПФ рамиприла в схему лечения был включен синтетический аналог мелатонина пролонгированного высвобождения (3 мг), который необходимо было применять перед сном.

Весь период наблюдения пациентам не рекомендовалось заниматься интенсивными видами спорта, деятельностью с максимальной концентрацией внимания и пребывание в ярко освещенном помещении за 2 часа до сна. Все участники исследования проводили самоконтроль АД и пульса в домашних условиях с заполнением соответствующих дневников, старались придерживаться низкосолевой диеты и мероприятий по гигиене сна. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации (2013 г.) с учетом изменений, принятых на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS 22.0 (SPSS Inc, США). Определяли средние величины и среднеквадратичное отклонение ($M \pm s. d.$), доверительный интервал (95% ДИ). Для проверки нормальности распределения числовых переменных при величине выборки более 50 использовался критерий Колмогорова-Смирнова, при выборке менее 50 – Шапиро-Вилка. Для установления групповых различий использовался критерий Уилкоксона (Вилкоксона). Методом Спирмена проводили корреляционный анализ. Статистически достоверными являлись различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Несмотря на сложившуюся напряженную эпидемическую обстановку, исследование завершили 67 пациентов. Процент выбытия из исследования составил 1,5% (по причине заболевания COVID-19).

Улучшение клинического статуса и нормализация уровня АД у большинства пациентов к концу периода наблюдения свидетельствовали о положительной динамике в обеих груп-

Таблица 2

Динамика сомнологических показателей у пациентов I и II групп с АГ и инсомнией на фоне терапии

Показатели		I группа (n=34)		II группа (n=33)		P ₁₋₂
		M ± s.d	95% ДИ	M ± s.d	95% ДИ	
HADS (тревога), балл	исходно	9,5±3,1	8,2 - 10,8	9,7±2,8	8,6 - 10,7	<0,001
	в конце наблюдения	8,6±1,8	7,9 - 9,4	6,0±1,8*	5,3-6,7	
HADS (депрессия), балл	исходно	6,8±2,2	5,9 - 7,8	6,3±2,2	5,5 - 7,2	0,02
	в конце наблюдения	6,4±2,2	5,5 - 7,3	4,8±1,9*	4,1-5,5	
PSQI, балл	исходно	11,3±1,4	10,7-11,9	10,7±2,8	10,0 - 11,4	0,001
	в конце наблюдения	10,5±1,6	9,9 - 11,3	7,9±1,5*	5,5-6,7	
Средний балл по ИТИ	исходно	20,4±3,5	17,0-23,3	20,3±3,7	16,9-23,5	<0,001
	в конце наблюдения	18,5±2,7*	15,8-21,1	15,9±2,5*	13,6-18,0	
Длительность сна, час	исходно	6,2±1,2	5,3- 6,7	6,4±1,2	5,9 - 6,8	<0,001
	в конце наблюдения	6,9±0,9	5,7 - 6,9	7,9±0,9*	7,5-8,2	
Кол-во сновидений, балл	исходно	1,8±0,7	1,5-2,2	1,8±0,8	1,3-2,3	н/д
	в конце наблюдения	2,3±0,7*	1,5-2,8	2,4±0,7*	1,9-3,0	
Ночные пробуждения, балл	исход.	2,6±1,1	1,9-3,7	2,6±0,8	2,1-3,4	н/д
	в конце наблюдения	3,1±0,9	2,6-3,7	3,2±1,1	2,6-3,9	
Время засыпания, балл	исходно	1,9±0,7	1,3-2,6	1,9±0,7	1,2-2,5	0,03
	в конце наблюдения	2,1±0,9	1,4-2,9	2,4±0,8*	1,8-3,0	
Качество пробуждения, балл	исход.	1,7±0,9	1,2-2,5	1,7±0,9	1,1-2,4	0,02
	в конце наблюдения	2,0±0,9	1,3-2,8	2,4±0,5*	1,9-2,9	
Качество сна, балл	исходно	2,4±0,9	1,8-3,1	2,4±0,8	1,7-3,2	0,001
	в конце наблюдения	2,7±1,0	1,9-3,5	3,1±0,8*	2,5-3,9	
Шкала Эпворта, балл	исходно	6,8±2,7	4,3-9,2	6,9±2,4	4,7-8,9	н/д
	в конце наблюдения	6,3±1,9*	4,6-7,2	6,3±1,7	5,1-7,7	

Примечание: * — p < 0,05

пах вне зависимости от предложенной схемы терапии. Согласно результатам самоконтроля АД в домашних условиях 35,3% представителей I группы и 45,5% пациентов II группы достигли уровня АД <130/80 мм рт.ст., а уровня АД <135/85 мм рт.ст. – 76,5% и 87,9% соответственно. Офисное САД в I группе уменьшилось на 7,8% (с 145,8±5,2 до 134,4±3,7 мм рт.ст.; p < 0,0001), ДАД – на 8,1% (с 93,3±4,7 до 85,7±4,2 мм рт.ст.; p < 0,0001). У представителей II группы САД снизилось на 12,2% (с 147,1±6,1 до 129,2±9,6; p < 0,0001), ДАД – на 13,7% (с 95,3±5,3 до 82,3±6,6 мм рт.ст.; p < 0,0001).

С нормализацией уровня АД улучшились субъективные характеристики сна, однако

в группе пациентов, принимавших синтетический аналог мелатонина, степень позитивных изменений была большая и вполне ожидаемая (табл. 2): сократилось время засыпания и дневной сонливости (на 26,3% и 8,7%; p < 0,0001), увеличились время сна и количество сновидений (на 23,0% и 28,8%; p=0,04), нормализовалось качество утреннего пробуждения (на 41,2%; p=0,0001).

Эти изменения повлияли на качество сна и итоговую суммарную оценку: итоговый балл индекса тяжести инсомнии (ИТИ) улучшился на 22,3% (p=0,001), средний балл Питтсбургского опросника PSQI – на 26,2% (p<0,0001).

Таблица 3

**Сравнительная оценка параметров СМАД у пациентов обеих групп
на фоне проводимой терапии**

Показатели	I группа (n=34)		II группа (n=33)		P ₁₋₂
	М (95% ДИ)	Δ	М (95% ДИ)	Δ	
САД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	146,8 (144,5 - 148,9)	-8,5*	147,1 (143,6 - 156,3)	-10,8*	0,01
	134,4 (133,5 - 136,7)		131,2 (110,0 - 136,4)		
САД ночное, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	136,2 (123,8 - 144,9)	-6,2*	137,5 (122,9-145,0)	-11,8*	0,001
	127,8 (118,6-131,9)		121,3 (115,7-131,3)		
ДАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	91,7 (89,0 - 93,3)	-7,6*	92,3 (86,1 - 9,3)	-9,8*	0,09
	84,7 (80,7 - 88,8)		83,3 (64,6 - 85,2)		
ДАД ночное, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	88,2 (76,8-92,1)	-6,5*	88,5 (76,0-92,5)	-9,8*	0,04
	82,4 (73,7-89,2)		79,8 (72,6-85,9)		
ПАД (с), мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	54,1 (52,5 - 56,2)	-7,8*	54,8 (50,5 - 59,1)	-14,2*	0,02
	49,9 (46,6 - 52,5)		47,0 (44,6 - 50,6)		
СрАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	107,4 (104,6 - 108,4)	-7,5*	107,6 (103,8 - 111,4)	-10,2*	0,02
	99,3 (97,2 - 102,8)		96,6 (92,9 - 98,2)		
ЧСС, уд./мин. исходно в конце наблюдения	78,3 (72,0 - 83,2)	-7,2*	78,1 (76,3 - 80,5)	-11,9*	0,001
	72,7 (63,3-75,4)		68,8 (63,0-72,0)		
ИВСАД сутки, % исходно в конце наблюдения	69,5 (31,4-97,5)	-50,9*	68,7 (29,2-100,0)	-70,3*	0,001
	33,4 (16,1-54,2)		20,4 (12,2-48,5)		
ИП САД сут, у.е. исходно в конце наблюдения	140,5 (119,5-179,5)	-50,7*	148,2 (122,2-190,4)	-71,1*	0,001
	69,2 (66,9-101,2)		42,9 (20,8-77,5)		
ИВДАД сутки, % исходно в конце наблюдения	51,3 (26,7-82,4)	-53,0*	55,3 (16,3-79,6)	-62,6*	0,001
	24,1 (1,4-41,8)		20,7 (0,0-34,3)		
ИП ДАД сут у.е исходно в конце наблюдения	100,7 (97,2 - 142,8)	-55,5*	107,2 (65,6-150,6)	-68,4*	0,01
	44,8 (2,9-85,3)		33,9 (8,8-52,7)		
ГБИ САД сут, % исходно в конце наблюдения	163,2 (126,7-213,0)	-46,5*	171,5 (128,6-220,2)	-64,2*	0,01
	87,3 (76,4-119,7)		61,4 (43,5-110,3)		
ГБИ ДАД сут, % исходно в конце наблюдения	107,1 (90,5 - 152,6)	-51,5*	110,4 (86,4-161,1)	-56,3*	0,04
	51,9 (12,8-95,4)		48,3 (12,0-86,3)		
ВУП САД, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	40,2 (28,0-58,4)	-33,3*	38,7 (32,2-57,8)	-42,4*	0,063
	26,8 (14,5-37,6)		22,3 (14,6-40,8)		
ВУП ДАД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	24,1 (22,8-28,2)	-29,4*	25,5 (20,2-34,7)	-36,5*	н/д
	17,0 (14,5-22,0)		16,2 (12,0-18,3)		
СУП САД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	18,9 (12,4-28,5)	-43,9*	18,7 (10,4-30,6)	-50,8*	0,01
	10,6 (8,9 -12,0)		9,2 (8,4 -10,8)		
СУП ДАД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	15,0 (10,3-18,5)	-6,0*	15,1 (10,2-18,0)	-11,3*	н/д
	14,1 (10,0-16,7)		13,4 (9,5-15,9)		
Вар ЧСС сут, уд/мин., исходно в конце наблюдения	8,8 (8,0-10,8)	-10,2*	8,9 (8,0-10,6)	-24,7*	0,001
	7,9 (7,3-8,5)		6,7 (6,1-7,1)		
Вар САД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	14,7 (12,4-18,0)	-4,8	14,6 (12,5-17,0)	+2,1	0,04
	14,0 (10,2-18,5)		14,9 (10,6-18,6)		
Вар ДАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	13,2 (11,8-14,2)	-7,5*	13,3 (10,8-15,0)	-10,5*	0,09
	12,2 (9,5-14,0)		11,9 (8,5-13,4)		

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 4

Динамика показателей центрального аортального давления и сосудистой ригидности у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне терапии

Показатели	I группа(n=34)		II группа(n=33)		P ₁₋₂
	М (95% ДИ)	Δ	М (95% ДИ)	Δ	
САД _{ао} (с), мм рт. ст. исходно	133,12 (124,23–138,93)	-6,9*	134,13 (130,92–137,33)	-10,8*	<0,01
в конце наблюдения	123,85 (117,47–130,52)		119,60 (110,74–123,45)*		
ДАД _{ао} (с), мм рт. ст. исходно	83,65 (82,45–92,04)	-5,9*	83,73 (81,27–93,19)	-6,4*	0,09
в конце наблюдения	78,69 (74,13–85,53)		78,35 (73,71–81,88)		
СрАД _{ао} (с), мм рт.ст. исходно	104,63 (102,49–108,17)	-7,3*	104,02 (100,89–108,31)	-9,9*	0,03
в конце наблюдения	96,96 (101,68–105,65)		93,73 (95,82–99,63)		
ПАД _{ао} (с), мм рт. ст. исходно	45,23 (42,95–46,71)	-6,6*	46,06 (40,95–49,17)	-7,2*	нд
в конце наблюдения	42,76 (38,54–45,79)		42,73 (37,58–44,68)		
SEVR, % исходно	118,75 (111,82–128,68)	+8,2*	118,13 (113,18–122,27)	+11,5*	0,01
в конце наблюдения	129,42 (122,05–135,94)		133,54 (127,94–146,12)		
AIx _{ао} , % исходно	32,42 (30,64–34,95)	-8,1*	33,02 (27,6–40,6)	-9,8*	нд
в конце наблюдения	29,80 (22,29–30,39)		29,77 (18,3 –35,16)		
PPA, % исходно	135,63 (129,94–136,06)	-4,0*	134,86 (132,09–137,64)	-5,8*	0,07
в конце наблюдения	130,25 (120,84–135,66)		127,20 (117,32–135,20)		
ЕД, мс исходно	329,80 (318,53–341,06)	-10,1*	331,69 (305,35–386,64)	-10,7*	нд
в конце наблюдения	296,41 (224,42–338,41)		296,23 (235,37–344,89)		
RWTT, мс исходно	135,63 (124,82–142,17)	+4,0*	132,73 (128,58–154,57)	+6,5*	0,04
в конце наблюдения	141,29 (123,69–146,38)		142,01 (126,61–156,85)		
PWV _{ао} , м/с исходно	10,80 (8,48–12,94)	-5,2*	10,79 (8,75–13,67)	-9,5*	<0,01
в конце наблюдения	10,24 (7,93–10,97)		9,76 (7,99–10,42)		
AIx@75, % исходно	-4,95 (-9,4-(+5,8))	+8,9*	-4,92 (-17,1-(+6,9))	+9,7*	нд
в конце наблюдения	-5,39 (-22,27 –(+2))		-5,40 (-26,53 –(+3))		
dP/dt max, мм рт.ст. исходно	557,14 (510,79–616,87)	-5,2*	561,60 (587,67–624,52)	-6,8*	нд
в конце наблюдения	530,73 (518,85–598,60)		523,87 (509,79–576,87)		
AASI, у.е. исходно	0,356 (0,209–0,531)	-8,1*	0,362 (0,225–0,524)	-9,4*	0,08
в конце наблюдения	0,327 (0,163–0,428)		0,331 (0,167–0,389)		
ASI, мм рт. ст. исходно	143,84 (120,94–209,72)	-5,9*	144,36 (127,74–207,46)	-7,1*	0,056
в конце наблюдения	135,36 (126,14–146,78)		134,12 (126,54–140,45)		

Примечание: * — p<0,05

Выявленная прямая зависимость между суточным САД и итоговым ИТИ ($r=0,654$; $p=0,02$), PSQI и дневным САД ($r=0,624$; $p=0,04$), уровнем тревоги по шкале HADS и PSQI ($r=0,515$; $p=0,04$), дневной сонливостью и суточным САД ($r=-0,384$; $p=0,03$) у пациентов II группы свидетельствовала о значимой роли комбинированной терапии, включавшей антигипертензивный препарат ИАПФ и мелатонин, в лечении пациентов с АГ и инсомнией.

Комбинированное применение ИАПФ и мелатонина способствовало усилению антигипертензивного эффекта терапии, о чём судили

по большей степени снижения анализируемых параметров СМАД, особенно в ночной период (табл. 3). Так, у пациентов II группы уровень САД за сутки уменьшился на 10,8%, ПАД суточное – на 12,4%, среднее АД за сутки – на 10,2%, САД ночное – на 16,2 мм рт. ст., ДАД ночное – на 8,9 мм рт. ст., что статистически значимо было более выраженным ($p<0,05$) по сравнению с динамикой соответствующих показателей у пациентов I группы, получавших ИАПФ в виде монотерапии.

По мере уменьшения среднего уровня АД у пациентов обеих групп на фоне проводимой

терапии происходило существенное снижение прессорной нагрузки. При этом добавление мелатонина к антигипертензивной терапии обеспечило наибольшую степень снижения суточной гипербарической нагрузки: ИП САД сут. во II группе снизился на 71,1% ($p=0,01$), ИП ДАД сут. – на 78,4% ($p=0,03$), что было статистически более значимым ($p < 0,05$), чем у представителей I группы, у которых степень снижения суточных значений ИП САД и ДАД составила 50,7% ($p=0,01$) и 55,5% ($p=0,0003$) соответственно.

Известно, что первоочередное влияние на величину ИП имеют продолжительность «превышенного критического порога давления» и степень АГ. Поэтому особый интерес представляла интерпретация индексов времени АД – суммарного процента времени, превышающего предельно допустимый уровень САД и ДАД соответствующего суточного периода. Несмотря на то, что общепризнанных нормативов данного параметра в настоящее время нет, у пациентов обеих групп наблюдалось более чем двукратное снижение темпов нагрузки давлением от исходных значений. Суточный индекс времени САД в I группе уменьшился на 51,9%, суточный ИВ ДАД – на 53,0% ($p < 0,00001$). У пациентов II группы степень снижения данных показателей была более выраженной ($p < 0,05$): суточные ИВ САД и ДАД снизились на 65,1% ($p < 0,0001$) и 62,5% ($p < 0,0001$) соответственно. Более выраженное снижение и общего гипербарического индекса (ГБИ) САД ($p=0,01$) и ДАД ($p=0,04$) регистрировалось у пациентов, получавших ИАПФ рамирил в комбинации с мелатонином.

Несмотря на значимую динамику утренних величин СМАД, к концу периода наблюдения внутри каждой группы, межгрупповых различий в скорости и величине утреннего подъема АД установлено не было, за исключением СУП систолического АД – более выраженное снижение у пациентов II группы ($p=0,01$).

Анализ суточного профиля АД (СПАД) не выявил межгрупповой статистической разницы к концу периода наблюдения, однако во всех группах в два раза снизилось количество «non-dipper» и увеличилось число «dipper»: для САД и ДАД – до 70,6% и 73,5% в I группе, до 84,8% и 81,8% – во II группе. Следовательно, выявленная на этапе скрининга инверсия СПАД у доминирующего большинства больных АГ указывала на исходную гиперсимпатикотонию, тем ярче проявился отрицательный хронотропный эффект назначенной терапии к концу периода наблюдения. У пациентов I группы в отсутствии приема пульсурежающих препаратов ЧСС суточная уменьшилась с $78,3 \pm 6,0$ до $72,7 \pm 6,2$ уд./мин. (на 7,1%; $p < 0,05$), во II группе – с $78,1 \pm 7,6$ до $68,8 \pm 5,5$ уд./мин.

(на 11,9%; $p < 0,05$), причём отличия в степени снижения были статистически значимы ($p=0,001$).

Оценка динамики показателей центрального давления (САДао, ДАДао, СрАДао, ПАДао) существенно дополнила анализ показателей системной гемодинамики у больных АГ на начальных этапах заболевания (табл. 4).

У пациентов обеих групп на фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение всех анализируемых параметров центрального аортального давления ($p < 0,05$). Вместе с тем при межгрупповом сравнении динамики показателей выявлено более выраженное снижение САДао ($p < 0,01$), СрАДао суточного и ночного ($p=0,03$) у пациентов II группы, получавших комбинированную терапию.

Технология Vasotens® программного обеспечения «BPLab» позволили неинвазивным способом провести оценку параметров сосудистой жесткости. У пациентов I и II групп наблюдалось статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, прирост времени распространения отражённой волны и увеличение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (табл. 3), что свидетельствует об улучшении эластичности сосудистой стенки на фоне терапии у пациентов обеих групп. Сравнительный анализ динамики показателей позволил выявить более значимое повышение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR) ($p=0,01$), показателя времени распространения отражённой волны в аорте (RWTT) ($p=0,04$), а также более выраженное снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) ($p < 0,01$) у пациентов II группы на фоне приема рамирила в комбинации с мелатонином. Кроме того, отмечена тенденция к большему снижению индекса жёсткости артерий (ASI) ($p=0,056$) и амбулаторного индекса ригидности артерий (AASI) ($p=0,08$) у пациентов II группы.

Следует отметить, что исходно при анализе зависимости параметров сосудистой жесткости от имеющихся у пациентов факторов сердечно-сосудистого риска установлена связь табакокурения со следующими показателями: $Alx@75$ ($r=0,411$; $p=0,04$), AASI ($r=0,618$; $p=0,0001$), ASI ($r=0,436$; $p=0,03$) PWVao ($r=0,524$; $p=0,001$).

О снижении гемодинамической нагрузки свидетельствовало улучшение скоростных характеристик $dP/dt \max$ у пациентов обеих групп, при этом межгрупповых различий не выявлено. Вместе с тем у пациентов II группы установлена более выраженная корреляционная связь между САДао ночное и $dP/dt \max$ ($r=0,714$, $p < 0,001$), ДАДао ночное и $dP/dt \max$ ($r=0,45$, $p=0,02$).

Заслуживает внимания оценка вероятностной зависимости параметров артериальной жёсткости от уровня АД. У пациентов I и II групп установлены связи ($p < 0,05$) между следующими показателями: ASI и дневным САД ($r=0,724$ и $r=0,671$), RWTТ и дневным САД_{до} ($r=0,755$ и $r=0,698$), ASI и дневным САД_{до} ($r=0,548$ и $r=0,496$), суточным ДАД_{до} и RWTТ ($r=0,424$ и $r=0,352$), дневным САД_{до} и $dp/dt \max$ ($r=0,670$ и $r=0,758$), суточным САД_{до} и PWV_{до} ($r=0,525$ и $r=0,642$).

Следует подчеркнуть хорошую переносимость препаратов и отсутствие неблагоприятных изменений лабораторных показателей крови к концу периода наблюдения у пациентов, принимавших участие в исследовании.

Обсуждение

Терапия пациентов с АГ 1-й степени и нарушениями сна в дебюте заболевания вне зависимости от конкретной схемы лечения сопровождалась улучшением клинического состояния пациентов, положительной динамикой суточного профиля АД, аортального давления и параметров сосудистой жесткости. Вместе с тем результаты исследования позволяют судить о большей эффективности комбинированной терапии, включавшей ИАПФ рамиприл и мелатонин. Патогенетический подход к выбору препаратов способствовал улучшению субъективных характеристик сна, более выраженному антигипертензивному эффекту, более значимому улучшению эластичности сосудистой стенки, а следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [20, 24].

Сомнологические расстройства, дисбаланс центральной и вегетативной нервной системы, нарушения СПАД, повышенное сосудистое сопротивление, играющие важную роль в формировании артериальной гипертензии, являются терапевтической мишенью для разносторонних эффектов как ИАПФ [25], так и мелатонина. Вероятно, благоприятное воздействие на физиологию сна ИАПФ через нормализацию ночного профиля АД, антигипертензивные свойства мелатонина обеспечили более высокую эффективность комбинированной стартовой фармакотерапии по сравнению с монотерапией.

Известно, что основной гипотензивный эффект мелатонина опосредован не только благоприятным влиянием на сон и умеренным седативным действием [14, 26, 27], но и способностью регулировать биодоступность оксида азота в нейронах гипоталамуса [26, 28], а следовательно, его вазодилатационной способностью. Кроме того, позитивное действие мелатонина может реализовываться посредством антиок-

сидантных свойств путём экспрессии антиоксидантных ферментов, поглощения АФК, повышения эффективности митохондриальной транспортной цепи [17, 19]. При этом не исключается и центральный гипотензивный эффект, опосредованный улучшением мозгового кровотока и нормализацией секреции мелатонина [29].

Результаты некоторых экспериментальных работ показали прямое центральное действия мелатонина за счёт индуцированного отрицательного хронотропного его влияния на мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 эндотелиальных клеток [30]. Этим, вероятно, объясняется и более значимое снижение ЧСС у пациентов, получавших комбинированную терапию, и положительная динамика параметров сосудистой гемодинамики.

Выявленные на этапе скрининга повышенные значения индексов жёсткости артерий, амплификации пульсового и центрального давления свидетельствовали о ригидности артериальных сосудов с ускоренным формированием отражённой волны в аорте и ранней генерации пульсовых волн. Уменьшение скорости распространения пульсовой волны в аорте у пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии указывало на изменение упруго-эластических свойств сосудов, что предопределило в итоге снижение уровня АД, измеренного как на плечевой артерии, так и в аорте. Кроме того, об улучшении демпфирующих свойств магистральных артерий напрямую свидетельствовала динамика индексов жесткости артерий и индекса аугментации, которые, являясь интегральными параметрами системной гемодинамики, наиболее точно отражают морфофункциональное состояние всего сосудистого русла, включая микроциркуляторное [31]. При этом установленная более выраженная динамика показателей в группе пациентов, принимавших ИАПФ и мелатонин, явилась свидетельством более значимого вазопротективного эффекта комбинированной терапии. Улучшение скоростных характеристик и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у пациентов обеих групп способствовало увеличению длительности периода изгнания левого желудочка, что обеспечило начальное снижение гемодинамической нагрузки на левый желудочек, свидетельствующее о кардиопротективном эффекте стартовой терапии. При этом установленная разница по времени распространения отражённой волны указывала на более значимое улучшение коронарного кровообращения у пациентов, принимавших комбинированную терапию, что подтверждалось увеличением индекса эффективности субэндокардиального кровотока. В пользу

улучшения компенсаторно-функциональных возможностей миокарда свидетельствовало значимое снижение максимальной скорости нарастания артериального давления, которое определило уменьшение гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку при прохождении пульсовой волны.

Выявленные изменения параметров центральной и сосудистой гемодинамики, нарушения сомнологического статуса у пациентов в дебюте АГ свидетельствовали о развитии процессов ремоделирования задолго до появления явных признаков болезни, что подчёркивает необходимость уточнения предпосылок развития инсомнии. Быстрое восстановление уровня физиологической секреции мелатонина при экзогенном введении его аналога способствовало благоприятному воздействию на циркадные ритмы и физиологию сна. У пациентов, получавших мелатонин, достоверно и вполне ожидаемо улучшилось качество сна и его продолжительность, сократилось время засыпания, а вместе с этим улучшились психические функции, связанные с эмоциональной сферой.

Выводы

В заключении следует отметить, что с учётом возможного бессимптомного поражения орга-

нов мишеней возникает необходимость проведения расширенного клинического обследования пациентов с инсомнией в раннем дебюте АГ с целью более точного определения категории сердечно-сосудистого риска. Оценка параметров сосудистой жесткости у пациентов с инсомнией и АГ позволяет выявить доклиническое поражение органов-мишеней.

Антигипертензивная терапия ИАПФ рамиприлом в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина сопровождалась более значимой нормализацией циркадных биоритмов сна, более выраженным снижением показателей СМАД, центрального аортального давления и параметров сосудистой ригидности по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Сочетанное применение ИАПФ рамиприла и мелатонина способствовало усилению антигипертензивного и вазопротективного эффектов у пациентов с АГ и инсомнией, а следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшению прогноза. Однако вопрос о продолжительности такой комбинированной терапии остается пока открытым.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрыгин К. Н., Полуэктов М. Г. Инсомния. *Медицинский совет. Неврология*. 2017; (1):52–59. DOI: 10.21518/2079–701X-2017–0–52–58.
2. Khan M.S, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin*. 2017;12 (2):167–177. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.01.005.
3. Diallo I., Pak V. M. Metabolomics, sleepiness, and sleep duration in sleep apnea. *Sleep Breath*. 2020;24 (4):13271332. DOI: 10.1007/s11325–019–01969–2.
4. Burman D. Sleep Disorders: Insomnia. *FP Essent*. 2017;460:22–28. PMID: 28845958.
5. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34 (11):1487–92. DOI: 10.5665/sleep.1382.
6. Crea F. Stop smoking and sleep well to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2021; (42): 4097–4100. DOI:10.1093/eurheartj/ehab731.
7. Mahmood A, Ray M, Dobalian A, Ward KD, Ahn S. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42 (40):4169–4176. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab500.
8. Berger M, Soleilhac G, Roche F, Heinzer R. Insomnia, a new modifiable risk factor for heart failure? *Eur Heart J*. 2021;42 (40):4177–4179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab570.
9. Thomas S., Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11 (2):122–129. DOI: 10.1016/j.jash.2016.11.008.
10. Li L., Gan Y., Zhou X., Jiang H., Zhao Y., Tian Q., et al. Insomnia and the risk of hypertension: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev*. 2021; (56):101403. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101403.
11. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18 (2):676. DOI: 10.3390/ijerph18020676.
12. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T. H., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc*. 1958;80 (10):2587. DOI: 10.1021/ja01543a060
13. Axelrod J. Journey of a late blooming biochemical neuroscientist. *J Biol Chem*. 2003;278 (1):1–13. DOI: 10.1074/jbc.X200004200.
14. Ramirez A., Filho D. Melatonin and its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17 (7): e072620184137. DOI: 10.2174/1573399816666200727102357.
15. Atrooz F., Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;119:309–336. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.03.001.
16. Kruk J., Aboul-Enein B., Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021;71 (1):27. DOI: 10.1186/s12576–021–00812–2.
17. Jaworek A., Szepietowski J., Hałubiec P., Wojas-Pelc A., Jaworek J. Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis-A New Look on an Old Story: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10 (8):1179. DOI: 10.3390/antiox10081179.

18. Cui S. Y., Huang Y. L., Cui XY. A common neuronal mechanism of hypertension and sleep disturbances in spontaneously hypertensive rats: Role of orexinergic neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;100:109902. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109902.
19. Reiter R., Tan D., Rosales-Corral S Galano A, Zhou X., Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules*. 2018;23 (2):509. DOI:10.3390/molecules23020509.
20. Osadchuk M. A., Vasil'eva I. N., Mironova E. D., Khudanova A. A., Korzhenkov N. P. Corrective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the daily profile of blood pressure and somnological characteristics in elderly patients with combined cardiac pathology. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14 (3):448–453. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14108
21. Malik S., Suchal K., Khan S., Bhatia J., Kishore K., Dinda A., et al. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313 (2): F414–F422. DOI: 10.1152/ajprenal.00393.2016.
22. Шляхто Е. В., Конради О. А., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (3):3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
23. Reiter R., Abreu-Gonzalez P., Marik P., Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front. Med*. 2020;7:226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226
24. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 26 (6):675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
25. Чесникова А. И., Кошенская И. Н., Терентьев В. П., Можаяева Н. Н., Бедарева И. В., Лаврик Л. А., и др. Эффективность рамиприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4 (2):41–46. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-2-41-46
26. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*. 2014;15 (9):15924–50. DOI: 10.3390/ijms150915924.
27. Gombert M., Codoner-Franch P. Melatonin in Early Nutrition: Long-Term Effects on Cardiovascular System. *Int J Mol Sci*. 2021;22 (13):6809. DOI: 10.3390/ijms22136809.
28. Cardinali D. P. Melatonin and healthy aging. *Vitam Horm*. 2021;115:67–88. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.004.
29. Цветкова Е. С., Романцова Т. И., Полуэктов М. Г., Рунова Г. Е., Глинкина И. В., Фадеев В. В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18 (2):112–124. DOI: 10.14341/omet12279
30. Liu J., Clough S., Hutchinson A., Adamah-Biassi E. B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M. L. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361–83. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
31. Dumor K., Shoemaker-Moyle M., Nistala R., Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20 (8):72. DOI: 10.1007/s11906-018-0867-x.

Информация об авторах

Васильева Инна Николаевна, к. м. н., доц., доцент кафедры поликлинической терапии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия ORCID: 0000-0001-8335-1380, e-mail: inniva77@mail.ru

Чесникова Анна Ивановна, д. м. н., проф., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; Россия, ORCID: 0000-0002-9323-592X, e-mail: rostov-ossn@yandex.ru

Клименкова Ольга Сергеевна, студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-5090-0619, limen.olya@gmail.com

Бикметова Алия Маратовна, студентка Первого Медицинского Государственного Университета (Сеченовского Университета), международной школы «Медицина будущего», г. Москва, Россия; e-mail: bikmetova.2000@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6678-4093

Information about the authors

Inna N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med), Associate professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Med), Professor, Rostov State Medical University, Russian Federation, Department of internal medicine № 1; Rostov-on-Don, Russia

Olga S. Klimenkova, student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Aliya M. Bikmetova, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Получено / Received: 07.11.2021

Принято к печати / Accepted: 09.11.2021