

Фармакологические методы лечения никотиновой зависимости

Профессор Андрей ОБРЕЗАН



КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МФ СПбГУ
ГРУППА КЛИНИК «СОГАЗ МЕДИЦИНА»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

КУРЕНИЕ – ЭТО БОЛЕЗНЬ



Определение ВОЗ:

«Табачная зависимость – это хроническое рецидивирующее состояние... Люди с табачной зависимостью, так же как и с другими хроническими заболеваниями, должны получать эффективное и адекватное лечение.»
«Лечение табачной зависимости включает в себя (самостоятельно или в сочетании) поведенческое и медикаментозное вмешательства, такие как советы и консультации, интенсивная поддержка и прием лекарств, которые ведут к снижению или прекращению табачной зависимости отдельных лиц и населения в целом.»

МКБ-10

Раздел F17 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака
F17.0 — Острая интоксикация. F17.1 — Пагубное употребление. F17.2 — Синдром зависимости.
F17.3 — Абстинентное состояние. F17.4 — Абстинентное состояние с делирием. F17.5 —
Психотическое расстройство. F17.6 — Амнестический синдром. F17.7 — Резидуальные и
отсроченные психотические расстройства. F17.8 — Другие психические расстройства и
расстройства поведения. F17.9 — Психическое расстройство и расстройство поведения
неуточненное

**МЕХАНИЗМЫ НЕГАТИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ КУРЕНИЯ НА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ
СИСТЕМУ**

А.Обрезан,

ММШ

КОГАС

МФ-СПбГУ

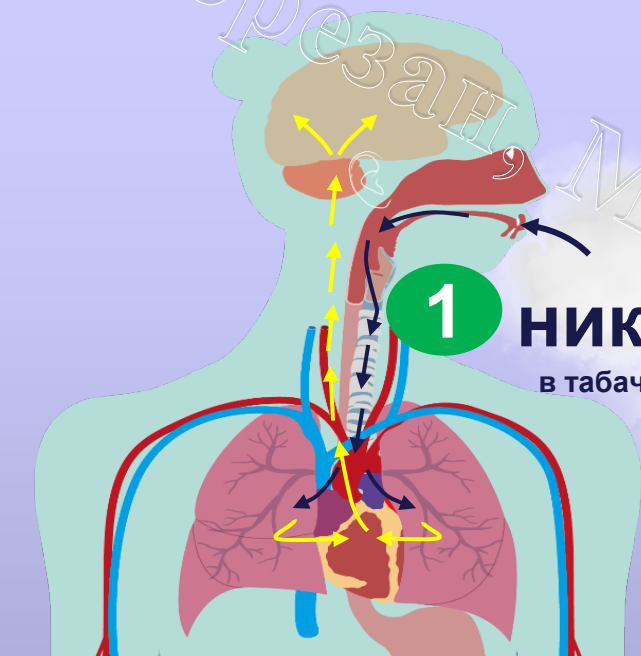
, 2021

Сигаретный дым содержит тысячи химических веществ, многие из которых опасны для здоровья человека

- При курении сигареты выделяется более 7000 химических веществ¹, в том числе никотин, который является основным компонентом развития зависимости
- Многие из них ядовиты, и по крайней мере 69 химических соединений являются канцерогенами¹



Никотин стимулирует высвобождение допамина в головном мозге, что приводит к ощущению вознаграждения и подкрепления рефлекса



1 НИКОТИН
в табачном дыме

2 Никотин быстро всасывается в легочный кровоток и переносится в мозг в течение нескольких секунд

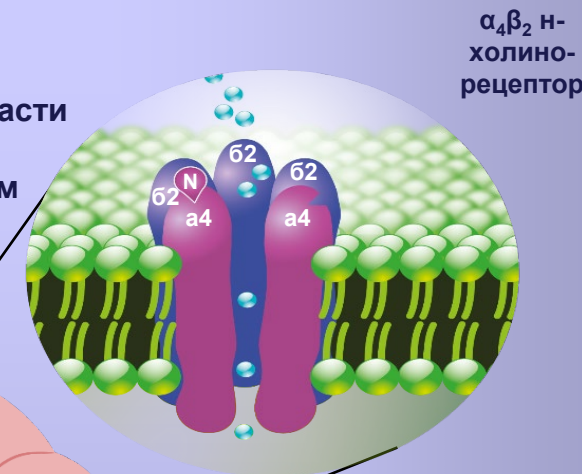
3

Никотин связывается с $\alpha_4\beta_2$ н-холинорецепторами в вентральной области покрышки головного мозга, вызывая высвобождение допамина в прилежащем ядре

Мезолимбическая система

Прилежащее ядро

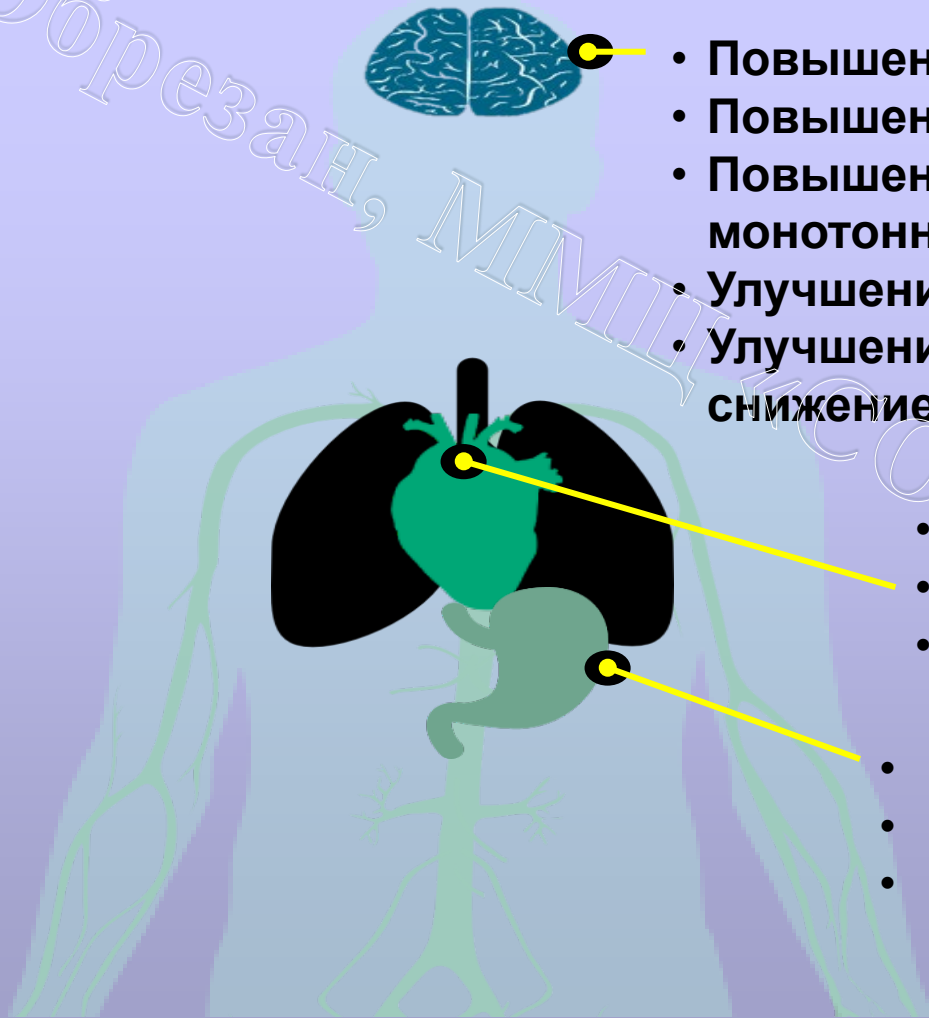
Вентральная область покрышки



4

Высвобождение допамина в оболочке прилежащего ядра стимулирует препарат-индуцированное вознаграждение (удовольствие и подкрепляет поведение курильщика)

Физиологические эффекты никотина подкрепляют поведение курения¹



- Повышение работоспособности¹
- Повышение внимания²
- Повышение внимательности при выполнении монотонных задач²
- Улучшение памяти²
- Улучшение настроения (увеличение удовольствия, снижение гнева, напряженности, депрессии и стресса)^{1,2}

- Учащение пульса³
- Увеличение УО³
- Повышение АД³

- Снижение аппетита³
- Усиление метаболизма³
- Снижение веса³

1. Benowitz NL. *N Engl J Med* 2010;362:2295–303.

2. World Health Organization. Chapter 7: Addiction to Nicotine. In: Gender, Women and the Tobacco Epidemic. World Health Organization, 2010.

3. Schroeder SA. *JAMA* 2005;294:482–7.

Механизм развития острых сердечно-сосудистых событий при курении



Потенциал различных веществ вызывать зависимость

Вещество	Аддиктивный потенциал*	Физический вред	Социальная опасность
Героин	3,00	2,78	2,54
Кокаин	2,39		2,17
Никотин	2,21	1,24	1,42
Алкоголь	1,93	1,40	2,21
Каннабис	1,51	2,99	1,50

Зависимость от курения сопоставима с зависимостью от наркотиков!

* Аддиктивный потенциал фармакологических средств и веществ - способность вызывать патологическое пристрастие

**«БОРЬБА С КУРЕНИЕМ»
В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ**

А.Обрезан,

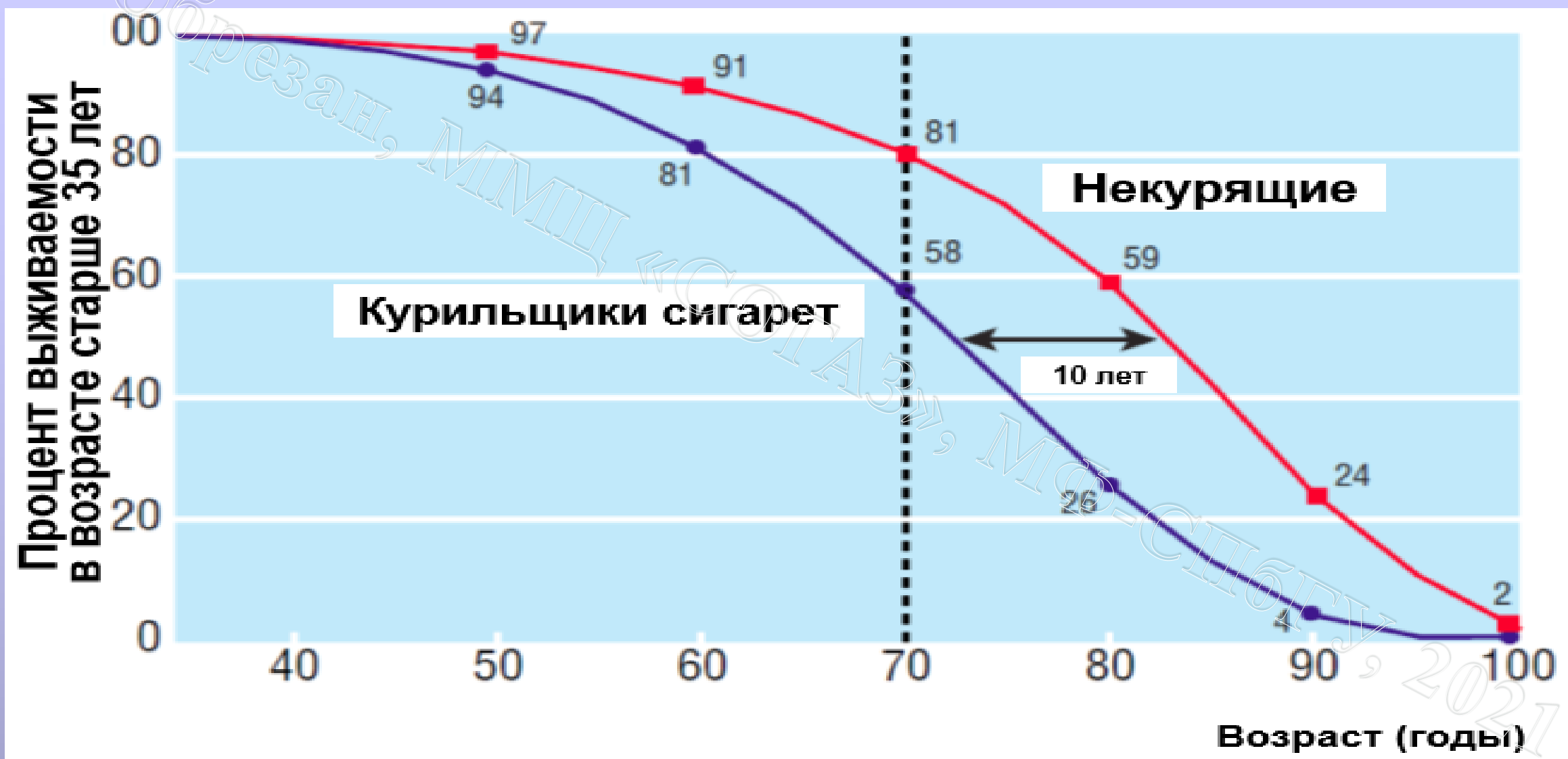
ММП

«ОГАС»

МФ-СПбГУ,

2021

Курение сокращает продолжительность жизни в среднем на 10 лет



Курение и сердечно-сосудистые заболевания

ИБС

↑ риска развития ИБС в 2,6 раза,
смерти от ИБС в 5,4 раза, внезапной
СС смерти в 2,3 раза
Хуже достигается контроль АГ и ХС
Хуже результаты после
реваскуляризации

Инсульт

Курение - причина 12-14% всех
смертей от инсультов
Ускоренное развитие а/с в каротидных
артериях
↑ риск смерти от инсульта
↑ риск геморрагического инсульта

Курение



- ↑ Общего риска ССЗ
- Эндотелиальная дисфункция
- Активация агрегации тромбоцитов и тромбогенеза
- ↑ периферическое сопротивление сосудов
- ↑ развития атеросклероза
- ↑ оксидативный стресс
- Активация воспаления
- ↓ вариабильность ЧСС
- Нарушение метаболизма в т.ч. липидов

ОЗПА

У курильщиков частота развития
ПХ в 4 раза ↑, чем у некурящих
Риск развития ПХ
пропорционально зависит от
интенсивности курения
Смертность у курильщиков с ПХ
составляет 40% - 50%

Эректильная дисфункция

23% ЭД обусловлено только курением
↑ риск развития ЭД в 2 раза
↑ риск умеренной или тяжелой ЭД в 2
раза по сравнению с некурящими и
отказ от курения снижает этот риск
Пассивное курение ↑ риск развития
ЭД также как и активное курение

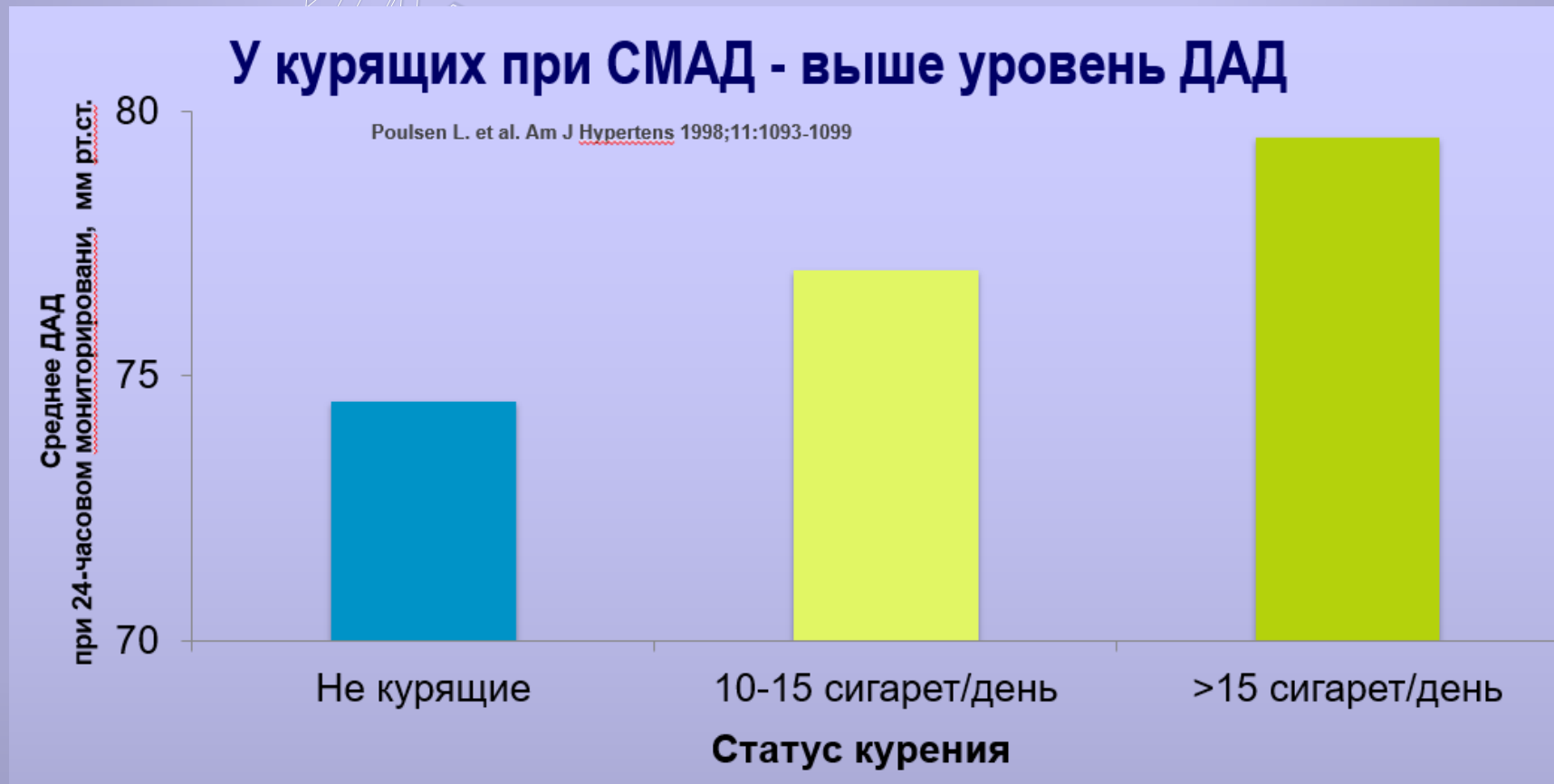
Аневризма аорты

↑ в 5,5 раз риск развития АА
↑ риск прогрессирования и больше
площадь поражения

Факторы риска АГ у курильщиков

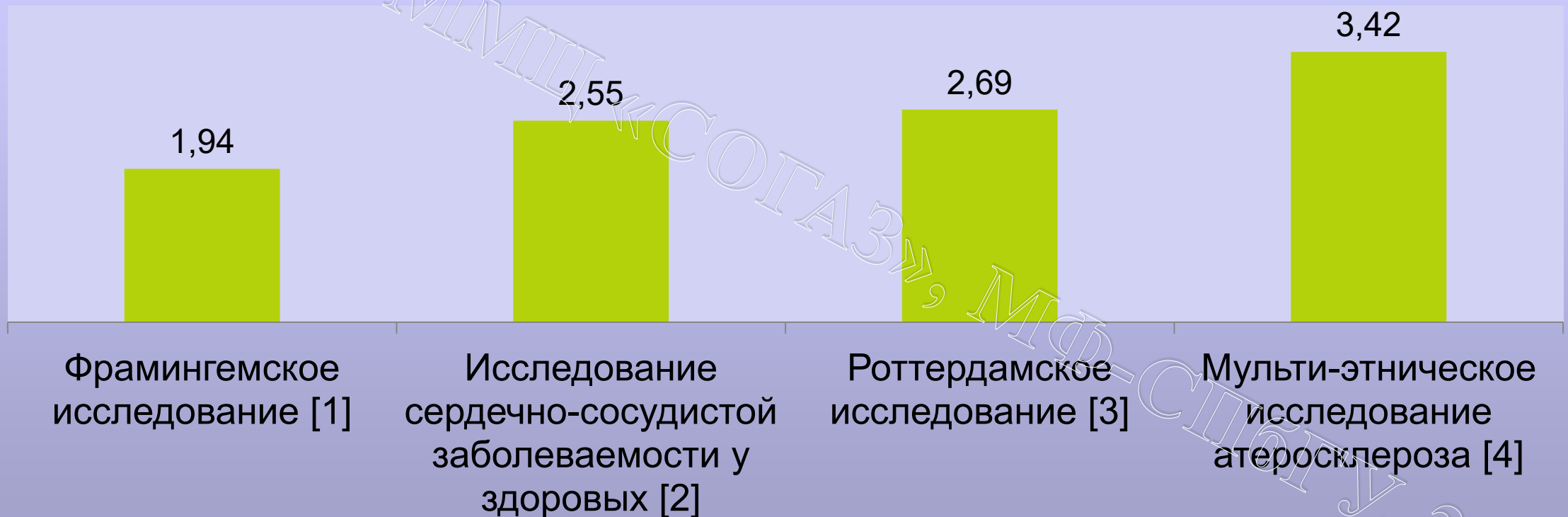
У курильщиков достоверно выше, чем у некурящих пациентов:

- Уровень АД при СМАД: $146,5 \pm 15,0/90,6$ vs $142,3 \pm 12,6/89$
- Показатель микроальбуминурии $0,51 \pm 0,93$ vs $0,19 \pm 0,87$



Курение повышает риск развития ЗПА по сравнению с некурящими пациентами

Относительный риск развития ЗПА у курящих по сравнению с никогда не курившими пациентами



1. Murabito JM et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. Am Heart J. 2002;143:961–96. 2. Newman AB et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation. 1993;88:837–84. 3. Meijer WT et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. Arch Intern Med. 2000;160:2934–2938. 4. Allison MA et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Coll Cardiol. 2006;48:1190–1197.

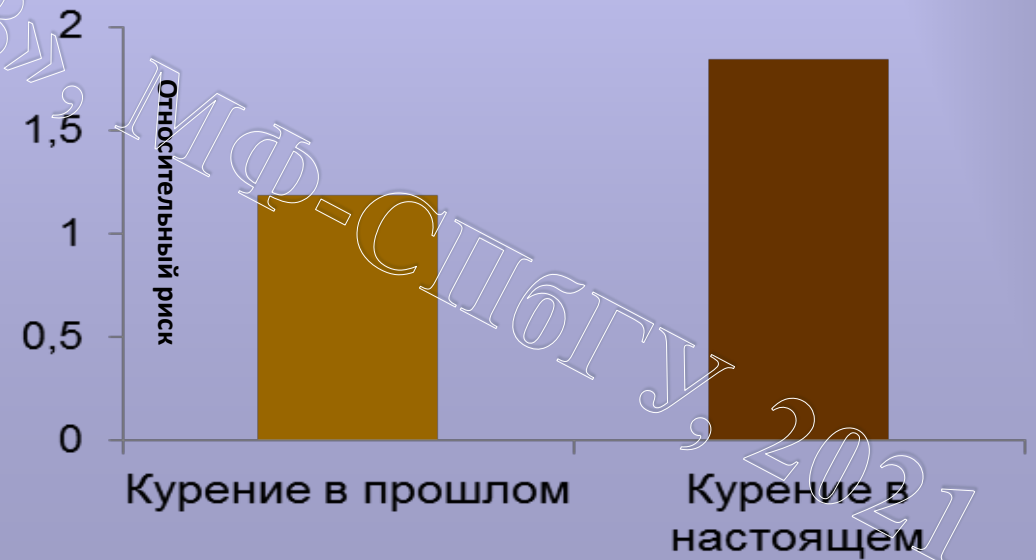
Курение является важным фактором риска развития фибрилляции предсердий

- Возможные эффекты никотина при ФП:
 - Увеличение ЧСС
 - Повышение уровня катехоламинов в крови
 - Никотин — потенциальный ингибитор А-типа K^+ каналов сердца (влияние на электрофизиологию сердца и индукция аритмий)
 - Развитие фиброза предсердий и предсердных аритмий

Исследование ARIC

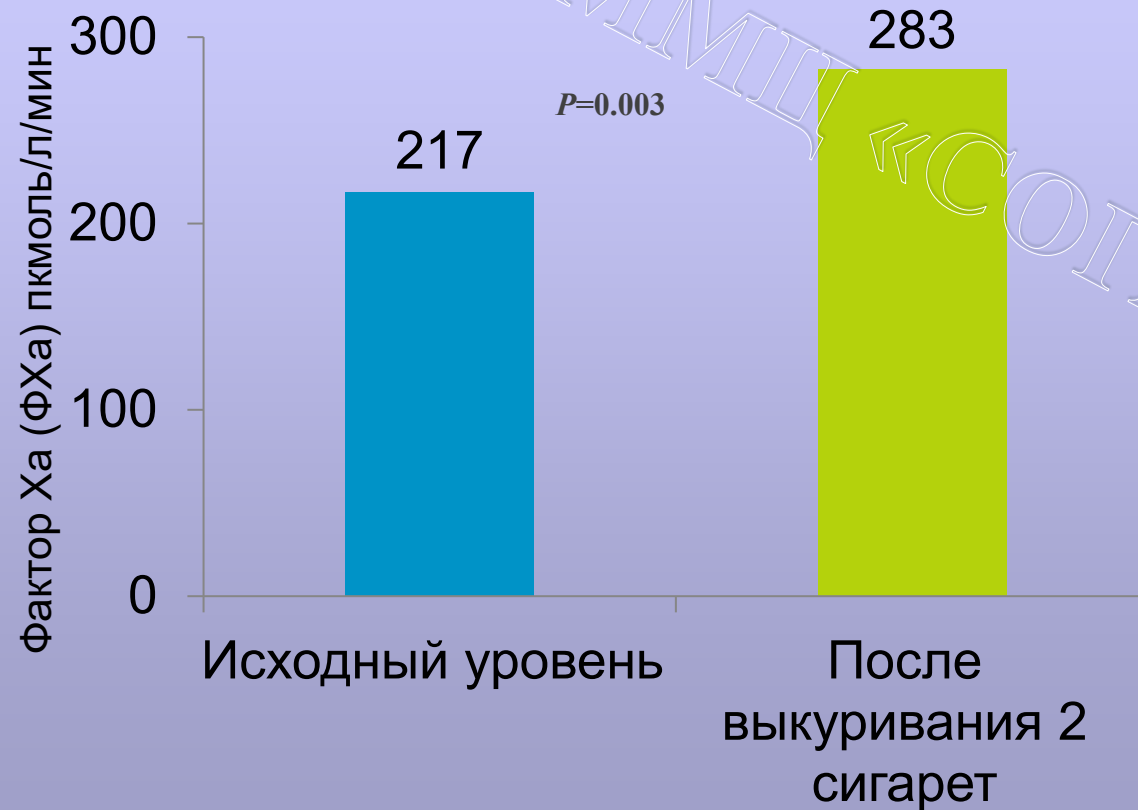


Роттердамское исследование



Курение: увеличение риска тромбозов

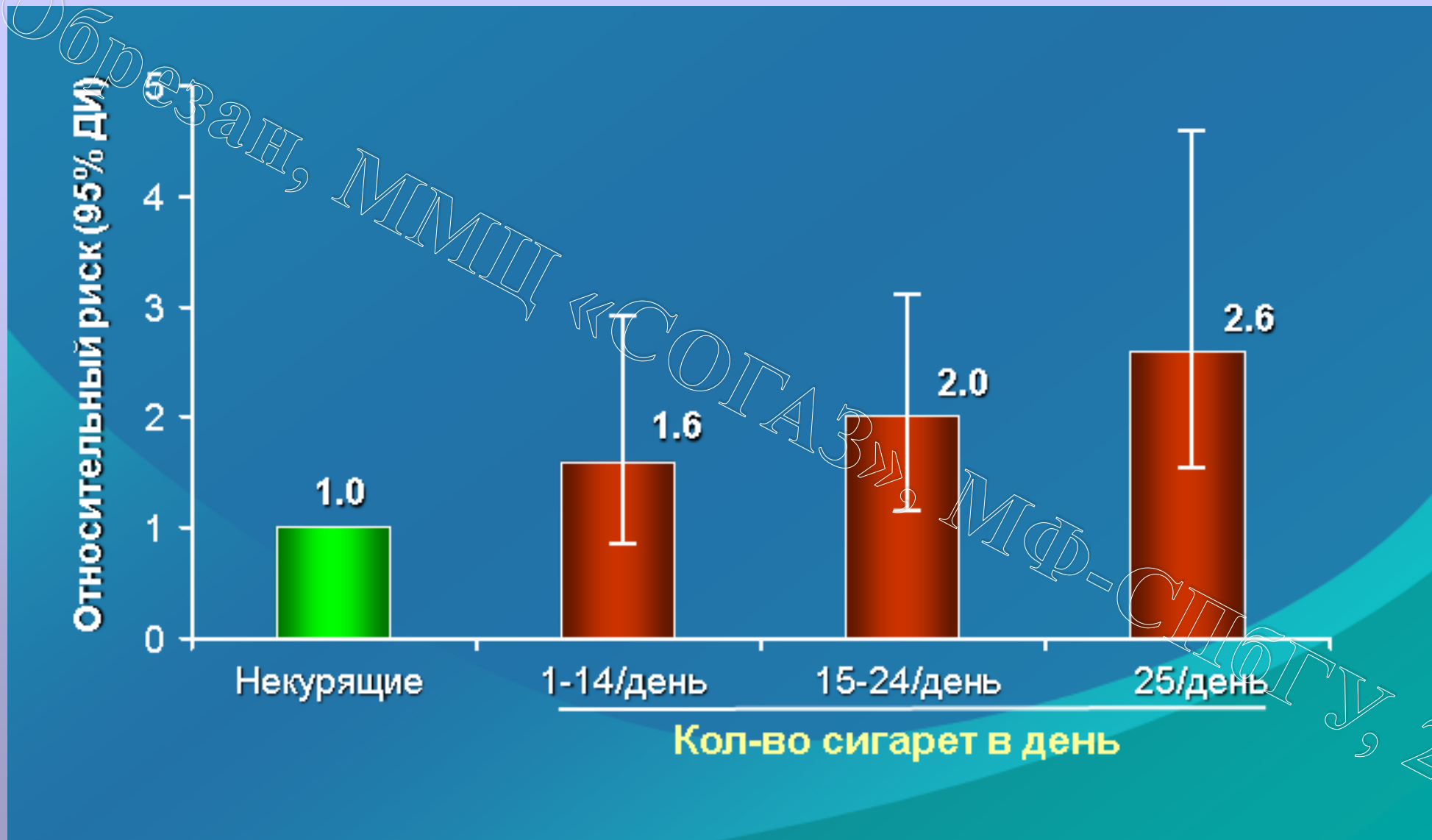
Повышение тромбообразования в острой пробе



Изменение параметров коагуляции у курильщиков

Маркер коагуляции	
Фибриноген	Повышение
Агрегация тромбоцитов	Активация
D-Димер	Повышение
Вязкость крови	Повышение

Курение повышает риск развития ИБС



**«БОРЬБА С КУРЕНИЕМ»
ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ**

А.Обрезан,

МИИП «СОГАЗ»

МФ-СПбГУ, 2021

Курение продолжает убивать!



ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ДТП – дорожно-транспортные происшествия.

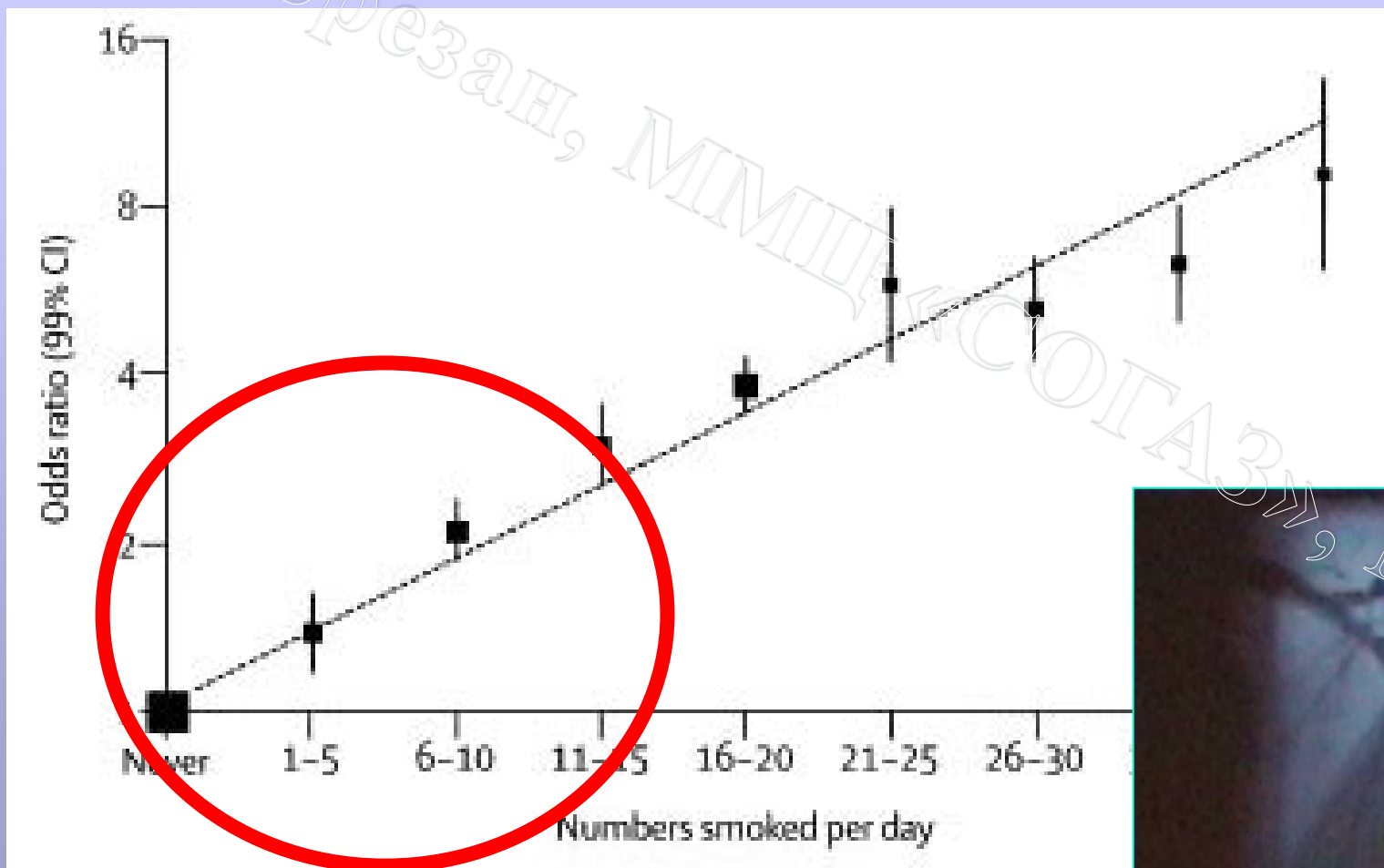
Action on Smoking and Health, 2014. Smoking Statistics: Illness and Death. Available at: http://ash.org.uk/files/documents/ASH_107.pdf. Accessed 8 June 2016.

Риск развития ССЗ у курящих по сравнению с некурящими



Безопасного курения не бывает!

Взаимосвязь интенсивности курения и риска инфаркта миокарда (INTERHEART)



**«БОРЬБА С КУРЕНИЕМ»
СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА,
ВЫБОР СРЕДСТВ**

А.Обрезан,

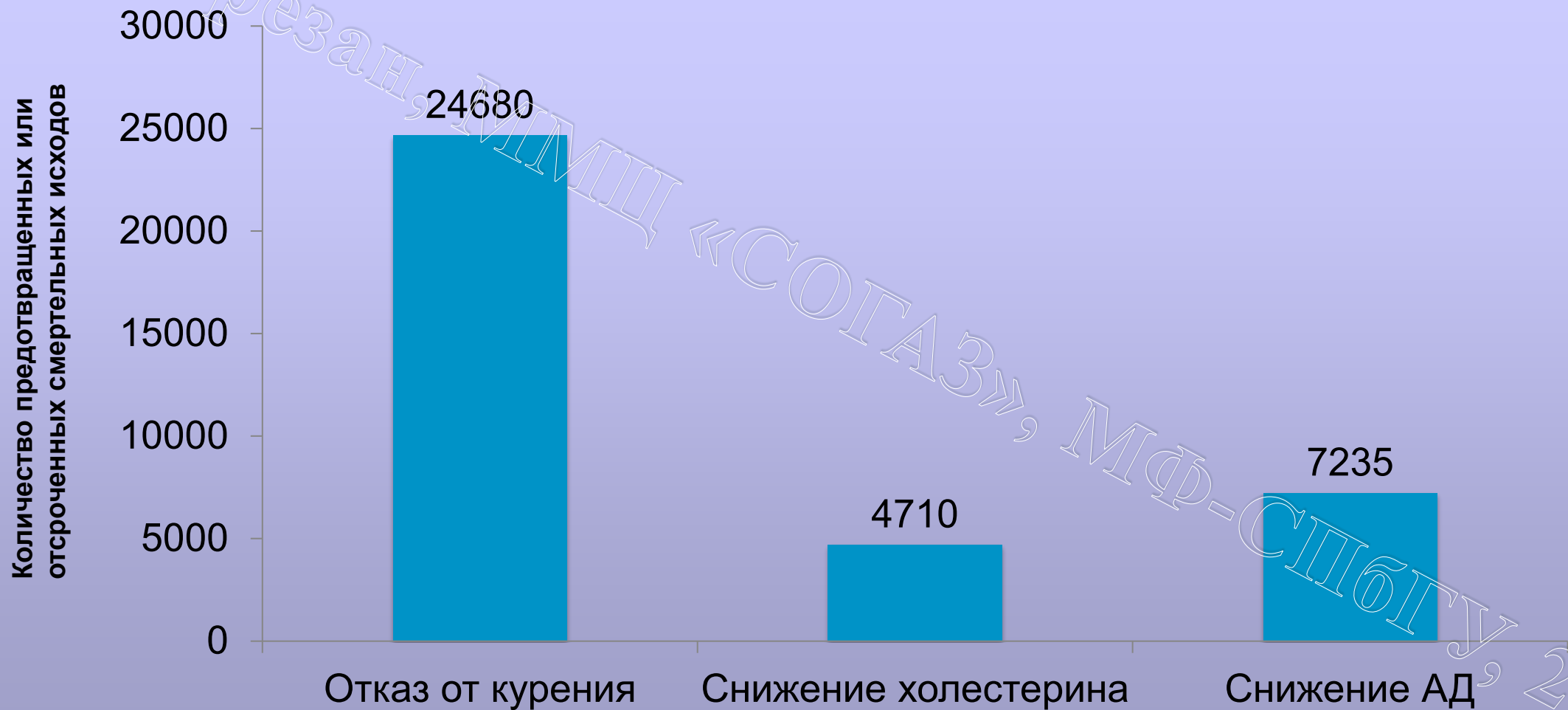
ММШ

«СОГАЗ»

МФ-СПбГУ,

2021

Простой отказ от курения снижает смертность даже больше, чем снижение холестерина или АД



Смена парадигмы профилактики ССЗ



Какова роль врача?

«Способность повлиять на отказ от курения — главная обязанность каждого практикующего врача, чьи пациенты курят»

А

**Спросить,
курит ли
пациент**

Б

**Всем курящим
дать совет
бросить курить**

В

**Оказать
поддержку тем,
кто хочет
отказаться от
курения**

Время, выделенное на обсуждение курения пациента

10 мин и более

Шансы бросить (95% CI)

2.3

Лучшие меры для отказа от курения

1. **Опрос** о курении и запись результатов при каждой госпитализации
2. **Тренинги** (семинары, круглые столы, обучение нового персонала) на тему лечения никотиновой зависимости для персонала больницы
3. **Назначение ответственных** за программу отказа от курения (координатор программы, консультанты, тренеры)
4. Лечение никотиновой зависимости вносится в **план работы клиники**, лечебные схемы и/или систему Kardex
5. **Материалы самоконтроля** должны быть доступны пациентам, членам их семей и персоналу
6. Ссылки на доступные **информационные ресурсы**
7. **Лекарственная терапия (никотинозамещающая терапия, бупропион, варениклин), доступна в формулярах больницы**
8. **Последующие консультации** курильщикам минимум в течение месяца после выписки из больницы
9. Процедуры для определения того, насколько медицинские работники занимаются профилактической работой с курящими
10. **Процедуры обратной связи** с медицинскими работниками по поводу эффективности и показателей программ профилактики

Симптомы отмены: комплекс физических и психических симптомов, сопровождающих курение и осложняющих лечение

Симптомы отмены

**Раздражительность,
отчаяние, или гнев**
(<4 недель)

Тревожность
(может усиливаться или
уменьшаться при
отказе от курения)

**Беспокойство
или нетерпеливость**
(<4 недель)

Нарушение концентрации внимания
(<4 недель)

**Бессонница,
расстройство сна**
(<4 недель)

**Повышенный
аппетит**
(>10 недель)

**Дисфория или
депрессия**
(<4 недель)



Положительное влияние варениклина на уменьшение набора веса : результат мета-анализа

10 клинических исследований

по отказу от курения на варениклин по сравнению с контрольными группами, проведенные в США, Европе и Китае

**ВРС веса
между варениклин и другими
контрольными группами**

-0.20 кг

(95% ДИ: -0.77 до -0.37, $P > 0,05$).

Общее значение взвешенной
разности средних значений (ВРС)
веса у пациентов между
варениклином и контрольными
группами составило

-0,23 кг

(95% Ди: от -0,36 до -0,09, $P < 0,05$).

**ВРС веса
между варениклином и
плацебо группах**

-0.29 кг

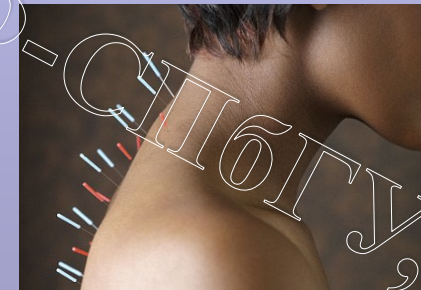
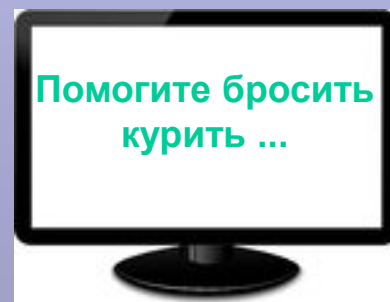
(95% ДИ: -0.46 до -0.12, $P < 0,05$),

Прием варениклина при отказе от курения **дополнительно не увеличивает вес в сравним с плацебо**, а также может немного ограничивать увеличение веса во время воздержания от курения и помочь контролировать вес на ранних этапах.

Существуют альтернативные стратегии, используемые для поддержки в отказе от курения

- Они могут включать в себя:
 - Электронные сигареты
 - Интернет-технологии
 - Гипнотерапия
 - Иглоукалывание

**Отсутствие или низкое
качество представленных
доказательств**



2021

Фармакотерапия для отказа от курения

Варениклин	Частичные агонисты/антагонисты никотиновых рецепторов
НЗТ (пластыри, таблетки, ингаляторы, спреи, резинки)	Никотин-заместительная терапия
Цитизин	Н-холиномиметики
Бупропион*	Антидепрессанты

** бупропион не имеет показания в РФ для лечения никотиновой зависимости*

Fiore MC, et al. Clinical Practice Guideline. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. USDHHS. PHS. Rockville, MD. 2008.

Smoking Cessation Guidelines of European Respiratory Society, available at: <http://www.erswhitebook.org/chapters/tobacco-smoking/>

Anderson JE et al. Treating tobacco use and dependence. An Evidence-Based Clinical Practice Guideline for tobacco cessation. CHEST 2002; 121:932-91

Какой препарат для отказа от курения выбрать у пациента с ИБС?

- ☐ Отсутствие противопоказаний в соответствии с инструкцией по применению
- ☐ Побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы
- ☐ Выраженность синдрома отмены
- ☐ Возможность применения у пациентов в условиях кардиореанимации (после ИМ, реваскуляризации)
- ☐ Эффективность как по полному отказу, так и по снижению количества сигарет
- ☐ Взаимодействие с кардиопрепаратами

Доклад FDA по оценке сердечно-сосудистой безопасности варениклина

(Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events[12-12-2012])

Частота развития ССНЯ	Варениклин	Плацебо	Статистические различия
Сердечно-сосудистые смерти	0,05%	0,07%	Не значимо
Все случаи смертей	0,14%	0,25%	Не значимо

Противопоказания в соответствии с инструкциями по применению

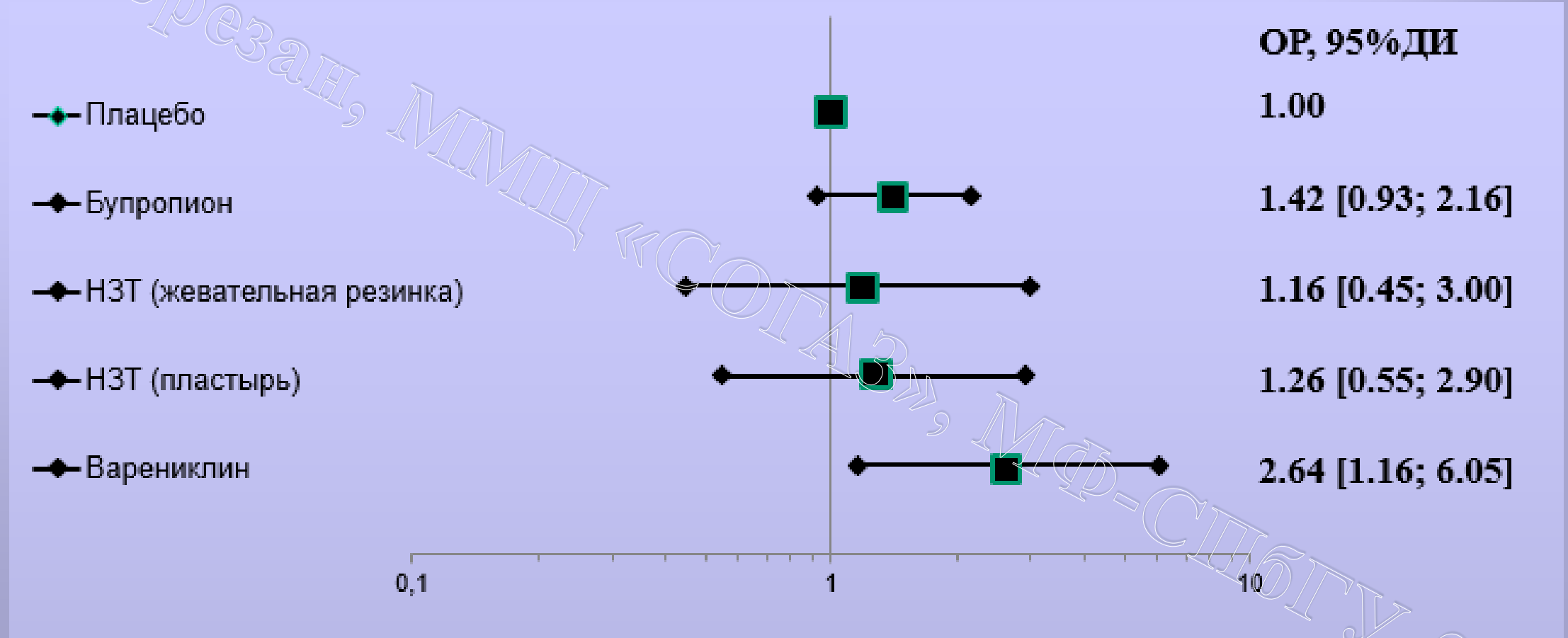
	НЗТ ¹	ЦИТИЗИН ²	ВАРЕНИКЛИН ³
Противопоказания	<u>Никоретте:</u> Гиперчувствительность <u>Никтивин:</u> Инфаркт миокарда в анамнезе (незадолго до лечения). Нестабильная или прогрессирующая стенокардия. Стенокардия Принцметала. Тяжелая сердечная аритмия. Недавнее цереброваскулярное заболевание. Повышенная чувствительность к препарату. Некурящим людям. Нерегулярным курильщикам. Детям.	Острый инфаркт миокарда. Нестабильная стенокардия. Аритмии. Недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения. Выраженный атеросклероз. Кровотечение из крупных сосудов. Артериальная гипертензия. Отек легких. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (фаза обострения). Бронхиальная астма. Беременность. Лактация (грудное вскармливание). Повышенная чувствительность к препарату.	Гиперчувствительность к любому компоненту препарата Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе) Беременность и период лактации Терминальная стадия почечной недостаточности
С осторожностью при	Перед применением <u>Никвитина</u> консультация врача обязательна в случаях наличия: Сердечно-сосудистых заболеваний (стабильная стенокардия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, вазоспастические заболевания, тяжелая патология периферических сосудов). Неконтролируемой артериальной гипертензии, поскольку никотин может быть фактором риска развития злокачественной гипертензии. <u>Никоретте:</u> С осторожностью и только после консультации с врачом: Больным с нарушениями сердечно-сосудистой системы, в т.ч. перенесшим сердечно-сосудистое заболевание в течение 1 месяца перед началом применения, в т.ч.: Инсульт. Инфаркт миокарда. Нестабильная стенокардия. Аритмия. Аортокоронарное шунтирование. Ангиопластика. Неконтролируемая артериальная гипертензия	При шизофрении. Хромафинных опухолях надпочечников. Гастроэзофагеальном рефлюксе. ИБС (в т.ч. при хронической сердечной недостаточности). Заболеваниях сосудов головного мозга. Гипертиреозе. Пептической язве желудка. Сахарном диабете. Почечной и печеночной недостаточности.	

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=19874&isOld=1&t=5485e08c-a07d-409a-aa96-a0b4e924ba7e

2. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=38936&isOld=1&t=63108678-3248-4d53-861e-f6d2ead80362

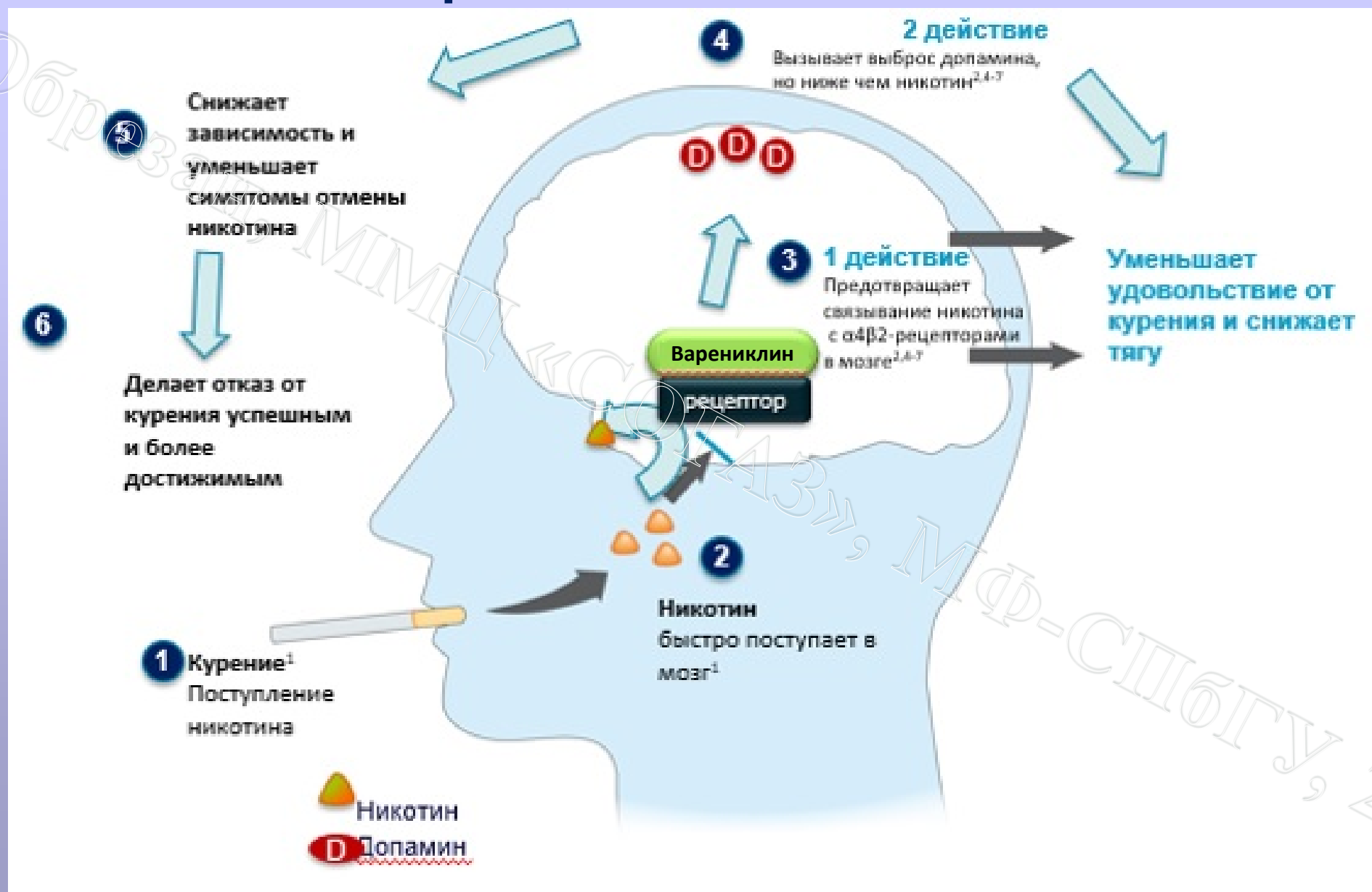
3. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=37973&isOld=1&t=8d2497c9-666b-40be-a257-aaa9875b62a3

Мета-анализ исследований по оценке отказа от курения на 12 мес после начала лечения (у пациентов с ССЗ)



- Включены исследования различных методов терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
- Всего 24 исследования — 7 РКИ фармакотерапии (2809 пациентов) и 17 исследований поведенческой терапии (4666 пациентов)

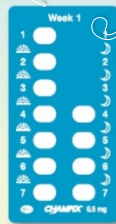
Механизм действия варениклина



Прием курсом 12 недель необходим, чтобы справиться с основными симптомами отмены никотина

1–3 день		0,5 мг один раз в день	«Стартовая» упаковка
4–7 день	 	0,5 мг два раза в день	
8–14 день	 	1 мг два раза в день	
Прекращение курения			
С 15-го дня	 	1 мг два раза в день	Упаковки для продолжения курса
↓			
Продолжение терапии в течение 10 недель (упаковки на 8 и 2 недели)			

Week 1
Starting Phase



DAYS 1-3: 0.5 mg tablet once daily
DAYS 4-7: 0.5 mg tablet twice daily

Weeks 2-12
Maintenance Phase



WEEKS 2-12: 1 mg tablet twice daily

Target quit date is the 1st/2nd week of treatment (preferably on day 8)^{15,16,18,25}

А.Обрезан,

ММШ

«СОГАЗ»

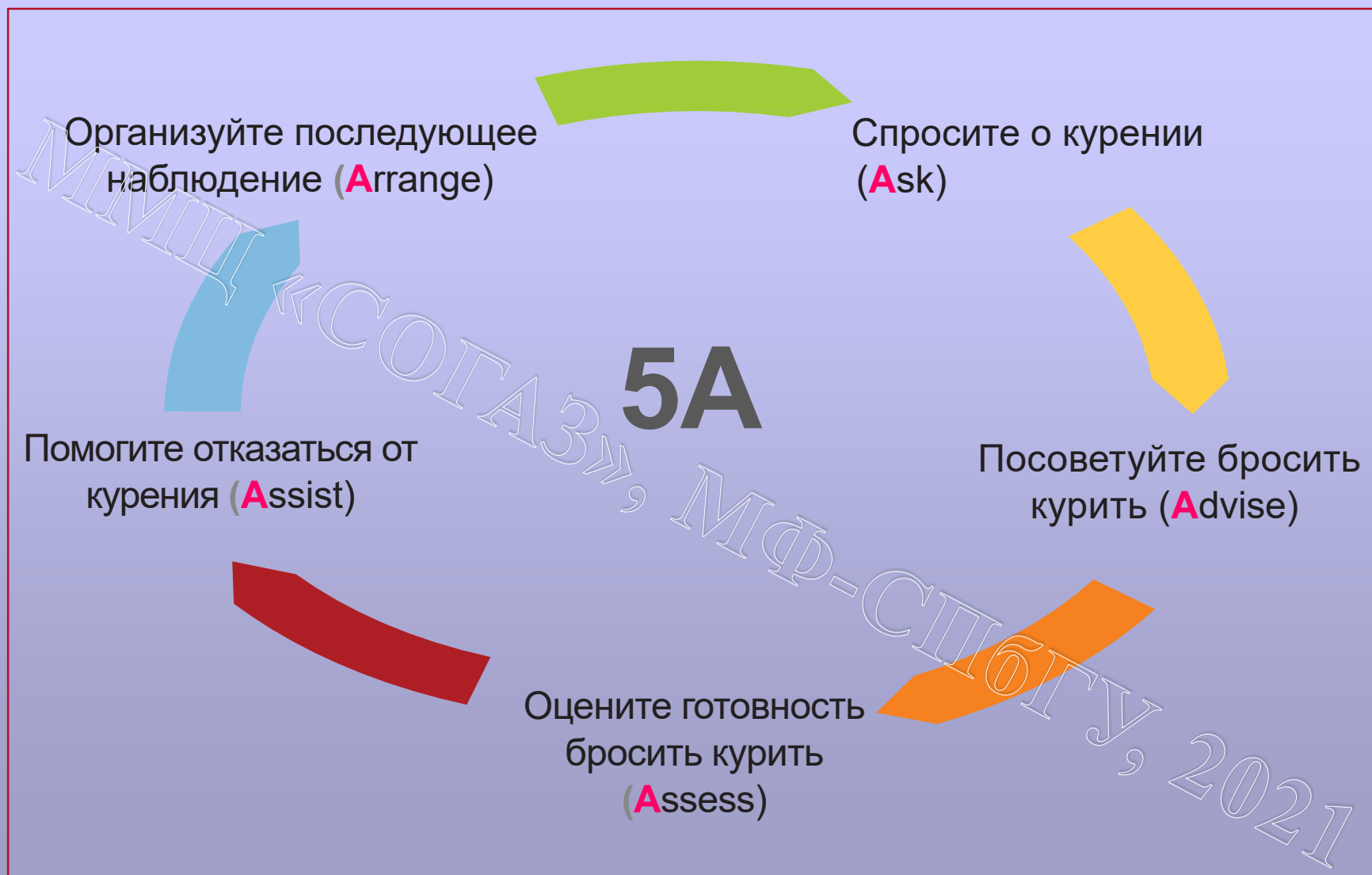
МФ-СПбГУ

, 2021

НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ: рекомендации ESC, РКО, АНААСС

Пациентам со стенокардией и/или одышкой и ИБС рекомендован отказ от курения (Рекомендации ESC-2019 по CCS)

«Пять А» отказа от курения



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется выявлять курильщиков и неоднократно давать им совет по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии, **варениклина**, бупропиона в монотерапии или в их сочетании

Рекомендуется прекращение всех видов курения табака или травяных смесей, как выраженной и независимой причины ССЗ

Рекомендуется избегать пассивного курения

Класс

Ур-нь

I

A

I

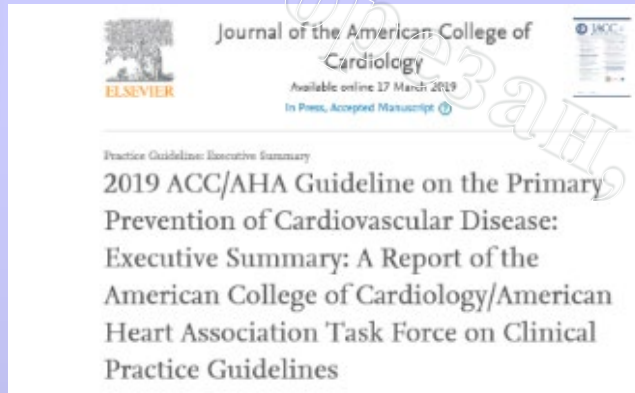
B

I

B

Американская коллегия кардиологов/Американская кардиологическая ассоциация

Руководство по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2019



- **Курильщики гораздо чаще бросают курить через 6 месяцев, когда клиницисты дают строгие рекомендации взрослым бросить курить, чем когда клиницисты не дают подобных советов или не проводят стандартных действий.**
- **Преимущества от одобренной фармакотерапии* для лечения табакокурения и поведенческих вмешательств (даже всего трёх минут практических советов), по отдельности или в комбинации, значительны**
- **Электронные системы доставки никотина (ЭСДН) не рекомендуются в качестве метода лечения табакокурения.**

Американская коллегия кардиологов/Американская кардиологическая ассоциация

Руководство по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2019

Рекомендации по лечению табачной зависимости

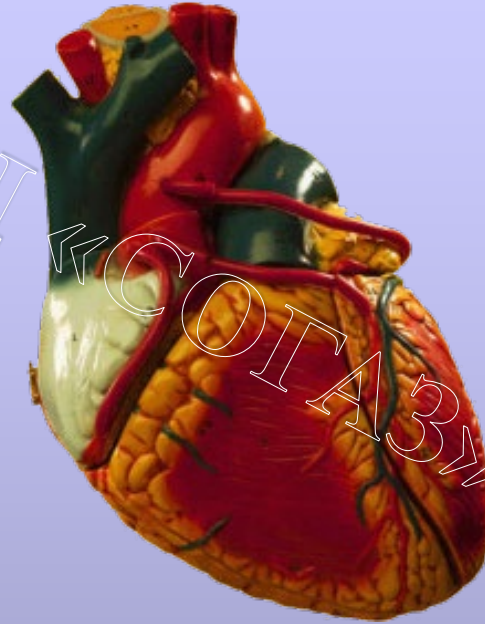
Класс рекомендации	Уровень обоснованности	Рекомендации
I	A	Всех взрослых следует спрашивать при каждом посещении медицинского учреждения, употребляют ли они табак, а их статус употребления табака регистрировать как жизненно важный показатель для облегчения отказа от табакокурения
I	A	Чтобы достичь отказа от курения, всем взрослым, употребляющим табак, необходимо давать строгие рекомендации бросить курить
I	A	Взрослым, употребляющим табак, рекомендуется сочетание поведенческой терапии и фармакотерапии* для получения максимального результата
I	B-NR	Взрослым, употребляющим табак, рекомендуется воздержание от табака для снижения риска атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии
IIa	B-R	Чтобы облегчить отказ от курения, целесообразно обучать специалистов для лечения зависимости от табака в каждой системе здравоохранения
III:Вред	B-NR	Все взрослые и подростки должны избегать вдыхания табачного дыма (пассивное курение), для снижения риска атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии

* фармакотерапевтические методы лечения: НЗТ, бупропион, варениклин(Champix)

Сердечно-сосудистые преимущества отказа от курения

Краткосрочные

- Биохимические и физиологические
- ↓ концентрация фибриногена, образования фибриногена
- Улучшается соотношение ЛПВП/ЛПНП
- ↓ количество и агрегация тромбоцитов
- Улучшается эластичность сосудов
- ↓ АД и ЧСС
- Уровень маркеров воспаления ассоциированных с прогрессированием ССЗ (С-реакт. Белок, лейкоциты, фибриноген)



Долгосрочные

- **Снижаются риски возникновения:**
 - инсульта
 - повторной АКШ
 - повторных СС после ОИМ
 - аритмогенной смерти после ОИМ
 - повторных сердечно-сосудистых событий
 - повторных реваскуляризаций после АКШ
- **Снижается:**
 - Смертность после АКШ и ЧКВ

Преимущества отказа от курения

