

Опубликовано в журнале:

[В мире лекарств](#) »» №3 2000 В блокнот клинициста

## Подходы к лечению табачной зависимости

**Р.Д. САФАЕВ,**

ЗАВЕДУЮЩИЙ ОТДЕЛЕНИЕМ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 17-Й ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ  
МО РФ, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Мнение о том, что курение - это фактор риска для здоровья курильщика, сегодня нуждается в переосмыслении: курение - это болезнь, которая требует определенного лечения как отдельная нозологическая группа. Многолетние эпидемиологические исследования влияния курения на состояние здоровья населения в целом и каждого индивидуума отдельно показывают наличие положительной корреляции между длительностью экспозиции к табачному дыму и развитием многих заболеваний.

К таким заболеваниям можно отнести рак легкого, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак губы, ишемическую болезнь сердца, правожелудочковую недостаточность, аневризму аорты, заболевания периферических сосудов, бронхиальную астму, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, инсульт, потерю остроты зрения, снижение иммунитета и хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ). Три нозологические группы заболеваний из перечисленных выше являются самыми распространенными в причинах смертности от курения - это коронарная болезнь (27%), рак легкого (6,1%) и ХОЗЛ (4%) [1].

### Курение - это болезнь

Курение служит причиной многих функциональных и органических поражений организма. Оно также обуславливает изменение реакции организма на действие многих лекарственных средств, так как ускоряет элиминацию лекарственных препаратов путем стимулирования их метаболизма печеночными ферментами. Характерно, что действие многих лекарств (среди них аскорбиновая кислота, фуросемид, гепарин, эстрогены, пентазоцин, антипирин, фенацетин, пропранолол, теofilлин, трициклические антидепрессанты, имипрамин и др.) находится в прямой зависимости от числа ежедневно выкуренных сигарет, и это особенно выражено при выкуривании 20 и более сигарет. Табачная зависимость выражается тремя основными клиническими формами: идеаторной, психосоматической и диссоциированной [3].

**Идеаторная форма** характеризуется наличием мысленного и образного, а также сочетанием идеаторного и вегето-сосудистого компонентов в структуре влечения и имеет свое клиническое своеобразие в развитии зависимости. Эта форма характеризуется относительно ранним возрастным началом первых проб курения табака, коротким этапом не ежедневного, эпизодического курения, постепенным нарастанием толерантности к

количеству выкуриваемых сигарет, относительно поздним (после утреннего пробуждения через 2-3 часа) началом курения. У лиц с этой формой зависимости чаще отмечается периодический тип влечения, то есть промежутки между выкуриванием сигарет были от 1 до 3 часов. Большинство курящих лиц в этой группе относительно поздно осознают у себя влечение к табаку и делают попытки самостоятельного прекращения курения с ремиссией от 1 недели до 1,5 года. Бальных с идеаторной формой табачной зависимости 18%.

**Психосоматическая форма** обусловлена сочетанием идеаторного, вегетативно-сосудистого и невротического компонентов. Она возникает и развивается в относительно позднем возрасте. Этап эпизодического курения отсутствует или бывает незначительным. Толерантность характеризуется быстрым увеличением количества выкуриваемых сигарет. Для психосоматической формы характерно курение натошак, в ночное время или раннее начало курения после пробуждения. Осознание влечения к табачному дыму у пациентов наступает поздно. Тип течения влечения в большинстве случаев бывает постоянным или с малыми временными промежутками - 10-20 минут. Пациенты с этой клинической формой за редким исключением не могут самостоятельно, без специального лечения бросить курить. При самостоятельном воздержании больные дают короткие ремиссии в 4-10 дней; при этом на фоне отмены курения отмечается обострение патологического влечения. Синдром отмены на вегетативном, психическом и поведенческом уровнях характеризуется колебаниями артериального давления, учащенным сердцебиением, затруднением вдоха или выдоха (одышка), повышенной потливостью, раздражительностью, неустойчивостью настроения, непоседливостью, суетливостью, агрессивностью. Количество больных с этой клинической формой - 17%.

**Диссоциированная форма** характеризуется сочетанием признаков как идеаторной, так и психосоматической форм.

Курильщики с этой формой часто курят натошак. Этап эпизодического курения у них отсутствует или бывает коротким. Начало курения раннее, в 10-15-летнем возрасте. Тип течения патологического влечения периодический; при этом временные периоды между курением имеют место от нескольких минут до 10 часов. Обнаруживается большой разброс в количестве выкуриваемых сигарет за сутки (от 4 до 30 штук), т.е. наблюдается симптом "мерцающей толерантности". Осознание влечения, зависимости от курения позднее. Курительный акт осуществляется неосознанно, непроизвольно (машинально, автоматически), то есть патологическое влечение на идеаторном уровне неосознаваемо и часто трансформируется, а именно, проявляется на вегетативно-сосудистом уровне (колебания АД, тахикардия, потливость). Синдром отмены часто сопровождается появлением вкусовых и обонятельных иллюзорных, галлюцинаторных и сенестопатических нарушений в форме присутствия табачного дыма в полости рта и носоглотке. Эта форма наблюдается у 65% табакозависимых лиц.

Анализ исследований, посвященных вопросам терапии больных табачной зависимостью, выявляет как закономерность отрицательную динамику конечных результатов лечения. Она проявляется в виде прогрессирующего увеличения рецидивов курения по мере удлинения продолжительности отказа от курения [3]. Такая тенденция сохраняется,

несмотря на применение самых разнообразных способов лечения, разработанных в разных странах мира. К таким способам относятся:

- постепенное уменьшение количества никотина в сигаретах;
- применение градуированных внешних фильтров;
- селективное производство табака со сниженным содержанием никотина и смолистых веществ;
- уменьшение количества выкуриваемых сигарет с самоконтролем;
- разработка индивидуальных мероприятий с применением поэтапных лекарственных воздействий;
- изменение чувствительности к табачному дыму с помощью рефлексотерапии;
- разработка поведенческих программ с использованием техники стимулирующего контроля и самоконтроля;
- заместительные формы терапии в виде приема анабазина, цититона, лобелина, жевательной резинки с никотином

Отрицательная терапевтическая динамика отмечена также в ряде научных работ после 1-3 лет наблюдения число некурящих лиц после лечения снижается до 10-20%. По данным других исследователей, эффективность лечения достаточно высока, и ее уровень колеблется от 60 до 80% при длительности катамнеза от 1 до 3 лет. Такие разноречивые данные вполне могут быть объяснены клиническим разнообразием курения табака. Так, по данным российских исследователей, лечению подвергаются в основном больные с табачной зависимостью. Их количество достаточно велико и по диагностическим критериям отечественной психиатрии достигает 93% среди всех систематически курящих лиц. Остальные представляют собой больных с привычкой к курению табака, клиническая картина которой отличается от табачной зависимости отсутствием патологического влечения. В свою очередь лица с привычкой к курению прекращают его без медикаментозных средств или при их минимальном назначении.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ**

Все применяемые в настоящее время средства и методы лечения курения табака традиционно делятся на две основные формы: преимущественно фармакологическую и нефармакологическую. Основу фармакологических методов составляет применение алкалоидов Н-холиномиметического действия, которые обладают заместительным эффектом. Подобно никотину, являясь его конкурентными агонистами, они обеспечивают вытеснение алкалоида табака из его связей с биохимическими субстратами организма, что способствует снижению влечения к курению табака. К ним относятся цитизин, лобелин, анабазин.

Другое направление заключается в подборе средств, имитирующих действие никотина, входящего в состав табачного дыма. К ним относятся жевательная резинка с никотином (никоретте) и никотин в растворе, никотин для трансдермального применения. Эффективность никоретте по данным клинических исследований заключается в направленности его действия на симптомы абстинентного синдрома, возникающего после прекращения курения, особенно на вечерние дисфории. Полагают также, что никоретте

способствует уменьшению раздражительности, тревоги, невозможности сосредоточиться, снижению нетерпеливости и уменьшению числа соматических жалоб. Вместе с тем, препарат не меняет влечения к сигаретам, не уменьшает беспокойства и тремора. На начальных этапах лечения никоретте была отмечена следующая динамика изменения клинического состояния больных, прекративших курение табака. Идеаторный компонент патологического влечения в первые часы терапии резко усиливался в своей интенсивности у 45 больных. У 6 больных обострения идеаторного компонента не наступало. Оно возникало через 4-5 недель после прекращения курения и носило отставленный характер, сопровождающийся рецидивом курения. Обострение идеаторного компонента сочеталось с проявлением и усилением интенсивности вегетативно-сосудистого (у 45 больных) и невротического (у 28 больных) компонентов. В процессе монотерапии никоретте вегетативно-сосудистая симптоматика постепенно уменьшалась и на 5-7-й день лечения исчезала. Невротический компонент дезактуализировался только у 4 больных на 12-15-й день лечения. Остальным больным (47 человек) наряду с никоретте была назначена психофармакотерапевтическая коррекция, направленная на снижение остроты вегетативно-сосудистого и невротического компонентов, а также на уменьшение интенсивности идеаторного компонента патологического влечения к курению табака, особенно в ее галлюцинаторных и иллюзорных проявлениях вкуса и запаха табачного дыма во рту и легких. При идеаторной и диссоциированной формах табачной зависимости на фоне общеукрепляющей терапии (витамины, ноотропы) в сочетании с никоретте назначались транквилизаторы (феназепам 0,5-2,0 мг, рудотель 5-10 мг, сибазон 10-15 мг в сутки), малые дозы антидепрессантов (азафен 12,5-25 мг в сутки, амитриптилин 12,5-25 мг в сутки). В рамках психосоматической формы табачной зависимости наиболее эффективной в купировании синдрома отмены явилась комбинированная терапия никоретте с транквилизаторами (феназепам 1-3 мг, сибазон 10-15 мг, грандаксин 50-100 мг, тазепам 10-30 мг в сутки); финлепсином до 200 мг в сутки; антидепрессантами (азафен 25-75 мг, амитриптилин 25-50 мг, герфонал 25-50 мг, мелипрамин 25-50 мг в сутки); нейролептиками (сонапакс 10-30 мг, френолон 5-15 мг в сутки) назначаемыми дифференцированно в зависимости от преобладания той или иной симптоматики в психическом состоянии больных.

К сожалению, многие транквилизаторы не свободны от побочных действий - вялость, дневная сонливость, мышечная расслабленность, трудность концентрации внимания, нарушения памяти и т.д.

В этом отношении наиболее удачным препаратом выбора является тофизопам (грандаксин). Было решено использовать его как основной препарат при лечении табачной зависимости в сочетании с методом мезодиэнцефальной электростимуляции гипоталамо-гипофизарной системы [6]. Отобрано и обследовано 35 человек (21 мужчина и 14 женщин) от 24 до 69 лет со стажем курения от 2 до 55 лет. В анамнезе присутствовали такие заболевания, как гипертоническая болезнь II стадии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и вегето-сосудистые нарушения. Грандаксин использовали в форме таблеток по 50 мг. Для всех групп последний прием грандаксина было рекомендовано осуществлять за 4 часа до сна. В персональных дневниках пациентов отмечались изменения состояния по 22 пунктам.

## Рекомендованные дозы и время приема Грандаксина в течение 10 дней

Формы табачной зависимости	Количество добровольцев	Дозы грандаксина, мг	Время приема, часы	Общая доза на человека, мг
Идеаторная	6	150	8, 12, 18	1500
Психосоматическая	20	250	8, 12, 18	2500
Диссоциированная	9	300	8, 12, 18	3000
Контроль	12	100	8, 17	1000

Для укрепления лечебного эффекта через 30 дней после медикаментозного лечения табачной зависимости использовали физиотерапевтический метод транскраниальной мезодиэнцефальной модуляции по 30 минут от 6 до 10 сеансов.

К каждому пациенту был применен индивидуальный подход исходя из его клинического анамнеза и, зная возможную степень синдрома табачной абстиненции, была рассчитана средняя доза ежедневного приема грандаксина.

За 10-дневный период лечения были отмечены следующие положительные тенденции: стабилизация пульса, артериального давления, уверенность в себе, постепенное снижение количества выкуриваемых сигарет на 4-6-й день лечения, осознанное ощущение контроля воздержания от курения в компании курящих или в ситуациях, когда обычно приходилось закуривать. Однако при диссоциированной форме табачной зависимости 7 пациентам из 9 (3 женщины и 4 мужчины) пришлось дополнительно провести курс транскраниальной мезодиэнцефальной стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы для увеличения седативного эффекта, вызываемого никотином, т.е. стимуляции выброса  $\beta$ -эндорфинов в ЦНС и кровотока для уменьшения абстинентного синдрома. Это были больные со стажем курения более 30-35 лет, выкуривавшие более 35 сигарет в день. Следует отметить, что во всех случаях диссоциированной табачной зависимости пациенты, независимо от пола и возраста, прекращали курение ночью и натошак. В случае идеаторной формы табачной зависимости из 6 пациентов только 4 прекратили курить. Не смогли отказаться от курения 2 женщины, так как для этой группы было характерно выкуривание сигарет в количестве до 3-5 штук в день.

Функциональные исследования показали, что за месяц у 70% добровольцев было достоверное увеличение ЖЕЛ в среднем на 150 $\pm$ 20 мл, уменьшение артериального давления - систолического на 30 $\pm$ 8,0 мм.рт.ст., диастолического на 15 $\pm$ 8,6 мм.рт.ст. Жалоб на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта не было. Пациенты с вегето-сосудистыми нарушениями отмечали достоверное улучшение качества сна, уменьшение головных болей и головокружений, улучшился эмоциональный фон. Особенностью применения грандаксина в лечении пациентов с табачной зависимостью является его хорошая переносимость, практически полное отсутствие побочных эффектов и привыкания к препарату, возможность его назначения врачом первичного звена. Некоторые исследователи проводят сравнительный анализ эффективности нескольких способов лечения, в частности, иглоукалывания и жевательной резинки с никотином.

Французские ученые делают вывод об их неэффективности, но это мнение не разделяют американские и испанские специалисты. Так, в обзорном материале, посвященном лечению привыкания к табаку, указывается на малоэффективность таких фармакологических средств, как анксиолитики, амфетамины, лобелин, налоксон, пропанол для подавления синдрома отмены, так как у подавляющего большинства людей, прекративших курение, через несколько месяцев возобновляется привычка к курению. Применение жевательной резинки с никотином в несколько раз повышает эффективность лечения по сравнению с традиционными методами. Смягчение симптомов синдрома отмены, по всей вероятности, происходит за счет повышения концентрации никотина в крови. Оно возникает через 15-20 минут от начала жевания. Исследователи полагают, что жевательная резинка с никотином не может рассматриваться как панацея, но ее использование бесполезно в общем комплексе медицинских, социальных и других мероприятий по борьбе с курением табака. С целью ускорения эффекта повышения концентрации никотина в крови некоторые исследователи предлагают иные способы введения никотина в организм. Было предложено применение 0,1 мл 2%-ного раствора никотина интраназально как лечебного средства. Препарат обеспечивал быстрое и значительное повышение концентрации никотина в крови, что сопровождалось повышением эффективности терапии. Кроме интраназального пути введения никотина, обсуждаются вопросы его трансдермального поступления в виде нанесения на кожу 8 мг никотина в 30%-ном растворе или в виде пластыря, содержащего на площади 1 см<sup>2</sup> 0,1 мг никотина.

В 1987 году был разработан пластырь, состоящий из трех слоев, один из которых представляет полиуретановую матрицу, содержащую жидкий диспергированный никотин в количестве 5-50% массы. Использование пластыря обеспечивает поступление через кожу никотина в течение 24 часов и более. При концентрации в пластыре 50% никотина обеспечивается его поступление через кожу на протяжении 150 часов. При содержании в пластыре 30 мг никотина его концентрация в крови до 10 нг/мл достигается в течение 8 часов после наложения на кожу, а к концу суток она достигает 100 нг/мл. По данным некоторых исследователей, после трех недель лечения путем наложения пластыря, обеспечивающего резорбцию никотина из кожи со скоростью 18 мг в день и создающего концентрацию в крови 15 нг/мл, прекратили курение табака 54,5% лиц из группы в 65 человек, выкуривавших до лечения более одной пачки сигарет в день. Сравнительный анализ эффективности пластыря с никотином и пластыря-плацебо показал, что в первой группе число прекративших курение было в 1,5-2 раза больше. Курс лечения составлял 3 месяца. Из побочных эффектов применения пластыря с никотином описывается незначительная эритема (менее 25% случаев), эритема с отеком (7-9% случаев) и отказ от лечения 9% лиц из-за местно-раздражающего действия пластыря. По данным других исследователей, побочные эффекты трансдермальной терапии выражались в появлении зуда у 53% больных, эритемы - у 30% больных, а также синдрома контактной аллергии и генерализованной экземы. Другую группу фармакологических веществ представляют препараты, обладающие никотиноподобным действием: пилокарпин, цитизин, лобелин, анабазин. Серия исследований, проведенных в том числе и нами, была посвящена изучению влияния гамибазина и лекарственных пленок в практике лечения табачной зависимости. Гамибазин является представителем отечественных лекарственных форм, предназначенных для жевания. Он выпускается в виде противокурительной

лекарственной жевательной формы, каждая единица которой содержит 0,003 г анабазина (пиперидил-пиридин) гидрохлорида и вспомогательные вещества - основу, пластификатор, пищевые и вкусовые добавки. Анабазина гидрохлорид оказывает заместительное действие на соответствующие рецепторы организма и тем самым ослабляет патологическое влечение к курению табака. Его применение в комплексе лечебных мероприятий позволяет получить ремиссию у 70% больных. При этом немаловажное значение приобретают мотивы прекращения курения табака. Эффективность лечения достаточно высока у больных с желанием бросить курить вследствие возникших опасений за свое здоровье или здоровье родных. Менее эффективна терапия у больных, которые пришли с "принудительным" или "принудительно-добровольным" решением излечиться от курения табака. Существует и полимерная биорастворимая антеникотинная пленка с анабазином, которая, постепенно рассасываясь, выделяет лекарственное вещество анабазин. Пленка оказывает терапевтическое действие при патологическом влечении к курению табака, уменьшая его интенсивность. В системе комплексной терапии применение биополимерной растворимой пленки с анабазином позволяет достигнуть ремиссии в 40% случаев. Что касается цититона, то при парентеральном курсовом введении препарата наблюдается безразличие и отвращение к табаку в течение всего периода лечения. Абстинентного синдрома при этом не отмечалось. Эффект лечения был достаточно высок, но существующие противопоказания к назначению цититона и лобелина значительно сужают возможности их применения. С другой стороны, лобелин рассматривается как малоэффективное средство. Есть попытки сочетания цитизина с транквилизаторами в терапии лиц, курящих табак. Здесь эффективность достигает 70% по данным катамнеза в 6 месяцев.

Отсутствие годовичного катамнеза не позволяет проводить объективную оценку эффективности терапии, так как, по данным ряда исследователей, она падает по мере увеличения времени после прекращения курения табака. Поэтому оценку лечения предполагается проводить в динамике через 3, 6 и 12 месяцев после прекращения курения. При этом должны быть использованы объективные критерии отсутствия рецидива курения, основанные на определении содержания никотина и котинина в крови и моче, концентрации СО в выдыхаемом воздухе, тиоционата в моче и крови, концентрации карбоксигемоглобина в крови.

Особое место занимают препараты, при назначении которых процедура курения табака сопровождается неприятными ощущениями в виде сухости во рту, изменения вкуса табачного дыма, головокружения, тошноты, и таким образом вызывается и закрепляется отвращение (аверсия) к табаку. К таким препаратам относятся раствор азотнокислого серебра, медного купороса для полоскания рта, таннин, эметин. Низкая эффективность, неудобство применения не способствовали широкому распространению этих лекарственных средств в лечебной практике. В последние годы находит применение в процессах отвыкания от курения табака фитотерапия. Назначается препарат валербе, содержащий валериану, а также витамины группы В1, В6, С, по две капсулы три раза в день в течение 60 дней. Отмечается подавление ощущения голода и желания курения при ингаляции *Eugenia caryophyllata*, аэрозоля лимонной кислоты. Эффективность терапии близка к результатам применения обычных фармакологических средств.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Таким образом, несмотря на многочисленные и многоплановые подходы к изучению проблемы курения табака в ее клиническом, патогенетическом и терапевтическом аспектах, она далека от разрешения. Последние годы характеризуются интенсивными научными разработками в этой области. Новыми являются данные, указывающие на участие основных биологически активных систем организма в патогенезе курения табака с помощью биохимических стандартизированных тестов, которые наиболее интенсивно разрабатываются в зарубежных странах. Что касается экспериментальных разработок, появились сообщения о моделировании табачной зависимости у грызунов с возможностью изучения и исследования у них биохимических, морфологических, гистохимических, органных и клеточных изменений, а также изменений высшей нервной деятельности под влиянием курения табака. Все больше накапливается данных, указывающих на необходимость комплексного систематизированного подхода к изучению проблемы курения табака с учетом медицинских, социальных и биологических аспектов. Более отчетливо формируется представление о том, что применение одного препарата или способа лечения не является специфичным и патогномоничным для прекращения течения болезненного процесса, известного как табачная зависимость.

### Литература

1. He D., Berg J.E., Hostmark A.T., *Prev. Med.*, 1997, Mar-Apr, 26(2), 208-214, Effects of acupuncture on smoking cessation or reduction for motivated smokers.
2. Behm P.M., Schur C., Levin E.D., Tashidn D.P., Rose J.E., *Drug Alcohol Depend*, 1993, Jan, 31(2), 131-138, Clinical evaluation of a citric acid inhaler for smoking cessation.
3. Zmeili S., Salhab A., Shubair K., Gharaibeh M., Suliman N., Al-Kayed A., Shubair M., Abu Hijeh N., Abu Jbara M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, Jan; 37(1): 41-50, Clinical evaluation of a new A.S. mouth wash 881010 as an antismoking agent: a placebo-controlled double-blind trial.
4. Rose J.E., Behm, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987, Oct, 28(2), 305-310, Refined cigarette smoke as a method for reducing nicotine intake.
5. Hatsukami D.K., Dahlgren L., Zimmer-man R., Hughes J.R., *Psychopharmacology (Berl)*, 1988, 94(2), 242-247, Symptoms of tobacco withdrawal from total cigarette cessation versus partial cigarette reduction.
6. Сапронов Н.С. Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы. // С-Пб., 1998, с. 232.