

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Гамзалиева Ш.Г., Гимаева Р.Г., Максимова А.Н., Сумкин Н.К.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова

e-mail: smile.maksimova@yandex.ru

Введение. Лечение никотиновой зависимости остается мало эффективной и требует оптимизации терапии.

Цель исследования – определить эффективность методов лечения никотиновой зависимости, для достижения долгосрочной абстиненции (6 месяцев и более) и оценить возникающие неблагоприятные риски и серьезные побочные эффекты при терапии различными методами.

Материалы и методы: Анализ отечественных и зарубежных публикаций по данной проблеме.

Результаты. Были рассмотрены основные виды медикаментозной терапии никотиновой зависимости, применяемые как за рубежом, так и в нашей стране. Мы уделили особое внимание на три наиболее широко используемые фармакотерапии: НЗТ, бупропион и варениклин, которые рекомендуются многими национальными методическими руководствами. Выведенные данные, указывают, что все препараты имеют шансы при отказе от курения, но выраженные в разной степени. Мы полагаем, что эффективность терапии зависела от механизма действия применяемых препаратов. Варениклин, являясь селективным агонистом, активирует основной рецептор, вовлеченный в развитие никотиновой зависимости. Он блокирует действие никотина на рецептор, ослабляя тем самым абстинентный синдром и выраженность побочных эффектов, в отличие от бупропиона, действие которого основано на торможении обратного захвата допамина и норадреналина, и от НЗТ, при котором используется никотин в меньших дозах.

Заключение. НЗТ, бупропион и варениклин эффективны, что было установлено проведением ряда исследований. Эффективность каждого метода зависит от индивидуальных особенностей организма.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, никотинозаместительная терапия, бупропион, варениклин

EFFICIENCY OF VARIOUS METHODS OF TREATMENT OF NICOTINE DEPENDENCE

Gamzalieva S.Y., Gimaeva R.G., Maksimova A.N., Sumkin N.K.

I.N. Ulyanov Chuvash State University

e-mail: smile.maksimova@yandex.ru

Introduction. Treatment of nicotine dependence (NS) remains poorly effective and requires optimization of therapy.

The goal of research is to determine the effectiveness of methods of treatment of NS, to achieve long-term withdrawal (6 months or more) and to assess the emerging adverse risks and serious side effects in therapy by various methods.

Materials and methods. Analysis of domestic and foreign publications on this problem.

Results. The main types of medical therapy of nicotine addiction, which are used abroad, and in our country were studied: nicotine replacement therapy (NRT), varenicline and bupropion, which are recommended by many national guidelines.

Each of the forms of NRT (transdermal therapeutic systems in the form of chewing gum, candy, sublingual tablets, sprays and inhalers with different content of nicotine) increases the level of quitting smoking compared with placebo.

Varenicline is a selective agonist, which activates the main receptor involved in development of nicotine addiction.

The medicament blocks of the action of nicotine on the receptor, thereby weakening abstinence syndrome and prove of side effects in contrast to bupropion, whose action is based on inhibition of the reuptake of dopamine and norepinephrine, and from NRT, which uses nicotine in smaller doses.

Conclusion. NRT, bupropion and varenicline are effective in nicotine addiction. The effectiveness of each method are different and depends on the individual characteristics of the human organism.

Keywords: nicotine dependence, nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline.

Курение является одной из ведущих причин заболеваемости и преждевременной смерти в мире, на которые приходится 20% смертей среди мужчин старше 30 лет и 5% у женщин. В России распространенность курения среди взрослых мужчин превышает 65% и 30% женщин. Ежегодно в Соединенных Штатах умирает более 435 000 смертей от курения и 82 900 в Англии, в России - 330-400 тысяч человек. В настоящее время в США и Великобритании около 21% взрослых продолжают курить. Россия находится в рейтинге наиболее «курящих» стран на пятом месте: 32% у нас населения курит каждый день, а 20% опрошенных выкуривают в день пачку сигарет или более. В России также одна из самых низких в мире цен на сигареты, в этом списке мы на 92 месте из 116. В 2007 г. 70% американских курильщиков и 74% британских курильщиков сообщили, что они хотели бросить курить, причем большинство из них ссылались на медицинские и финансовые причины. В обзоре более чем 5000 взрослых в Англии в 2006 г. около половины из тех, кто курил, совершили по крайней мере одну попытку бросить курить в прошлом году, что дает предполагаемый постоянный коэффициент прекращения от 2 до 3% в год.

Большинство курильщиков, осведомленных об опасностях табака, хотят бросить курить. Курильщикам с опасными для жизни болезнями, которые отчасти могут быть связаны с их употреблением табака, по-прежнему имеют большие трудности в достижении постоянного воздержания, причем до 70% из тех, кто пережил сердечный приступ, возобновляя курение в течение года (40% в то время как все еще находятся в больнице) и около 50% пациентов с раком легких, возвращающихся к курению после операции.

Неоднократные безуспешные попытки, приводящие к возобновлению курения вызывают у курильщиков депрессию. Также не курящие пациенты с уже имеющейся депрессией склонны к курению, у них быстрее развивается никотиновая зависимость. Таким образом, курение вызывает депрессию, а депрессия вызывает никотиновую зависимость. И получается замкнутый круг. Для борьбы с никотиновой зависимостью в настоящее время применяется лекарственная терапия, но данных этой терапии недостаточно, однако, известно, что предпочтение отдается основным трем линиям, куда входят и антидепрессанты. Поэтому целью данной работы явилось исследование эффективности медикаментозной терапии никотиновой зависимости.

Механизм возникновения никотиновой зависимости

В процессе курения под действием никотина надпочечники синтезируют гормоны - адреналин и норадреналин, которые приводят к ускорению сердечного ритма, учащению дыхания, повышают устойчивость к стрессу, вызывая чувство эйфории и ложное ощущение благополучия. В начале такое состояние достигается приемом малой дозы никотина, со временем скорость его утилизации повышается, и для достижения эйфорического состояния

требуется прием большой дозы, соответственно количество выкуриваемых сигарет увеличивается, что приводит в дальнейшем к психической и физической зависимости.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

В составе препаратов НЗТ по сравнению с сигаретами содержится никотин в терапевтических дозах, который намного меньше, чем в табачных изделиях и отсутствует пагубное воздействие на легкие и дыхательные пути человека табачного дыма, содержащего помимо никотина и другие примеси, как например, окиси смолы углерода, благодаря чему уменьшается отрицательное действие никотина на организм курильщика и исключается его вредоносное влияние на окружающих. Поступая в организм, никотин способен существенно уменьшить абстинентный синдром, что помогает курильщику легче и комфортнее перенести отказ от сигарет. Синдром отмены купируется за счет поступления в организм меньших доз никотина, которых достаточно для уменьшения физиологических и психологических симптомов абстиненции [7].

НЗТ доступна в виде патчей в различных дозировках (трансдермальная терапевтическая система, обеспечивающая постепенное высвобождение никотина в кровь с дозировками 5 мг/16ч, 10 мг/16ч, 25 мг/16ч), а также в виде жевательной резинки, содержащей 2 и 4 мг никотина, леденцов, таблетки подъязычные в дозе 2 мг, спреи и ингаляторы, содержащие 10 мг никотина в одной дозе (всасывается через ротовую или носовую слизистую оболочку). Лечение состоит из двух этапов: на первом этапе проводится базовая терапия никотинозаместительными препаратами в течение 1-2 недель отказа от курения. Затем проводится постепенное снижение дозы препараты до его полной отмены базовой НЗТ (в течение 2-3 мес.). Общая продолжительность лечения составляет 3-6 месяцев [2].

В метаанализ Института Кохрейн было включено 150 исследований по оценке эффективности НЗТ. Размер выборки каждого исследования составлял в среднем 240 человек. Участниками исследования были курящие мужчины и женщины в равных количествах в возрасте от 40-50 лет. В 119 исследованиях оценивалась эффективность НЗТ по сравнению с плацебо или с другими фармакологическими препаратами [2, 4, 5].

Эффективность НЗТ по сравнению с плацебо

В метаанализ было включено 117 исследований с общим числом участников 50 000. Исследование показало, что каждая из форм НЗТ увеличивает уровень успешного отказа от курения по сравнению с плацебо; различные типы НЗТ эффективны в равной мере, комбинации НЗТ превосходят отдельные препараты и могут быть столь же эффективными, как варениклин [2, 4, 5].

Длительность воздержания от курения

Длительность терапии составляла от 2 до 3 месяцев. Период воздержания контролировался биохимическими исследованиями и составлял не менее 6 месяцев. Наблюдение за длительностью воздержания от курения у пациентов и в основной-исследуемой (НЗТ) и в контрольной (плацебо) группах выявило, что результаты отказа от курения были одинаковы [2, 4, 5].

Побочные эффекты

Анализ побочных эффектов при применении НЗТ проводимый по 35 исследованиям с общим числом выборки 9000 человек показал, что при использовании НЗТ побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено не было. По сравнению с плацебо у беременных и новорожденных не было выявлено увеличения побочных эффектов [2, 4, 5].

Бупропион

Бупропион – атипичный антидепрессант, обладает как допаминергическими, так и адренергическими действиями и, также является антагонистом никотинового ацетилхолинергического рецептора, то есть тормозит повторное поглощение допамина и норадреналина. Он не позволяет снизить уровень гормонов удовольствия и, таким образом, не проявляет признаков депрессивного состояния при попытке отказаться от никотина. Действуя непосредственно на те рецепторы, которые находятся в прямой связи с получением эйфории от курения сигареты. Бупропион заменяет действие никотина, что значительно снижает симптомы отмены [9].

Бупропион был разработан как нетрициклический антидепрессант, и нередко его предпочитают курильщики, которые не хотят использовать лечение на основе никотина, или кто уже не в состоянии отказаться от использования НЗТ. Обычная доза для прекращения курения составляет 150 мг один раз в день в течение трех дней, увеличивающаяся до 150 мг два раза в день, продолжающаяся в течение 7-12 недель. Попытка бросить курить обычно иницируется через неделю после начала медикаментозного лечения [2].

В метаанализ Института Кохрейн было включено 49 исследований бупропиона, охватывающих более 14 000 участников, которых разделили на две группы. Первая группа исследования включала взрослых курильщиков (ограничивалась только мужчинами) со следующими сопутствующими состояниями: хроническая обструктивная болезнь легких (три исследования); шизофрения (пять исследований); посттравматическое стрессовое расстройство (одно исследование); алкоголизм (одно исследование); и сердечно-сосудистые заболевания (три исследования). Вторая группа включала: подростков (два исследования); курильщиков, ожидающих оперативное вмешательство (одно исследование); медицинский персонал (одно исследование). В двух исследованиях принимали участие курильщики,

которые ранее не смогли бросить курить, используя бупропион (одно исследование), и второе исследование включало курильщиков, которые не смогли прекратить курить, используя НЗТ [2].

Эффективность бупропиона по сравнению с плацебо

Тридцать шесть испытаний использовали бупропион как единственное вмешательство против плацебо, охватывающее более 11 000 участников. В трех первых испытаниях оценили его эффективность по сравнению с никотиновым пластырем, а в трех последующих - варениклином. В шести испытаниях оценили эффективность бупропиона в сочетании с НЗТ по сравнению с использованием только НЗТ. Анализ показал, что бупропион более эффективен по сравнению с плацебо; использование только НЗТ, а также использование комбинации НЗТ и бупропиона не показывают преимуществ НЗТ над бупропионом [2, 3].

Длительность воздержания от курения

В двадцати двух исследованиях бупропиона и плацебо наблюдение продолжалось в течение 12 месяцев с начала лечения до его прекращения. Восемнадцать исследований (37%) длилось только шесть месяцев. Большинство исследований сообщили об итогах устойчивого воздержания. В 12 исследованиях (24%) определение абстиненции оставалось неясным [2,3].

Побочные эффекты

Наиболее распространенными побочными эффектами, отмеченными для бупропиона в исследованиях, были бессонница, встречающаяся у 30-40% пациентов, сухость во рту (10%) и тошнота. Основным серьезным побочным эффектом для бупропиона были судороги, связанные, по-видимому, с замедленным высвобождением препарата, при дозировке 300 мг или менее в день, исключая людей с наследственной предрасположенностью к эпилепсии и эпилептическим припадкам [2, 3].

Варениклин – частичный агонист Н-ацетилхолинрецепторов с антидепрессивным эффектом

Варениклин является частичным агонистом никотиновых рецепторов, который избирательно связывается с $\alpha 4\beta 2$ никотиновыми холинергическими рецепторами в головном мозге, кроме того, он действует на $\alpha 3\beta 4$ и слабо на $\alpha 3\beta 2$ и $\alpha 6$ -содержащие рецепторы. На $\alpha 7$ -рецепторах был показан полный агонизм. $\alpha 4\beta 2$ никотиновый холинергический рецептор опосредует высвобождение дофамина и считается основным рецептором, вовлеченным в никотиновую зависимость. Частичный агонист означает, что лекарственное средство активирует рецептор и блокирует действие других агонистов на рецептор. Варениклин активирует никотиновый холинергический рецептор $\alpha 4\beta 2$ с максимальным эффектом около 50% от никотина, блокируя его способность конкурентно связываться с этими рецепторами и стимулировать мезолимбическую дофаминовую систему. Вследствие стимуляции рецептора

ослабляются симптомы отмены никотина и, как следствие блокады рецепторов, снижается эффект сигарет [6, 8].

Стандартный режим препарата составляет 1 мг два раза в день в течение 12 недель, на первой неделе титруется для снижения риска побочных эффектов, попытка отказа от курения приходится на вторую неделю [2].

В метаанализе Института Кохрейн были рассмотрены 20 исследований, охватывающие более 6000 участников, состоящие из взрослых курильщиков, мотивированных бросить курить. В пяти исследованиях оценивали курильщиков с различными патологическими состояниями: шизофрения или шизоаффективные расстройства; сердечно-сосудистые заболевания; острые заболевания, связанные с курением; хроническое обструктивное заболевание легких [2, 10].

Эффективность варениклина по сравнению с плацебо

В пятнадцати исследованиях варениклин сравнивали с плацебо. Три из них также включали сравнение варениклина с бупропионом. В одном исследовании сравнивались варениклин в комбинации с психотерапией и отдельно с психотерапией без применения лекарственных препаратов. И одно исследование комбинации варениклина и плацебо в сравнении с использованием только плацебо в качестве поддерживающей терапии для тех, у которых была минимальная эффективность от использования основного препарата. Два исследования оценивали эффективность варениклина и НЗТ. Анализ показал, что варениклин более эффективен, чем НЗТ или бупропион по сравнению с плацебо. Также варениклин превосходит любой тип НЗТ и бупропион [2].

Длительность воздержания от курения

Все исследования свидетельствуют о продолжительном, устойчивом или постоянном воздержании. Оценка продолжительности воздержания проводилась от 24 до 26 недель и повторно через 52 недели. Все результаты испытаний были биохимически проверены с определением концентрации окиси углерода в крови [2].

Побочные эффекты

Основным побочным эффектом для варениклина была тошнота, возникающая при его применении в умеренных дозах. Снижение дозировки и применение более низких доз, как правило, уменьшали выраженность тошноты. Также отмечались бессонница, аномальные сновидения и головной боли. Но, в отличие от бупропиона использование варениклина, в некоторых случаях, приводила к сердечно-сосудистым изменениям [2].

Общее заключение

Рассмотренные лекарственные препараты доступны только по рецепту. Имеются строгие показания к их назначению: 1) прекращение курения может вызвать депрессию; 2) никотин

может иметь антидепрессивный эффект, а назначение психотропных препаратов будет являться своеобразной его заменой; 3) антидепрессанты могут воздействовать на определенные медиаторы и рецепторы в мозге (никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и их подвиды), участвующие в развитии табакокурения [1].

Сравнивались эффективность применения фармакологических препаратов по сравнению с плацебо и по сравнению друг с другом. Были получены следующие результаты:

1. Каждая из форм НЗТ увеличивает уровень успешного отказа от курения по сравнению с плацебо; различные типы НЗТ эффективны в равной мере, комбинации НЗТ превосходят отдельные препараты. Продолжительность воздержания составляет 6 месяцев и более, риск возникновения побочных эффектов – минимальный [2].

2. Бупропион более эффективен по сравнению с плацебо; использование только НЗТ, а также использование комбинации НЗТ и бупропиона не показывают преимущества НЗТ над бупропионом. В проведенных исследованиях продолжительность воздержания от курения варьирует от 6 до 12 месяцев, а в некоторых случаях результаты оставались неясными. Применение бупропиона не приводит к возникновению психоневрологических и сердечно-сосудистых изменений [2].

3. Варениклин более эффективен, чем НЗТ или бупропион по сравнению с плацебо. Также варениклин превосходит любой тип НЗТ и бупропион. Использование варениклина приводит к стойкому воздержанию с низким риском побочных эффектов [2].

Список использованной литературы

1. Голенков А.В. Эффективность лечения и профилактики табачной зависимости по результатам исследований Кокрейновского сотрудничества // Acta Medica Eurasica. 2016. №3. С. 1-10.

2. Сахаров Г.М., Антонов Н.С. Никотинозаместительная терапия: современные подходы и многообразие выбора // Наркология, 2017. №9. Часть 1. С. 1-86.

3. Сахаров Г.М., Антонов Н.С. Никотинозаместительная терапия: современные подходы и многообразие выбора // Наркология, 2017. №10. Часть 2. С. 1-43.

4. Cahill K., Stevens S., Perera R. Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. May. 31 (5):CD009329.

5. Henningfield J.E., Fant R.V., Buchhalter A.R., Stitzer M.L. Pharmacotherapy for nicotine dependence // CA Cancer J. Clin. 2005. Sep.-Oct. Vol 55, N5. P. 281-299.

6. Neal L. Benowitz MD, Paul G. Brunetta MD, in Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition), Smoking Hazards and Cessation, 2016.

7. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M., Harrison L.H., McGeer A., Kolczak M.S., Breiman R.F. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team // N. Engl. J. Med. 2000. Mar. 9. Vol. 342, N10. P. 681-689.

8. Picciotto M.R., Caldarone B.J., King S.L., Zachariou V. Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior // Neuropsychopharmacology. 2000. May. Vol. 22, N5. P. 451-465.

9. van der Meer R.M., Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Aug. Vol 21, N8: CD006102.

10. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., Hartmann-Boyce J., Cahill K., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Nov. 14;11:CD000146.