

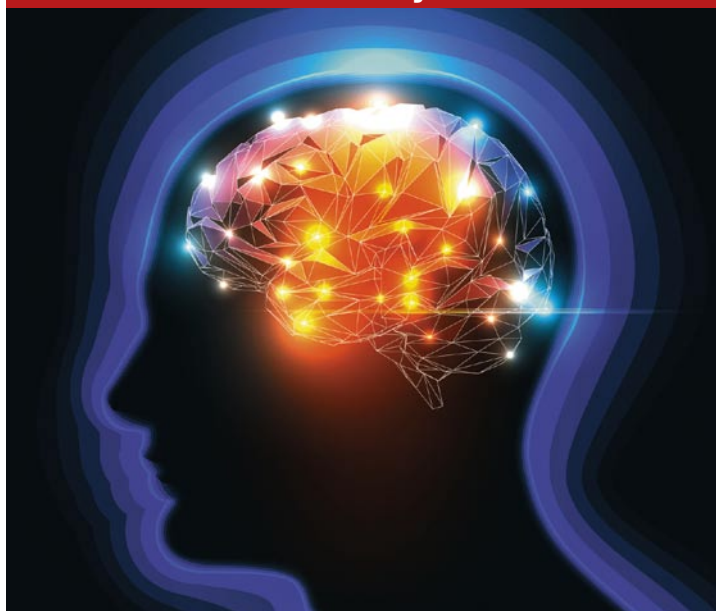
Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 5 2016

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Хроническая боль
- Инсомния
- Психические заболевания
- Нарушение сна и когнитивных функций
- Детский церебральный паралич
- Травматическая энцефалопатия
- Головокружение
- Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Нерубцовые алопеции
- Плоские бородавки
- Онихомикозы
- Фолликулиты
- Обострение atopического дерматита
- Микозы кожи
- Плазмолифтинг в эстетической косметологии

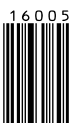
Актуальная тема

- Пути повышения безопасности терапии НПВП • НПВП как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний • Ювенильный артрит
- Микродозированная оральная контрацепция

Клинические исследования

- Функциональная диарея и синдром раздраженного кишечника с диареей
- Герпесвирусная инфекция • Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*

ISSN 1560-5175



App Store



Google play



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Лечащий Врач

Medical Journal

Май 2016, № 5

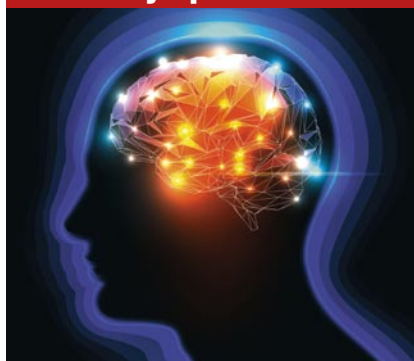
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли/ М. В. Пчелинцев 7

Clinicopharmacological features and benefits of transdermal phentanyl application in strong chronic pain/ M. V. Pchelintsev 7

Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний/ Е. С. Акарачкова, О. А. Громова, О. В. Котова 12

Insomnia as a risk factor for cardiovascular diseases/ E. S. Akarachkova, O. A. Gromova, O. V. Kotova 12

Опыт терапии психических заболеваний/ Г. М. Румянцева 16

Experience of therapy of mental diseases/ G. M. Rumyantseva 16

Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции/ В. В. Фатеева, О. В. Колоколов, Н. Б. Захарова, А. Ю. Малеина, Т. П. Абрамова, А. В. Фисун, А. М. Колоколова, Н. С. Макаров 18

Disorders in sleep and cognitive functions as representations of chronic cerebral ischemia and pathogenic basis for their correction/ V. V. Fateeva, O. V. Kolokolov, N. B. Zakharova, A. Yu. Maleina, T. P. Abramova, A. V. Fisun, A. M. Kolokolova, N. S. Makarov 18

Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение/ С. А. Немкова 24

Infantile cerebral palsy: early diagnostics and medical rehabilitation/ S. A. Nemkova 24

Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение/ Т. Л. Визило, И. В. Власова, Е. Н. Харьковская, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова 28

Traumatic encephalopathy: clinic and treatment/ T. L. Vizilo, I. V. Vlasova, E. N. Kharkova, A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova 28

Головокружение в повседневной практике врача/ О. В. Зайцева, К. В. Оверченко, А. Ф. Хирнеткина 34

Giddiness in doctor's routine practice/ O. V. Zaitseva, K. V. Overchenko, A. F. Khimetkina 34

Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга, есть ли повод для беспокойства?/ Н. И. Фисун, Т. В. Ткаченко, Е. В. Семенова 39

Cardiovascular continuum and chronic cerebral ischemia. Is there a reason to worry?/ N. I. Fisun, T. V. Tkachenko, E. V. Semenova 39

Под стекло 44

Under the glass 44

Динамика показателей трихоскопии и фототрихографии у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, О. А. Селезнева 45

Changes of parameters of trichoscopy and phototrichography in patients with non-cicatricial alopecia during the complex treatment/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova, O. A. Selezneva 45

Плоские бородавки: особенности и возможности терапии/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева 52

Flat warts: features and possibilities of therapy/ E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, Z. Sh. Garaeva 52

Фармакоэкономические аспекты терапии онихомикозов/ М. В. Устинов 56

Pharmaco-economic aspect of onychomycosis therapy/ M. V. Ustinov 56

Коллоквиум

Colloquium



Актуальная тема Topical theme	Фолликулиты и резистентность к антибактериальной терапии: как лечить?/ Ю. К. Кузнецова, Ю. Ю. Файрузова, К. Ю. Кузнецова, Н. С. Сирмайс	60
	Folliculitis and resistance to antibacterial therapy. How to cope with resistance?/ Yu. K. Kuznetsova, Yu. Yu. Fairuzova, K. Yu. Kuznetsova, N. S. Sirmais	60
	Оптимизация лечения и профилактики обострений атопического дерматита с учетом основных патогенетических факторов/ А. В. Симонова, И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева	66
	Optimization of treatment and prevention of atopic dermatitis exacerbations in accordance with modern concepts of the principal pathogenetic factors/ A. V. Simonova, I. V. Kosheleva, L. I. Shadyzheva.	66
	Применение методов метаанализа эффективности антимикотических препаратов в лечении микозов кожи/ Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская	70
	Application of metaanalysis methods for efficiency of anti-mycotic preparations in skin mycoses treatment/ E. V. Matushevskaya, E. V. Svirshevskaya.	70
	Плазмолифтинг в эстетической косметологии/ З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова	75
	Plazmolifting in aesthetic cosmetology/ Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, E. I. Yunusova	75
	Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова, М. Б. Костенко	78
	Non-steroid anti-inflammatory preparations: risk assessment and ways of the therapy safety enhancement/ M. A. Livzan, E. A. Lyalyukova, M. B. Kostenko.	78
Клинические исследования Clinical trials	Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова	82
	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a cause of exacerbating (worsening) asthma and other respiratory diseases: diagnosis and treatment (part 2)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, D. Y. Kobzev, E. N. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova.	82
	Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики (часть 2)/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, В. В. Селизов, А. В. Москаленко, К. А. Афоничев, Г. А. Новик	88
	Juvenile arthritis: clinical, instrumental picture and differential diagnosis (part 2)/ A. N. Kozhevnikov, N. A. Pozdeeva, M. A. Konev, V. V. Selizov, A. V. Moskalenko, K. A. Afonichev, G. A. Novik	88
	Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями/ А. Л. Тихомиров	93
	Microdose oral contraception with the additional possibilities/ A. L. Tikhomirov	93
	Оценка эффективности оригинального комплексного препарата с патогенетическим действием при функциональной диарее и синдроме раздраженного кишечника с диареей: клиническое исследование/ И. А. Подъяпольская, В. О. Казанцева, И. А. Черноусова, В. В. Сущенко	96
	Efficiency assessment of the original complex drug with the pathogenetic effect in functional diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea: the clinical study/ I. A. Podyapolskaya, V. O. Kazantseva, I. A. Chernousova, V. V. Suschenko	96
	Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике/ О. А. Гизингер, М. А. Шеметова, О. Р. Зиганшин	101
	Validity of interferon-therapy application in treatment of herpes-viral infection in dermatovenerological practice/ O. A. Gizinger, M. A. Shemetova, O. H. Ziganshin	101
Alma mater	Эффективность и безопасность <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 у инфицированных <i>Helicobacter pylori</i>/ Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. Г. Хомерики, О. Б. Янова, В. А. Ким, Е. В. Быстровская, К. В. Шишин	106
	Efficiency and safety of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 in patients infected with <i>Helicobacter pylori</i>/ D. S. Bordin, I. N. Voinovan, S. G. Homeriki, O. B. Yanova, V. A. Kim, E. V. Bystrovskaya, K. V. Shishin.	106
	Последипломное образование	112
	Postgraduate education.	112

Ведущие российские и международные эксперты расскажут молодым ученым об основах фармацевтики

Кластер биологических и медицинских технологий Фонда «Сколково», медико-биологическая компания Bayer и Открытый университет Сколково и НИТУ «МИСиС» запустили образовательную программу Pharma's cool-2016, посвященную исследованиям и разработкам новых лекарственных препаратов, основам коммерциализации препаратов, трендам и тенденциям современного биотехнологического рынка.

Программа Pharma's cool представляет собой серию лекций более чем 35 ведущих ученых и экспертов в области фармацевтики и медицины от введения в разработку новых лекарственных препаратов до защиты интеллектуальной собственности, регистрации лекарственных препаратов и коммерциализации научных проектов. Программа охватывает все этапы разработки инновационных лекарственных препаратов, их результаты и показатели успеха исследований.

Проект проходит при поддержке крупнейших мировых и российских фармацевтических компаний, а также при участии биотехнологических и исследовательских компаний. Лучшие выпускники программы по итогам тестирования получат возможность пройти стажировку в фармацевтических компаниях — партнерах проекта.

К. Каем, вице-президент, исполнительный директор кластера биологических и медицинских технологий Фонда «Сколково»: «Мы очень рады, что программа Pharma's cool пользуется потрясающим успехом как у молодых специалистов, так и привлекает серьезный интерес со стороны крупных отраслевых игроков. Для инновационного центра Сколково, для фармацевтической индустрии очень важно иметь такой кадровый потенциал, развивать и вдохновлять молодых ученых. Успехом нашей программы будут новые научные проекты, рабочие места, интеллектуальная собственность и новые открытия в области фармацевтики, которые будут претворены в жизнь и созданы слушателями нашей программы».

А. Егоров, исполнительный директор Открытого университета Сколково: «В этом году мы столкнулись с возросшим интересом студентов, аспирантов и молодых специалистов к программе Pharma's cool: притом что программы 2014 и 2015 года пользовались успехом и в общей сложности каждую из них посетило около 500 человек, в этом году эта цифра в регистрации была достигнута еще за неделю до старта программы! На сегодняшний день подтверждено к участию более 700 человек, и мы пока что не планируем закрывать регистрацию: новые участники еще смогут присоединиться к программе и на следующих мероприятиях. Мы очень надемся, что гостеприимная площадка МИСиС вместит всех желающих».

Специалисты СПб НИИ ЛОР приняли участие в XIX Съезде оториноларингологов России

Ведущие специалисты Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПб НИИ ЛОР) приняли участие в XIX Съезде оториноларингологов России — крупнейшем профессиональном мероприятии в области оториноларингологии, прошедшем в Казани.

В работе съезда приняло участие более чем 2000 специалистов из разных областей оториноларингологии. В течение четырехдневной программы состоялось отчетно-перевыборное собрание руководящих органов Российского общества оториноларингологов, а также была организована комплексная деловая программа.

«С момента создания Российского общества оториноларингологов в 1903 году в Санкт-Петербурге, было проведено уже восемь съездов. XIX Съезд общества поставил задачи развития специальности на ближайшие пять лет, — отметил президент Российского общества оториноларингологов, директор СПб НИИ ЛОР Ю. Янов. — Для участников съезда была предусмотрена насыщенная программа: научные заседания по всем направлениям нашей специальности, семинары и мастер-

классы, где своим опытом поделились ведущие оториноларингологи России, стран СНГ и Евросоюза».

Главный организатор съезда — СПб НИИ ЛОР — первое в России монопрофильное научно-исследовательское учреждение в области оториноларингологии и речи, основанное в 1930 году. Это ведущее федеральное медучреждение Минздрава РФ, занимающееся одновременно проблемами оториноларингологии и патологии речи.

В рамках программы сотрудники СПб НИИ ЛОР провели мастер-классы для участников съезда и выступили с докладами на специальной сессии, посвященной самой новой и высокотехнологичной теме оториноларингологии — кохлеарной имплантации (КИ) — комплексу мероприятий, направленному на восстановление слуха. В частности, доктор медицинских наук, отоларинголог В. Кузовков выступил с докладом о современных методах оптимизации хирургических подходов при КИ, которые были разработаны и успешно применяются в СПб НИИ ЛОР. Его коллега, доктор психологических наук и главный научный сотрудник института, один из самых известных специалистов по реабилитации после кохлеарной имплантации в России и Европе, автор уникальных пособий по реабилитации после КИ для пациентов и специалистов, И. Королёва выступила с докладом о реабилитационных методиках развития восприятия речи и музыки пользователями кохлеарных имплантов.

Специалистам СПб НИИ ЛОР удалось сократить время кохлеарной имплантации до 30 минут, в то время как стандартной продолжительностью операции считается 2 часа. Во время операции в Институте пациент значительно меньше находится под наркозом, что играет важную роль для успешного постоперационного восстановления, что крайне важно для маленьких детей. Кроме того, объем оперативного вмешательства также на порядок меньше, что делает хирургию более щадящей.

Эпилепсия — не приговор, а жизнь по особым правилам

В преддверии Всемирного дня больных эпилепсией — «Фиолетового дня» — состоялась встреча с участием ведущих экспертов в области эпилептологии.

«Фиолетовый день» придумала девятилетняя К. Меган, страдающая от этого заболевания. Она сталкивалась с пренебрежением со стороны взрослых и сверстников, которые воспринимали ее состояние неадекватно, считая за легкую степень сумасшествия. Устав от подобного отношения, в 2008 г. К. Меган устроила «Фиолетовый день», чтобы рассказать окружающим о своей болезни, развеять мифы вокруг эпилепсии и оказать поддержку людям с данным диагнозом.

Эпилепсия — одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний. По данным ВОЗ, во всем мире такой диагноз имеют около 65 млн человек. В России зарегистрировано 352 000 пациентов с эпилепсией. Однако на самом деле людей с данным заболеванием может быть значительно больше. Несмотря на высокую распространенность эпилепсии, значительная часть населения осведомлена о ней очень плохо.

В. А. Карлов, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (МГМСУ), заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д.м.н.: «Эпилепсия — социально значимое неврологическое заболевание. Она значительно более распространена, чем болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и детский церебральный паралич, вместе взятые. Впрочем, главное отличие эпилепсии от вышеперечисленных патологий в том, что она потенциально излечима. В последнее время, с появлением на рынке новых препаратов, возможности врача значительно выросли». Следует отметить значительный вклад советских и затем российских ученых в понимание законов развития эпилепсии.

Так, в мировой практике достижение ремиссии (полное исчезновение приступов) при грамотном лечении возможно в 70% случаев. Однако в России этот показатель значительно ниже, что может быть обусловлено тем, что заболевание трудно диагностировать, пока пациент не обра-

тятся с жалобами к врачу, а многие люди скрывают свое состояние и, соответственно, не получают необходимого лечения. Пациенты опасаются стигматизации и дискриминации в обществе, сложностей в трудоустройстве, а также различных запретов, например, на вождение транспортных средств и др. Следует подчеркнуть, что у пациентов с эпилепсией риск внезапной необъяснимой смерти в 24 раза выше в сравнении с общей популяцией. Именно поэтому так важно своевременно обращаться к врачу и получать грамотное лечение. Большой вклад в образовательную деятельность внесла Российская противозепилептическая лига, которая в этом году отметила 105-летний юбилей с момента основания.

Г. Н. Авакян, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, председатель Российской противозепилептической лиги, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.: «Если пациент жалуется на такие симптомы, как потеря сознания, головокружение, судороги и др., ему необходимо пройти определенный комплекс обследований, включающий электроэнцефалографию, видеомониторинг и магнитно-резонансную томографию. Они позволяют врачу диагностировать эпилепсию и назначить специфическое лечение. Сегодня пациентам доступны препараты с уникальным множественным механизмом действия и удобным режимом приема (один раз в день), что значительно повышает приверженность терапии».

Обсуждены новые тенденции в дерматовенерологии

В Москве состоялся IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века — приоритет эффективности и персонализированной медицины». В ходе мероприятия специалисты из России и других стран обсудили актуальные проблемы дерматовенерологии, микологии, косметологии.

Согласно статистике, почти каждый пятый житель России страдает от грибка кожи или ногтей. По результатам общероссийского опроса населения «Омнибус», проведенного Исследовательским холдингом «Ромир» в августе 2015 г., в котором приняли участие 1500 человек, было выявлено, что 19% респондентов отметили наличие у себя грибка ногтя или кожи за последние 12 месяцев.

В рамках форума, при поддержке фармацевтической компании «Сандоз», состоялся сателлитный симпозиум «Дерматология: новые веяния и проверенные пути», который собрал около 70 медицинских специалистов из различных регионов России. Мероприятие прошло под председательством С. Г. Лыковой, доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженного врача России и С. А. Буровой, доктора медицинских наук, профессора, вице-президента по медицинской микологии национальной Академии микологии.

На симпозиуме освещались вопросы, касающиеся диагностики, профилактики и лечения кожных заболеваний. С. Г. Лыкова выступила с докладом по вопросам дифференциальной диагностики, терапии и профилактики онихомикоза.

В ходе выступлений особое внимание экспертов было уделено вопросам применения лекарственных препаратов при профилактике и лечении кожных заболеваний в работе дерматологов, венерологов и косметологов.

«Одним из средств для лечения грибковой инфекции ногтей и кожи, обладающих наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности, считается препарат нафтифин. Молекула нафтифина активна в отношении грибка кожи и ногтей, а также обладает антибактериальным и противовоспалительным эффектом», — отметила С. А. Бурова.

Микозы кожи и ногтей относятся к разряду заболеваний, на которые большинство пациентов предпочитают не обращать внимание. Особенно в начальной стадии, когда излечить недуг возможно в самые короткие

сроки. Это часто приводит к развитию осложнений, которые увеличивают сроки терапии на долгие месяцы и могут приводить к необратимым изменениям. Наличие грибка кожи или грибка ногтей может являться предвестником или результатом различных системных заболеваний, в т. ч. сахарного диабета, иммунодефицитных состояний и пр.

Пациенты вдвое чаще стали записываться к врачу онлайн

В России доля пациентов, начинающих поиск врача с сайта-агрегатора, за последний год выросла почти в два раза. По данным Единого медицинского портала, если в 2014 г. рынок онлайн-записи на прием в частные клиники составлял порядка 400 млн рублей, то в 2015 г. объем этого рынка достиг 750 млн рублей. Такая динамика напрямую связана с количеством пациентов, записавшихся на прием к врачу онлайн. Потребители отказываются от привычки тратить время на звонки и самостоятельную обработку информации в пользу онлайн-агрегаторов.

«Похожий процесс смены парадигмы наблюдался семь лет назад в сфере гостиничного бизнеса, — рассказывает руководитель проекта Emportal.ru В. Митрофанов. — Если несколько лет назад доля онлайн-бронирования отелей не превышала 3%, то сегодня до 90% бронирования отелей происходит онлайн. Причем сам процесс давно переместился на профильные интернет-площадки».

Конечно, медицинский рынок имеет свою специфику, однако тренд увеличения доли онлайн-записи и онлайн-услуг будет нарастать и в медицинской сфере. Для пациентов онлайн-запись позволит существенно экономить личное время: согласно опросам, 77% больных предпочли бы заказывать, менять и отменять визит к врачу онлайн.

Несмотря на то, что в России подобные процессы стартовали заметно позднее, динамика развития онлайн-сервисов в области медицинских услуг у нас сопоставима. Своего рода тон, по мнению В. Митрофанова, задала госпрограмма построения системы онлайн-записи на прием к врачам госучреждений, которая хорошо прижилась в крупных городах: для рядового пользователя онлайн-запись кратко сократила временные затраты на посещение участкового терапевта.

Во многом эта тенденция связана с уровнем проникновения интернета (в России он уже сравним с развитыми странами), а также сменой поколений: экономически активное население страны выросло в эпоху интернета и уже привыкло воспринимать его как способ уменьшения самых разных транзакционных издержек. В рамках этой логики — удобного для пользователя интернет-сервиса — построена система Единого медицинского портала. Клиент за несколько кликов, исходя из различных параметров (профиль врача, отзывы, стоимость, расположение клиники и т. п.), может быстро подобрать врача и заказать время визита. При регистрации на портале он получает на бонусный счет 500 рублей, которые может потратить на оплату услуг клиник — участников программы: достаточно показать в регистратуре талон в распечатанном виде или на экране телефона.

Пока в области платных медицинских услуг соотношение онлайн-записи и других каналов коммуникаций (звонок в регистратуру или напрямую врачу) составляет 30 на 70. В России пациенты прежде всего используют интернет для поиска информации о клинике и враче. Так, по данным исследования Единого медицинского портала, с помощью интернета 12% клиник получают до 70% пациентов, около 50% клиник — до 50% пациентов. Однако после анализа найденной информации большинство пациентов предпочитает звонить и записываться напрямую. Причин этому несколько: привычка, желание общаться с живым человеком или отсутствие полноценной онлайн-записи и актуальной информации на сайте клиники или агрегатора. Однако по мере развития рынка здесь можно ожидать большие изменения. Клиники, заинтересованные в сокращении издержек и привлечении клиентов, будут активнее сотрудничать с интернет-сервисами, а пациенты — получать похожие бонусы в виде экономии времени и денег.

Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли

М. В. Пчелинцев, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены данные по клинико-фармакологическим особенностям и возможностям применения фентанила в трансдермальной форме при хронической боли различного генеза. Обсуждаются конструктивные особенности и преимущества новой трансдермальной терапевтической системы с фентанилом.

Ключевые слова: хроническая боль, обезболивание, сильные опиоиды, анальгетики, наркотические анальгетики, фентанил, трансдермальные терапевтические системы.

Abstract. The data on clinicopharmacological features and possibilities of transdermal phentanyl application in chronic pain of different genesis were given. Constructive features and benefits of a new transdermal therapeutic system with phentanyl were discussed.

Keywords: chronic pain, pain relief, strong opioids, analgesics, narcotic analgesics, phentanyl, transdermal therapeutic systems.

На протяжении 30 лет рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изданные в 1986 г., являются основным руководством в лечении боли у онкологических больных во всем мире. Эти принципы нашли отражение в современных руководствах по лечению боли, разрабатываемых профессиональными ассоциациями [1]. В рамках этих рекомендаций и руководств по рациональному лечению боли у онкологических больных принято выделять три ступени фармакотерапии обезболивающими препаратами (трехступенчатая лестница ВОЗ). При слабой боли (первая ступень терапии) применяют ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при усилении боли их дополняют «слабыми» опиоидными анальгетиками или небольшими дозами сильных опиоидов (вторая ступень терапии), при неэффективности этого лечения назначают более высокие дозы сильных опиоидов в комбинации с НПВП (третья ступень терапии). Наряду с анальгетическими препаратами применяются адъювантные средства, которые могут усиливать эффекты анальгетиков или корректировать развивающиеся при их применении нежелательные лекарственные реакции (НЛР). С этой целью применяются седативные, противорвотные, слабительные и другие препараты. Один из основных принципов лечения сильной хронической боли в рамках современных концепций заключается в использовании неинвазивных форм анальгетиков (таблетки, капсулы, трансдермальные терапевтические системы — ТТС). Из сильных опиоидов в неинвазивной лекарственной форме для лечения хронической боли в России сегодня зарегистрированы: таблетки и капсулы пролонгированного действия, содержащие морфина сульфат, комбинированный препарат Таргин, содержащий антагонист опиоидных рецепторов налуксон и мощный полусинтетический опиоид оксикодон, ТТС с фентанилом и бупренорфином. Трансдермальный путь введения сильных опиоидов рассматривается в руководствах по лечению хронической боли как весьма эффективный, безопасный и альтернативный энтеральному.

Трансдермальный путь введения лекарственных средств, в частности фентанила, имеет целый ряд особенностей и преимуществ, а именно:

- возможность эффективного применения при нарушении проходимости желудочно-кишечного тракта у пациента;
 - возможность избежать контакта препарата с кислой средой желудка;
 - отсутствие метаболизма препарата в печени после всасывания из желудочно-кишечного тракта и попадания в портальный кровоток (отсутствие «эффекта первого прохождения препарата через печень»);
 - возможность очень длительного (до трех суток и более), равномерного введения препарата в необходимой терапевтической дозе непосредственно в системный кровоток;
 - меньший риск развития НЛР вследствие отсутствия развития пиковых уровней концентрации препарата в крови сразу после введения (подобные пики характерны для лекарств, вводимых с помощью инъекций), колебаний концентраций препарата в течение всего срока аппликации лекарства на кожу, меньшее воздействие на периферические опиатные рецепторы в кишечнике;
 - локализация лекарства вне организма, а следовательно, возможность при необходимости прекращения дальнейшего его введения в организм путем удаления ТТС с кожи пациента;
 - простота использования, отсутствие необходимости участия медицинских работников в процедуре введения препарата.
- Наряду с преимуществами трансдермальный путь введения имеет и ряд недостатков:

- возможное развитие местного раздражения кожи и контактного дерматита;
- возможность отклеивания ТТС;
- зависимость проникновения препарата в организм от особенностей строения кожи пациента (толщина рогового слоя, слоя подкожно-жировой клетчатки), ее влажности, липидного слоя, целостности (отсутствия повреждений), места аппликации ТТС;
- достаточно длительные сроки проникновения через кожу и создания терапевтических концентраций препарата в плазме крови пациента, а следовательно, невозможность развития быстрого анальгетического эффекта после аппликации ТТС;
- достаточно высокая стоимость ТТС.

Таблица 1

Площади ТТС с фентанилом Дюрогезик Матрикс и Фендивия

Доза фентанила, выделяемая ТТС за час	Площадь ТТС Дюрогезик Матрикс, см ²	Площадь ТТС Фендивия, см
25 мкг/час	10	8,4
50 мкг/час	20	16,8
75 мкг/час	30	25,2
100 мкг/час	40	33,6

Таблица 2

Эквивалентные суточные дозы трансдермального фентанила (Фендивия) и энтерального морфина сульфата [10]

ТТС с фентанилом, мкг/час	ТТС с фентанилом, мг/сутки	Морфина сульфат, мг
25	0,6	30–90 (среднее 60)
50	1,2	91–150 (среднее 120)
75	1,8	151–210 (среднее 180)
100	2,4	211–270 (среднее 240)

Фармакокинетические аспекты функционирования ТТС заключаются в том, что после аппликации ее на кожу формируется система «ТТС—человек». Происходят и соотносятся два противоположно направленных процесса: с одной стороны — поступление лекарственного вещества (например, опиоида) из ТТС в кровь, проникновение его в органы, а с другой — клиренс за счет печеночного метаболизма и/или клубочковой фильтрации. Подача лекарства из ТТС характеризуется тремя этапами. Первый этап — возрастание концентрации лекарственного вещества в крови и тканях от нуля до стационарного уровня. Второй этап — установление стационарного уровня концентрации за счет сбалансированного в количественном плане поступления и клиренса препарата. Третий этап — преобладание клиренса препарата над его поступлением в организм, снижение концентрации лекарства в крови вследствие исчерпания подачи лекарственного вещества из ТТС или ее удаления с кожи пациента. Для лечения хронической боли во всем мире и в последние 10 лет в России наиболее широко используются ТТС с фентанилом [2]. Фентанил — синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилпиперидина, был внедрен в клиническую практику в 1965 году, сначала в форме раствора для внутривенного введения. Препарат является преимущественным μ -агонистом опиатных рецепторов, оказывает очень сильное анальгетическое действие, в 90–100 раз и более превосходящее эффект морфина. Фентанил метаболизируется в печени, имеет выраженный эффект «первого прохождения», что делает нецелесообразным его использование внутрь в силу низкой системной биодоступности. Предпосылками для создания ТТС с фентанилом стали особенности химической структуры его молекулы, которая имеет низкий молекулярный вес (336,5 дальтон), высокую фармакологическую активность, выраженную липофильность. Молекула фентанила не метаболизируется ферментами кожи. Благодаря этим свойствам препарат хорошо проходит через кожу, создавая депо в роговом слое и подкожной жировой клетчатке с последующей абсорбцией в системный кровоток, минуя систему воротной вены. В результате не происходит «эффекта первого прохождения» препарата через печень. Биодоступность фентанила при трансдермальном введении составляет 92% [3]. В то же время имеющийся быстрый внутрипеченочный метаболизм препарата в печени позволяет избежать передозировки в условиях постоянного поступления фентанила в организм из ТТС через кожу в течение длительного времени.

За время своего применения ТТС проделали технологическую эволюцию. В 80-х годах XX века были предложены мембранные (резервуарные — «равиоли»/«ravioli systems») системы.

Они содержат резервуар, содержащий лекарственное средство (в том числе фентанил) в постоянной концентрации. В резервуаре лекарственное вещество находится в виде гомогенной или пастообразной суспензии (например, в жидком силиконе) или в виде раствора в способном к диффузии растворителе (алкилспирты и т. п.). Выделение лекарственного вещества осуществляется через полимерную мембрану, имеющую постоянную проницаемость по отношению к заключенному в резервуаре лекарственному веществу. Основным недостатком ТТС резервуарного типа является риск неконтролируемого выделения препарата при повреждении мембраны и/или резервуара. Эти системы ни в коем случае нельзя разрезать. Первые ТТС с фентанилом, которые применялись в России, были резервуарного типа. Их достаточно быстро вытеснили матриксные системы. Матриксные ТТС являются более прогрессивными с технологической точки зрения. Эти системы содержат лекарственное вещество, распределенное в полимерной пленке. Для крепления матриксной системы на коже может использоваться адгезив или сама матрица может состоять из адгезивного полимера, фиксирующегося на коже. Физико-химической основой функционирования матричной системы служит процесс низкоскоростной диффузии лекарства через вязко-полимерную среду путем обмена мест молекул лекарственного вещества (диффузанта) и молекул полимера (диффузионной среды матрицы). Как показывают сравнительные фармакокинетические исследования, скорость подачи и степень попадания лекарственного вещества в организм не выявляет принципиальной разницы между резервуарными и матриксными системами при более высокой технологичности и компактности последних [4–7].

Одной из ТТС с фентанилом матриксного типа, широко применяемой в России в последние годы, стала Фендивия. Данную систему отличают интересные конструктивные особенности, позволившие улучшить ее характеристики. За основу матрикса ТТС Фендивия взят силикон, в котором распределен фентанил в виде капель в сочетании с дипропиленгликолем. Эти капли равномерно распределены среди силиконового матрикса.

Такой состав матрикса обеспечивает очень высокую степень использования фентанила, содержащегося в ТТС, что позволяет снизить его содержание в ней по сравнению с другими матриксными системами примерно на треть. Наличие в матриксной системе ТТС Фендивия специальной мембраны (сополимер этилена и винилацетат) обеспечивает равномерный уровень высвобождения фентанила в течение 3 суток. Площадь ТТС Фендивия в зависимости от дозы заключенного в ней фентанила составляет 4,2 см² (доза 12,5 мкг/час), 8,4 см² (доза 25 мкг/час), 16,8 см² (доза 50 мкг/час), 25,2 см² (доза 75 мкг/час), 33,6 см² (доза 100 мкг/час). Соответственно в системах различной площади содержится 1,38, 2,75, 5,50, 8,25, 11,0 мг фентанила, которые обеспечивают длительную равномерную диффузию фентанила в организм пациента. ТТС Фендивия более компактна по площади, чем другая матриксная ТТС с фентанилом Дюрогезик Матрикс (табл. 1).

Соответственно площади ТТС Фендивия высвобождает в системный кровоток 12, 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час. В результате в течение суток в организм пациента вводится 0,3 (300 мкг), 0,6 (600 мкг), 1,2 (1200 мкг), 1,8 (1800 мкг) и 2,4 мг (2400 мкг). Терапевтические концентрации фентанила в плазме крови носят дозозависимый характер и находятся в диапазоне 0,3–1,5 нг/мл. Время достижения терапевтической концентрации составляет 12–24 часа после аппликации системы, а максимальной концентрации — от 33,5 до 38 часов.

Анальгетический эффект Фендивии сохраняется 72 часа. Содержимое системы используется на 47% за первые 24 часа, на 68% через 48 часов и 94% после 72 часов применения. После удаления ТТС с кожи концентрация фентанила в плазме крови постепенно снижается.

Сравнительные исследования фармакокинетики и анальгетической эффективности ТТС Фендивия и ТТС Дюрогезик Матрикс продемонстрировали биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность этих систем [8, 9]. Для клинической практики это означает, что Фендивия может заменить Дюрогезик Матрикс без каких-либо негативных последствий для пациента как в плане терапевтической активности, так и переносимости. Как уже указывалось выше, фентанил примерно в 70–100 раз активнее «эталонного» перорального морфина сульфата, наиболее широко применяемого для лечения хронической боли в онкологии. В табл. 2 представлены дозовые соотношения для обоих препаратов, на которые необходимо ориентироваться при необходимости замены одного препарата на другой.

Следует помнить, что 30 мг энтерального морфина сульфата эквивалентны 15 мг энтерального оксикодона и 10 мг морфина гидрохлорида для инъекций. При переходе с энтеральных или инъекционных опиоидов на ТТС с фентанилом важно помнить о постепенности развития анальгетического эффекта после аппликации системы на кожу.

Поэтому нанесение первой ТТС на кожу совмещается с приемом последней дозы морфина сульфата медленного высвобождения или альтернативного опиоида.

За годы, прошедшие с момента регистрации и введения в клиническую практику ТТС с фентанилом, в многочисленных исследованиях была констатирована его эффективность и хорошая переносимость в лечении хронической боли онкологического генеза [11–17]. За рубежом наркотические анальгетики, в том числе ТТС с фентанилом, активно используются для лечения интенсивной хронической боли не только онкологического, но и неонкологического генеза. При лечении боли неонкологического генеза наибольший опыт применения ТТС с фентанилом сегодня получен при остеартрите [18–22] и хронических болях в спине [23, 24]. Эти неонкологические заболевания часто протекают с очень выраженной хронической болью, которую не удается контролировать назначением НПВП, парацетамола, трамадола или их сочетанием. В проведенных работах показано, что трансдермальный фентанил демонстрировал хорошую эффективность — уменьшал интенсивность боли, которая оценивалась пациентами по визуально-аналоговой шкале, улучшал функциональные возможности пациентов, оценивавшиеся по шкале WOMAC, повышал качество жизни пациентов. Следует напомнить, что в Приказе Минздрава России № 1175 от 20 декабря 2012 года пункт 32 гласит, что «назначение и выписывание психотропных и лекарственных препаратов списков II и III производится пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза самостоятельно медицинским работником либо медицинским работником по решению врачебной комиссии (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения с врачебной комиссией)».

Важно, что, в отличие от ненаркотических анальгетиков и НПВП, сильные опиоиды, в том числе с фентанилом, демонстрируют достаточно высокую эффективность не только при ноцицептивном типе боли, но и при нейропатическом ее варианте, который часто встречается у онкологических пациентов, а также у пациентов с ущемлениями корешка спинного мозга, с вирусными поражениями нервной системы (постгерпетическая невралгия, ВИЧ) и целым рядом других неонкологических заболеваний. Эффективное действие ТТС с фентанилом при лечении нейропатической боли было продемонстрировано в ряде доказательных исследований [25,

26]. Фендивия, как и другие ТТС с фентанилом, имеет типичные для сильных опиоидов НЛР, вызывая тошноту, запоры и сонливость. Медленное нарастание концентрации фентанила в крови делает крайне редкими случаи угнетения дыхания и гиповентиляции. При сравнительных исследованиях с другими сильными опиоидами, например морфина сульфатом, частота НЛР, вызываемых ТТС с фентанилом, была ниже, чем при использовании эквивалентных доз энтерального пролонгированного морфина сульфата. ТТС с фентанилом реже вызывают тошноту и рвоту, опиоид-индуцированные запоры у пациентов, последнее объясняется всасыванием фентанила через кожу и отсутствием воздействия на этапе всасывания, на μ -опиатные рецепторы в нервных сплетениях кишечника [27]. Риск развития психической зависимости при применении ТТС с фентанилом меньше по сравнению с опиоидами, вводимыми в инъекциях или внутрь. Так, в исследовании S.F. Butler с соавт. [28] был констатирован наименьший наркогенный потенциал ТТС с фентанилом в сравнении с другими препаратами группы. Технологии, используемые при изготовлении ТТС с фентанилом, также снижают риски диверсификации фентанила из систем в нелегальный оборот. Известно, что, получив доступ к наркотическим анальгетикам, используемым в легальном медицинском обороте, наркозависимые люди часто пытаются изготовить из таблеток или капсул кустарный раствор препарата для последующего внутривенного введения [29]. Это связано с тем, что именно при внутривенном струйном введении препарата наркозависимый испытывает все фазы опийного опьянения.

Естественно, что извлечение фентанила из матриксной ТТС технически сложнее, чем изготовление кустарного раствора из энтеральных форм (таблетки, капсулы).

Кроме того, при попытках получить фентанил из ТТС и использовать его тем или иным путем с немедицинскими целями из-за очень большого количества фентанила в системе развиваются смертельные передозировки препарата. Эти случаи достаточно широко описаны в медицинской литературе [30, 31]. Достаточно высокая наркотическая безопасность, констатируемая при широком использовании в России и других странах мира, технологические особенности лекарственной формы явились основанием разрешения выписки ТТС с фентанилом на рецептурном бланке формы N 148–1/у-88. Данная норма была внесена в пункт 9 Приказа Минздрава России № 1175 от 20 декабря 2012 года Приказом Минздрава России № 386н от 30 июня 2015 года. Выписка ТТС с фентанилом на рецептурном бланке формы N 148–1/у-88 разрешена с 21 августа 2015 года. Это делает препарат более доступным для пациентов с сильной хронической болью различного генеза, так как облегчает его выписку для лечащих врачей. Рецептурный бланк формы N 148–1/у-88 с выпиской ТТС с фентанилом представлен на рис. Также в Федеральном законе РФ № 501-ФЗ от 31.12.2014 прописан прямой запрет требовать от пациентов и их родственников «возврат первичных упаковок и вторичных (потребительских) упаковок использованных в медицинских целях наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, в том числе в форме трансдермальных терапевтических систем, содержащих наркотические средства, при выписке новых рецептов на лекарственные препараты, содержащие назначение наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов».

Таким образом, ТТС с фентанилом и в том числе широко применяемая сегодня в России ТТС Фендивия представляют высокотехнологичные лекарственные формы введения сильных опиоидов в организм, отличающиеся выраженной анальгетической эффективностью и достаточно высоким уровнем безопасности среди препаратов из группы сильных опиоидных анальгетиков. Эффективность ТТС с фентанилом подтверждают результаты

**Образец заполненного рецептурного бланка
формы 148-1/у-88**

Приложение № 2
к приказу Минздрава России
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Идентификационный номер
медицинского учреждения
ОГРН 1047800000000
адрес: с. Оберон 1-е, пер. № 1
Тел./факс: 8 800 000 00 00

Код формы по ОКУД 3108805
Медицинская документация
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

Серия №

Рецепт от 08 сентября 2015 г.
(дата выдачи рецепта)

(взрослый, детский - нужно подчеркнуть)

Ф.И.О. пациента Иванова Мария Ивановна
(полностью)

Возраст 65 лет

Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента 19-0039
(история развития ребенка)

Ф.И.О. лечащего врача Богачев Василий Александрович
(полностью)

Руб. Кол. Рп: Emplast. Fentanyl 25мкг/час
2 шт. по 10 (десяти) пластырей
с дозировкой на продолжительность
леч. один раз в 3 дня

Подпись и личная печать
лечащего врача

Срок действия рецепта 15 дней

**Рис. Образец заполненного рецептурного бланка
формы 148-1/у-88 [32]**

значительного числа доказательных клинических исследований, проведенных с различными группами пациентов, страдавших интенсивной хронической болью. Широкое внедрение неинвазивных лекарственных форм сильных опиоидов, в том числе ТТС с фентанилом Фендивия, для лечения пациентов с интенсивной хронической болью различного генеза полностью отвечает международным рекомендациям, требованиям ВОЗ и значительно улучшает состояние и качество жизни больных. ■

Литература

- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // *Lancet Oncol.* 2012, Feb; 13 (2): e 58–68.
- Пчелинцев М. В., Абузарова Г. Р. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли // *Врач.* 2011, № 6. С. 39–42.
- Varvel J. R., Shafer S. L., Hwang S. S. et al. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl // *Anesthesiology.* 1989; 43: 155–162.
- Freyhagen R., von Giesen H. J., Busche P. et al. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain // *J Pain Symptom Manage.* 2005, Sep; 30 (3): 289–297.
- Marier J. F., Lor M., Potvin D. et al. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects // *J Clin Pharmacol.* 2006, Jun; 46 (6): 642–653.
- Marier J. F., Lor M., Morin J. et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation // *Br J Clin Pharmacol.* 2007, Jan; 63 (1): 121–124.
- Sathyan G., Guo C., Sivakumar K. et al. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications // *Curr Med Res Opin.* 2005, Dec; 21 (12): 1961–1968.
- Kress H. G., Boss H., Delvin T. et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent // *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2010; 75: 225–231.
- Kress H. G., von der Laage D., Hoerauf K. H. et al. A Randomized, Open, Parallel Group, Multicenter Trial to Investigate Analgesic Efficacy and Safety of a New Transdermal Fentanyl patch Compared to Standart opioid Treatment in Cancer Pain // *J. of Pain and Symptom Management.* 2008; Vol. 36, № 3, 268–279.
- Elsner F., Radbruch L., Sabatowski R. et al. Switching opioids to transdermal fentanyl in clinical setting // *Schmerz.* 1999; 133: 273–278.
- Исакова М. Е. Адекватная терапия хронической боли в онкологии // *Сопроводительная терапия в онкологии.* 2007, № 1–2, с. 70–73.
- Исакова М. Е. Болевой синдром в онкологии. М.: Практическая медицина, 2011. 384 с.
- Новиков Г. А., Осипова Н. А. Лечение хронической боли онкологического генеза. Учебное пособие. М., 2005. 83 с.
- Новиков Г. А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 248 с.
- Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов/Медицинская технология. 2015. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 48 с.
- Mystakidou K., Parpa E., Tsilika E. et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers // *J. Pain.* 2004; 5: 119–132.
- Skaer T. L. Transdermal opioids for cancer pain // *Health Qual. Life Outcomes.* 2006, Mar 31; 4: 24.
- Ананьева Л. П. Применение наркотических анальгетиков при лечении хронической неонкологической боли // *Русский медицинский журнал.* 2008, № 16, специальный выпуск.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н., Звартау Э. Э. Фармако-эпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и различия в подходах к их использованию при ревматических заболеваниях, сопровождающихся интенсивной хронической болью // *Современная ревматология.* 2010; № 2, с. 100–104.
- Каратеев А. Е. Международный опыт применения опиоидных анальгетиков в ревматической практике // *Современная ревматология.*
- Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis // *Arthritis&Rheumatism.* 2006, vol. 54, № 6, p. 1829–1837.
- Theoridis T., Waap I., Schwalen S. et al. Fentanyl — TTS in the treatment of pain caused by arthrosis // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2003, Mar-Apr; 141 (2): 217–222.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н., Звартау Э. Э. Фармако-эпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге (в свете различий в подходах к использованию препаратов этой группы в России и мире // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика,* 2009; № 3–4, с. 47–52.
- Simpson R. K. Jr., Edmondson E. A., Constant C. F. et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain // *Pain Symptom Manage.* 1997, Oct; 14 (4): 218–224.
- Canneti A., Luzi M., Di Marco P. et al. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl in the treatment of neuropathic pain in AIDS patients // *Minerva Anestesiol.* 2013, Aug; 79 (8): 871–883.
- Agarwal S., Polydefkis M., Block B. et al. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states // *Pain Med.* 2007, Oct-Nov; 8 (7): 554–562.
- Tassinari D., Sartori S., Tamburini E. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate/Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature // *J. of Palliative Medicine.* 2008; Vol. 11, № 3: 492–501.
- Butler S. F., Benoit C., Budman S. H. et al. Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers // *Harm Reduct J.* 2006, Feb 2: 3: 5.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н. Сочетание бупренорфина и налоксона в составе комбинированного анальгетика как способ уменьшения риска использования препарата в незаконном обороте // *Клиническая фармакология и терапия.* 2014. Т. 23. № 5. С. 80–83.
- Lilleng P. K., Mehlum L. I., Bachs L., Morild I. Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl // *Forensic Sci.* 2004, Nov; 49 (6): 1364–1366.
- Tharp A. M., Winecker R. E., Winston D. C. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches // *Am J Forensic Med Pathol.* 2004, Jun; 25 (2): 178–181.
- Падалкин В. П., Николаева Н. М., Невзорова Д. В., Савва Н. Н. Информационные материалы для медицинских работников по вопросам назначения и выписывания наркотических и психотропных лекарственных препаратов, других препаратов для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету. М.: РУДН, 2015. 72 с.

Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Е. С. Акарачкова*,¹, доктор медицинских наук

О. А. Громова**, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Котова*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

Резюме. Инсомния, как наиболее частая форма нарушений сна, является значимым и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время коррекция инсомнии способствует успешной профилактике и лечению последних.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, артериальная гипертензия, нон-дипперы, инсульт, цереброваскулярные заболевания.

Abstract. Insomnia as one of the most frequent forms of sleep disorders, is a significant and independent risk factor for development of cardiovascular diseases. At the same time, insomnia correction contributes to efficient prevention and treatment of the later.

Keywords: sleep disorders, insomnia, arterial hypertension, non-dippers, stroke, cerebrovascular diseases.

Инсомния — одна из ведущих амбулаторных жалоб. Трудности засыпания и поддержания сна — широко распространенная проблема и встречается не менее чем у 80% амбулаторных неврологических пациентов [1–2]. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям доказана тесная связь между нарушениями сна, артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт миокарда и инсульт. Отмечается, что длительно существующий неудовлетворительный сон и инсомния могут вызвать или увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний. При этом важное значение придается вегетативной регуляции артериального давления и его суточной динамике. У здорового человека сон начинается с первой стадии медленного сна (non-REM-сон), которая длится 5–10 минут. Затем наступает 2-я стадия, которая продолжается около 20 минут. Еще 30–45 минут приходится на период 3–4 стадий. После этого спящий снова возвращается во 2-ю стадию медленного сна, после которой возникает первый эпизод быстрого сна, который имеет короткую продолжительность — около 5 минут. Вся эта последовательность называется циклом. Первый цикл имеет

длительность 90–100 минут. Затем циклы повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна и постепенно нарастает доля быстрого сна (REM-сон), последний эпизод которого в отдельных случаях может достигать 1 часа. В среднем при полноценном здоровом сне отмечается пять полных циклов. Установлено, что у пациентов «нон-дипперов», т.е. тех, у кого отсутствует снижение артериального давления (АД) во время ночного сна или это снижение менее 10% от дневного, повышена активность центрального звена симпатической нервной системы, увеличено число пробуждений во время сна, уменьшена длина и глубина REM-сна и укорочена латенция фазы быстрого сна. У этих людей менее активна эндотелий-зависимая вазодилатация, и возможной причиной высокого давления рассматривается повреждение барорецепторной реакции. В итоге «нон-дипперы» склонны к нарушениям сна, характеризуются повышенной симпатической активностью во время сна и, как следствие, имеют высокий риск общей и сердечно-сосудистой смертности [3].

Исследования, проведенные более 15 лет назад, выявили, что подобный аномальный паттерн сна имел место у некоторых нормотензивных детей «нон-дипперов». Вероятно, аномальный профиль гемодинамики в цикле сон-бодрствование может быть определен еще до развития актуальной системной сосудистой резистентности [4].

Нарушения сердечного ритма во время сна у нормотензивных субъектов также определяют в последующем сердечно-сосудистые заболевания, поэтому раннее выявление нарушений сна позволяет проводить профилактические мероприятия. Например, выявление гипоксии во время сна, которая вызывает неадекватный ответ артериального давления во время сна, может быть использовано для прогнозирования сердечно-сосудистых проблем и последующего выбора терапевтической тактики [5].

Результаты большого клинического исследования, проведенного в Японии, с 24-часовым амбулаторным измерением артериального давления у 515 пациентов и параллельной магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга показали, что повышение пульсового давления во время сна и среднего АД при пробуждении, особенно в пожилом возрасте, являются независимыми предикторами инсульта у пожилых гипертоников. При этом влияние пульсового давления и среднего значения АД на риск инсульта отличается в разные фазы цикла сон-бодрствования. Так, увеличение пульсового давления на каждые 10 мм рт. ст. во сне независимо увеличивает риск инсульта на 43% (95% доверительный интервал [ДИ]: 16–75%, $p = 0,001$), при этом показатель среднего АД во время сна является не столь значимым. В то же время увеличение среднего АД на каждые 10 мм рт. ст. при

¹ Контактная информация:
nevrofus@mail.ru

пробуждении независимо увеличивает риск инсульта на 48% (95% ДИ: 21–81%, $p = 0,0002$), а уровень пульсового давления при пробуждении не является значимым фактором [6].

Благодаря обширным популяционным исследованиям (более 3000 пациентов) получены данные, которые свидетельствуют, что сокращение продолжительности сна (менее 6 часов) ассоциировано с повышенным риском гипертонии, особенно среди женщин [ОШ 1,66 (95% ДИ 1,09–2,53)], по сравнению с мужчинами [ОШ (0,9395% ДИ (0,62–1,41)], и сильнее у женщин в перименопаузе [ОШ (95% ДИ 3,25 (1,37–7,76)], чем у женщин в постменопаузе [ОШ 1,49 (95% ДИ 0,92–2,41)]. Выявленная связь не зависит от социально-экономического статуса, традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и психиатрических сопутствующих заболеваний и сильнее у женщин в перименопаузе. В этой связи в последние годы обсуждается, что уменьшение продолжительности сна увеличивает риск развития гипертонии, что может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [7].

Благодаря параллельной оценке результатов суточного мониторинга АД и оценки эффективности ночного сна с помощью актиграфии было установлено, что у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) достоверно выше ночное систолическое АД (САД) ($p = 0,05$), а также недостаточно его снижение в ночное время ($p = 0,017$), как и диастолическое АД (ДАД) ($p = 0,047$) и пульсового давления ($p = 0,01$), по сравнению с женщинами без ИБС. Многофакторный регрессионный анализ показал, что для женщин в перименопаузе при наличии ИБС увеличение возраста сопровождается недостаточным снижением АД в ночное время, что в свою очередь может увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Важно отметить, что инсомния также может как быть прямым следствием самой болезни, так и быть вторичным проявлением, например, боли, депрессии, психологического стресса, других расстройств сна или эффектом лекарственных препаратов [9]. Инсомния негативно влияет на когнитивные и физические функции пациента, приводит к снижению работоспособности и увеличению дорожно-транспортных происшествий [10]. К настоящему времени доказано, что хронический дефицит сна — это мощный фактор риска развития висцерального ожирения, которое лежит в основе метаболического синдрома. С современ-

ной эпидемией ожирения тесно связан рост распространенности обструктивного и центрального апноэ сна, в свою очередь обструктивное апноэ сна повышает риск инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [11].

Оценка данных 138 201 человека с помощью логистического регрессионного анализа выявила, что продолжительность сна связана с ожирением (ОШ 1,18, $p < 0,0005$), сахарным диабетом (ОШ 1,18, $p < 0,005$), инфарктом миокарда (ОШ 1,36, $p < 0,0005$), инсультом (ОШ 1,22, $p < 0,05$) и ишемической болезнью сердца (ОШ 1,59, $p < 0,0005$). Тем самым демонстрируется, что нарушения сна являются существенным фактором риска развития ожирения и его последствий, а также сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта и ишемической болезни сердца. Это доказывает, что нарушения сна — потенциально модифицируемый фактор, которому необходимо уделять должное внимание, и своевременная коррекция нарушений сна может существенно снизить риск кардиометаболических последствий [12].

Таким образом, инсомния является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Учет коморбидного влияния инсомнии на сердечно-сосудистые заболевания и, наоборот, влияния последних на сон расширяет возможности для улучшения качества жизни и функционирования пациентов. Чтобы помочь пациенту с инсомнией, необходимо тщательно изучить его анамнез, выявить паттерн циркадного биологического ритма сон–бодрствование, по возможности опросить супруга (партнера), а также собрать семейный анамнез, так как более 30% лиц, страдающих инсомнией, имеют подобные нарушения среди близких, особенно среди женщин-родственников первой линии. При сборе анамнеза необходимо оценить субклинические психические расстройства, текущие схемы приема лекарственных препаратов и возможность их влияния на сон, предыдущий опыт лечения. Физикальное обследование позволит выявить сопутствующие заболевания, например, такие как аллергия или синдром обструктивного апноэ сна [10].

Актиграфия (в том числе с помощью персональных мобильных технологий, таких как смартфоны, фитнес-трекеры, смарт-часы) также является полезным диагностическим инструментом для оценки циркадного цикла сон–бодрствование. Для дифференциальной диагностики и измерения продолжительности сна может быть рекомендована полисом-

нография, особенно при подозрении на инсомнию, связанную с нарушениями дыхания. Полисомнографию также следует проводить пациентам с дневной сонливостью, храпом, апноэ и индексом массы тела более 35 (они имеют более чем 70% вероятность сонного апноэ), а также нарколепсией или снохождением. Кроме того, исследование сна необходимо проводить пациентам с сонливостью в дневное время, работающим пилотами или водителями [10].

Немедикаментозное лечение инсомнии (особенно хронической) является приоритетным и включает разные виды поведенческой терапии, прогрессивную мышечную релаксацию. Достаточно эффективны умеренные регулярные физические упражнения, особенно по утрам, при этом не усиливается слабость, которая часто беспокоит этих пациентов. Также некоторую пользу могут приносить регулярные водные процедуры. Следует помнить, что инсомнию усугубляет нарушение гигиены сна, однако только соблюдение гигиены сна вряд ли повлияет на тяжелую инсомнию. Соблюдение правил гигиены сна при легкой инсомнии включает в себя: умение расслабляться; спать только тогда, когда устал; использование спальни только для сна и сексуальной активности; избегание кофеина, никотина и алкоголя за 4–6 часов перед сном; уменьшение потребления жидкости перед сном; а также избегание тяжелой пищи, тяжелых упражнений и возбуждающей деятельности поздно вечером; устранение источников звуков в спальне, в том числе если этим источником являются часы. В исследованиях 10–15-летней давности было показано, что умеренные упражнения перед сном улучшают его качество у пожилых людей и это влияние сопоставимо с эффектом бензодиазепинов [13].

Следует учитывать, что люди с нарушениями сна нередко употребляют алкоголь: до 28% лиц с инсомнией используют алкоголь с целью заснуть, из них 67% считают алкоголь весьма эффективным. Однако алкоголь может стимулировать структуры центральной нервной системы (ЦНС), тем самым увеличивая количество ночных пробуждений, а также повышать риск развития алкоголизма с его психосоциальными последствиями [14].

Медикаментозное лечение инсомнии включает широкий арсенал современных лекарственных средств. Однако идеальным препаратом для лечения инсомнии считается средство, действие которого начинается быстро, позволяя уменьшить латентность сна, сохраняется продолжительное время, предотвращая раннее про-

буждение утром, и оказывает минимальные побочные эффекты. При этом необходимо использовать минимальную эффективную дозу препарата в течение короткого периода (от 2 до 4 недель).

У пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии симптомов инсомнии и жалоб на нарушения сна, которые отягощают течение основного заболевания и повышают риск смерти, рекомендуется применять Донормил при недлительной и неглубокой инсомнии в течение первых 10 дней. В течение этого периода рекомендуется выяснить причины нарушений сна и подобрать этиопатогенетическое лечение. Донормил (доксиламина сукцинат) — антигистаминный препарат с седативным эффектом для кратковременного (не более 10 дней) применения — в терапии инсомнии с успехом применяется более 50 лет в странах Европы [5]. Важными преимуществами Донормила перед другими снотворными препаратами являются: сохранение естественной структуры сна, отсутствие привыкания и зависимости (нет синдрома отмены), применение данного препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций [15]. В плацебо-контролируемом исследовании влияния Донормила на здоровых добровольцах было показано, что при его приеме значительно снижается продолжительность первой фазы сна и возрастает продолжительность второй фазы сна, при этом препарат не влияет на продолжительность других фаз сна и на его фоне уменьшается общая продолжительность пробуждений во время сна и не отмечается каких-либо изменений памяти и скорости реакций в течение 18 ч после приема Донормила. В то же время при исследовании 50 пациентов с инсомнией в возрасте от 24 до 60 лет было продемонстрировано, что прием доксиламина по 15 мг за 15 минут до сна в течение 10 дней оказывает положительное влияние на динамику субъективных характеристик сна, результатов анкеты скрининга «апноэ во сне». Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждались исследованиями структуры сна, претерпевающей положительные сдвиги, которые затрагивали такие показатели, как длительность сна (305,3 мин «до», 341,6 мин «после»), длительность засыпания (49,3 мин «до», 21,1 мин «после»), фаза быстрого сна (43,1 мин «до», 56,7 мин «после»). Показано, что Донормил в большей степени воздействует на больных с более грубой дезорганизацией сна. В конечном итоге авторы пришли к заключению, что, с учетом высокой эффективности и безопасности, Донормил может быть рекомендован широкому кругу боль-

ных с нарушениями сна как при острой, так и при хронической инсомнии [16].

Донормил — высокоэффективный и безопасный блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов из группы этаноламинов, который оказывает снотворное, седативное и М-холиноблокирующее действие. При этом выраженность седативного действия Донормила сопоставима с барбитуратами. В отличие от бензодиазепиновых производных Донормил увеличивает не только продолжительность и улучшает качество сна, но и не нарушает физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. Длительность действия Донормила 6–8 ч. Назначают его внутрь взрослым при нарушениях сна в дозе 15 мг за 15–30 мин до сна независимо от приема пищи [15].

Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме и семейном анамнезе закрытоугольной глаукомы, гиперплазии предстательной железы и заболеваниях уретры и предстательной железы, сопровождающихся нарушениями оттока мочи, у детей до 15 лет, а также при повышенной чувствительности к доксиламину и другим компонентам препарата, а также к антигистаминным препаратам [19]. Но в то же время доксиламин имеет более безопасный профиль по сравнению с бензодиазепиновыми препаратами. Так, например, в исследованиях по типу случай-контроль было показано, что прием бензодиазепинов на ранних сроках беременности достоверно повышает риск развития врожденных дефектов, таких как заячья губа. Отсутствие подобного негативного влияния доксиламина позволяет применять его при беременности в отличие от других седативных психотропных препаратов, которые не были должным образом протестированы у данной категории женщин или продемонстрировали негативное соотношение риск/польза [10].

И в заключение еще раз необходимо отметить, что нарушения сна и уменьшение его продолжительности увеличивают риск развития гипертонии, тем самым приводя к сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям [7, 17]. В этой связи коррекция нарушений сна является важным патогенетическим звеном терапии данных расстройств [18]. Лечение инсомнии сложный и многокомпонентный процесс, перед началом которого необходимо четко определить причины нарушений сна. Лечение должно быть индивидуальным и основанным на оценке причины и тяжести симптомов. Немедикаментозное лечение является

менее дорогим и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с фармакологической терапией. Однако краткосрочная терапия снотворными препаратами может быть рекомендована в большинстве случаев после исключения высокого риска побочных эффектов [9]. ■

Литература

1. Neubauer D. N. Chroni insomnia // Continuum (Minneapolis). 2013, Feb; 19 (1 Sleep Disorders): 50–66.
2. Аксакчкова Е. С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоциальной практике // Лечащий Врач. 2010, № 10, с. 60–64.
3. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem // J Hypertens. 2004; 22: 2269–2272.
4. Frisina N., Pedullà M., Mento G., Morano E., Lanuzza B., Buemi M. Normotensive offspring with non-dipping hypertensive parents have abnormal sleep pattern // Blood Press. 1998, May; 7 (2): 76–80.
5. Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G., Sicard E., Sans A. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers // Drugs RD. 2012, Dec 1; 12 (4): 217–225.
6. Kario K., Ishikawa J., Eguchi K., Morinari M., Hoshida S., Ishikawa S., Shimada K. Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients // Am J Hypertens. 2004, May; 17 (5 Pt 1): 439–445.
7. Stranges S., Dorn J. M., Cappuccio F. P., Donahue R. P., Rafalson L. B., Hovey K. M., Freudenheim J. L., Kandala N. B., Miller M. A., Trevisan M. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women // J Hypertens. 2010, May; 28 (5): 896–902.
8. Sherwood A., Bower J. K., Roulledge F. S., Blumenthal J. A., McFetridge-Durdle J. A., Newby L. K., Hinderliter A. L. Nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women with coronary heart disease // Am J Hypertens. 2012, Oct; 25 (10): 1077–1082.
9. Mayer G., Jennum P., Riemann D., Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases — occurrence and management // Sleep Med Rev. 2011, Dec; 15 (6): 369–378.
10. Ringdahl E. N., Pereira S. L., Delzell J. E. Jr. Treatment of primary insomnia // J Am Board Fam Pract. 2004, May-Jun; 17 (3): 212–219.
11. Plante G. E. Sleep and vascular disorders // Metabolism. 2006, Oct; 55 (10 Suppl 2): S45–49.
12. Grandner M. A., Jackson N. J., Pak V. M., Gehrman P. R. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders // J Sleep Res. 2012, Aug; 21 (4): 427–433.
13. Morin C., Culbert J., Schwartz S. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy // Am J Psychiatry. 1994; 151: 1172–1180.
14. Popovici L., French M. T. Binge drinking and sleep problems among young adults // Drug Alcohol Depend. 2013, Mar 2. pii: S0376–8716 (13)00038–0.
15. Котова О. В. Влияние стресса на сон человека // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. № 4 (112). С. 79–82.
16. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. 2005. Т. 6. № 2 (16). С. 18–21.
17. Watson N. F., Viola-Saltzman M. Sleep and comorbid neurologic disorders // Continuum (Minneapolis). 2013, Feb; 19 (1 Sleep Disorders): 148–169.
18. Raphaelson M., Inati S. K. Treating sleep disorders in neurology practice // Neurol Clin. 2012, Nov; 30 (4): 1007–1025.
19. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1356.htm.