

УДК 615.035.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.6 EDN: GYMMDK

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

© Новиков В.Е., Залеская А.Н., Пожилова Е.В.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности современных средств фармакотерапии никотиновой зависимости.

Методика. Сбор и анализ результатов научных исследований отечественных и зарубежных авторов по соответствующей проблеме.

Результаты. Для фармакотерапии никотиновой зависимости применяют лекарственные средства трех групп: препараты никотина (никотин-заместительная терапия), агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов (цитизин, варениклин) и психотропные средства (бупропион, фабомотизол). Каждая группа препаратов имеет свои фармакодинамические особенности, что определяет их эффективность и безопасность при использовании для облегчения отвыкания пациентов от употребления табачной продукции.

Заключение. Выбор подходов и средств фармакотерапии никотиновой зависимости определяются личностными особенностями пациента, включая его мотивацию к отказу от курения, количеством выкуриваемой табачной продукции, выраженностью симптомов отмены. Все три группы препаратов облегчают отвыкание от курения табака. По эффективности и безопасности предпочтительнее использовать агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, никотин-заместительная терапия, цитизин, варениклин, бупропион, фабомотизол

MODERN APPROACHES TO THE PHARMACOTHERAPY OF NICOTINE ADDICTION

Novikov V.E., Zaleskaya A.N., Pozhilova E.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of modern pharmacotherapy of nicotine addiction.

Methods. Collection and analysis of the results of scientific research by domestic and foreign authors on the relevant issue.

Results. For the pharmacotherapy of nicotine dependence, drugs of three groups are used: nicotine preparations (nicotine replacement therapy), nicotine receptor agonists (cytisine, varenicline) and psychotropic drugs (bupropion, fabomotizol). Each group of drugs has its own pharmacodynamic characteristics, which determines their effectiveness and safety when used to facilitate patients' withdrawal from tobacco use.

Conclusion. The choice of approaches and means of pharmacotherapy for nicotine addiction is determined by the personal characteristics of the patient, including their motivation to quit smoking, the amount of tobacco products smoked, and the severity of withdrawal symptoms. All three groups of drugs facilitate the withdrawal from tobacco smoking. In terms of efficacy and safety, it is preferable to use nicotine receptor antagonist agonists.

Keywords: nicotine addiction, nicotine replacement therapy, cytosine, varenicline, bupropion, fabomotizol

Введение

В современном обществе регистрируется достаточно высокий процент людей, как мужского, так и женского пола, ежедневно употребляющих табачную продукцию. В РФ около 30% взрослого

населения курят табак [18]. Причем контингент курильщиков абсолютно не зависит от социального статуса людей. Данную пагубную привычку в обществе рассматривают как актуальную социальную проблему, а не как личное увлечение отдельного потребителя. Поэтому на государственном уровне проводятся различные мероприятия по предупреждению развития никотиномании и снижению привлекательности табакокурения.

Проблема никотиновой зависимости является социально значимой, прежде всего, из-за вредного воздействия продуктов курения табака на физиологические функции организма [1, 2]. При сжигании табака образуются токсичные вещества, вред которых для здоровья неоспорим. Во всем цивилизованном мире курение табака признается одной из основных причин преждевременной инвалидности и смертности. Сигаретный дым содержит около 7000 различных химических соединений, из которых не менее 70 являются доказанными или предполагаемыми канцерогенами для человека, включая бензол, формальдегид, свинец, нитрозамины, полоний-210 и многие другие. Табачный дым также содержит ядовитые газы: окись углерода, цианистый водород, бутан, толуол и аммиак [27]. Продукты сгорания табака токсичны для организма и часто являются причиной развития различных болезней [7].

Основным компонентом листьев табака, ради которого его и употребляют курильщики, является алкалоид никотин. Кроме высокой токсичности для сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма человека никотин отличается тем, что вызывает зависимость и поддерживает пристрастие к употреблению табака. С середины XX века в научном сообществе стало общепризнанным, что никотин является своеобразным наркотиком, вызывающим зависимость, и именно его присутствие в табаке обеспечивает привлекательность курения и масштабность табачного бизнеса [27]. Никотиновая зависимость в виде курения сигарет наносит больше вреда общественному здоровью, чем любая другая наркомания. По выраженности аддиктивного потенциала никотин прочно занимает место в тройке лидеров наряду с некоторыми наркотическими веществами. Отсюда следует, что разработка эффективных методов борьбы с никотиновой зависимостью является актуальной медицинской и социальной проблемой [1].

Существуют различные подходы к лечению зависимости от курения табака, включающие как немедикаментозные (например, поведенческое консультирование, психологическое воздействие), так и фармакологические методы лечения [11]. Из лекарственных средств чаще других применяют модуляторы Н-холинорецепторов и психотропные препараты. Каждый из этих подходов имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при разработке стратегии лечения никотиновой зависимости для конкретного человека.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности современных средств фармакотерапии никотиновой зависимости

Механизм действия никотина на ЦНС

По химической структуре никотин представляет собой третичный амин, состоящий из пиридинового и пирролидинового колец. Никотин может существовать в форме двух стереоизомеров – S и R. (S)-никотин содержится в табаке, в организме он стереоселективно связывается с никотиновыми холинэргическими рецепторами (Н-ХР). (R)-никотин в небольших количествах образуется в сигаретном дыме (вследствие рацемизации в процессе пиролиза) и представляет собой слабый агонист Н-ХР [5].

В настоящее время кроме традиционных никотинсодержащих продуктов (сигареты, сигары, папиросы) никотин поставляется на рынок для потребителей в расфасованных пакетиках бездымного табака (например, табак для снюса), в электронных устройствах, которые нагревают никотин до вдыхаемого аэрозоля из табачной пробки (например, нагретого табака или табака без нагревания) или из жидкости (например, электронная сигарета, вейп-ручка и капсула) [27]. В процессе традиционного курения никотин выделяется за счет сухой перегонки из табака, и в виде частиц сигаретного дыма попадает в легкие, где он быстро абсорбируется в легочный венозный кровоток. Затем никотин попадает в большой круг кровообращения и быстро достигает головного мозга. Никотин легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ткань головного мозга, где он связывается с Н-ХР, которые представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы (ионотропные рецепторы). После связывания никотина с Н-ХР каналы рецепторов открываются, позволяя катионам (натрия, кальция и др.) проникать в клетки. Вход катионов через каналы Н-ХР в клетку приводит к дальнейшей активации зависимых от потенциала кальциевых каналов, обуславливая дальнейший вход ионов кальция [5].

Н-ХР — это пентамерная структура, в состав которой входят несколько субъединиц, расположенных в определенном порядке. Субъединицы Н-ХР подразделяются на α - и β -подтипы.

В состав каждого рецептора входят, как минимум, 2 α -субъединицы, из которых образуются участки связывания агонистов Н-ХР. Способность никотина воздействовать как на периферическую, так и центральную нервную систему (ЦНС) у курящих людей с развитием широкого спектра эффектов во многом связана с разнообразием Н-ХР. В головном мозге человека выявлено большое количество рецепторов, относящихся к подтипам $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 7$. Причем, наиболее распространен рецептор с субъединицей $\alpha 4\beta 2$. Считается, что именно взаимодействие никотина с альфа-4-бета-2-ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга вызывает развитие никотиновой зависимости [18]. В то время как субъединица $\alpha 7$ отвечает за сродство к никотину, а субъединица $\alpha 3\beta 4$ Н-ХР связана с сердечно-сосудистыми эффектами никотина [5, 6].

Интересная роль в механизме действия никотина на ЦНС отводится рецепторам с субъединицей $\alpha 7$. Установлено, что никотин, действуя на содержащие $\alpha 7$ -субъединицы Н-ХР, увеличивает высвобождение глутамата в области вентральной покрышки среднего мозга, который через N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы опосредует способность никотина стимулировать выброс дофамина в прилежащем ядре перегородки. Кроме того, никотин оказывает стимулирующее влияние на дофаминергические нейроны вентральной покрышки среднего мозга за счет угнетения ГАМК-ергической передачи [6].

В исследованиях с визуализацией структур головного мозга показана способность никотина повышать активность кортикобазальных ганглио-таламических путей. Стимуляция центральных Н-ХР никотином вызывает высвобождение различных нейромедиаторов в головном мозге, наиболее важным из которых считается дофамин. Никотин приводит к выделению дофамина в мезолимбической области, полосатом теле и лобной коре. Другие нейромедиаторы, включая норадреналин, ацетилхолин, серотонин, γ -аминомасляную кислоту, глутамат и эндорфины, также выделяются и обуславливают развитие различных эффектов никотина [5].

Установлено, что высвобождение нейромедиатора дофамина сопровождается чувством удовольствия и становится главным фактором (триггером) развития многообразия других медиаторно-метаболических изменений в функционировании ЦНС, усиливающих психотропные эффекты никотина. Подтверждением тому является известный факт, когда в результате химического или анатомического повреждения дофаминовых нейронов в головном мозге прекращается самостоятельное употребление никотина крысами [5]. Иными словами, нейротрансмиттеру дофамину принадлежит ведущая роль в формировании никотиновой зависимости (рис. 1.).

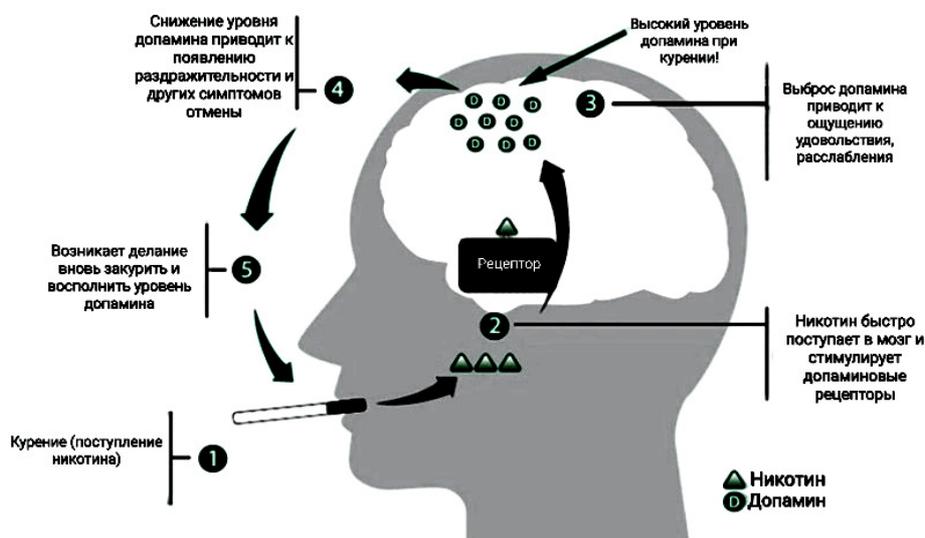


Рис. 1. Механизм развития никотиновой зависимости по С.Р. Гиляревскому [5]

Таким образом, употребление никотина (курение табака) и его взаимодействие с Н-ХР в ЦНС повышает выделение дофамина, что приводит к активации «системы вознаграждения» мозга. Соответственно, прекращение потребления никотина сопровождается уменьшением высвобождения дофамина. Снижение функции «системы вознаграждения» мозга, отмечаемое в период прекращения потребления никотина, считается важным компонентом никотиновой зависимости и ключевым фактором, препятствующим отказу от потребления никотина.

Прекращение поступления никотина в организм курильщика проявляется симптомами отмены: плохое настроение, тревожность и ощущение эмоционального напряжения. Симптомы отмены могут стать мощным стимулом к возобновлению использования никотинсодержащей продукции.

Сегодня для борьбы с никотиновой зависимостью используют, в основном, следующие фармакотерапевтические подходы и лекарственные средства: никотин-заместительная терапия, применение агонистов-антагонистов никотиновых холинорецепторов и терапия психотропными препаратами. Эффективность и безопасность этих схем фармакотерапии апробированы в клинической практике, даже у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, при выборе средств лечения никотиновой зависимости, необходимо принимать во внимание индивидуальные данные о состоянии здоровья пациента, о его психосоматическом статусе. Несмотря на то, что патогенетические пути формирования никотиновой зависимости у курильщиков идентичны, результаты их лечения одинаковыми схемами и средствами могут существенно различаться. Потому важно выбрать оптимальный подход и лекарственные средства для проведения успешной фармакотерапии никотиновой зависимости у конкретного пациента [18, 27].

Никотин-заместительная терапия

В последние годы для лечения табачной зависимости стали активно использовать так называемую никотин-заместительную терапию (НЗТ). Более того, препараты, содержащие никотин, часто рекомендуются в качестве средств первой линии. Считается, что препараты никотина уменьшают проявления синдрома отмены при отказе от курения, при этом сами не вызывают развития зависимости. В России зарегистрированы никотинсодержащие препараты под торговыми названиями Никоретте и Никвитин, которые назначаются в период отказа от курения [10].

В зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки предлагается несколько схем применения препаратов никотина. Для тех, кто курит 5-10 сигарет в сутки, рекомендуется по потребности использовать препараты НЗТ короткого действия в виде таблеток, жевательной резинки или спрея. Одна доза такого препарата обычно содержит 2 мг никотина и позволяет заменить около 2 сигарет. Спрей с никотином является наиболее быстродействующим средством НЗТ. При курении 10-20 сигарет в сутки рекомендуется использовать пластырь с замедленным высвобождением никотина 16-часового действия в дозе 15 или 25 мг. При выкуривании 20 сигарет и более следует назначать пластырь 25 мг и дополнительно одно из короткодействующих средств (жевательная резинка, таблетка, спрей) по потребности. Пластырь с никотином 24-часового действия рекомендуется использовать у пациентов при интенсивном утреннем курении или при круглосуточном курении (например, при работе в ночные смены). НЗТ предлагается назначать курильщикам в полной дозе двумя вариантами: за две недели до даты отказа от курения на фоне сокращения числа выкуриваемых сигарет, либо непосредственно в день отказа от курения. Продолжается НЗТ в течение 8-10 недель. В последние недели лечения используется пластырь (10 мг) или короткодействующие средства по потребности [8, 10].

Согласно данным литературы, препараты НЗТ обычно хорошо переносятся. В редких случаях отмечены побочные эффекты, связанные с адренергическим действием никотина (сердцебиение, головная боль, бессонница, повышение АД), возможны местные аллергические реакции при использовании пластыря. В этих случаях рекомендуется уменьшить дозу или сменить лекарственную форму препарата. Ограничениями к использованию препаратов НЗТ являются обострения сердечно-сосудистых заболеваний и беременность [10]. Продаются препараты никотина, как и табачные изделия, свободно.

Несмотря на позитивную информацию производителей и потребителей о препаратах НЗТ, необходимо отметить, что применение препаратов никотина для отвыкания от курения, по сути, мало чем отличается от курения табачной продукции. В обоих случаях в организм (сначала в кровь, затем в ЦНС) поступает никотин. Разница лишь в том, что при традиционном курении вместе с никотином выделяются и всасываются в кровь другие вредные компоненты табачного дыма. Как известно, фармакодинамика никотина не зависит от того, из какой формы и через какие пути он поступает в кровь (через легкие из табачного дыма или электронной сигареты, через желудочно-кишечный тракт из таблеток или через кожу из пластыря), меняется только скорость развития и длительность вызываемых эффектов. С научной точки зрения НЗТ избавляет пациента не от никотиновой зависимости, а только от традиционной формы употребления табака. Вместо выкуривания сигарет, человек употребляет никотин в виде аэрозоля, жевательной резинки, пластыря и т.д. Отказавшись от курения табачных изделий на фоне НЗТ, пациент, разумеется, не испытывает тягостных симптомов отмены, потому что в организм продолжает поступать никотин. Похоже на то, что внедрение НЗТ для отвыкания от курения есть продуманный маркетинговый ход производителей никотинсодержащей продукции. А эффективность такой терапии в борьбе с

никотиновой зависимостью справедливо подвергается скептической оценке и вызывает дискуссию [1, 20, 28]. В рандомизированных контролируемых исследованиях получены доказательства высокой достоверности того, что синтетический агонист Н-ХР варениклин помогает бросить курить большему количеству людей, чем препараты никотин-заместительной терапии [24]

Агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов

Следующая группа препаратов для лечения табачной зависимости представлена агонистами-антагонистами никотиновых рецепторов (ААНР). Такое название препараты получили за счет сочетания агонистического и антагонистического действия по отношению к никотину. Они конкурентно связываются с Н-ХР «центра удовольствия» головного мозга, блокируя доступ никотина к рецепторам, при этом сами проявляют определенное миметическое действие. Нередко их называют частичными агонистами Н-холинорецепторов. Терапевтический эффект этой группы препаратов объясняется тем, что они препятствуют взаимодействию никотина с Н-ХР (действуя как антагонисты), в результате чего снижают удовлетворенность от курения табака. С другой стороны, являясь агонистами никотиновых рецепторов они поддерживают достаточный уровень дофамина и препятствуют развитию симптомов отмены, что помогает людям бросить курить [10, 24].

Наиболее известными и доступными препаратами этого типа являются Цитизин (табекс) и Варениклин (чампикс). Оба препарата относятся к типичным представителям ААНР и имеют достаточно большое количество клинических исследований.

Цитизин – это алкалоид (содержится в семенах растений ракичника и термопсиса ланцетолистного). Он используется для лечения табачной зависимости в странах Восточной Европы уже более 50 лет. В последнее десятилетие в высококачественных клинических испытаниях этот препарат подтвердил свою высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с другими лекарственными средствами для лечения табачной зависимости. Цитизин назначается за 1-5 дней до даты отказа от курения на фоне снижения числа выкуриваемых сигарет и принимается по схеме в течение одного месяца [10]. Препарат, как правило, хорошо переносится, отпускается без рецепта врача. Наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции при приеме цитизина связаны с желудочно-кишечными симптомами, которые в основном оцениваются как легкие или умеренные по тяжести [10, 29]

Единственным синтетическим ААНР на фармацевтическом рынке является препарат варениклин, который применяется с 2006 г. и демонстрирует хорошие результаты при лечении никотиновой зависимости [15]. Он сопоставим по эффективности с комбинированной НЗТ, повышает шансы на отказ от курения приблизительно в три раза [8, 10]. Схема назначения варениклина для пациентов с различной степенью никотиновой зависимости и мотивации к отказу от потребления табака является стандартной, период лечения составляет 12 недель: 1-3 день – по 0,5 мг 1 раз в день; 4-7 день – по 0,5 мг 2 раза в день; с 8 дня до конца лечения – по 1 мг 2 раза в день. Пациент может отказаться от курения либо в период с 7 по 14 день лечения, либо с 8 по 35 день лечения. Для лиц с низкой мотивацией к отказу от потребления табачных продуктов дата отказа от табака может определиться в процессе лечения. Одновременное проведение мотивационного консультирования или поведенческой терапии повышает эффективность терапии. Пациентам, которые успешно прекратили потребление табачных продуктов на 5-8 неделе, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, при успешном прекращении курения к концу 12-й недели, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза/сут в течение 12 недель [11].

Варениклин в целом хорошо переносится, наиболее частым побочным эффектом является тошнота (до 30% пациентов). Ранее существовали опасения о повышении риска суицидальных и сердечно-сосудистых событий на фоне приема препарата, однако в последних крупных исследованиях эти данные не подтверждаются. Варениклин назначается лечащим врачом с учетом противопоказаний и индивидуальных особенностей пациента, отпускается по рецепту [10].

Анализ объединенных результатов клинических исследований показал, что цитизин и варениклин помогают большему количеству людей бросить курить как минимум на 6 месяцев, чем плацебо. Получены достоверные доказательства того, что варениклин более эффективен, чем антидепрессант бупропион или одна форма НЗТ (например, только пластырь), и может быть таким же или более эффективным, чем двойная форма НЗТ (например, пластырь и жевательная резинка вместе). Результаты сравнительных исследований, в которых пациенты рандомизировались для приема цитизина или варениклина, не выявили четких доказательств разницы в частоте отказа от курения. Варениклин и цитизин могут вызывать нежелательные эффекты, такие как плохое самочувствие, проблемы с желудком (тошнота), трудности со сном, головная боль [24]. В будущих

исследованиях предстоит оценить эффективность и безопасность цитизина и варениклина в лечении никотиновой зависимости с возможностью их назначения в разных дозах и в течение разного периода времени.

Психотропные средства

Из психотропных средств в лечении никотиновой зависимости обычно используют транквилизаторы (анксиолитики) и антидепрессанты. Их редко назначают в виде монотерапии, чаще в комбинированной терапии или в дополнение к НЗТ или терапии ААНР. Так, транквилизаторы рекомендуется назначать в дополнение к другим средствам фармакотерапии никотиновой зависимости, если на фоне основного лечения проявляются такие выраженные симптомы отмены, как тревожность, беспокойство, раздражительность [11, 18].

Хорошие результаты у пациентов, решивших бросить курить, показал селективный анксиолитик нового поколения фабомотизол (Афабозол). Он не относится к агонистам бензодиазепиновых рецепторов и не угнетает функцию нейронов. Фабомотизол является мембранным модулятором ГАМК-БД-рецепторного комплекса, восстанавливает его чувствительность к эндогенным медиаторам торможения, повышает биоэнергетический потенциал нейронов. Действие фабомотизола реализуется через σ_1 -рецепторы в нейронах головного мозга.

Сигма-рецепторы классифицируются как отдельный класс внутриклеточных рецепторов. К настоящему времени лучше всего изучен σ_1 -рецептор, который представляет собой трансмембранный белок эндоплазматического ретикулула. Предполагается, что указанный рецептор действует как сенсор нормального функционирования кальция и опосредованно регулирует синаптические связи в нервных клетках. Сигма1-рецептор можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для фармакологического воздействия [4].

Фабомотизол, взаимодействуя с сигма1-рецепторами, оказывает модулирующее влияние на все основные нейромедиаторные системы (ГАМК-ергическую, серотонинергическую, дофаминергическую и др.). Сигма1-рецепторы опосредуют также регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны нейронов, транспорт кальция через NMDA рецепторы, пресинаптическое высвобождение глутамата и активность глутамат-индуцированной NO-синтазы. Функциональная взаимосвязь сигма1-рецепторов с NMDA системой, которая играет ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных процессов, свидетельствует о возможном механизме нейропротективного действия фабомотизола. Модулирующее влияние фабомотизола на нейромедиаторные системы мозга (ГАМК, NMDA, холинергическую, серотонинергическую и другие) обуславливает антидепрессивные и анксиолитические эффекты препарата [17].

Терапевтическое действие фабомотизола на ЦНС при лечении никотиновой зависимости проявляется в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активизирующего) эффектов. В отличие от большинства транквилизаторов фабомотизол можно применять одновременно с лекарственными препаратами других фармакотерапевтических групп, без риска отрицательного влияния на эффективность терапии сопутствующих соматических заболеваний [3]. Особенно показано применение препарата у лиц с преимущественно астеническими личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям.

Для оценки эффективности фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости был проведен анализ динамики симптомов отмены в процессе лечения. Период наблюдения составил 4 недели. В исследование включили пациентов с высокой степенью никотиновой зависимости и высокой мотивацией к отказу от курения табака, в возрасте от 18 до 60 лет. Назначали фабомотизол в двух режимах: с первого дня полного прекращения курения и за 5 дней до отказа от курения. При обоих режимах назначения фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости синдром отмены купировался быстрее, чем у пациентов, у которых фабомотизол не входил в программу лечения. Так, при назначении фабомотизола за 5 дней до даты отказа от табакокурения у пациентов с повышенной тревожностью происходит редукция тревоги, снижается выраженность сопутствующего депрессивного состояния ко дню отказа от табакокурения, которое продолжалось на фоне дальнейшей терапии препаратом [3].

С целью облегчения отказа от курения возможно применение антидепрессантов, например, бупропиона (в Российской Федерации препарат не имеет соответствующего показания для медицинского применения). В клинической практике были выявлены случаи спонтанного отказа от курения на фоне применения бупропиона по поводу депрессии, что послужило основанием для изучения препарата с целью применения по новому показанию. Установлено, что прием

бупропиона приводит к увеличению концентрации дофамина и норадреналина в крови, тем самым симулируя влияние никотина на уровень нейротрансмиттеров. Кроме того, бупропион проявляет некоторое блокирующее действие на Н-ХР, что также способствует уменьшению положительного подкрепления при выкуривании сигарет у лиц, решивших прекратить курение [5, 8].

Бупропион действует в тех областях мозга, которые контролируют уровень дофамина. Препарат препятствует нейтрализации в организме курильщика этого «гормона удовольствия», что дает бросающему курить пациенту психологический комфорт, который является важным фактором в процессе отказа от курения. Лечение никотиновой зависимости с помощью препарата бупропион основано на его антидепрессантных свойствах и в корне отличается от никотин-заместительной терапии, которая призвана поддержать привычный уровень никотина в крови в случае отказа от курения.

Показана эффективность трициклического антидепрессанта нортриптилина, который подобно бупропиону помогает избавиться от табачной зависимости и по эффективности не уступает НЗТ. Причем действие нортриптилина, помогающее людям бросить курить, не зависит от его антидепрессивного эффекта. Поэтому его назначение для отказа от курения не ограничивается только людьми с депрессивными симптомами в анамнезе. Однако побочные эффекты, связанные с применением нортриптилина (сонливость, сухость во рту, нечеткость зрения и другие антихолинергические эффекты), плохо переносятся некоторыми пациентами, что ограничивает его применение по этому показанию [25].

При использовании антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин) по отдельности или в сочетании с НЗТ положительного влияния на отказ от курения не наблюдали [23].

Другие средства

Для облегчения отвыкания от курения возможно использование и других лекарственных препаратов. Например, в клинической практике с этой целью исследуется муколитик N-ацетилцистеин [22]. N-ацетилцистеин (NAC) обладает антиоксидантными свойствами, модулирует процессы детоксикации. Имеются данные, свидетельствующие о том, что он эффективен для сокращения количества выкуриваемых сигарет и профилактики рецидивов. NAC может также уменьшить некоторый физический вред, причиняемый воздействием табачного дыма, улучшая мукоцилиарный транспорт и предотвращая окислительное повреждение легких и других тканей [19].

По данным пилотных исследований о влиянии NAC на никотиновую зависимость имеются обнадеживающие результаты. В четырехнедельном открытом исследовании курильщиков табака, получавших NAC и варениклин, отмечено сокращение количества выкуриваемых сигарет в день. В другом рандомизированном исследовании показано, что после четырех недель приема 2,4 г/сут NAC количество выкуриваемых сигарет значительно уменьшилось, но тяга к курению, симптомы отмены или уровень окиси углерода не уменьшились [19]. Исследовали применение NAC в течение 12 недель по 3 г в день в дополнение к когнитивно-поведенческой терапии [26]. Лечение NAC значительно сократило количество ежедневно выкуриваемых сигарет, количество выдыхаемого угарного газа и улучшило показатели депрессии. Частота отказа от курения составила 47,1% у тех, кто получал NAC, по сравнению с 21,4% у пациентов, получавших плацебо. Не было выявлено существенных различий в побочных явлениях, возникающих при лечении между обеими группами. Эти пилотные данные очень многообещающие и указывают на необходимость более масштабных испытаний NAC в качестве эффективного и безопасного средства для прекращения курения табака [19].

Из других потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств, препятствующих развитию никотиновой зависимости, рассматриваются вещества с модулирующим влиянием на NMDA-рецепторы. Определенная роль этих рецепторов в развитии никотиновой зависимости установлена. В последние годы синтезированы соединения, селективные к различным подтипам ионотропных и метаболитических NMDA-рецепторов, что позволяет проводить изучение их физиологических функций и последующую оценку потенциальной терапевтической значимости фармакологического воздействия на них [21].

В процессе избавления от никотиновой зависимости важно восстановить нормальное функционирование нейромедиаторных систем и метаболических процессов в ЦНС. С этой целью, при наличии показаний, могут быть рекомендованы препараты с ноотропной активностью [12, 16], метаболические протекторы [9, 13, 14], а также общетонизирующие средства и препараты витаминов.

Заключение

Табакокурение приносит огромный вред здоровью людей и представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему для государства. Устранение табачной интоксикации и никотиновой зависимости позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при многих заболеваниях. Потому оказание медицинской помощи людям в отказе от табакокурения и избавления от никотиновой зависимости рассматривается в качестве важнейшей социально значимой задачи в области здравоохранения.

Современные подходы к фармакотерапии никотиновой зависимости предполагают использование, в основном, трех групп лекарственных средств: препаратов никотина (никотин-заместительная терапия), агонистов-антагонистов Н-холинорецепторов (цитизин, варениклин) и психотропных средств (бупропион, фабомотизол). В клинических исследованиях показано, что все указанные средства облегчают отвыкание от курения табака и уменьшают проявления синдрома отмены. Однако каждая группа препаратов имеет свои фармакодинамические особенности, что определяет их эффективность, безопасность и целесообразность использования для избавления пациентов от никотиновой зависимости. С этих позиций предпочтительнее применять агонисты-антагонисты никотиновых рецепторов. Препараты ААНР блокируют действие никотина и устраняют его негативные эффекты, включая зависимость. При сравнительном анализе результатов применения препаратов разных групп выявлено, что фармакотерапия агонистами-антагонистами Н-ХР не уступает НЗТ по эффективности, и может быть даже более эффективной. НЗТ – это продолжение приема никотина, только в другой форме. Применение препаратов никотина для лечения никотиновой зависимости не имеет убедительного научного обоснования.

При выборе оптимальных подходов и лекарственных средств для проведения фармакотерапии никотиновой зависимости у конкретного человека следует руководствоваться не только имеющимися научными данными об эффективности применяемых препаратов, но и личностными особенностями пациента, включая его мотивацию к отказу от курения, количеством выкуриваемой табачной продукции в сутки, выраженностью симптомов отмены.

Литература (references)

1. Александрова Д.С., Овчинников Ю.Д. Научные подходы к избавлению от никотиновой зависимости // The scientific heritage. – 2021. – Т.1, №79. – С. 3-5. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-79-1-3-5. [Alexandrova D.S., Ovchinnikov Y.D. *The scientific heritage*. The scientific heritage. – 2021. – V.1, N79. – P. 3-5. (in Russian)]
2. Амлаев Р.К. Табакокурение: эпидемиология, клиника, лечение, профилактика и нормативное регулирование // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №2. – С. 426-430. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13069. [Amlaev R.K. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2018. – V.13, N2. – P. 426-430. (in Russian)]
3. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Комплексное лечение никотиновой зависимости: возможности повышения эффективности // Русский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 62–68. [Antonov N.S., Sakharova G.M. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2019. – N12. – P. 62-68. (in Russian)]
4. Большакова А.В., Куканова Е.О., Гайнуллина А.Н. и др. Рецептор сигма-1 как потенциальная фармакологическая мишень при лечении нейропатологии // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. – 2016. – Т.237, №1. – С. 48-65. [Bolshakova A.V., Kukanova E.O., Gainullina A.N. et al. *Nauchno-texnicheskie ведомosti SPbGPU. Fiziko-matematicheskie nauki*. Scientific and Technical Bulletin of St. Petersburg State University. Physical and mathematical sciences. – 2016. – V.237, N1. – P. 48-65. (in Russian)]
5. Гиляревский С.Р. Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15, №1 – С. 95-104. [Gilyarevsky S.R. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2019. – V.15, N1 – P. 95-104. (in Russian)]
6. Драволина О.А., Беспалов А.Ю., Захарова Е.С., Звартау Э.Э. Никотиновая зависимость: поиск новых средств фармакотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т.110, №7. – С. 73-81. [Dravolina O.A., Bepalov A.Yu., Zakharova E.S., Zvartau E.E. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2010. – V.110, N7. – P. 73-81. (in Russian)]
7. Квашена Е.А. Необходимость и эффективность лечения табачной зависимости // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т.39, №1. – С. 63-67. [Kvashena E.A. *Arterial'naya gipertenziya*. Arterial hypertension. – 2015. – V.39, N1. – P. 63-67. (in Russian)]

8. Ковалев Г.М., Козаченко В.Ф., Макиев А.Г. и др. Эффективность лечения никотиновой зависимости (табакокурения) различными методами // Главный врач. – 2016. – Т.49, №2 – С. 50-52. [Kovalev G.M., Kozachenko V.F., Makeev A.G. i dr. *Glavnyj vrach*. The chief physician. – 2016. – V.49, N2 – P. 50-52. (in Russian)]
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксантаы: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
10. Максимов Д.М. Консультирование курящего пациента // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т.8, №5 – С. 327-332. [Maksimov D.M. *Arxiv` vnutrennej mediciny`*. Archive of internal medicine. – 2018. – V.8, N5 – P. 327-332. (in Russian)]
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых // Клинические рекомендации. – 2018. – 53 с. [Ministry of Health of the Russian Federation. *Klinicheskie rekomendacii*. Clinical recommendations. – 2018. – 53 p. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
13. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантаы в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
14. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]
15. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Тюрина Т.В. и др. Как помочь курящему пациенту: новые возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №5. – С. 4-7. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Tyurina T.V. et al. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. – V.10, N5. – P. 4-7. (in Russian)]
16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
17. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7-4. – С. 848-855. [Razumnaya F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. *Fundamentalny`e issledovaniya*. Fundamental research. – 2014. – N7-4. – P. 848-855. (in Russian)]
18. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 1 // Наркология. – 2021. – Т.20, №6. – С. 23-37. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagai O.O. et al. *Narkologiya*. Narcology. – 2021. – V.20, N6. – P. 23-37. (in Russian)]
19. Arancini L., Bortolasci C.C., Dodd S. et al. N-acetylcysteine for cessation of tobacco smoking: rationale and study protocol for a randomised controlled trial // *Trials* – 2019. – V.20. – Art. N555.
20. Brown J., Beard E., Kotz D. et al. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study // *Addiction*. – 2014. – V.109, N9. – P. 1531-1540.
21. Dravolina O.A., Zakharova E.S., Shekunova E.V. et al. mGlu1 receptor blockade attenuates cue- and nicotine-induced reinstatement of extinguished nicotine self-administration behavior in rats // *Neuropharmacology*. – 2007. – V.52. – P. 263-269.
22. Giulietti F., Filipponi A., Rosettani G. et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2020. – V.27, N3. – P. 349-362.
23. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014, Issue 1. – Art. CD000031.
24. Livingstone-Banks J., Fanshawe T.R., Thomas K.H. et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2023. – N5. – Art. CD006103. Ministry of Health. New Zealand smoking cessation guideline. – Wellington: MoH, 2007. – 60 p.

25. Prado E., Maes M., Piccoli L.G., Baracat M. et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: A pilot study // Randomized controlled trial. PubMed. – 2015. – V.20, N5. – P. 215-222.
26. Prochaska J.J., Benowitz N.L. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction // Science Advances. – 2019. – V.10, N5. – P. 1-23. DOI: 10.1126/sciadv.aay9763.
27. Rahman M.A., Hann N.R., Wilson A.M. et al. Electronic Cigarettes Are Effective for Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis // Circulation. – 2014. – V.130. – Art.14945.
28. Tutka P., Vinnikov D., Courtney R.J., Benowitz N.L. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation // Wiley Online Library. – 2019. – V.114, N11. – P. 1951-1969.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Залеская Анастасия Ивановна – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Пожилова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfprk@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2024

Принята к печати 15.03.2024