

может быть как следствием СД, так и, в определенной мере, причиной его развития. При длительном течении АГ снижение периферического кровотока приводит к уменьшению чувствительности тканей к инсулину с последующим развитием СД 2 типа (особенно на фоне исходного МС). АГ встречается у больных СД примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции. По данным Фрамингемского исследования, АГ в 5 раз увеличивает смертность среди больных СД. У пациентов с СД наиболее часто встречаются гипертоническая болезнь и гипертензия, связанная с диабетической нефропатией. Кроме того, причинами АГ у больных СД могут быть стеноз почечных артерий, диффузный гломеруло-нефрит, хронический пиелонефрит, некроз почечных сосочков, осложняющие течение диабета. Сопутствующая патология становится причиной плохого контроля АД, часто способствуя развитию резистентной гипертензии, которая устойчива к действию трех и более антигипертензивных средств. При этом целевые значения АД у больных с СД не должны превышать 130/80 мм рт. ст.; этих цифр трудно достичь и еще труднее их удержать. Поэтому наличие у больного СД требует:

- назначения достаточно мощной комбинации, позволяющей достичь целевого уровня АД и длительно удерживать его в этих пределах, не способствуя развитию толерантности к используемым препаратам;

- назначения комбинации, не только не влияющей негативно на гликемию и инсулинорезистентность, но и повышающей чувствительность периферических тканей к инсулину.

Таким требованиям отвечает комбинация валсартана и амлодипина. Эффективность этой комбинации при резистентной гипертензии была подтверждена в российской открытой наблюдательной программе «Регистр резистентной артериальной гипертензии» (РЕГАТА). Все больные, включенные в исследование, страдали неконтролируемой АГ (не отвечающей на комбинацию двух антигипертензивных препаратов в полной дозе), в том числе 37,2% – истинно резистентной АГ (не отвечающей на терапию комбинацией трех антигипертензивных препаратов, включающей диуретик). Этим больным назначалась фиксированная комбинация валсартана и амлодипина (5/80, 5/160 или 10/160 мг/сут), доза которой увеличивалась после четвертой недели (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. и соавт., 2010). В результате фиксированная комбинация валсартана и амлодипина достоверно снизила АД, максимально – к концу 12-й недели лечения. Целевое АД было достигнуто у 67% больных (целевое диастолическое – у 96% пациентов, целевое систолическое – у 72%). Эффективность комбинированной терапии была одинаковой у курильщиков и некурящих, у больных с наличием СД 2 типа или без него. Исследователи обращают внимание, что комбинированная терапия валсартаном и амлодипином не приводила к увеличению частоты отеков лодыжек, ни у одного из больных отеки не стали причиной отмены назначенных антигипертензивных препаратов или снижения их

дозы. Последний факт очень важен с точки зрения приверженности терапии. Таким образом, исследователи предлагают рассматривать комбинацию валсартана и амлодипина в качестве наиболее предпочтительной у больных резистентной/неконтролируемой АГ.

Высокая антигипертензивная эффективность комбинации валсартана (160 мг) и амлодипина (5-10 мг) продемонстрирована в зарубежных исследованиях (Smith T.R., Glazer R.D., Kogen M.J. et al., 2010). В течение 52 нед комбинированная терапия позволила поддерживать АД не выше 135/85 мм рт. ст. без уменьшения антигипертензивного действия с течением времени. При этом на фоне антигипертензивной терапии было отмечено и улучшение диастолической функции сердца.

У больных с АГ и сопутствующим ожирением комбинация валсартан/амлодипин не только позволила достичь более значимого снижения АД (на 22,3/16,7 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией амлодипином (на 16,1/12,6 мм рт. ст.) и валсартаном (на 15,2/11,7 мм рт. ст.), но и достоверно больше повышала чувствительность тканей к инсулину (по данным эуликемического клэмп-теста) (Fogari R., Preti P., Zoppi A., Mugellini A., Corradi L., Lazzari P., Santoro T., Derosa G., 2008). На основании полученных данных исследователи сделали вывод о преимуществе комбинации валсартан/амлодипин у больных с ожирением и МС.

KYOTO HEART Study, включавшее 3031 пациента с неконтролируемой гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском, показало, что добавление валсартана к ранее назначенной антигипертензивной терапии (54% пациентов получали исходно антагонисты кальция) приводит к снижению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 45% по сравнению с группой не получавших сартаны. При этом на 45% снизился риск инсульта и на 49% частота госпитализаций по поводу стенокардии. Было продемонстрировано и достоверное снижение риска развития нового СД на 43% в группе, получавшей валсартан. KYOTO HEART Study не только еще раз показало прогностические выгоды от применения сартанов в комбинированной терапии больных высокого сердечно-сосудистого риска, но и представило преимущества комбинации валсартана с антагонистами кальция, поскольку в группе, получавшей валсартан, 54% больных исходно принимали именно эти препараты.

Таким образом, комбинация валсартана с амлодипином имеет определенные преимущества:

- у больных с тяжелой, трудно контролируемой и резистентной гипертензией благодаря своей высокой антигипертензивной эффективности. Причем комбинация дает заметный эффект в случаях ранее неэффективной терапии (моно- и комбинированной);
- у больных с высоким риском развития СД (ожирение, МС) благодаря своей способности увеличивать чувствительность тканей к инсулину;
- у больных с СД (благодаря полной метаболической нейтральности такой комбинации).

Е.А. Кваша, д.м.н., отдел популяционных исследований НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Медикаментозное лечение табачной зависимости

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что табакокурение (ТК) является причиной многих заболеваний, способствует инвалидизации населения и преждевременной смерти, приводит к огромным медико-социальным и экономическим потерям общества.

Стратегические принципы борьбы с ТК были сформулированы еще в 70-х гг. прошлого века. Они базировались на комплексном, программном и долгосрочном подходе, включающем экономические, юридические, социальные аспекты, направленные на изменение отношения населения к ТК, предупреждение начала курения среди новых поколений и отказ от ТК. В дальнейшем эти принципы легли в основу предложенного ВОЗ комплекса наиболее эффективных мер по борьбе с табачной эпидемией MPOWER, который включает шесть основных позиций:

Monitor – контроль (мониторинг) потребления табака;

Protect – защита людей от действия компонентов табачного дыма;

Offer – оказание помощи в отказе от курения;

Warn – предупреждение об опасности, связанной с ТК;

Enforce – стимулирование запретов на спонсорство, поощрение продажи и рекламы табачных изделий;

Raise – повышение налогов на табак.

Отказ от курения – это эффективный метод снижения риска развития значительных по численности и гетерогенных по природе заболеваний 14 органов и систем человека и замедления скорости прогрессирования уже существующего заболевания. Именно поэтому ВОЗ он рассматривается как один из наиболее действенных и доступных способов улучшения здоровья конкретного человека и уменьшения бремени сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний на общество, золотой стандарт экономической эффективности вмешательства. При этом, чем раньше человек отказывается от ТК, тем благоприятнее прогноз. Однако до настоящего времени можно столкнуться со снисходительным отношением медицинских работников, в том числе врачей, к курению их пациентов и недостаточным пониманием проблемы табачной зависимости как болезни, требующей лечения.

Табачная зависимость по классу V МКБ-10 включена в раздел F10-F19 «Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ». Ее развитие зависит от стажа и интенсивности ТК, конституционных и личностных особенностей человека.

Механизм формирования табачной зависимости – процесс сложный и не полностью изученный. Согласно современной концепции никотин, являясь полным агонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР), вызывает ряд изменений в функционировании ацетилхолиновой системы. К никотину чувствительны центральная нервная система, симпатические и парасимпатические нервные ганглии, нервно-мышечные синапсы и мозговое вещество надпочечников. Вызывая



Е.А. Кваша

активацию и десенситизацию н-АХР, никотин способствует уменьшению чувствительности рецепторов к ацетилхолину и увеличению числа функционирующих рецепторов в ЦНС. Важную роль в формировании табачной зависимости играет дофамин – «нейромедиатор удовольствия». Стимулирующий эффект никотина является следствием увеличения высвобождения дофамина из nucleus accumbens, при этом основную роль в регуляции дофамина играют рецепторы н-АХР $\alpha_4\beta_2$. Одной из особенностей, обуславливающих пристрастие к табаку, является быстрое разрушение его в организме (на 50% за 2 ч) и быстрое возникновение желания закурить повторно, что и поддерживает формирование зависимости. При длительном ТК рецепторы теряют чувствительность, их сродство к никотину повышается, в результате чего возникает толерантность и развивается физическая никотиновая зависимость. Отказ от курения приводит к количественному дисбалансу между нейромедиаторами и рецепторами. Начинается процесс ренейроадаптации, для которого характерны избыточное количество н-АХР и гиперхолинергическая активность. Биологический процесс ренейроадаптации клинически проявляется синдромом отмены.

В настоящее время табачная зависимость во всем мире рассматривается как хроническое рецидивирующее расстройство, часто требующее длительного контроля и повторных терапевтических воздействий. У лиц с высокой зависимостью от никотина частота самостоятельного отказа от ТК не превышает 5%. Как правило, такие пациенты нуждаются в помощи врача и фармакологической терапии.

Медицинские работники должны советовать всем курящим отказаться от курения, поощрять каждого пациента сделать попытку прекратить ТК, давать соответствующие консультации и рекомендовать медикаменты при наличии у пациента синдрома отмены. Как правило, фармакотерапия рекомендуется лицам с высокой степенью зависимости, а также со средней при наличии в анамнезе нескольких самостоятельных безуспешных попыток бросить курить.

В клинической практике для оценки степени табачной зависимости может применяться опросник Фагерстрема, основанный на оценке тяжести ее проявлений (0-2 балла – очень слабая, 8-10 – очень тяжелая). Ежедневное выкуривание больше 20 сигарет, в том числе

Продолжение на стр. 74.

Е.А. Кваша, д.м.н., *отдел популяционных исследований НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев*

Медикаментозное лечение табачной зависимости

Продолжение. Начало на стр. 73.

первой на протяжении 30 мин после пробуждения, свидетельствует о высокой степени табачной зависимости.

Фармакотерапия табачной зависимости в международных рекомендациях представлена рядом препаратов с доказанной эффективностью. К препаратам первого ряда, достоверно увеличивающим вероятность длительного отказа от ТК, относят никотинзаместительные или никотинсодержащие средства в виде жевательной резинки, пластыря, назального спрея и сублингвальных таблеток, а также бупропион и варениклин. В настоящее время не исключают возможности комбинированного применения препаратов в тех случаях, когда монотерапия недостаточно эффективна.

В нашей стране для лечения ТК зарегистрирован препарат растительного происхождения, содержащий алкалоид цитизин, имеющий сходный с никотином механизм действия. При курении на фоне приема цитизина эффект никотина суммируется с его эффектом, что ведет к появлению неприятных симптомов передозировки никотина. Это заставляет пациента постепенно отказываться от курения, не испытывая при этом симптомов абстиненции. Одна таблетка содержит 1,5 мг активного вещества цитизин, получаемого из *Cytisus laturnum*. Курс лечения длится 25 дней (примерно 100 таблеток). В то же время необходимо отметить, что применение данного препарата не упоминается ни в одном из международных документов по лечению табачной зависимости.

К препаратам, не рекомендуемым для лечения никотиновой зависимости вследствие отсутствия доказательств их эффективности для этих целей, относятся ингибиторы обратного захвата серотонина, анксиолитики, β -блокаторы, антагонисты опиоидных рецепторов, ацетат серебра, мекамилламин.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

Разработанная в конце 1967 г. НЗТ уже сорок лет успешно применяется для полного отказа от ТК. Идеология метода состоит в том, чтобы помочь курильщику отказаться от сигарет с учетом его индивидуальных особенностей, степени табачной зависимости, образа жизни и социального статуса. Благодаря высокой эффективности, простоте применения и возможности гибкого подхода к лечению табачной зависимости НЗТ включена в комплекс приоритетных мер, которые ВОЗ рекомендует для успешной борьбы с ТК.

Существующие формы НЗТ отличаются по способу введения, скорости абсорбции, а также по степени, в которой они обеспечивают ситуационную реакцию на желание закурить, однако для всех видов характерна высокая эффективность и безопасность.

Применение НЗТ базируется на таких принципах, как:

- обеспечение поступления в организм терапевтического никотина, достаточного для уменьшения симптомов абстиненции, появляющихся после прекращения ТК;
- последовательное снижение поступления никотина в организм, что облегчает постепенный отказ от табака;
- уменьшение способности никотина вызывать зависимость за счет замедления его абсорбции.

При ТК никотин поступает в легочный кровоток болюсно. В течение 7-10 с треть абсорбированного никотина достигает специфических рецепторов головного мозга. После каждой выкуренной сигареты концентрация никотина в артериальной крови достигает 80 нг/мл, в венозной — 20-30 нг/мл. Никотин из любой формы препаратов, применяемых в НЗТ, поглощается медленнее, его пиковая концентрация при использовании жевательной резинки, ингалятора или таблетки достигается через 30 мин, назального спрея — через 10 мин. Кроме того, ни одна из перечисленных форм никотина не создает высоких концентраций никотина в крови, характерных для ТК, общая доза вводимого никотина составляет от трети до половины получаемой из сигареты.

Все имеющиеся в настоящее время препараты НЗТ обладают практически одинаковой эффективностью. Успех лечения зависит не от вида НЗТ, а от исходного уровня зависимости, мотивационной готовности пациента отказаться от ТК и поддержки его окружающими (семья, друзья, коллеги по работе). Выбор препарата в большей степени зависит от степени никотиновой зависимости и предпочтения пациента. Наиболее эффективны комбинации длительнодействующего препарата (пластыря) с короткодействующим (жевательная резинка). Монотерапия уменьшает выраженность симптомов отмены на 50%, а комбинированная терапия — на 90%, что позволяет увеличить эффективность лечения в 2-3 раза. По данным многих исследователей, половина неудачных попыток отказа от ТК связана с назначением малых доз НЗТ.

Результаты крупных клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований, характеризующихся высоким уровнем доказательности данных, показали, что НЗТ имеет высокий профиль безопасности. Она также подтверждена многолетним опытом применения препаратов НЗТ в США, Великобритании и других странах мира.

Противопоказаниями к НЗТ являются гиперчувствительность к никотину и ментолу. Жевательная резинка не используется при обострении язвенной болезни желудка, стоматите, эзофагите, патологии височно-нижнечелюстного сустава, наличии зубных протезов. Частота клинически значимых побочных эффектов НЗТ достаточна низка и противопоказаний для ее применения крайне мало. Наиболее частыми нежелательными эффектами НЗТ являются местные проявления — раздражение носа, глотки, кашель, ринит, слезотечение, а также икота, диспепсия, боль в челюстной области. Как правило, эти проявления слабо выражены и кратковременны.

Согласно современным рекомендациям ВОЗ, пациенты со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, которые раньше безуспешно пытались отказаться от ТК, не имеют противопоказаний для назначения НЗТ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов со стабильной стенокардией на фоне НЗТ риск развития сердечно-сосудистых осложнений не превышает таковой на фоне плацебо. НЗТ противопоказана в остром периоде инфаркта

миокарда, при выраженных нарушениях сердечного ритма, нестабильной стенокардии и неконтролируемой артериальной гипертензии.

Необходимо добавить, что, помимо высокой эффективности и безопасности, к числу преимуществ применения НЗТ по сравнению с другими существующими препаратами, помогающими в отказе от ТК, можно отнести то, что НЗТ не вызывает изменений психофизического состояния, не нарушает способности управлять автотранспортом и работать с механизмами, у нее отсутствуют такие побочные эффекты, как депрессия и суицидальные попытки.

Бупропион

Точный механизм, посредством которого бупропион способствует прекращению ТК, окончательно не выяснен. Известно, что препарат действует на уровне *nucleus accumbens*, ингибируя обратный нейрональный захват дофамина. Как полагают, этот эффект бупропиона приводит к уменьшению тревоги, наблюдающейся в рамках синдрома отмены у курильщиков. Кроме того, бупропион ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина в *locus coeruleus*, тем самым значительно уменьшая выраженность клинических проявлений синдрома отмены. Кроме того, бупропион может быть неконкурентным функциональным ингибитором n-AHR.

В настоящее время бупропион с замедленным высвобождением оценивается как эффективное средство краткосрочного и долгосрочного отказа от ТК. Его применение повышает вероятность отказа в 2-3 раза по сравнению с плацебо. Учитывая степень табачной зависимости, применяются следующие дозы бупропиона: 100, 150 и 300 мг. Лечение бупропионом начинают, пока пациент курит, желательно за 2 нед до предполагаемой даты прекращения ТК, и продолжают до 7-12 нед.

Применение бупропиона у лиц со стабильно протекающими сердечно-сосудистыми заболеваниями изучалось в нескольких исследованиях, которые показали не только его эффективность, но и безопасность.

К возможным побочным эффектам препарата относятся бессонница, сухость во рту, сыпь и головная боль. Противопоказаниями к приему бупропиона являются эпилепсия, булимия или нервная анорексия в анамнезе, заболевания, снижающие порог судорожной готовности (травмы головы в анамнезе и алкоголизм), цирроз печени, прием ингибиторов MAO, период лактации.

Варениклин. К числу новых и эффективных препаратов для предупреждения никотиновой абстиненции относится варениклин, выпускаемый с 2006 года. Варениклин не содержит никотин, обладает высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера и является частичным агонистом n-AHR $\alpha_4\beta_2$. Этот препарат был разработан путем модификации молекулы цитизина. Имея большее сродство к рецепторам, нежели никотин, варениклин, с одной стороны, способен блокировать доступ никотина к n-AHR (свойство антагониста), а с другой — взаимодействие с N-холинорецепторами приводит к высвобождению дофамина (40-60% от такового при воздействии никотина), которого достаточно для профилактики синдрома отмены. Это обеспечивает курильщику чувство комфорта и не приводит к развитию зависимости от препарата.

Варениклин хорошо всасывается и выделяется в неизменном виде (92%) с мочой. Заболевания печени не влияют на его метаболизм и не требуют коррекции дозы. В настоящее время нет

данных о клинически выявленных взаимодействиях с другими препаратами.

Эффективность варениклина установлена в рандомизированных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. В 2008 г. были опубликованы результаты обзора, проведенного экспертами Кокрановского сообщества. В нем обобщены результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих более 7 тыс. пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что стандартная доза варениклина (1 мг 2 раза в сутки) в 2,3 раза повышает вероятность успешного отказа от ТК (на протяжении 6 мес) по сравнению с плацебо. Этот препарат оказался на 52% более эффективным по сравнению с бупропионом и на 31% — по сравнению с НЗТ. В ряде исследований было показано, что в период активного лечения симптомы отмены у пациентов, получавших варениклин, были менее выражены, чем у пациентов группы плацебо: им легче удавалось отдохнуть, было лучше настроение, меньше хотелось курить.

Противопоказаниями к применению варениклина являются повышенная чувствительность к действующему веществу, беременность, кормление грудью. К наиболее частым побочным эффектам препарата относятся тошнота (30%), бессонница (14%), головную боль (13%), необычные сновидения (13%). Другие нежелательные эффекты — запоры (9%), метеоризм (6%), рвота.

После внедрения в клиническую практику варениклина (2006) стали появляться сообщения о том, что лечение им никотиновой зависимости у пациентов с психиатрическими заболеваниями в стабильном состоянии может приводить к обострению психотических симптомов, появлению маниакальных и гипоманиакальных симптомов и суицидальных идей в первые дни лечения. По предписанию Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) в инструкцию к препарату было внесено дополнение о необходимости обращения внимания на возможность изменения настроения, поведения или обострения предшествующих психиатрических заболеваний на фоне или вскоре после завершения курса лечения варениклином и о необходимости информирования своего врача о таких проявлениях.

До настоящего времени малоизученным и дискуссионным остается вопрос применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В международном (14 стран) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (714 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет) была продемонстрирована эффективность и безопасность варениклина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако, по результатам метаанализа S. Singh и соавт., применение варениклина у кардиологических больных повышает вероятность риска сердечно-сосудистых осложнений. В связи с обнаружением потенциального риска FDA внесла варениклин в список препаратов, нуждающихся в дополнительном анализе и получении новой информации по безопасности.

Табаккурение — важный модифицируемый фактор риска, возглавляющий список ведущих причин неинфекционных заболеваний во многих странах мира, в том числе в Украине. В настоящее время существует ряд эффективных медикаментов, позволяющих медицинским работникам оказывать помощь своим пациентам в их борьбе с никотиновой зависимостью.