

НИКОТИНЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.Г. Гамбарян*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Потребление табака является серьезной медико-социальной проблемой в России и одним из основных факторов риска кардиореспираторных заболеваний. Прекращение курения — самая эффективная и экономичная мера предупреждения сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний и риска смерти от этих болезней. Помощь курящим пациентам в отказе от потребления табака затрудняется из-за наличия у большинства из них никотиновой зависимости. Никотинзаместительная терапия (НЗТ) направлена на преодоление табачной зависимости, смягчения симптомов отмены, связанных с прекращением курения. НЗТ удваивает шансы курящих пациентов в успешном преодолении курения, и в силу доказанной безопасности среди существующих современных фармакологических средств является методом выбора для лечения табакокурения у пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями вне обострения. Сочетание быстро и медленно действующих форм лекарственных препаратов для НЗТ повышает эффективность метода, помогая купировать сиюминутную тягу к курению и зависимость в долгосрочной перспективе. НЗТ может успешно применяться для помощи пациентам стационаров, при реализации положений нового Федерального «анти табачного» закона в медицинских учреждениях.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, потребление табака, курение, лечение табачной зависимости, никотинзаместительная терапия, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика респираторных болезней.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):280–286

Nicotine replacement therapy of the tobacco addiction in prevention of cardiorespiratory diseases

M.G. Gambaryan*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Tobacco smoking is a serious public health issue in Russia and one of the major risk factors of cardiorespiratory diseases. Smoking cessation is the most cost-effective measure for prevention of cardiovascular and respiratory diseases and for reduction in risk of death from these diseases. Helping the patients to quit smoking is difficult because of the nicotine addiction that most of them face. Nicotine replacement therapy (NRT) is used to reduce the tobacco dependence and withdrawal symptoms while quitting smoking and ease the transition from cigarette smoking to complete abstinence. NRT doubles the chances of smokers for quitting. Among modern pharmacotherapy approaches for smoking cessation NRT is a method of choice in cardiovascular and respiratory patients due to proven safety. NRT with a combination of slow- and long-acting drugs with rapid-acting ones is more effective than NRT with a single type of drugs and helps to overcome the withdrawal symptoms and withstand tobacco dependence in a longer run. NRT may be successfully used as a pharmaceutical aid for patients with tobacco dependence in the hospitals when those will adopt the smoke-free hospitals status under the new Federal "antitobacco" law.

Key words: nicotine addiction, tobacco use, smoking, tobacco dependence treatment, nicotine replacement therapy, prevention of cardiovascular diseases, prevention of respiratory diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):280–286

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mgambarian@gnicpm.ru

Проблема табакокурения

Потребление табака является серьезной медико-социальной проблемой вследствие высокой заболеваемости, инвалидности, смертности во всем мире и социально-экономического ущерба как для самого курящего, так и для общества в целом. В России 60,7% мужчин и 21,7% женщин считаются регулярными курильщиками [1] и 300000 человек ежегодно гибнет от болезней, связанных с потреблением табака [2]. Потребление табака — один из главных факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования (ЗН) и другие, обуславливающих 82% от общей смертности населения в России [3]. Исследования показывают, что у курящих пациентов риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше, чем у некурящих, а риск внезапной смерти — выше от 2 до 4 раз [4]. По данным

ГНИЦ ПМ риск преждевременной смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) среди курящих мужчин в возрасте 40–59 лет и женщин в возрасте 30–69 лет в три раза превышает аналогичный показатель среди некурящего населения [5]. Риск умереть от ХОБЛ у курящих женщин в 13 раз выше, чем у никогда не куривших женщин; у курящих мужчин — в 12 раз выше по сравнению с никогда не курившими мужчинами [6].

Лечение табакокурения и профилактика кардиореспираторных болезней

Важно отметить, что курение является основным модифицируемым фактором риска хронических неинфекционных заболеваний. Прекращение курения после инфаркта миокарда — это одно из самых эффективных профилактических мер для улучшения прогноза заболевания. Систематический обзор и мета-анализ 20 когортных исследований выявил, что выживаемость у пациентов, прекративших курить после перенесенного ИМ, была на 64% выше, чем у продолжавших курить [95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,71] [7]. Кроме того, риск смерти от ИМ начинает быстро уменьшаться

Сведения об авторе:

Гамбарян Маринэ Генриевна — к.м.н., в.н.с. ГНИЦ ПМ

после отказа от курения, а риск повторного ИМ снижается уже в течение первых 6 мес [8]. По статистике у 20% пациентов, продолжавших курить после тромболитической терапии по поводу ИМ, повторный инфаркт развивается в течение года [9]. Прекращение потребления табака в течение трех нед после тромболитической терапии позволяет снизить риск повторного ИМ до уровня как у никогда не куривших. Похожие результаты были также получены при ангиопластике или коронарном шунтировании [10]. Прекращение курения приводит к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50%, в то время как пожизненный прием дорогостоящих антигипертензивных препаратов или статинов — только на 25–35% и 25–42%, соответственно [11].

Прекращение курения является единственной эффективной мерой для приостановления утраты функции легких и улучшения показателей выживаемости у пациентов с ХОБЛ легкой и средней тяжести [12]. У пациентов с ХОБЛ прекращение курения помогает также предотвратить обострения болезни: стандартизованный относительный риск (ОР) 0,78 (95% ДИ 0,75–0,87), причем эффект этот достоверно зависит от длительности периода отказа от потребления табака (стандартизованный ОР при прекращении курения <1 года = 1,04 при 95% ДИ 0,87–1,26; 1–5 лет = 0,93 при 95% ДИ 0,79–1,08; 5–10 лет = 0,84 при 95% ДИ 0,70–1,00; ≥10 лет = 0,65 при 95% ДИ 0,58–0,74) [13].

Новый Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23.02.2013 г. накладывает полный запрет на потребление табака во всех медицинских учреждениях. Переход к созданию бездымных медицинских учреждений помимо нормативно-правовых мер потребует применения конкретных лечебных схем оказания помощи пациентам, в том числе стационарным, по предотвращению потребления табака. Это задача не из легких, особенно в стационарах, так как у многих курящих пациентов наблюдается высокая степень никотиновой зависимости, одно или несколько сопутствующих заболеваний, и низкая, а иногда — и нулевая мотивация отказа от курения [14–17].

Между тем, пациенты с сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями больше, чем средний курильщик, нуждаются в лечении от табакокурения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества помощь в отказе от курения должна быть включена в план лечения как амбулаторных, так и стационарных пациентов, включая диагностику, комплексное немедикаментозное и медикаментозное лечение табачной зависимости, а также динамическое наблюдение по поводу прекращения потребления табака [18, 19]. Для до-

стижения стабильного результата лечение табачной зависимости, начатое в период госпитализации, должно продолжаться и после выписки из больницы [20]. При этом именно прекращение курения, а не снижение количества выкуриваемых сигарет рекомендуется как радикальная мера профилактики в клинике кардиореспираторных заболеваний [21].

Подбор лечения табачной зависимости, в частности, у кардиореспираторных пациентов должен быть ориентирован на длительность и интенсивность курения, с обязательным учетом степени никотиновой зависимости.

Зависимость от никотина

В современной медицине табакокурение рассматривается как вариант токсикомании, а в международной классификации болезней МКБ-10 табачная зависимость классифицируется как самостоятельная нозологическая единица: «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака» [22]. Ведущими признаками расстройств, вызванных психоактивными веществами, являются: 1) потребность в повторных приёмах препарата, развитие абстинентного синдрома, т.е. возникновение психических и физических расстройств при элиминации токсического вещества — никотина; 2) изменение толерантности и развитие зависимости, т.е. появление потребности в больших дозах психоактивного вещества; 3) способность вызывать функциональные и органические поражения внутренних органов и нервной системы. Поэтому подавляющее большинство курильщиков страдает табачной зависимостью и нуждается в адекватной медицинской помощи. Для большинства курящих табачная зависимость — это истинная наркотическая зависимость, сравнимая с зависимостью, вызываемой опиатами, амфетаминами или кокаином, преодоление которой часто невозможно только методами психологического, поведенческого воздействия. Опросы показали, что 69% курильщиков, выразивших желание отказаться от потребления табака, нуждаются в медицинской помощи для отказа от курения [1]. Исследования также показывают, что в среднем курильщик проделывает 4 и более попыток отказаться от потребления табака, прежде чем ему удастся окончательно бросить курить [23]. А приблизительно в 97% случаях курильщикам не удается самостоятельно отказаться от потребления табака [14]. Даже после перенесенного ИМ меньше половины пациентов прекращают курить, несмотря на очевидную угрозу для жизни [15]. То же самое можно сказать и о пациентах с ХОБЛ, у которых очевидно больше выражена никотиновая зависимость, и в меньшей степени — мотивация отказаться от курения [16, 17].

Люди начинают курить по разным причинам, в зависимости от пола и возраста — из любопытства, «за ком-

панию», для общения, для получения удовольствия, чтобы «расслабиться» или преодолеть социальное давление, но абсолютное большинство становится стойкими курильщиками из-за сформировавшейся никотиновой зависимости.

Понимание нейробиологических механизмов формирования никотиновой зависимости лежит в основе медикаментозной терапии табакокурения [24]. Никотин поступает в легкие с вдыхаемым табачным дымом, быстро проникает в легочный, затем — в артериальный кровоток и поступает в головной мозг спустя несколько секунд после раскуривания сигареты. Никотин быстро растворяется в тканях мозга, связывается и активирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы: (nAChRs). Стимуляция никотином центральных ацетилхолиновых рецепторов, особенно подтипа $\alpha 4\beta 2$ приводит к высвобождению ряда нейромедиаторов, в частности — дофамина в мезолимбической области, полосатом теле (corpus striatum) и коре лобной доли головного мозга. Но именно высвобождение дофамина из стимулированных никотином корковых образований прилежащего ядра (nucleus accumbens), расположенного в вентральной области покрывки среднего мозга (ВОП; ventral tegmental area), является причиной ощущения удовлетворения и удовольствия, вызываемых потреблением табака [25, 26]. Дофаминовый нервный путь из ВОП в прилежащее ядро играет важную роль в развитии наркотического привыкания. Есть и другие нейромедиаторы, как, например норэпинефрин, ацетилхолин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат и эндорфины, которые также выделяются в результате нейрохимических реакций при активации никотиновых рецепторов и определяют различное поведенческие когнитивные эффекты никотина: ощущение удовольствия, возбуждение, подавление аппетита, улучшение внимания и памяти, коррекция настроения, снижение тревоги и напряжения [27]. При регулярном воздействии никотина происходят процессы нейроадаптации к некоторым, правда, не ко всем, эффектам никотина [28]. Параллельно этим процессам происходит увеличение числа ацетилхолиновых рецепторов в головном мозге. Повторные дозы никотина могут привести к увеличению числа никотиновых рецепторов до 300%. Считается, что увеличение количества клеточных структур происходит в ответ на десенситизацию (снижение чувствительности) рецепторов под воздействием никотина, что играет важную роль в формировании толерантности и зависимости от никотина. Поэтому для поддержания силы ощущений эффектов никотина требуется постоянное повышение дозы и частоты приема никотина. Сильная тяга к курению и симптомы отмены появляются у хронических курильщиков тогда, когда предварительно десенситизированные никотиновые рецепторы, оставаясь без ни-

котина, восстанавливают свою чувствительность, например в ночное время, когда уровень никотина в головном мозге снижается, рецепторы требуют продолжения подачи никотина, и появляются симптомы «никотинового голода» [29]. Только связывание с никотином и десенситизация ацетилхолиновых никотиновых рецепторов новыми дозами никотина при потреблении табака могут смягчить тягу к курению и симптомы отмены. Без приема возрастающих доз никотина появляются неприятные симптомы отмены. Это подтверждается клинической практикой — регулярные курильщики вынуждены поддерживать необходимый уровень насыщения никотином в крови, чтобы избежать синдрома отмены [30].

Итак, психический комфорт при потреблении табака достигается только в состоянии никотиновой интоксикации: никотин, поставляемый в организм при курении, является причиной ощущения удовольствия, помогает уменьшить стресс и чувство тревоги, повысить возбуждение и контролировать настроение в повседневной жизни. Курение помогает сосредоточиться, улучшить быстроту реакции и повысить работоспособность в отдельных случаях. При прекращении потребления табака развиваются симптомы отмены: раздражительность, подавленность настроения, беспокойство, тревога, проблемы общения с друзьями и родными, невозможность сосредоточиться, усиленное чувство голода и обжорство, бессонница и сильная тяга к курению. Никотиновый голод у нелеченных курильщиков способен вызвать расстройства настроения, по интенсивности схожие с теми, что наблюдаются у пациентов психиатрического профиля [31].

Медикаментозная терапия табачной зависимости

Из вышесказанного следует, что наряду с политическими, законодательными и образовательными мерами для помощи в преодолении потребления табака, первостепенное значение приобретает подбор индивидуальных методов лечения курящего человека, направленных на преодоление никотиновой зависимости. Поскольку фармакологическое воздействие никотина определяет формирование никотиновой зависимости, медикаментозная терапия необходима для лечения отдельных компонентов табачной зависимости и смягчения синдрома отмены. Современная фармакотерапия табакокурения сводится, в основном, к применению трех групп лекарственных препаратов, действие которых направлено на преодоление абстинентного синдрома у курильщиков.

В России зарегистрированы и допущены к применению 3 группы препаратов основного списка фармакотерапии никотиновой зависимости:

- препараты, содержащие никотин — никотинзаместительная терапия (НЗТ) в виде трансдермальных пластырей различной дозировки, никотинового ингалятора и никотинсодержащей жевательной резинки, безрецептурного отпуска;
- антагонисты и частичные агонисты никотиновых рецепторов — варениклин (отпускается по рецепту);
- частичные агонисты никотиновых рецепторов — цитизин, безрецептурного отпуска.

В мире накоплен солидный опыт применения этих групп препаратов при лечении табачной зависимости, в том числе, и разных групп пациентов и оценки их клинической эффективности. Несмотря на то, что варениклин повышает вероятность отказа от курения в 2–3 раза [32,33], опыт применения препарата указывает на определенный риск с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, данные метаанализа, основанного на 14 рандомизированных контролируемых исследованиях ($n=8216$), указывают на достоверно высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, связанных с применением варениклина [34]. Цитизин — более доступный по стоимости препарат, показавший эффективность в отказе от курения, успешно применяется в некоторых странах Европы и в России, но не обладает достаточной доказательной базой, по сравнению с другими группами препаратов [18,35,36]. По данным многочисленных исследований, у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ методом выбора в преодолении табачной зависимости является НЗТ [18, 37–40].

Механизмов действия НЗТ в преодолении потребления табака несколько. Основное действие — смягчение тяги к курению и симптомов отмены при прекращении потребления табака [41]. Кроме того, НЗТ сама по себе может обеспечить «положительное подкрепление» вместо никотина, вызывая, подобно никотину из выкуренной сигареты, чувство возбуждения и уменьшение стресса [41]. Степень положительного подкрепления зависит от скорости всасывания и достижения пика никотина в плазме крови. Подобное быстрое замещение эффектов никотина происходит при использовании никотинзаместительных препаратов быстрого и короткого действия, таких, как никотинсодержащая жевательная резинка или ингалятор, хотя, конечно, ни одна форма никотинзаместительной терапии не способна обеспечить уровень никотина в плазме крови такой же высокой концентрации и также быстро, как при курении сигареты. Третий возможный механизм — потенциальная способность НЗТ десенситизировать никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Подобное воздействие НЗТ направлено на уменьшение эффекта никотина, поставляемого при потреблении табака, так, как это происходит при срыве после отказа от курения — когда выкуриваемая сигарета не дает нужно-

го удовлетворения [41]. Десенситизация никотиновых рецепторов сама по себе может предотвратить появление симптомов отмены.

Эффективность никотинзаместительной терапии

Итак, действие НЗТ направлено на уменьшение симптомов отмены, связанных с прекращением курения путем замещения никотина, который поступает в организм при потреблении табака. В зависимости от формы никотинсодержащего препарата, никотин доставляется в организм медленно и в течение длительного времени, или быстро, задействовав, тем самым, разные механизмы воздействия НЗТ. НЗТ применяется в различных формах — в виде никотинсодержащих пластырей, которые обеспечивают медленное поступление никотина в кровь, и в виде никотинсодержащих жевательных резинок, или ингалятора, которые обеспечивают более быструю доставку никотина в мозг, чем трансдермальные формы, но менее быструю по сравнению с выкуриванием сигареты.

Многочисленные исследования по применению НЗТ в лечении табачной зависимости, обобщенные в метаанализах, показали клиническую эффективность метода при лечении табачной зависимости. Согласно этим исследованиям, НЗТ удваивает шансы курящих в успешном преодолении курения по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии [39,42].

В последнем мета-аналитическом обзоре изучалась эффективность НЗТ в отношении отказа от курения в течение 6–12 мес по сравнению с плацебо либо контрольной группой, не получившей НЗТ, в 117 из отобранных 150 рандомизированных контролируемых исследованиях с более 50000 участниками [38].

Анализ показал, что применение любых форм НЗТ повышает шансы курящего человека отказаться от курения. По результатам анализа вероятность отказа от курения (отношение рисков — ОР) при применении НЗТ была выше на 50–70% по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Так, было показано, что при отказе от курения у лиц, получивших любую НЗТ, по сравнению с контрольной группой ОР составлял 1,60 (95% ДИ 1,53–1,68). Анализ выявил, что вероятность отказаться от курения при потреблении никотиновой жевательной резинки в полтора раза выше, чем без лечения: ОР 1,49 (95% ДИ 1,40–1,60; 55 исследований), при лечении никотиновыми пластырями — в 1,64 раза (95% ДИ 1,52–1,78; 43 исследования) при использовании никотинового ингалятора, никотиновых пастилок/леденцов* и никотинового назального спрея* (* эти лекарственные формы не зарегистрированы в России) — почти в два раза: ОР 1,90 (95% ДИ 1,36–2,67; 4 исследования), 1,95 (95% ДИ 1,61–2,36; 6 исследований) и 2,02

(95% ДИ 1,49–2,73; 4 исследования), соответственно [38].

Курильщики с высокой никотиновой зависимостью нуждаются в больших дозах НЗТ. Так, у лиц, с высокой степенью никотиновой зависимости эффективность никотиновой жевательной резинки 4 мг достоверно превосходила эффективность никотиновой жевательной резинки 2 мг, но была слабее, чем эффективность никотиновых пластырей в больших дозировках. Однако исследования не выявили нарастания эффекта лечения при увеличении продолжительности терапии дольше 8 нед [38]. Было также показано, что комбинирование никотиновых пластырей с другими лекарственными формами НЗТ быстрого действия позволяло достигнуть большей эффективности, чем монотерапия отдельными формами никотинсодержащих препаратов [38].

Вопрос о повышении эффективности лечения НЗТ путем использования больших доз препаратов и увеличения длительности лечения прицельно изучался в более ранних исследованиях [43]. Было показано, что если увеличение продолжительности НЗТ на более 8–2 нед не влияет на повышение уровня отказа от курения, то большие дозы препарата, по сравнению со стандартными, могут увеличить уровень долгосрочного отказа от курения [43]. Так, влияние применения никотиновых пластырей с большим содержанием никотина (25 мг) по сравнению со стандартными (15 мг) и влияние длительности лечения на уровень отказа от курения изучалось в европейском многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (CEASE) у 3575 курящих пациентов из 36 торакальных клиник. Исследование показало, что уровень отказа от курения через 12 мес составлял 15,4% для лиц, лечившихся никотиновыми пластырями 25 мг в течение 8 нед и 15,9% – для лиц, лечившихся никотиновыми пластырями в 25 мг в течение 22 нед. У лиц, получавших лечение пластырями со стандартным содержанием никотина (15 мг) в течение 22 нед уровень отказа от курения через год составлял 13,7%, а в течение 8 нед – 11,7%.

Результаты значимо отличались между группами, получавшими лечение высокими (25 мг) и стандартными (15 мг) дозами никотина ($p < 0,003$). Результаты отказа от курения в обеих группах с применением 25 мг и 15 мг никотиновых пластырей были также значимо выше по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). Значимых различий между группами лиц, получивших лечение разной продолжительности, отмечено не было [43].

НЗТ эффективна сама по себе, как показывают исследования, независимо от того, применяется ли она в сочетании с интенсивными консультативными мето-

дами или без них, а также применяются ли препараты по назначению врача, или самостоятельно приобретаются без рецепта [38]. Авторы допускают, что предоставление интенсивной консультативной помощи курящему пациенту увеличивает его шансы на успех в отказе от курения, однако на эффективность НЗТ это кардинально не влияет. С другой стороны, есть убедительные утверждения и доказательства того, что уровень отказа от курения значительно возрастает при применении НЗТ в сочетании с индивидуальным профилактическим консультированием, в особенности, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [39,42,44].

Безопасность никотинзаместительной терапии

НЗТ, безусловно, помогает курящим пациентам отказаться от потребления табака. Однако надо учесть, что при лечении табачной зависимости НЗТ могут возникнуть разного рода и интенсивности нежелательные явления, как характерные для данной формы препарата, так и общие, иногда схожие с симптомами отмены при отказе от курения. Аналитический обзор, обобщающий результаты 92 рандомизированных контролируемых исследований с участием 32185 пациентов и 28 наблюдательных исследований с участием 145205 курильщиков выявили ряд побочных реакций при лечении НЗТ [45]. Они, в большинстве случаев, сводятся к местным реакциям. Так, объединенный результат по потреблению никотиновых пластырей выявил повышенную вероятность реакций в виде раздражения [отношение шансов (ОШ) 2,80; 95% ДИ 2,28–3,24; $p < 0,001$]. С применением жевательных резинок и пастилок была связана повышенная вероятность раздражений слизистой рта и гортани (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,36–2,57; $p < 0,001$); язвы полости рта (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,05–2,20; $p < 0,001$); икота (ОШ 7,68; 95% ДИ 4,59–12,85; $p < 0,001$) и покашливание (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,92–4,33; $p < 0,001$). Реакции общего характера при применении различных форм НЗТ, схожие с теми, что возникают при синдроме отмены, в основном сводились к проявлениям тошноты и рвоты (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,37–2,04; $p < 0,001$), жалобам со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,25–1,89; $p < 0,001$) и к бессоннице (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,21–1,66; $p < 0,001$). Подобные результаты были получены также при неконтролируемых наблюдательных исследованиях в общей популяции [45]. Исследования не выявили достоверной связи нарастания симптомов тревоги и депрессии с применением НЗТ, но были указания на повышенную вероятность сердцебиения и болей в груди (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,51–2,82; $p < 0,001$) [45].

Вопрос о побочных сердечно-сосудистых реакциях в ответ на лечение НЗТ и безопасности применения НЗТ у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждался неоднократно в эпизодических исследованиях

со дня появления метода [46–53]. Это вызвало необходимость досконального изучения вопроса о безопасности и показаниях к применению НЗТ при лечении табачной зависимости, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [54]. При оценке результатов этих сообщений важно понять, что у курильщиков, по сравнению с некурящими, риск развития сердечно-сосудистых событий сам по себе высокий – вне зависимости от того, употребляют они НЗТ или нет. Рандомизированные контролируемые исследования не подтвердили связи между терапией с использованием никотинсодержащих пластырей и острыми сердечно-сосудистыми событиями, даже среди пациентов, которые продолжали курить [55,56]. Результаты приведенного выше анализа 117 рандомизированных контролируемых исследований также не выявили никаких указаний на повышение риска сердечнососудистых событий при применении НЗТ [38,40].

Безопасность НЗТ с точки зрения развития сердечно-сосудистых событий изучалась у лиц без установленных ССЗ в анамнезе и у лиц, имеющих ту или иную форму ССЗ в анамнезе. Результаты мета-анализа 34 рандомизированных контролируемых исследований по лечению табачной зависимости, включающего 28 исследований, с исключением лиц с ССЗ или факторов риска в анамнезе, не указали на какие либо различия развития сердечно-сосудистых осложнений между курящими, использующими никотиносодержащие пластыри ($n=5501$) по сравнению с теми, кто получал пластыри с плацебо ($n=3752$) [57]. Можно поспорить, что частота сердечно-сосудистых событий в этом исследовании была невелика из-за критериев отбора. Но углубленные популяционные исследования по типу случай-контроль также не установили никаких связей между применением безрецептурных никотинсодержащих пластырей и нарастанием риска инфаркта миокарда [58].

Два крупных исследования включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [55,56]. Эти исследования, изучавшие лечение табачной зависимости с помощью трансдермальных форм НЗТ соответственно, у 156 и 584 пациентов с ИБС, не получили достоверного повышения риска развития сердечно-сосудистых событий у данных пациентов по сравнению с теми, кто получал пластыри с плацебо. Однако эти исследования исключали пациентов с острым коронарным синдромом в течение 12 нед до включения и 2 нед рандомизации, соответственно. Поэтому к назначению НЗТ в постинфарктный период (в течение 2 нед), необходимо относиться крайне осторожно, а при остром ИМ, нестабильной стенокардии, тяжелых аритмиях применение НЗТ не рекомендуется [42,54]. Пациентам с ИМ рекомендуется НЗТ в форме жевательной резинки и никотиновых пластырей после выписки из больницы в це-

лях отказа от курения и купирования симптомов отмены, так как применение НЗТ в любом случае безопаснее и предпочтительнее курения табака [59].

Таким образом, хоть применение НЗТ и может быть связано с рядом побочных реакций, оно никак не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий, в том числе и у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. НЗТ в форме жевательной резинки и никотиновых пластырей предпочтительнее курения табака для купирования симптомов отмены. В лечении табачной зависимости, в частности у лиц с сопутствующей патологией, очень важна роль врача при назначении НЗТ от табачной зависимости. Для этих пациентов НЗТ должна сочетаться с кратким и углубленным консультированием. Врачи в ходе консультирования и динамического наблюдения должны предупредить пациентов не только о возможных симптомах отмены, но также о возможных побочных действиях препаратов и при необходимости ввести коррективы в лечение.

Заключение

Никотинзаместительная терапия – метод лечения табачной зависимости с доказанной эффективностью, основанный на тонкостях нейробиохимических механизмов формирования никотиновой зависимости, способный удвоить шансы курящего человека на отказ от потребления табака. Сочетание быстро и медленно действующих форм НЗТ повышает эффективность метода, помогая купировать сиюминутную тягу к курению и зависимость в долгосрочной перспективе. НЗТ является методом выбора в преодолении потребления табака у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне обострения и хронической обструктивной болезнью легких, а также у лиц с высокой степенью никотиновой зависимости. Для пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией НЗТ предпочтительнее потребления табака.

Лечение табачной зависимости никотиновыми пластырями, содержащими большие дозы никотина, более эффективно по сравнению с лечением таковыми с использованием стандартных доз, но продолжительность лечения более 8–12 нед не приводит к повышению эффективности лечения. Несмотря на то, что эффективность НЗТ не зависит от применения дополнительных методов консультирования, врачебный совет, консультация и наблюдение необходимы для повышения мотивации пациента, его приверженности к терапии, а также для предупреждения/купирования побочных реакций препарата, в особенности, у пациентов с кардиореспираторной и другими патологиями.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- WHO report on the global tobacco epidemic. Geneva: WHO; 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf. Date of access: 25.05.2013.
- Lopez A. Smoking and death in Russia. *Tobacco Control* 1998; 7:3–4.
- World Health Organization - NCD Country Profiles. Geneva: WHO; 2011. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/rus_en.pdf. Date of access: 25.05.2013.
- Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 242–9.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors affecting the mortality from cardiovascular diseases in russian population. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005; 4(1):4–9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; 4(1): 4–9.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General; 2004. Available at: 25.05.2013. Date of access: 25.05.2013.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003041.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121:750–8.
- Rivers JT, White HD, Cross DB, et al. Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: Incidence and effect of smoking. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 340–8.
- Balfour D., Benowitz N., Fagerstrom K., et al. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. A status report. *Eur Heart J* 2000; 21: 438–45.
- Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect Size Estimates of Lifestyle and Dietary Changes on All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients A systematic review. *Circulation* 2005; 112: 924–34.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. Lung Health Study Research Group The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4):233–9.
- Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The Effects of Smoking Cessation on the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009; 24(4): 457–63.
- Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992; 11: 331–334.
- Rigotti NA, Singer DE, Mulley AG Jr, Thibault GE. Smoking cessation following admission to a coronary care unit. *J Gen Intern Med* 1991; 6:305–311.
- Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–70.
- Walters N, Coleman T. Comparison of the smoking behaviour and attitudes of smokers who attribute respiratory symptoms to smoking with those who do not. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 132–4.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
- Tønnesen P, Carrozzi L., Fagerstrom K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390–417.
- Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168:1950–60.
- Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106–10.
- International Classification of Diseases. Version: 2010. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Date of access: 25.05.2013.
- Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL, et al. Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 48–65.
- Benowitz N.L. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. *The American Journal of Medicine* 2008; 121(4A):S3–S10.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 439–46.
- Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005; 8: 1445–9.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; 26: 611–31.
- Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 420–37.
- Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996; 16: 905–8.
- Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 907–15.
- Hughes JR. Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2006; 8: 153–6.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD006103.
- Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121:221–9.
- Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183:1359–66.
- Levshin VF, Slepchenko NI, Radkevich NV. Randomised controlled trial of effectiveness of Tabex in Tobacco dependence Treatment. *Meditsinskiy Vestnik* 2009; 33:502–3. Russian (Левшин В.Ф., Слепченко Н.И., Радкевич Н.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Табекс при лечении табачной зависимости. *Медицинский Вестник* 2009; 33: 502–3).
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytidine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365:1193–200.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD000146.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD000146.
- Tran K, Asakawa K, Cimon K, et al. Pharmacologic-based Strategies for Smoking Cessation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. *CADTH Technol Overv* 2012; 2(3):e2303.
- Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 149:565–72.
- Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333: 1196–203.
- Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008 Sep; 53(9):1217–22.
- Tønnesen R., Paoletti P., Gustavsson G., et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999; 13: 238–46.
- Molyneux A, Lewis S, Leivers U, et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax* 2003; 58(6):484–8.
- Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis* 2010; 8:8.
- Ottavanger JP, Festen JM, de Vries AG, Stricker BH. Acute myocardial infarction while using the nicotine patch. *Chest* 1995; 107:1765–6.
- Ropchan GV, Sanfilippo AJ, Ford SE. Aortic dissection and use of the nicotine patch: a case involving a temporal relationship. *Can J Cardiol* 1997; 13:525–8.
- Van der Klauw MM, Van Hillo B, Van den Berg WH, et al. Vasculitis attributed to the nicotine patch (Nicotinell). *Br J Dermatol* 1996; 134:361–4.
- Dacosta A, Guy JM, Tardy B, et al. Myocardial infarction and nicotine patch: a contributing or causative factor? *Eur Heart J* 1993; 14:1709–11.
- Pierce JR Jr. Stroke following application of a nicotine patch [letter]. *Ann Pharmacother* 1994; 28:402.
- Warner JG Jr, Little WC. Myocardial infarction in a patient who smoked while wearing a nicotine patch [letter]. *Ann Intern Med* 1994; 120:695.
- Riche G, Nighoghossian N, Trouillas P. Intracerebral haematoma after application of nicotine patch [letter]. *Lancet* 1995; 346:777–8.
- Mathew TP, Herity NA. Acute myocardial infarction soon after nicotine replacement therapy [letter]. *QJM* 2001; 94:503–4.
- Ford CL, Zlabek JA. Nicotine Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5):652–6.
- Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients With Coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154:989–95.
- Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1792–8.
- Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 1998; 18:297–308.
- Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, et al. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in a general population. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1297–1302.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:671–719.

Поступила: 22.04.2013
Принята в печать: 22.04.2013