**Корригирующее влияния лекарственного препарата Мелатонин - СЗ (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) на нарушения сна и особенности клинического течения ишемической болезни сердца**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), по-прежнему, доминируют в структуре смертности многих развитых стран. Известно, что ССЗ в пожилом возрасте сопряжены с высоким риском метаболических нарушений и сомнологических расстройств. В настоящее время распространенность нарушений сна у кардиологических больных пожилого возраста достаточно высока в связи большой распространенностью в вечерние и ночные часы приступов стенокардии, гипертонических кризов, инфарктов миокарда (ИМ). Повышение тонуса симпатической нервной системы, активизация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у кардиологических пациентов приводит к появлению внутреннего диссинхроноза циркадных ритмов, сомнологических нарушений, проявляющее частыми пробуждениями, бессонницей, особенно у лиц старшей возрастной группы. В тоже время, возникающее ощущение страха в ожидании очередного приступа, может провоцировать у пожилых людей различные расстройства сна - инсомнию.

Согласно определению Международной классификации расстройств сна, инсомния представляет собой синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности и качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества оптимального времени и условий для него.

В последние годы сохраняется интерес клиницистов по изучению проблемы взаимного влияния нарушений сна и соматических заболеваний, а также корригирующей роли гормона эпифиза – мелатонина. Увеличивая уровень гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе и концентрацию серотонина в гипоталамусе и среднем мозге, мелатонин изменяет активность пиридоксалькиназы, способствующей организации биологических циркадианных ритмов.

Циркадианные или циркадные ритмы – физиологические, эндогенно генерируемые суточные циклы каждого организма, регуляция которых согласуется с внутренними биологическими механизмами синхронизации с 24-часовой периодичностью («пейсмейкерами», «эндогенными циркадными часами», «осцилляторами»).

Известно, что физиологическая выработка мелатонина (6-сульфатоксимелатонина) сопряжена с возрастом и временем суток (рис.1), и при длительном течении хронических заболеваний его уровень снижается, что проявляется хронобиотической диссоциацией и утяжелением состояния больных.

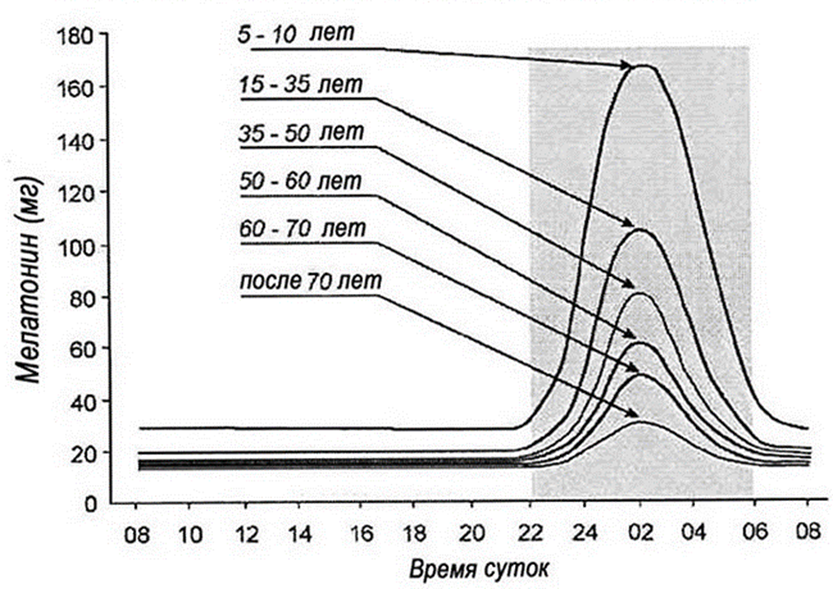


Рис. 1. Синтез 6-сульфатоксимелатонина в зависимости от возраста [https://glagolas.livejournal.com/159193.html]

Альтернативным вариантом устранения дефицита мелатонина является заместительная терапии синтетическим аналогом гормона шишковидной железы, кем является лекарственный препарат Мелатонин-СЗ (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия). По своему фармакологическому спектру препарат мелатонин-СЗ оказывает адаптогенное и снотворное действие. Применение искусственного аналога мелатонина (лекарственного препарата Мелатонин-СЗ) за 30-40 минут до желаемого сна формирует склонность ко сну в «желаемое время», ускоряет процесс засыпания, снижает число ночных пробуждений, улучшает качество сна, самочувствие после утреннего пробуждения, делает сновидения эмоционально насыщенными и более яркими.

Кроме того, регулируя фазы сна и бодрствования, мелатонин определяет физиологическую локомоторную активность центра терморегуляции, положительно влияет на интеллектуально-мнестические функции мозга, регулирует нейроэндокринные функции, что безусловно находит отражение на эмоциональной и личностной сфере человека.

Согласно многочисленным экспериментальным исследованиям, лекарственный аналог мелатонина обладает также и антиоксидантным, иммуностимулирующим свойством, способствует предупреждению развития атеросклероза и канцерогенеза. К тому же результаты недавних исследований свидетельствуют от том, что мелатонин вырабатывается не только в эпифизе. Его биосинтез формируется в сетчатке глаза, Гардеровой железе, тимусе, желудочно–кишечном тракте, половых железах, иммунных клетках, и даже в сердце; и в естественных условиях мелатонин способен стабилизировать работу сердечно-сосудистой системы, преимущественно за счёт уменьшения симпатических воздействий на кардиомиоциты и влияния на циркадианную организацию гемодинамики.

Согласно недавним наблюдениям, хронические расстройства сна могут существенным образом отягощать течение артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с чем приобретает важное значение особый подход в лечении пациентов пожилого возраста, направленный не только на лечение основного заболевания, адекватную антигипертензивную терапию, но и коррекцию сомнологических расстройств.

**Цель исследования:** Изучение особенностей сомнологических нарушений у пациентов пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), а также оценки корригирующего влияния лекарственного препарата Мелатонин - СЗ (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) на нарушения сна и особенности клинического течения ишемической болезни сердца.

**Клинический центр:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Отбор пациентов осуществлялся на базе УКБ № 4 (г. Москва).

**Критерии включения:**

1. Возраст старше 18 лет

2. ИБС, Стенокардия напряжения ФК I - II

**Критерии исключения:**

1. ИБС, Острый инфаркт миокарда или ОНМК, инсульт менее 1 месяца.

2. ИБС, нестабильная стенокардия

3. ИБС, безболевая ишемия

4. ИБС, стенокардия напряжения стабильная ФК III и выше

5. Сахарный диабет 1- 2 типа, декомпенсированный

6. Нарушения функции печени (уровень АСТ и /или АЛТ в два раза превышает верхнюю границу нормы, принятой в данном учреждении)

7. Нарушения функции почек (креатинин, мочевина в два раза превышает верхнюю границу нормы, принятой в данном учреждении)

8. ХСН (Ш-IV ФК)

9. Наличие гиперчувствительности к препарату

10. Невозможность или отказ следовать протоколу исследования

**Задачи исследования:**

1. На 1–м этапе исследования выявить особенности сомнологических нарушений у пациентов, страдающих ИБС.
2. Определить возможные причины сомнологических расстройств у пациентов, страдающих ИБС.
3. На 2–м этапе оценить терапевтическое влияние лекарственного препарата Мелатонин-СЗ на клинического течение заболевания и расстройства сна у пациентов с ИБС.

**Продолжительность исследования**: 6 недель.

**Материал и методы**. Для решения поставленных задач в амбулаторных условиях обследовано 24 пациента с ИБС, стенокардией напряжения I или II ФК (средний возраст - 69,6±4,6 года). Средняя длительность ИБС составляла на момент включения в исследование 4,8±0,8 лет.

Диагноз ИБС устанавливался на основании комплексного подхода, учитывающего клинико-анамнестические данные в соответствии с Российскими Национальными Рекомендациями по ведению пациентов со стабильной стенокардией. На этапе включения в исследование и через 6 недель лечения всем больным проводили общеклиническое обследование. На каждого пациента заполнялась соответствующая анкета, отражающая жалобы, данные анамнеза заболевания, имеющиеся у пациентов факторы сердечно-сосудистого риска, результаты клинико-лабораторного и электрокардиографического исследования (ЭКГ), холтеровского ЭКГ мониторирования (холтерЭКГ). Холтеровское ЭКГ - мониторирование проводили с использованием кардиомонитора «BTL» (Великобритания) с оценкой общепринятых по методическому стандарту показателей (доминирующего ритма, среднего числа ишемических эпизодов, продолжительности и степени депрессии или элевации сегмента ST, доминирующей частоты сердечных сокращений, нарушений ритма и проводимости). Особенное значение уделяли показателю циркадного индекса (ЦИ), как показателю организации синхронизированного циркадианного ритма сердца, среднее значение которого составляет 1,33±0,05. Снижение ЦИ менее 1,2 отмечается при состояниях и заболеваниях, связанных с «денервацией» сердца, что сопряжено с неблагоприятным прогнозом и высоким риском внезапной смерти. Увеличение ЦИ выше значения 1,5 связывают с повышенной чувствительностью сердечного ритма к симпатической стимуляции. Лабораторные исследования включали проведение общего анализа крови и мочи, биохимические исследования, исследования гликемического профиля.

Выраженность имеющихся нарушений сна у пожилых пациентов оценивали по сомнологическим опросникам «Субъективной оценки характеристик сна» (А.М. Вейн, Я.И. Левин), «Индекса тяжести инсомнии (ИТИ)» (C. Morin), а также Шкале дневной сонливости Эпворта (ESS).

Опросник «Субъективной оценки характеристик сна» (А.М. Вейн, Я.И. Левин) состоит из 6 вопросов, каждый из которых представляет собой оценку одной из характеристик сна по 6-балльной шкале (от 1 до 6 баллов). Оценивали: скорость засыпания, среднюю продолжительность сна, частоту ночных пробуждений, качество сна и пробуждения, качество и количество сновидений. За отсутствие сомнологических нарушений принимали результат > 22 баллов, значения 19–21 баллов принимали за незначительные пограничные нарушения, < 19 баллов – явные признаки инсомнии.

С целью уточнения типа нарушений и степени тяжести использовали опросник «Индекса тяжести инсомнии (ИТИ)», состоящий из 7 вопросов. При суммарном результате более 22 баллов у пациентов отмечали тяжелые, клинически значимые расстройства сна (тяжелая степень сомнологических нарушений), при 15-21 баллах – среднюю степень тяжести (значимые сомнологические нарушения), при значениях 8-14 баллов - сомнологические расстройства ниже порогового уровня. Для оценки наличия у пациентов избыточной дневной сонливости использовали Шкалу Эпворта (ESS).

С целью оценки эффективности корригирующей медикаментозной терапии все больные с ИБС были рандомизированы методом случайного выбора на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=11) согласно действующим Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии принимали базовую терапию, включающую в себя ацетилсалициловую кислоту (рекомендации I класса с уровнем доказательности А), аторвастатин (рекомендации I класса с уровнем доказательности А) и метопролол сукцинат (рекомендации I класса с уровнем доказательности А). Пациентам 2-й группы (n=13) к базовой схеме лечения был добавлен мелатонин (препарат «Мелатонин-СЗ» производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) однократно в дозе 3 мг за 30 - 40 минут до ночного (физиологического) сна.

По возрасту и полу группы были сопоставимы. Сравнительная характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, представлена в таблице №1.

Таблица №1.

**Сравнительная характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы | **1-я группа** (n=11)  базовая терапия | **2-я группа** (n=13)  (базовая терапия + мелатонин) |
| Возраст, лет | 66,2±7,1 | 65,5±6,7 |
| Мужчины, % | 63,6 | 84,6 |
| Женщины, % | 36,7 | 15,4 |
| Длительность ИБС, лет | 4,7±1,2 | 5,2±2,7 |
| I ФК ИБС, % | 18,2 | 23,1 |
| II ФК ИБС, % | 81,8 | 76,9 |
| Приступы стенокардии в неделю | 3,04±0,8 | 3,20±1,1 |
| ИМТ, кг/м2 | 25,2±3,2 | 24,5±3,0 |
| САД, мм.рт.ст. | 130,8±7,3 | 127,48±8,9 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 84,5±4,2 | 78,9±3,6 |
| ЧСС, уд/мин | 70,3±7,3 | 69,5±6,6 |

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложений «Microsoft Ехсеl 7.0» и «StatSoft STATISTICA 10.0». Использовали стандартные методы описательной статистики: среднее (М), стандартное отклонение (SD), ошибка среднего (m). Количественные значения представляли в виде записи М±m. С учетом выборки небольшого объёма использовали непараметрические статистические методы. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости р<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Связь между диссинхронозом и ишемической болезнью сердца сопряжена с различными нарушениями сна, что показали результаты нашего анкетирования.

Согласно полученным данным у пациентов пожилого возраста с ИБС в сравнении с пациентами контрольной группы (пожилой возраст без ИБС) выявлена высокая частота встречаемости инсомнии. При детальном анализе анкет респондентов (n=24) основными причинами нарушений были: длительный эмоциональный стресс (58,3%), болевой синдром (50,0%), переутомление (45,8%), внешние раздражители и животные (29,2%), избыточный дневной сон (29,2%), выполнений различных дел в вечерний период (20,8%), вечерний и/или ночной прием лекарственных препаратов. Продолжительность инсомнии у пациентов с ИБС на момент исследования в среднем составила 11,5±1,6 месяцев.

Полученные результаты проведенного исследования позволили установить положительную динамику на фоне проводимой терапии в обеих группах сравнения, однако, терапия с включением с схему мелатонина имела явные преимущества и оказалась более эффективной. Динамика клинико-функциональных показателей пациентов 2-й группы свидетельствовала об увеличении порога толерантности к обычной физической нагрузке, о чем свидетельствовало повышение числа пациентов с I ФК до 53,8% (р - 0,01), в то время как у представителей 1 -й группы – на 45,5%.

Частота приступов стенокардии у пациентов, принимавших мелатонин в составе комплексной терапии уменьшилась на 48,8% (с 3,20±0,6 раз до 1,64±0,7 в неделю; p<0,05), в то время как у больных получавших базовую терапию - на 31,3% (с 3,04±0,8 раз до 2,06±0,5 в неделю; p<0,05 ), при межгрупповом сравнении достоверных различий не выявлено (рис. 2).

**Рис. 2.** Динамика частоты приступов стенокардии в неделю у пациентов двух групп исходно и через 6 недель наблюдения.

Безусловно, достоверно выраженное уменьшение частоты приступов стенокардии, отмеченное у пациентов обеих групп, обусловлено действием β-адреноблокатора метопролола сукцината, обладающего отрицательным хронотропным, батмотропным эффектами. Однако, статистические различия при межгрупповом анализе параметров ЭКГ и холтерЭКГ мониторирования свидетельствовали о более значимом действии комбинированной схемы лечения с включением мелатонина, обусловленное, по-видимому, уменьшением энергетических затрат миокарда и экономичной потребностью миокарда в кислороде за счет уменьшения числа сердечных сокращений, удлинения сердечной диастолы, особенно в ночной период.

Так, у пациентов 1-й группы ЧСС среднесуточная уменьшилась на 8,0% (с 74,4±1,8 до 68,6±1,0 уд/мин), средняя ЧСС ночью на 7,9% (66,4±1,8 до 61,5±1,6 уд/мин), в то время как у пациентов 2 -й пациентов – на 10,6% и 18,5% соответственно, при этом межгрупповые различия достигали критериев статистической значимости по показателю средней ЧСС в ночной период (рис. 3).

**Рис. 3.** Динамика ЧСС в ночной период у пациентов двух групп исходно и через 6 недель наблюдения.

Следует отметить, что достижение целевого уровня ЧСС отмечалось у большого числа пациентов (79,2%) участвующих в исследовании: у 84,6 % пациентов, принимавших мелатонин -СЗ в составе комплексной терапии и у 72,7% больных, без включения в схему адаптогена.

Применение мелатонина оказывало существенное положительное влияние также и на **электрофизиологическую активность миокарда**, о чем свидетельствовало уменьшение процента больных во 2-й группе, имевших исходно различные нарушения ритма (таблица №2). Так, к концу 6-й недели лечения отмечалось достоверное снижение количество наджелудочковых на 34,5% (p=0,002) и желудочковых экстрасистол на 51,7% (p=0,003), при этом межгрупповые различия достигали критерий достоверной значимости по динамике ЖЭ.

Подобные выводы получены и исследовании зарубежных коллег (Naomi L. Rogers et al.), которые показали в своей экспериментальной работе антиишемический эффект мелатонина (путем уменьшения окислительного повреждения и апоптоз миокарда) в предоперационной подготовке к реперфузии миокарда.

Таблица № 2.

**Динамика нарушений ритма сердца у больных с ИБС на фоне терапии**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ПАРАМЕТРЫ** | **1-я группа, без ПИКС**  **(n=11)** | | **2-я группа, ПИКС**  **(n=13)** | |
| исходно | Через 6 недель | исходно | Через 6 недель |
| ЧСС средняя день, уд/мин | 74,4±1,8 | 68,6±1,0\* | 74,6±1,7 | 67,5±1,5\* |
| ЧСС средняя ночь, уд/мин | 66,4±1,6 | 61,5±1,8\* | 65,9±1,5 | 55,6±1,0\***ᶺ** |
| ЧСС мин, уд/мин | 56,1±1,3 | 53,4±1,4\* | 55,6±1,1 | 52,4±0,9\* |
| ЧСС мах, уж/мин | 115,7±4,7 | 98,6±6,1\* | 116,5±7,3 | 98,2±2,5\* |
| Циркадный индекс | 1,22±0,03 | 1,21±0,05 | 1,21±0,04 | 1,23±0,02\* |
| НЖЭ, сутки | 168,6±45,4 | 109,2±37,6\* | 134,6±39,7 | 88,2±33,6\* |
| ЖЭ, сутки | 117,0±45,6 | 52,8±13,8\* | 159,0±58,6 | 76,8±18,3\***ᶺ** |
| QT мах, мс | 414,7±38,7 | 461±44,9 | 398±41,3 | 458±50,5 |
| ST мах элевация, мВ  Длительность мах, мин | 0,18±0,03 | 0,16±0,02 | 0,17±0,04 | 0,15±0,03 |
| 2,0±0,6 | 0,96±0,4\* | 2,2±0,8 | 0,84±0,5\* |
| ST мах депрессия, мВ  Длительность мах, мин | -0,14±0,05 | -0,12±0,04\* | -0,14±0,04 | -0,11±0,07\* |
| 3,1±2,5 | 1,5±1,0\* | 3,0±2,4 | 1,4±0,9\* |

Примечание: \* - различия по сравнению с исходными данными при p<0,05; ᶺ - различия между 1 и 2 группами

Важно подчеркнуть, что у представителей 2-й группы у концу периода наблюдений отмечена положительная динамика циркадного индекса и увеличение удельного веса пациентов с нормотонией по его значению на 23,0% (до 69,2% с 46,2% от исходного), что свидетельствует о синхронизирующем эффекте на циркадные биоритмы терапии с добавлением мелатонина у пациентов пожилого возраста, страдающих ИБС.

На фоне проводимой терапии в конце периода наблюдений отмечена и динамика сомнологических характеристик посредством повторного анкетирования. Добавление мелатонина к базовой терапии оказало положительное влияние на важные характеристики сна (такие как продолжительность сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения), что нашло отражение в суммарной итоговой оценке (рис.4), при этом время засыпания и качество утреннего пробуждения имели межгрупповые различия (таблица № 3).

Таблица №3.

**Динамика сомнологических показателей пациентов 2-х групп в зависимости от схем лечения (в баллах)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы | 1-я группа (n=11 человек)  **базовая терапия** | | 2-я группа (n=13 человек)  **базовая терапия + мелатонин** | |
| исходно | Через 6 недель | исходно | Через 6 недель |
| Время засыпания, балл | 2,0±0,7 | 2,2±0,9 | 1,9±0,8 | 2,4±0,7\*ᶺ |
| Продолжительность сна, балл | 1,9±0,6 | 2,5±0,5\* | 1,8±0,7 | 2,7±0,8\* |
| Количество ночных пробуждений | 2,7±1,0 | 3,1±0,8 | 2,7±0,7 | 3,3±1,1 |
| Качество сна | 2,4±0,9 | 2,6±1,0 | 2,4±0,9 | 3,2±0,8\*ᶺ |
| Количество сновидений | 1,8±0,6 | 2,3±0,6\* | 1,8±0,7 | 2,5±0,6\* |
| Качество утренние пробуждения | 1,8±0,9 | 2,0±1,0 | 1,7±0,9 | 2,4±0,6\*ᶺ |
| Суммарная оценка опросника, балл | 10,1±2,0 | 14,7±2,2\* | 10,5±2,1 | 16,9±1,9\*ᶺ |
| Средний балл по ИТИ | 20,3±3,6 | 18,5±2,8\* | 20,2±3,7 | 15,9±2,4\*ᶺ |
| Шкала сонливости дневной Эпворта | 6,7±2,7 | 5,3±1,9\* | 6,9±2,1 | 6,6±1,7**ᶺ** |

Примечание: \* - различия по сравнению с исходными данными при p<0,05; ᶺ - различия между 1 и 2 группами

Обращено внимание на динамику индекса тяжести инсомнии у пациентов двух групп. У пациентов 1-й группы средний балл по ИТИ достоверно уменьшился на 8,0% (с 20,3±3,6 до 18,5±2,8), у пациентов 2 -й пациентов – на 10,6% (с 20,2±3,7 до 15,9±2,4), при этом межгрупповые различия достигали критериев статистической значимости (рис. 4).

**Рис. 4.** Динамика сомнологических показателей пациентов двух групп.

Объяснением положительного эффекта проводимой терапии может служить протективное влияние ночного сна на коронарный кровоток, путем снижения частоты сердечных сокращений, нормализации вегетативной регуляции, а также уменьшенного влияния психогенных стрессовых факторов во время продолжительного отдыха.

**Инсомнические нарушения и б-блокаторы.** Особый интерес связан с оценкой влияния проводимой терапии на фоне применения ᵦ-адреноблокаторов. Согласно результатам недавно завершившегося исследования, этот класс антиангинальных препаратов обладает способностью подавлять эндогенную (физиологическую) секрецию мелатонина, что может приводить к развитию бессонницы. Принимая во внимание этот факт, всем пациентам на старте исследования ᵦ-адреноблокаторы назначались в первой половине дня, утром. Контроль показателей холтеровского ЭКГ мониторирования в конце периода наблюдения не выявил значимого колебания ЦИ и прироста частоты сердечных сокращений во время сна, что подтверждалось и ответами респондентов в своих анкетах.

Хотелось бы отметить **профиль электрофизиологической безопасности** проводимой терапии, который оценивали по динамике интервалов PQ и QT. По результатам ЭКГ исследования в конце исследования продолжительность интервала PQ варьировала в пределах нормальных значений от 118 до 167 мс (среднее - 129±18,6 мс), интервал QT - от 367 до 438 мс (среднее 416,5±19,8 мс), что, безусловно, указывало на отсутствие неблагоприятного влияния на атриовентрикулярную проводимость, электрическую систолу сердца (процессы деполялизации и реполяризации) предложенных схем лечения.

Важно подчеркнуть и хорошую переносимость проводимой терапии. Какие- либо побочные эффекты на фоне приема лекарственных препаратов отсутствовали, однако, следует отметить выявленную утреннюю и дневную сонливость у 5 пациентов, принимавших мелатонин на старте исследования (5-8 день от начала), что потребовало в дальнейшем изменение режима принятия препарата и уменьшения дозы мелатонина до 1,5 мг.

**Заключение**

Таким образом, комплексный подход с динамическим наблюдением пациентов с ИБС, стенокардией напряжения ФК I и II с включением в схему лечения препарата Мелатонин-СЗ» (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) демонстрирует улучшение клинического состояния больных ИБС пожилого возраста, о чем свидетельствуют снижение ангинальных приступов, результаты холтеровского ЭКГ мониторирования, динамика сомнологических характеристик.

* У пациентов обоих групп через 6 недель наблюдения отмечалось уменьшение числа приступов стенокардии в неделю, повышение числа пациентов с I ФК до 53,8% (р - 0,01), в то время как у представителей 1 -й группы – на 45,5%;
* Частота приступов стенокардии у пациентов, принимавших мелатонин в составе комплексной терапии уменьшилась на 48,8% (с 3,20±0,6 раз до 1,64±0,7 в неделю; p<0,05), в то время как у больных получавших базовую терапию - на 31,3% (с 3,04±0,8 раз до 2,06±0,5 в неделю; p<0,05 ),
* Достижение целевого уровня ЧСС отмечалось у большого числа пациентов (79,2%) участвующих в исследовании: у 84,6 % пациентов, принимавших мелатонин -СЗ в составе комплексной терапии и у 72,7% больных, без включения в схему адаптогена;
* У пациентов, в схему лечения которых был включен мелатонин, к концу периода наблюдения отмечалась достоверно более низкая ЧСС (как среднедневная, так и средненочная), при этом межгрупповые различия достигали критериев статистической значимости по показателю средней ЧСС в ночной период;
* Применение мелатонина оказывало существенное положительное влияние также на электрофизиологическую активность миокарда, о чем свидетельствовало уменьшение количества наджелудочковых на 34,5% (p=0,002) и желудочковых экстрасистол на 51,7% (p=0,003), при этом межгрупповые различия достигали критерий достоверной значимости по динамике ЖЭ.
* Добавление мелатонина к базовой терапии оказало положительное влияние на важные характеристики сна (продолжительности, количества сновидений, качества утреннего пробуждения, суммарной итоговой оценке, индексу ИТИ), при этом время засыпания и качество утреннего пробуждения имели межгрупповые различия;
* Отмечена хорошая переносимость и безопасность лекарственного препарата Мелатонина-СЗ (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия).

В настоящее время препараты, содержащие мелатонин, широко применяются в клинической амбулаторной практике для лечения хронической инсомнии. Полученные результаты настоящего исследования могут существенным образом пополнить базу научных работ по оценке эффективности препарата Мелатонин-СЗ (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) в лечении пациентов с различными кардиологическими заболеваниями.