

Ковров Г.В.¹, Агальцов М.В.², Сукмарова З.Н.³

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Москва, Россия; ³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ³119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10

Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет

Цель исследования — оценка эффективности препарата мелатонина пролонгированного высвобождения (циркадин), применяемого в рутинной клинической практике для улучшения качества сна у российских пациентов старше 55 лет.

Пациенты и методы. Представлены результаты многоцентрового открытого наблюдательного исследования эффективности мелатонина пролонгированного высвобождения при лечении инсомнии у больных старше 55 лет.

Препарат назначали в дозе 2 мг за 1–2 ч до сна в течение 3 нед.

Результаты. На фоне терапии циркадином отмечено достоверное ($p < 0,0001$) улучшение качества сна: среднее значение модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна увеличилось с $11,8 \pm 2,6$ балла во время исходного визита до $17,8 \pm 2,3$ балла через 3 нед лечения. Более заметный эффект препарата отмечен у пациентов с плохим качеством сна, а также с низким уровнем депрессии и тревоги и отсутствием когнитивных нарушений.

После завершения лечения мелатонином пролонгированного высвобождения статистически достоверно ($p < 0,0001$) улучшились внимание (среднее значение теста символично-цифрового кодирования увеличилось с $34,2 \pm 9,7$ до $37,3 \pm 10,6$ балла) и память (медиана результатов теста краткосрочной вербальной памяти увеличилась с 4 баллов исходно до 5 баллов в конце исследования, $p = 0,0069$).

Препарат характеризовался хорошим профилем безопасности; в ходе исследования отмечено лишь одно нежелательное явление (аллергическая сыпь), связанное с приемом препарата. Абсолютное большинство (91,7%) участвовавших в исследовании больных оценили терапию как «эффективную» и «очень эффективную».

Заключение. Учитывая уникальный профиль безопасности циркадина, подтвержденный и в ходе настоящего исследования, а также способность улучшать когнитивные функции, препарат может рассматриваться в качестве терапии первого ряда у пожилых больных.

Ключевые слова: инсомния; сон; внимание; память; пожилые пациенты; циркадин; эффективность; безопасность.

Контакты: Геннадий Васильевич Ковров; kgv2006@yandex.ru

Для ссылки: Ковров ГВ, Агальцов МВ, Сукмарова ЗН. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):24–30.

Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over

Kovrov G.V.¹, Agaltsov M.V.², Sukmarova Z.N.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Medical Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

²10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990;

³27, Lomonosovsky Prospect, Build. 10, Moscow 119192

Objective: to evaluate the efficacy of prolonged-release melatonin used in routine practice to improve sleep quality in Russian patients over 55 years of age.

Patients and methods. The results of the multicenter open-label observational study of Circadin (prolonged-release melatonin) efficiency for treatment of insomnia in 36 patients older than 55 years presented. The drug was administered at a dose of 2 mg one-two hours before bedtime for 3 weeks.

Results. Treatment with Circadin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) according to paired *t*-test (95% CI: 4.8; 7.3) improvement of the sleep quality: the mean value of the modified subjective sleep characteristics scale increased from 11.8 ± 2.6 points at baseline to 17.8 ± 2.3 points after 3 weeks of treatment. The modified Questionnaire Scoring Subjective Characteristics of Sleep was grade from 0 (very bad) to 20 (very good) taking into account: the amount of time required to fall asleep, the sleep duration, the number of night awakenings and the general well-being in the morning. An increase of 6 points on a scale from 0 to 20 was considered as clinically relevant. A greater effect was observed

in patients with severely impaired sleep quality as well as with low level of depression and anxiety and absence of cognitive impairment. Upon completion of Circadin treatment there were statistically significant improvement ($p < 0.0001$) of attention (the mean value of the symbol-digit coding test increased from 34.2 ± 9.7 to 37.3 ± 10.6 points) and memory (the median value of the short-term verbal memory test increased from 4 points at baseline to 5 points at the study end, $p = 0.0069$).

The drug had a good safety profile; only one adverse event related to study medication (allergic rash) was registered in the study. The absolute majority (91.7%) of the study patients considered Circadin treatment as either effective or very effective.

Conclusion. Taking into consideration the good safety profile of this drug, confirmed in the present study, as well as the ability of the drug to improve cognitive functions, Circadin may be beneficial in patients from 55 years with insomnia complaint.

Keywords: insomnia; sleep; attention; memory; elderly patients; Circadin; efficacy, safety.

Contact: Gennady Vasilyevich Kovrov; kgv2006@yandex.ru

For reference: Kovrov GV, Agaltsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):24-30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-24-30>

Инсомния — симптомокомплекс, включающий в себя нарушения засыпания, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие при наличии адекватных для засыпания условий и ведущие к расстройствам повседневной деятельности [1, 2]. Нарушение сна — одно из наиболее частых клинических расстройств, уступающее по распространенности лишь болевым синдромам [3–4]. Те или иные расстройства сна встречаются, по данным некоторых авторов, почти у половины людей в популяции [3–4]. К факторам риска инсомнии относят в первую очередь пожилой возраст, различные коморбидные состояния (соматические, неврологические, психиатрические заболевания и особенно хронические болевые синдромы, при которых частота инсомнии достигает 75% и более), сменную работу, низкий социально-экономический статус и одиночество (прежде всего, у женщин) [3, 4]. Как считают отдельные авторы, почти у 85% больных инсомния приобретает затяжное или хроническое течение [3].

Инсомния — серьезная проблема как для каждого конкретного пациента, так и для здравоохранения в целом. Нарушения сна отчетливо ухудшают качество жизни, снижают работоспособность, увеличивают число дней нетрудоспособности и в конечном счете обуславливают высокую стоимость медицинской помощи. Наряду с этим установлена выраженная корреляция между инсомнией, когнитивными и психологическими нарушениями, тревогой и депрессией, а также рядом соматических заболеваний и ухудшением самочувствия в целом [3–4].

В пожилом возрасте частота различных нарушений сна существенно увеличивается, достигая, по некоторым данным, 50–75%. У таких пациентов гораздо чаще отмечаются уменьшение общей продолжительности ночного сна, частые ночные пробуждения с затруднением последующих засыпаний и ранние утренние пробуждения. Все эти расстройства сопровождаются дневной сонливостью, ухудшением памяти и внимания и неизбежными на этом фоне изменениями настроения. Инсомния часто сочетается с такими соматическими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и метаболический синдром [4]. Инсомнические расстройства в пожилом возрасте способствуют частому использованию различных снотворных и седативных препаратов, в первую очередь бензодиазепиновых производных, которые применяют до 40% этих пациентов. Данная группа препаратов у пожилых больных вызывает ухудшение когнитивных функций, дневную сонливость, склонность к падениям (с после-

дующими переломами) и закономерно утяжеляет течение коморбидных соматических и нейропсихиатрических заболеваний [5–6], что необходимо учитывать при выборе у них снотворных препаратов [5–6].

Одной из причин нарушений сна в пожилом возрасте считают снижение выработки эндогенных гормонов, влияющих на продолжительность и качество сна. К таким гормонам относят в первую очередь эпифизарный гормон мелатонин — регулятор циркадных ритмов, в том числе цикла «сон — бодрствование» [5–9]. В ряде исследований продемонстрированы значительное снижение продукции эндогенного мелатонина по мере увеличения возраста, а также взаимосвязь степени этого снижения с нарушениями сна у пожилых [7–9]. Эти данные послужили основой для разработки ряда лекарственных препаратов, влияющих на обмен мелатонина, в частности циркадина — мелатонина пролонгированного высвобождения [5–6].

В многочисленных исследованиях экзогенного мелатонина пролонгированного высвобождения подтверждена его эффективность в терапии различных нарушений сна у лиц разных возрастных групп; наибольший эффект достигнут у пожилых пациентов [10–17, 18]. Наряду с высокой эффективностью терапия мелатонином отличалась очень хорошей переносимостью, что дало основание для регистрации циркадина в качестве препарата 1-й линии у лиц старше 55 лет, страдающих первичной инсомнией [2, 19].

Цель исследования — оценка эффективности мелатонина пролонгированного высвобождения¹, применяемого в рутинной клинической практике для улучшения качества сна у российских пациентов старше 55 лет.

Пациенты и методы. Проведено открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование эффективности циркадина у пациентов старше 55 лет. Оценивали улучшение качества сна по данным модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна. Настоящее исследование выполнялось в трех клинических центрах Москвы: в лаборатории патологии вегетативной нервной системы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины; Медицинском научно-образовательном центре Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова с 24 июля 2014 г. по 19 февраля 2015 г.

¹Циркадин®, «Ипсен Фарма», Франция.

Перед включением больных в настоящий проект врачи информировали каждого потенциального участника о препарате циркадин, целях и сути исследования, ожидаемой пользе, степени риска и предъявляемых к пациенту требованиях.

Критерии включения: в исследование включали только пациентов, давших письменное информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и локальным Комитетом по этике при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали монотерапию циркадином в таблетках по 2,0 мг (1 раз в сутки после еды, за 1–2 ч до сна) в течение 3 нед. Схему и продолжительность лечения определяли в соответствии с одобренной инструкцией лекарственного средства и стандартами клинической практики. Решение о назначении циркадина принимали до включения пациента в данное наблюдательное исследование и независимо от него.

Необходимые для исследования данные собирали во время визитов, запланированных в соответствии с рутинной клинической практикой: в начале терапии и после завершения курса лечения. Таким образом, в ходе исследования было предусмотрено два визита, а общая продолжительность исследования для каждого пациента не превышала 3 нед. В ходе визита 1 собирали демографические данные и данные анамнеза, касавшиеся инсомнии, а также сопутствующей патологии, оценивали субъективные характеристики сна, значимость качества сна (дисфункциональные убеждения), внимание и память. Во время визита 2 (после завершения терапии) оценивали субъективные характеристики сна, внимание и память, степень удовлетворенности пациента результатами лечения.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше, страдающих неорганической инсомнией (по классификации МКБ-10). У больных должны были отмечаться нарушения сна, проявляющиеся плохим его качеством в сочетании со сниженной дневной активностью, при наличии или отсутствии одного или нескольких из следующих критериев: затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, раннее утреннее пробуждение. Рассматривали только клинически значимые нарушения сна, а общая оценка по модифицированной балльной шкале субъективных характеристик сна (Я.И. Левин и соавт., 2005) не должна была превышать 17 баллов из максимально возможных 25 баллов. Для включения в настоящее исследование больные обязательно подписывали форму информированного согласия до начала любых связанных с наблюдением процедур. В исследование включали только больных, ранее не получавших циркадин.

Критерии исключения: тяжелые соматические и неврологические состояния; применение психотропных препаратов в течение последних 30 дней; клинически значимые тревога и депрессия (по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии, HADS) или боль, способная стать причиной инсомнии; расстройства сна, связанные с нарушением дыхания; злоупотребление алкоголем или запрещенными препаратами.

Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности циркадина на основании улучшения качества сна по данным модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна до и после терапии. Эта шкала включает в себя следующие пункты, оцениваемые по 5-балль-

ной системе: 1) время засыпания — от «мгновенно» (5 баллов) до «очень долго» (1 балл); 2) продолжительность сна — от «очень долгий» (5 баллов) до «очень короткий» (1 балл); 3) количество ночных пробуждений — от «нет» (5 баллов) до «очень часто» (1 балл); 4) качество сна — от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл); 5) качество утреннего пробуждения — от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл). Максимальная суммарная оценка составляет 25 баллов.

Основные вторичные цели исследования — оценка влияния циркадина на динамику ряда когнитивных функций (внимание и память), а также сравнение эффективности терапии в разных подгруппах больных: 1) больные с отсутствием явно выраженных симптомов тревоги и депрессии и пациенты с субклинически выраженной тревогой и депрессией; 2) больные без легких когнитивных нарушений и имеющие такие нарушения; 3) пациенты, у которых интенсивность дисфункциональных убеждений и отношение ко сну превышают медиану и меньше медианы; 4) пациенты с индексом эффективности сна выше и ниже медианы.

Индекс эффективности сна оценивали на основании данных дневника сна пациента и вычисляли следующим образом: время сна/время нахождения в кровати \times 100%. Пациентов информировали о необходимости ежедневного заполнения стандартного дневника сна, применяющегося в рутинной клинической практике. Первую запись в дневнике делали во время визита 1 (перед приемом циркадина) на основании данных анамнеза.

Изменения внимания в ходе терапии оценивали с помощью теста символьно-цифрового кодирования. Тест представляет собой набор из девяти пар цифр и символов (например, 1/-, 2/^ ... 7/L, 8/X, 9/=), после чего следует список цифр. Под каждой цифрой пациент должен как можно быстрее записать соответствующий ей символ. Измеряется количество правильно записанных символов в течение отведенного времени — 90 с. Изменение внимания по результатам теста символьно-цифрового кодирования представляли в виде разности результатов между визитами 2 и 1.

Динамику памяти при использовании циркадина анализировали на основании теста оценки кратковременной слуховой памяти. Исследователь должен был зачитать пациенту 5 слов. Пациента просили воспроизвести их все вместе. Фиксировали количество правильно повторенных слов, а также количество неправильно воспроизведенных (лишних) слов. Затем проводили прочие тесты и оценки. К концу визита (через 15–30 мин) пациента просили повторно воспроизвести эти 5 слов. Во время визита 1 всем пациентам предъявляли один и тот же набор из 5 слов; во время визита 2 — другой набор слов, одинаковый для всех пациентов. Результаты теста представляли собой разность между числом правильно воспроизведенных слов в ходе визитов 2 и 1.

Интенсивность дисфункциональных убеждений и отношение ко сну оценивали на основании данных опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений). Опросник состоит из 4 пунктов, оцениваемых по 10-балльной шкале: 10 — максимальная степень нарушений бодрствования вследствие плохого сна и 0 — отсутствие влияния нарушений сна на последующее бодрствование. Результаты опросника для скрининга индивидуальной значимости качества сна (дисфункциональных убеждений) были представлены в виде общего балла и баллов для отдельных вопросов.

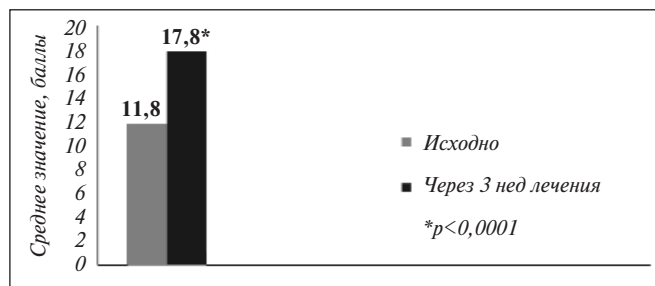


Рис. 1. Влияние циркадина на качество сна, оцененное с помощью модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна

Оценку депрессии и тревоги проводили с использованием широко применяемой в клинической практике шкалы HADS. Результаты представляли в виде общего значения (отдельно для тревоги и депрессии) и процента пациентов без явных тревожно-депрессивных симптомов (общая оценка – от 0 до 7 баллов), а также с субклинической тревогой или депрессией (общая оценка – от 8 до 10 баллов).

Кроме того, оценивали удовлетворенность пациентов терапией через 3 нед после ее начала по 3-балльной шкале: не удовлетворен, эффективная терапия, очень эффективная терапия.

Для оценки безопасности анализировали частоту развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата (НЯ).

Статистический анализ

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики. Были вычислены минимальное (Min) и максимальное (Max) значения; арифметическое среднее (M); стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего; медиана (Me); межквартильный размах (IQR); доля (%). Для анализа различий количественных переменных использовали парный t-тест либо непараметрический тест Уилкоксона в зависимости от

Изменение качества сна на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна у пациентов с индексом эффективности сна выше и ниже медианы

Статистический показатель	Пациенты с индексом эффективности сна выше медианы (n=18)	Пациенты с индексом эффективности сна ниже медианы (n=18)
M	4,8	7,3
SD	3,2	3,7
95% ДИ	(3,2; 6,4)	(5,4; 9,1)
Min	0	0
Max	10	15
Me	3,5	7
IQR	6	6
p (t-тест)	0,0390	
95% ДИ для разности	(0,1; 4,9)	

типа распределения данных, для качественных переменных – χ^2 -критерий (при необходимости точный тест Фишера).

Результаты. В исследование включено 36 пациентов 56–89 лет (средний возраст – 66,1±9,6 года): 18 больных были в возрасте от 55 до 64 лет, 10 – от 65 до 74 лет и 8 – старше 75 лет. Подавляющее большинство пациентов составили женщины (30, или 83,3%), на долю мужчин приходилось лишь 16,7% (6 пациентов). Практически все больные длительно страдали стойкими нарушениями сна: у 88,9% диагноз инсомнии был поставлен более чем за год до участия в данном исследовании. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия, выявленная у 16 (44,4%) из 36 пациентов. В 13,9% случаев диагностирована ишемическая болезнь сердца и у такого же числа больных – сахарный диабет. Все 36 больных принимали циркадин согласно рекомендациям врача и закончили исследование в соответствии с требованиями протокола.

Анализ полученных данных о первичной переменной эффективности (изменении качества сна, определяемого на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна) показал статистически значимое улучшение сна на фоне терапии циркадином. Так, среднее значение по этой шкале при визите 1 составляло 11,8±2,6 балла, тогда как на визите 2 – уже 17,8±2,3 балла ($p < 0,0001$; рис. 1).

Исследование предусматривало также сравнение эффективности терапии циркадином в различных подгруппах больных. Установлено, что в подгруппе пациентов с индексом эффективности сна выше медианы (по данным дневника регистрации сна) изменение качества сна по модифицированной балльной шкале субъективных характеристик сна составило 4,8±3,2 балла, а у пациентов с индексом эффективности сна ниже медианы – 7,3±3,7 балла ($p=0,0390$; см. таблицу). Таким образом, наиболее значимый эффект отмечен у больных с плохим качеством сна.

Примечательно, что в подгруппе пациентов с интенсивностью дисфункциональных убеждений и отношением ко сну выше медианы изменение качества сна составило 6,9±4,3 балла, тогда как в другой подгруппе – 5,2±2,7 балла; однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,162$).

Среднее значение изменения качества сна на основании модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна в подгруппе пациентов без явной тревожно-депрессивной симптоматики (0–7 баллов по шкале HADS) составило 7,4±3,8 балла, тогда как в подгруппе с субклиническими проявлениями тревоги и депрессии и значениями по шкале HADS от 8 до 10 баллов – 4,8±3,1 балла ($p=0,0301$).

Кроме того, обнаружены статистически значимые различия в динамике показателей модифицированной балльной шкалы субъективных характеристик сна в подгруппе без

легких когнитивных нарушений ($6,5 \pm 3,5$ балла) и в подгруппе с легкими когнитивными нарушениями ($2,5 \pm 3,3$ балла; $p=0,0394$). Стоит отметить, однако, что с учетом поправки на небольшую выборку больных и множественность сравнения указанные различия между данными подгруппами могут носить случайный характер и нуждаются в дальнейшей проверке.

Результаты анализа вторичных переменных эффективности также продемонстрировали позитивное влияние циркадина на такие показатели когнитивного функционирования, как внимание и память. Так, среднее число правильных символов по результатам теста символьно-цифрового кодирования на момент визита 1 составило $34,2 \pm 9,7$, а к визиту 2 увеличилось до $37,3 \pm 10,6$ ($p < 0,0001$; рис. 2).

Аналогичные результаты получены и в отношении динамики кратковременной слуховой памяти (запоминание 5 слов). Выявлено статистически значимое улучшение показателей теста краткосрочной вербальной памяти: к моменту визита 1 среднее значение этого теста равнялось 4,2, в то время как к визиту 2 оно увеличилось до 4,5, а медиана этого показателя возросла с 4 до 5 слов ($p=0,0069$; рис. 3).

После завершения исследования абсолютное большинство больных (91,7%) оценили терапию как «эффективную» (83,4%) и «очень эффективную» (8,3%), и только 3 (8,3%) пациента остались не удовлетворены полученными результатами (рис. 4).

На протяжении исследования было зарегистрировано всего два НЯ у 2 пациентов: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и аллергическая реакция (сыпь); таким образом, частота развития каждого из них составила 2,8%. ОРВИ расценена врачом как НЯ средней степени тяжести, не связанное с приемом циркадина. Аллергическая сыпь определена как легкое НЯ, связанное, по мнению исследователя, с приемом циркадина. В обоих случаях наблюдалось полное выздоровление.

Обсуждение. Результаты данного наблюдательного исследования позволяют говорить о том, что мелатонин пролонгированного высвобождения значительно улучшает качество сна у больных в возрасте 55 лет и старше, страдающих первичной инсомнией. У пациентов, включенных в исследование, отмечено существенное ($p < 0,0001$) улучшение параметров сна: времени засыпания, продолжительности сна, количества ночных пробуждений, качества сна и утреннего пробуждения. Эти результаты полностью согласуются с данными, полученными в ходе множества других исследований мелатонина пролонгированного высвобождения и продемонстрировавшими его положительное влияние на улучшение качества сна, сокращение периода засыпания, сохранение утренней бодрости и высокой дневной активности при различных инсомнических расстройствах [10–17, 20].

В группе больных с более тяжелыми нарушениями сна (индекс эффективности сна ниже медианы) эффект циркадина был более выраженным, чем у пациентов с не столь тяжелой инсомнией; эти различия достигали степени статистической достоверности ($p=0,0390$). Полученные данные согласуются с результатами одного из ключевых исследований циркадина, в котором также наблюдалась лучшая его эффективность в группе больных с более тяжелыми нарушениями сна [11].

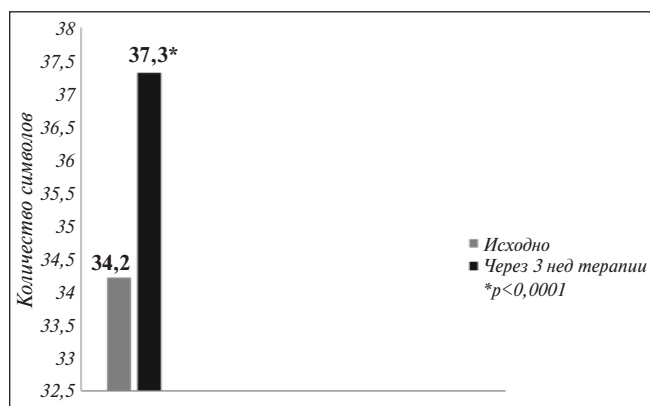


Рис. 2. Динамика показателей теста символьно-цифрового кодирования на фоне 3 нед терапии циркадином

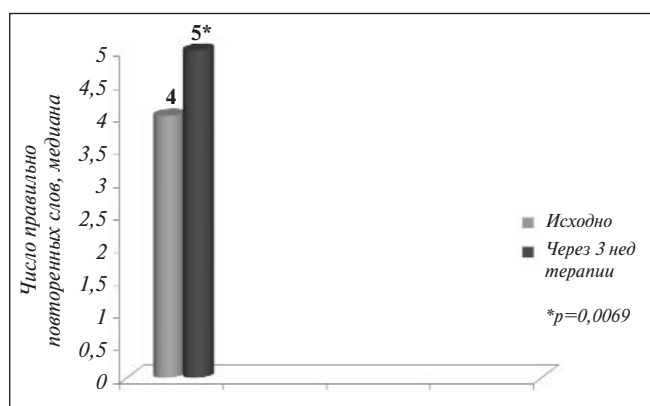


Рис. 3. Динамика показателей теста краткосрочной вербальной памяти на фоне 3 нед терапии циркадином

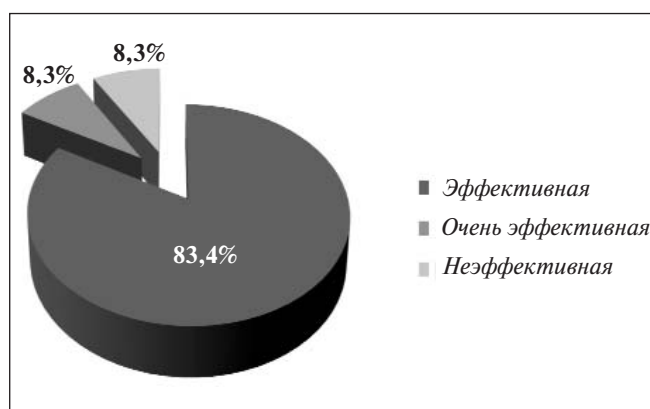


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов терапией циркадином

Отмечена также тенденция к лучшей эффективности циркадина в группе больных с более выраженными дисфункциональными убеждениями и отношением ко сну, степень выраженности которых коррелирует с большей тяжестью инсомнии и способствует хронизации нарушений сна; однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,162$), по-видимому, из-за небольшой выборки больных.

Интересны полученные нами данные о позитивном влиянии циркадина на когнитивное функционирование,

в первую очередь внимание и память. Достаточно кратковременное (3 нед) применение мелатонина пролонгированного высвобождения способствовало достоверному улучшению вербальной памяти ($p=0,0069$) и внимания ($p<0,0001$). Эти данные подтверждаются опубликованными ранее результатами, согласно которым мелатонин способен улучшать интеллектуально-мнестические функции у больных как с умеренными когнитивными нарушениями, так и с начальной стадией болезни Альцгеймера [20, 21]. Предполагают, что в основе подобного влияния мелатонина лежит не только его способность восстанавливать нормальную структуру сна и тем самым улучшать дневную активность больных, но и ряд так называемых плейотропных эффектов (антиоксидантный эффект, уменьшение продукции ряда нейротоксических субстанций, в частности β -амилоида, влияние на механизмы нейропластичности и др.) [20–24].

Результаты настоящего исследования в очередной раз продемонстрировали уже достаточно известный благоприятный профиль безопасности циркадина [10, 19, 25].

Препарат применяли у больных пожилого возраста, которых врачи постоянно наблюдают в рутинной клинической практике, тем не менее зарегистрировано лишь одно НЯ (аллергическая сыпь), связанное с приемом препарата. При этом абсолютное большинство пациентов (91,7%) оценили терапию как «эффективную» и «очень эффективную».

Заключение. Результаты данного наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что 3-недельный курс терапии мелатонином пролонгированного высвобождения улучшает качество сна у больных пожилого возраста, страдающих первичной инсомнией. Более заметный эффект препарата отмечен у пациентов с плохим качеством сна, а также с низким уровнем депрессии и тревоги и отсутствием когнитивных нарушений. Учитывая уникальный профиль безопасности, подтвержденный и в ходе настоящего исследования, а также способность улучшать когнитивные функции, циркадин можно рассматривать в качестве терапии первой линии у пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008 Oct 15;4(5):487-504.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(11):1577-601. doi: 10.1177/0269881110379307. Epub 2010 Sep 2.
- Grewal R, Doghramji K. Epidemiology of Insomnia. In: Attarian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia*. 2010. P.13-22. www.springer.com/978-1-60327-033-5. Accessed on 03 Jan 2016.
- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia. Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2013;(8):281-97.
- Cardinali DP, Vidal MF, Vigo DE. New developments in the treatment of primary insomnia in elderly patients: focus on prolonged-release melatonin. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2012;(2):67-79.
- Zisapel N. Development of a Melatonin-Based Formulation for the Treatment of Insomnia in the Elderly. *Drug Dev Res*. 2000;(50):226-34.
- Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: A Sleep-Promoting Hormone. *Sleep*. 1997 Oct;20(10):899-907.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct;86(10):4727-30.
- Guardiola-Lemaotre B, Quera-Salva MA. Melatonin and the Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. P.420-430. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th edition. Saunders. 2011. 1766 p.
- Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995 Aug 26;346(8974):541-4.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007 Dec;16(4):372-80.
- Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:301-11. doi: 10.2147/TCRM.S23036. Epub 2011 Jul 26.
- Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Sep;24(5):239-49. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832e9b08.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010 Aug 16;8:51. doi: 10.1186/1741-7015-8-51.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2597-605.
- Zisapel N, Lemoine P. Efficacy and Safety of Circadin in the Treatment of Primary Insomnia. *US Neurology*. 2008;4(1):53-6.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):41-50.
- Агальцов МВ. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна. Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2013;(12): 38-46. [Agal'tsov MV. An overview of the results of international clinical trials of the sustained-release melatonin (Circadin) for sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya*. (Suppl. «Son i ego rasstroistva»). 2013;(12): 38-46. (In Russ.)].
- Assessment Report for Circadin. EMEA/H/C/695. EMEA 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf
- Cardinali DP, Vigo DE, Oliva N, et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):280-91. Epub 2012 Nov 18.
- Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug;12(4): 432-6.
- Арушанян ЭБ. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушения познавательной деятельности головного мозга. Русский медицинский журнал. 2006;(9):673-8. [Arushanyan EB. Epiphyseal hormone melatonin and violations of cognitive activity of the brain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(9):673-8. (In Russ.)].
- Рапопорт СИ, Голиченков ВА, редакторы. Мелатонин: теория и практика. Москва: Медпрактика-М; 2009. 99 с. [Rapoport SI, Golichenkov VA, editors. *Melatonin: teoriya i praktika* [Melatonin: theory and practice]. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 99 p.]
- Мендель ВЭ, Мендель ОИ. Мелатонин: роль в организме и терапевтические воз-

возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. Русский медицинский журнал. 2010;18(6):336-4. [Mendel' VE, Mendel' OI. Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. The experience of use of Melaxen

in the Russian medical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(6):336-4. (In Russ.)]. 25. Бельская ГН, Степанова СБ. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения в терапии расстройств сна. Русский медицинский журнал.

2014;(22):1622-7. [Bel'skaya GN, Stepanova SB. Effektivnost' The efficacy of prolonged release melatonin in the treatment of sleep disorders. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(22):1622-7. (In Russ.)].

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Ипсен Фарма».