СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Рябова О.А., Бакуменко* М.Г., Книженко* И.Б.,
Качанова* О.А., Прокопович* Е.Е.
Национальный фармацевтический университет, Харьков
*Харьковская городская студенческая больница, Харьков

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему. По данным ВОЗ ХОБЛ страдает от 8 до 22 % взрослых в возрасте 40 лет и старше. ХОБЛ занимает одно из ведущих мест среди причин смертности. По данным Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2011) предполагается, что к 2020 году эта патология с 12 места распространенных в мире заболеваний займет 5-е место, как причина смертности – с 6-го поднимется на 3-е, а по социально-экономическим затратам – займет 5 место [2, 14]. По данным ВОЗ от ХОБЛ умирают в 2 раза больше людей, чем от рака легких. Ежегодно во всем мире от данной патологии умирает около 10 миллионов человек.

ХОБЛ – распространенное заболевание, которое характеризуется стойким, обычно прогрессирующим, ограничением проходимости дыхательных путей и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на действие вредных частиц и газов. Тяжесть течения заболевания у отдельных пациентов обусловлена рецидивом и наличием сопутствующих заболеваний. Обострения ХОБЛ в значительной степени ускоряют прогрессирование заболевания, ухудшают переносимость физических нагрузок, качество жизни, ухудшают прогноз [2, 6, 14].

Этиологические факторы, вызывающие ХОБЛ, весьма многочисленные. Одним из главных факторов риска ХОБЛ является курение (в т.ч. пассивное). Показатели смертности от ХОБЛ среди курильщиков максимальны, у них быстрее развивается обструкция дыхательных путей и одышка. Однако случаи возникновения и прогрессирования ХОБЛ отмечаются и у некурящих лиц [17]. Другими факторами риска ХОБЛ является загрязнение воздушного бассейна отходами производства, продуктами сгорания различных видов топлива, выхлопными газами. Факторы, влияющие на развитие и прогрессирование ХОБЛ – это низкий вес при рождении, пороки развития легких, частые респираторные инфекции в раннем возрасте и в детстве, низкий социально-экономический статус, наличие бронхиальной астмы и/или бронхиальной гиперреактивности, хронический бронхит, респираторные инфекции. К факторам риска ХОБЛ также относятся неблагоприятные условия профессиональной деятельности, погодные условия и климат (туман и повышенная влажность), инфекционные факторы. Существенную роль в возникновении ХОБЛ играет генетическая предрасположенность [2, 6, 9].

Диагноз ХОБЛ рассматривается как достоверный у пациентов старше 35 лет, у которых есть факторы риска (курение) и которые имеют затрудненное

дыхание, хронический кашель, регулярное выделение мокроты, частый бронхит в зимний период или аускультативные изменения (хрипы). Наличие обструкции воздухоносных путей должно быть подтверждено постбронходилатационною спирометриею. Обструкция воздухоносных путей определяется на основании уменьшения соотношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (где $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких) < 0,7 после приема бронходилататора. Если $ОФВ_1$ > 80 % от должных, диагноз ХОБЛ может быть установлен при наличии симптомов поражения дыхательной системы, например, одышки или кашля [2,6,9].

Учитывая, что главной причиной ХОБЛ является курение, прекращение курения пациентами с ХОБЛ является одним из важнейших направлений в лечении данного заболевания. Прекращение курения замедляет уровень снижения $ОФВ_1$, что приводит к замедлению прогрессирования симптомов и повышению выживаемости. Проблема прекращения курения больными обусловлена содержанием в сигаретах психоактивного вещества стимулирующего действия – никотина. Никотин обладает наркогенными свойствами, вызывает привыкание, пристрастие и зависимость. Известно, что в одной сигарете содержится примерно 6-8 мг никотина. Никотин быстро всасывается через слизистые оболочки рта, пищевого канала, а также через легкие. Он быстро распространяется по системному кровотоку и может преодолевать гематоэнцефалический барьер. В среднем достаточно 7 секунд после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг головного мозга. Период полувыведения никотина из организма составляет около двух часов. У 90% курильщиков рано или поздно развивается никотиновая зависимость. Никотиновая зависимость – это состояние патологического влечения к табаку. Никотиновая зависимость вызвана способностью никотина связываться с ацетилхолинергическими рецепторами в головном мозге. Это приводит к выбросу адреналина, кратковременному повышению кровяного давления. Кроме того, никотин косвенно повышает выброс дофамина, что вызывает ощущение легкой эйфории, прилива бодрости [1, 3, 5, 7].

В Украине оказание помощи в прекращении курения осуществляется в соответствии со Стандартами первичной медицинской помощи при прекращении употребления табачных изделий, утвержденных приказом МЗ Украины № 601 от 3 августа 2012 г. Согласно стандартам медицинская помощь при прекращении употребления никотиновых изделий осуществляется комплексно с применением немедикаментозных методов и фармакотерапии. Современная фармакотерапия никотиновой зависимости включает никотинзаместительную (НЗТ) и неникотинзаместительную (не-НЗТ) терапию [5, 18].

Целью НЗТ является исключение или максимальное снижение проявлений симптомов отмены употребления никотина. НЗТ обязательно назначается тем пациентам, у которых высокая степень никотиновой зависимости [19]. Для лечения используются никотинсодержащие препараты. НЗТ состоит из двух компонентов: базовая терапия, которая назначается для постоянного приёма. Её цель – поддерживать концентрацию никотина в крови у пациента на привычном для него уровне первые 1–2 недели для того, чтобы исключить появление симптомов отмены. Затем уровень базовой терапии постепенно снижается до

полной её отмены. Дополнительный приём никотинсодержащих препаратов рекомендуется при наступлении или усилении симптомов отмены, а также при наступлении ситуации, привычно вызывающей у пациента желание курить. Для лечения используются никотинсодержащие препараты в различных формах: никотинсодержащая жевательная резинка, никотиновый ингалятор, никотинсодержащие леденцы, никотинсодержащий назальный спрей, никотинсодержащий пластырь. Никотин, входящий в состав никотинсодержащих препаратов, всасывается в кровь, что позволяет избежать развития синдрома отмены у лиц, бросивших курить. Механизм действия никотинсодержащих препаратов очень похож на действие никотина на дофаминергические системы мозга. Однако, концентрация никотина в крови повышается более медленно, чем во время курения, и имеет более низкие значения и пролонгированное действие [19]. Среди никотинсодержащих препаратов на фармацевтическом рынке Украины широко представлен и хорошо зарекомендовал себя препарат Никоретте в виде жевательной резинки, трансдермального пластыря и ингалятора.

В последнее время широко применяется никотинсодержащая жевательная резинка «Никоретте». Во время жевания резинки Никоретте, происходит постепенное высвобождение никотина и его медленное всасывание. Причем, количество никотина, которое выделяется из резинки, зависит от интенсивности жевания. Системное действие никотина маловероятно из-за быстрого разрушения его при прохождении через печень. Начинают лечение с жевательной резинки Никоретте 2 мг, от 8-12 подушечек в день. При тяжелой зависимости или неэффективности применения дозы 2 мг, рекомендуется применение Никоретте 4 мг. Максимальная суточная доза – 24 жевательные резинки в день. При полном отказе от курения, рекомендовано применение подушечек Никоретте на протяжении 3 месяцев, далее следует постепенно уменьшать количество употребляемых подушечек, после того как их употребление снизится до 1-2 в сутки, возможна полная отмена препарата. При постепенном отказе от курения, необходимо жевать подушечки Никоретте сразу, как появляется желание закурить, таким образом, увеличиваются интервалы между выкуренными сигаретами, и уменьшается количество выкуренных за день сигарет. Если в течение 1,5 месяцев количество выкуриваемых сигарет не уменьшилось, тактику терапии следует изменить [1, 8].

Хорошо зарекомендовал себя трансдермальный пластырь Никоретте. Механизм действия трансдермального пластыря заключается в том, что основной объем никотина переходит с пластыря на кожу, откуда всасывается в кровь. Оставшаяся незначительная часть (около 5%) постепенно испаряется. Выводится никотин через печень, почки и легкие. Пластырь рекомендуют использовать на разных участках кожи (плеча или бедра), чтобы избежать возможного раздражения. Продолжительность курса лечения составляет около 3 мес. Если у пациента высокая никотиновая зависимость, то рекомендуется пластырь Никоретте 25 мг 1 раз сутки в течение первых 8 недель, затем пластырь 15 мг, продолжительность применения составляет 2 недели, на завершающем этапе назначают пластырь 10 мг на протяжении 2 недель. Если у пациента низкая никотиновая зависимость, то сначала назначают пластырь Никоретте 15 мг, про-

должительность применения 8 недель, а затем пластырь 10 мг на протяжении 4 недель [1, 8].

Ингалятор Никоретте является идеальным заменителем сигарет, в его состав входит мундштук и сменный картридж. В каждом картридже содержится примерно 10 мг никотина, один картридж заменяет примерно 4 сигареты и его можно курить в несколько приемов, каждый прием 15–20 минут. При выкуривании менее 20 сигарет в день рекомендуется использовать 5–6 картриджей в день, если более 20 сигарет, то количество картриджей можно увеличить, но не более 12 картриджей в день. Курс лечения составляет 3 мес. В течение этого периода дозу постепенно уменьшают. Максимальная продолжительность применения ингалятора составляет 6 мес. Главная особенность этого способа терапии состоит в том, что позволяет побороть не только физическую зависимость, но и психологическую [1, 8].

В качестве средств не-НЗТ рекомендован варениклин – агонист никотиновых рецепторов в церебральной ткани, а также антагонист никотина. В настоящее время препарат применяется во всем мире для лечения никотиновой зависимости. В странах Европы и в Украине он зарегистрирован под названием «Чампикс», производитель: Pfizer (Германия). Варениклин связывается с α_4-β_2-никотиновыми рецепторами нейронов, действует как частичный агонист – соединение, которое активно как агонист, с более низкой внутренней силой, чем никотин, а в присутствии никотина проявляет свое действие как антагонист [8, 16]. Чампикс связывается с никотиновыми рецепторами в головном мозге и, являясь частичным их агонистом, вызывает выброс небольшого количества допамина, меньшего, чем при активации никотином. При этом происходит снижение тяги к курению и смягчение синдрома отмены. Во время курения никотин не может связаться с никотиновым рецептором, т.к. рецептор заблокирован Чампикс. В результате выработки дофамина не происходит и наблюдается снижение удовольствия в момент курения. Перед назначением препарата необходимо определить день прекращения курения. Прием рекомендуют начать за 1–2 нед. до этой даты. В начале лечения проводится титрование дозы в течение 1 нед.: 1–3-й день – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4–7-й день – 0,5 мг 2 раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг 2 раза в сутки. После титрования рекомендуемая доза – 1 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составляет 12 нед [4, 5, 8, 10, 13].

Еще одним рекомендованным МЗ Украины препаратом не-НЗТ является препарат «Зибан», содержащий 150 мг бупропиона гидрохлорида [3, 5, 15]. Бупропиона гидрохлорид относится к группе антидепрессантов и является селективным ингибитором нейронального захвата катехоламинов (норадреналина и дофамина) с минимальным влиянием на захват индоламинов (серотонина) и отсутствием угнетения моноаминоксидазы. Данный препарат несодержащий никотин, действует непосредственно на механизм формирования никотиновой зависимости, влияет на дофаминергические и/или норадренергические проводящие пути, участвующие в формировании зависимости к никотину и синдрома отмены. Терапевтическое действие препарата начинается до того, как пациент прекращает курить. При его приеме значительно уменьшается желание курить. Зибан сдерживает и прибавление массы тела у пациентов после прекращения

курения. При назначении Зибана необходимо определить с пациентом день прекращения курения. Терапию начинают за 7-14 дней до выбранной даты прекращения курения. Начальная дозировка составляет 150 мг в день (1 таблетка) в течение первых 3-4 дней (утром), с 4-5-го дня дозировка увеличивается до 300 мг в день (2 таблетки утром, днем) с интервалом не менее 8 часов. Продолжительность курса терапии – 7-9 недель [5, 8].

Среди препаратов не-НЗТ широко известен цитизин – стимулятор Н-холинорецепторов, выпускаемый под названием «Табекс» («Sopharma», Болгария). Эффект препарата состоит в возбуждении ганглиев вегетативной нервной системы, возбуждении дыхания рефлекторным путем, выделении адреналина из медуллярной части надпочечников, повышении АД. Механизм действия цитизина близок к механизму действия никотина, но с намного меньшей токсичностью и большим терапевтическим эффектом. Цитизин конкурентно подавляет взаимодействие никотина с соответствующими рецепторами, что приводит к постепенному уменьшению и исчезновению никотиновой зависимости. Начальный курс лечения включает прием «Табекс» в течение 3 дней по 1 таб. 6 раз сутки через каждые 2 часа, при параллельном сокращении количества выкуриваемых сигарет. Далее при положительном результате прием продолжают по следующей схеме: с 4 по 12 день – по 1 таб. каждые 2,5 часа (5 таб. в сутки); с 13 по 16 день – по 1 таб. каждые 3 часа (4 таб. в сутки); с 17 по 20 день по 1 таб. каждые 5 часов (3 таб. в сутки); с 21 по 25 день – по 1 таб. каждые 6-8 часов (1-2 таб. в сутки). Окончательное прекращение курения должно произойти с 5-го дня от начала лечения. После завершения лечения пациенту следует проявить силу воли и не разрешать себе выкуривать ни одной сигареты [5, 11, 12].

Для лечения тревожных состояний, которые сопровождаются ощущением тревоги, беспокойства, напряжением, раздражительностью при синдроме отмены рекомендованы анксиолитики, среди которых буспирона гидрохлорид. Механизм действия буспирона окончательно не установлен, однако известно, что он отличается от механизма действия бензодиазепинов и других анксиолитических средств. Буспирон проявляет высокую родственность к пресинаптическим $5HT_1A$-рецепторам и является частичным агонистом постсинаптических $5HT_1A$-рецепторов ЦНС. В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях установлено наличие у буспирона свойств, характерных для анксиолитиков и антидепрессантов. В отличие от бензодиазепинов буспирон не проявляет противосудорожного и миорелаксирующего действия, не вызывает привыкания, а после завершения курса лечения не развиваются симптомы отмены. Действие буспирона развивается постепенно. Дозу буспирона определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от состояния заболевания. В начале терапии назначают по 5 мг буспирона гидрохлорида 2–3 раза в сутки. Для достижения максимального терапевтического эффекта суточную дозу постепенно повышают до 15–30 мг буспирона, распределенных на несколько отдельных доз [5,8].

Также для снижения симптомов отмены употребления никотина рекомендуют прием антидепрессантов: доксепина и флуоксетина. Доксепин относится к группе трициклических антидепрессантов. Антидепрессивное действие

сочетается с анксиолитическим и седативным действием. Доксепин тормозит обратный захват биогенных аминов (норэпинефрина и серотонина) в синаптических структурах. Также оказывает антигистаминное, холинолитическое и α_1-адреноблокирующее действие. Не вызывает эйфории, психомоторного возбуждения. Доза Доксепина составляет 30–300 мг/сут. Дозу до 100 мг можно применять как однократно, так и разделенную. Дозы, превышающие 100 мг, следует применять в 3 приема. Максимальная разовая доза – 100 мг (применять перед сном) [5, 8].

Флуоксетин – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Препарат избирательно и обратимо тормозит обратный нейрональный захват серотонина. Незначительно влияет на захват норадреналина и допамина. Слабо действует на холинергические и H_1-рецепторы. Способствует улучшению настроения, устраняет чувство страха и напряжения, дисфорию. Не обладает седативным эффектом и не кардиотоксичен. Начальная доза составляет 20 мг/сут 1 раз, утром; при необходимости еженедельно дозу увеличивают на 20 мг/сут. Максимальная суточная доза 80 мг в 2–3 приёма. Поддерживающая терапия – 20 мг/сут. Курс лечения 3–4 недели [5,8].

В целях повышения безопасности и эффективности всех фармакологических средств для лечения никотиновой зависимости дозы препаратов подбираются индивидуально, устанавливается график коррекции дозы и продолжительности терапии. Пациент должен находиться под наблюдением и каждые 1-2 недели консультироваться с врачом. Если отказ от курения не достигнут через 2 недели, необходимо вновь обсудить лечение и мотивации. Рекомендуют прекратить терапию, если курение осталось на том же уровне через 4 недели. Если предыдущая попытка с одним лекарственным средством оказалась неудачная, необходимо использовать комбинированную терапию [5].

Таким образом, на сегодняшний день имеется достаточный арсенал лекарственных средств для фармакотерапии никотиновой зависимости. Несмотря на то, что ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, прекращение курения может значительно замедлить прогрессирование бронхообструкции, уменьшить частоту и тяжесть обострений, предотвратить развитие осложнений и системных последствий, улучшить качество жизни больных.

Литература

1. Амиров Н.Б., Андреева Т.И. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, № 3. – С. 28а-33.

2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.

3. Ермакович И.И. Профилактика и лечение никотиновой зависимости // Медична газета «Здоров'я України». – 2003, № 63. – С. 1604.

4. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // Клин. фармакология и терапия. – 2009, №18 (3). – С. 1–5.

5. Наказ МОЗ України № 601 від 03.08.2012 «Стандарти первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів».

6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

7. Смирнов В.К., Ермолова О.И., Сперанская О.И. Актуальные вопросы терапии табачной зависимости // Наркология. – 2010, № 6. – С. 36–39.

8. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2013 – лекарственные препараты» / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2013.

9. Татарский А.Р., Бабак С.Л., Кирюхин А.В., Баскаков А.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких //Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 4.

10. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 3.

11. Etter J.F. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis / J.F. Etter // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166(15). – P.1553–1559.

12. Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M. Cytisine for smoking cessation: a research agenda // Drug. Alcohol Depend. – 2008. – Vol. 92(1–3). – P.3–8.

13. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Vareniclin // Int. J Clin Pract. 2006; 60: 571–576.

14. GOLD – The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at http://www.goldcopd.com/. Accessed April 22, 2010.

15. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – № 1. – P.31.

16. Lam S., Patel P.N. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation // Cardiol. Rev. – 2007. – Vol. 15(3). – P.154 – 161.

17. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, et al. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study.*Chest*. Apr 2011;139(4):752-763.

18. NICE Guidance 10: Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities (2008).

19. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., T. Lancaster. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 1. – P.146.