

Европейские рекомендации по лечению табачной зависимости и стандарты качества

Часть вторая Лечение табачной зависимости

Лекция 4

Стандартные мероприятия по лечению табачной зависимости

ЛЕЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ НЗТ

Показания

- Никотин - заместительная терапия предлагается в качестве лечения первой линии для прекращения курения у потребителей табака, мотивированных и не мотивированных к прекращению курения.
- Эти препараты также можно использовать временно, чтобы уменьшить частоту курения, когда прекращение курения не представляется возможным или приемлемым для потребителя табака.

Механизм действия

Никотин, доставленный в организм человека с табачным дымом или при жевании табака, и никотин, доставленный путем НЗТ - один и тот же никотин, однако кинетика его доставки в головной мозг радикально отличается, что кардинально меняет эффекты никотина.

Никотин-заместительная терапия преследует **две цели**:

1. стимулировать рецепторы никотина для устранения тяги и других симптомов отмены: эффект является непосредственным;
2. сократить число никотиновых рецепторов: это снижение продолжается в течение нескольких недель и снижает табачную зависимость.

Рисунок: Две цели никотин-заместительной терапии: ослабление синдрома отмены (острая) и уменьшение зависимости за счет уменьшения числа рецепторов (хроническая)

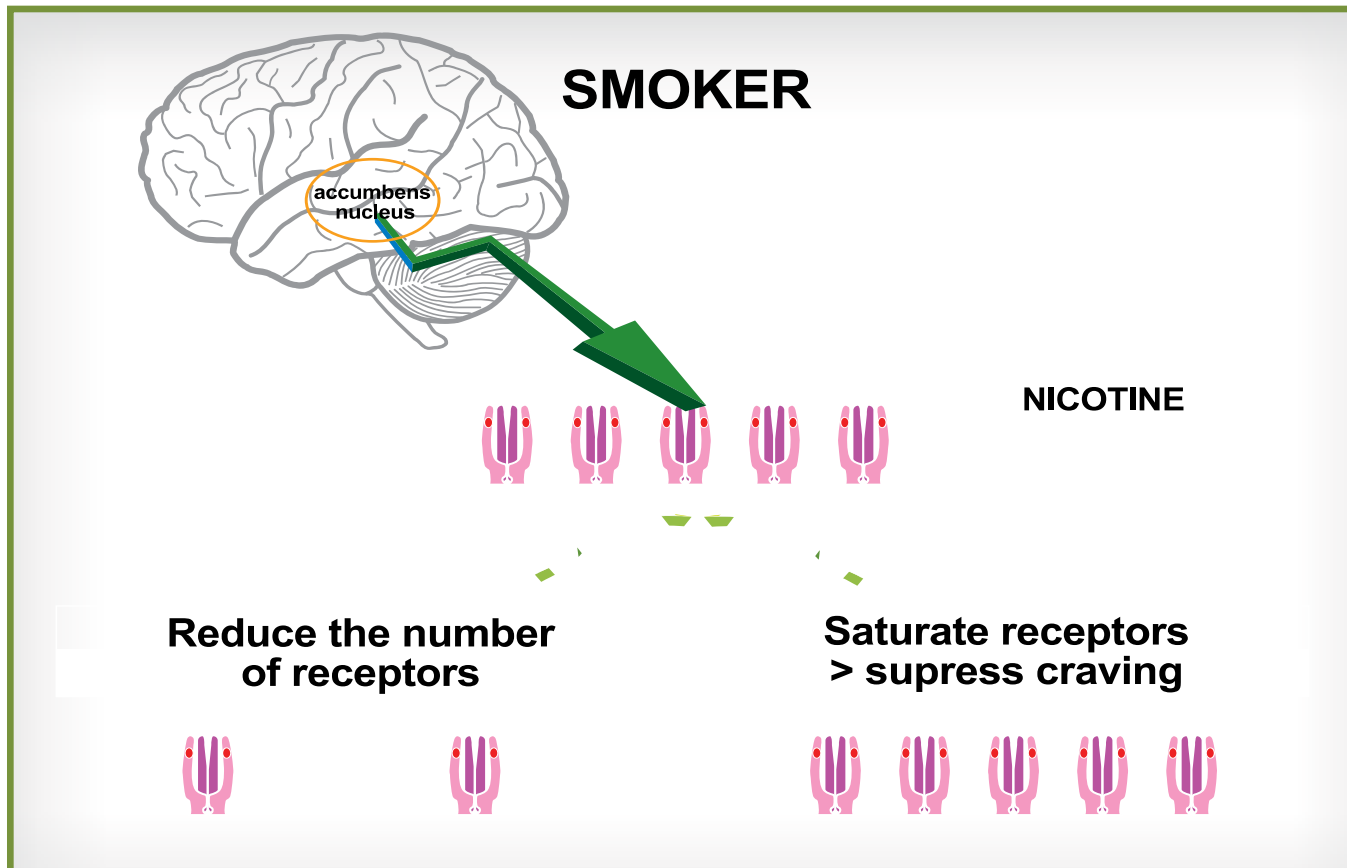
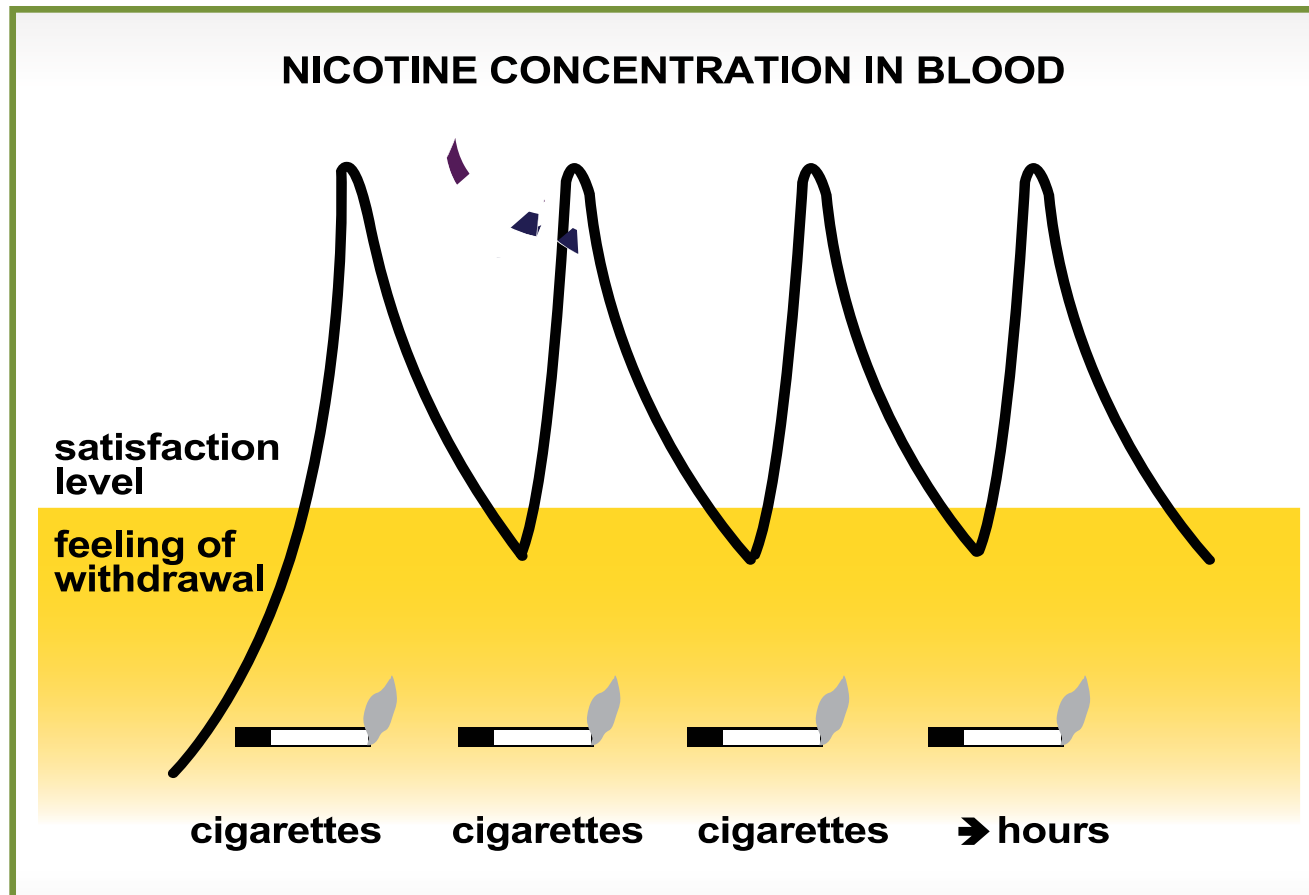


Рисунок: Динамика уровней никотина в артериальной системе при повторном потреблении никотина.



НЗТ В СОЧЕТАНИИ С ФАРМАКОТЕРАПИЕЙ

Кокрановское Сотрудничество (Cochrane Collaboration) показало, что **сочетание никотиновых пластырей с оральными формами является более эффективным**, чем использование одного типа заменителя никотина.

- НЗТ может быть использована в сочетании с пероральными и трансдермальными формами;
- НЗТ может быть использована в сочетании с бупропионом и нортриптилином;
- Современные рекомендации по клинической практике не советуют использовать НЗТ в комбинации с варениклином для прекращения курения. Это, главным образом, объясняется тем, что НЗТ, сходная с никотином, блокируется варениклином.

У пациентов, продолжающих курить сигареты **после 2 - 6 недель** монотерапии варениклином, не имеется противопоказаний для замены этих сигарет с помощью НЗТ.

НЗТ ПЛАСТЫРЬ

- Пластырь был разработан, **чтобы избежать трудностей, связанных с использованием жевательной резинки**. Он также имеет преимущество, обеспечивая более стабильные концентрации никотина, более благоприятные для прекращения курения, но менее подходит, чем пероральные формы, для удовлетворения острых потребностей в никотине.
- Пластырь **позволяет обеспечивать хорошие показатели соблюдения его применения, в связи с простотой использования**. Чтобы уменьшить риск местных кожных реакций, пользователь должен ежедневно менять место наложения пластыря, чередуя руки, плечи и грудь.
- Есть пластыри, для доставки максимальной дозы 21 мг никотина в день, **для приклепления на 24 часа**, и системы, которые можно прикреплять на 16 часов, которые доставляют максимальную дозу 25 мг никотина. Таким образом, системы 21 мг / 24 ч доставляют примерно 0,9 мг никотина в час, в то время как системы 25 мг / 16 ч доставляют 1,4 мг / ч (Таблица)

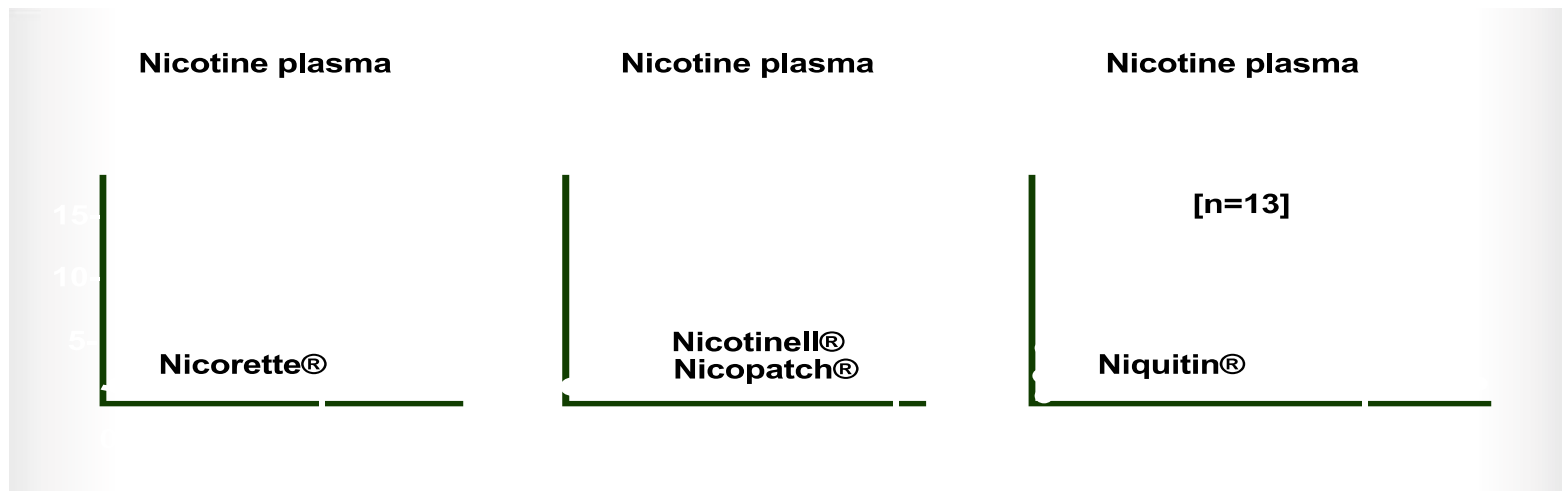
		10 mg	15 mg	25 mg
	7 mg	14 mg	21 mg	

ТИП ПЛАСТЫРЯ

- Все пластыри основаны на одном принципе, но **имеют небольшие различия по кинетике.**

Каждая форма пластыря имеет свои небольшие преимущества и недостатки. Можно подобрать лечение для каждого пациента.

Рисунок: Кинетика никотина в течение 24 часов в зависимости от используемого пластыря.



КАК ПРИМЕНЯТЬ ПЛАСТЫРИ

Пластырь **накладывается утром**, до или после душа (проявляя осторожность, чтобы не использовать поверхностно - активные вещества, которые уменьшают всасывание никотина). Пользователь должен избегать наклеивания пластыря в местах, испытывающих значительное давление.

Общая переносимость пластырей

Переносимость пластырей **намного лучше среди курильщиков с высокой зависимостью**, у которых обычно не возникает никаких побочных эффектов, даже при использовании нескольких пластырей. Один из побочных эффектов пластырей – кожная аллергия.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ НИКОТИНА

Есть четыре **пероральные формы**:

1. **Жевательная резинка**: Существует с дозами от 2 мг до 4 мг. 2 мг резинка предназначена для курильщиков с низкой и средней зависимостью, 4 мг - для курильщиков с высокой зависимостью

2. **Подъязычные таблетки**, помещаемые под язык. Эти 2 мг таблетки - небольшие таблетки без покрытия, которые должны быть помещены под язык. Таблетки растворяются во рту за 15 - 30 минут.

3. **Пастилки**: В дозах от 1 до 4 мг и обеспечивают пероральное всасывание лучше, чем резинка. Использование пастилок просто, так как они имеют пленочное покрытие. Их рассасывают медленно, не разжевывая.

4. **Ингаляторы**: Ингалятор состоит из белой пластиковой трубки, напоминающей сигаретный мундштук, который открывается для размещения картриджа с никотином, который содержит 10 мг никотина. Эта форма замещения поддерживает движения, характерные для курения сигарет и приема никотина.

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРОПИСЫВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ

- Выберите начальную дозу никотин - заместительной терапии:** При прекращении курения, ключевое значение имеет замещение никотина до уровня, близкого к тому, который имел место при курении сигарет (80 - 90%). Начальная доза никотин - заместительных препаратов может быть легко определена количеством выкуриваемых за день сигарет, а также временем выкуривания первой сигареты (Таблица, источник: INPES, Франция)

Time to First Cigarette in the morning	Number of Cigarettes per day			
	<10 cigs/d	10-19 cigs/d	20-30 cig/day	> 30 cig/d
< 5 mins		Patch High Dose (0.9 mg/h) +/- oral NRT	Patch High Dose (0.9 mg/h) +/- oral NRT	2 High Dose Patches (1.8 mg/h) +/- oral NRT
< 30 mins		Patch High Dose (0.9 mg/h)	Patch High Dose (0.9 mg/h) +/- oral NRT	Patch High Dose (0.9 mg/h) +/- oral NRT
< 60 min after waking	No medication or oral NRT	Oral NRT	Patch High Dose (0.9 mg/h)	Patch High Dose (0.9 mg/h) +/- oral NRT
> 60 min after waking	No medication or oral NRT	No medication or oral NRT	Oral NRT	
Non-daily	No medication or oral NRT	No medication or oral NRT		

- **Коррекция дозы через 24 - 72 часа**

Наличие пероральных заменителей с различными дозами, позволяет незамедлительно корректировать дозы никотина.

Клиницистам следует быть готовыми определить признаки передозировки (встречается редко) и признаки недостаточной дозы (встречается часто) в первые 24 – 72 часа после прекращения потребления табака.

- **Признаки передозировки**

Передозировки никотина нет, если сохраняется тяга. У пациента, не имеющего желания курить, передозировка приводит к ощущению, что выкурено слишком много, а также возникает тошнота, и тахикардия. Эти признаки являются преходящими, и быстро прекращаются в конце лечения, в течение нескольких часов, и при возобновлении лечения с уменьшенными дозами.

- **Признаки недостаточной дозы**

У курильщиков с недостаточной дозировкой никотина отмечают:

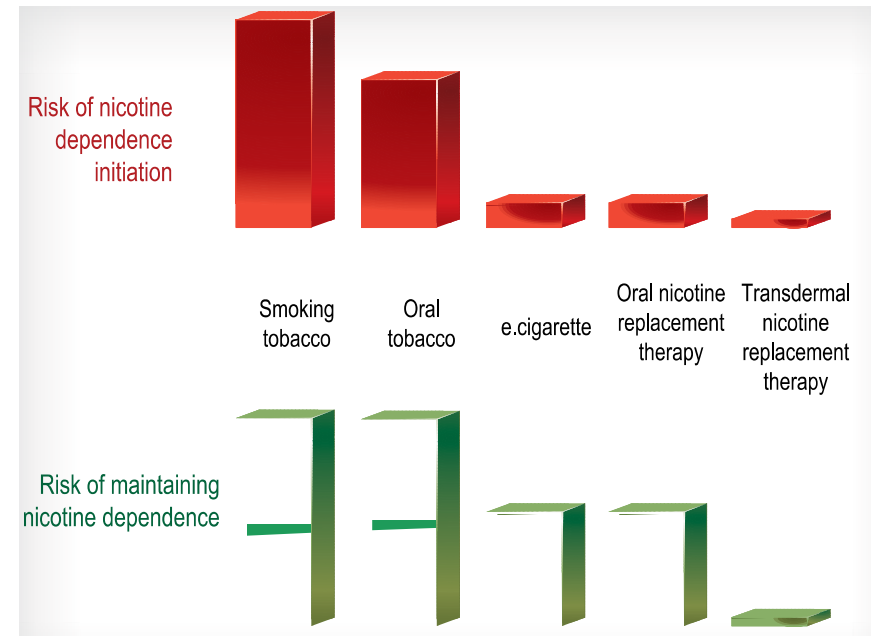
- тяга,
- крайняя нервозность в привычной среде,
- тяга к пище, которая заставляет их есть,
- трудности со сном,
- часто продолжение курения нескольких сигарет.

Побочные эффекты, меры предосторожности, предупреждения, взаимодействия лекарств

- Риски, связанные с препаратами никотина подобны тем, которые связаны с никотином в табаке.
- Не имеется дополнительного риска, в связи с частичной или полной заменой никотина, доставляемого из табака, на никотин, доставляемый заменителями.
- Потребление лекарств с никотином устраняет сотни токсинов, содержащихся в табачном дыме, и дает общую выгоду для здоровья, по сравнению с потреблением табака.

Риск зависимости от заменителей никотина

- Имеется очень низкий риск развития зависимости от НЗТ.
- Риск зависимости является самым высоким при потреблении табака, намного ниже - при применении пероральных форм табака, еще ниже - при использовании электронной сигареты, еще ниже - при пероральной никотин - заместительной терапии. Этот риск практически отсутствует при использовании никотиновых пластырей (Рисунок)



РИСКИ НИКОТИН - ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- Никотин - заместительная терапия **может иметь побочные эффекты**, такие как аллергические или неаллергические реакции. Эти явления, как правило, доброкачественные. Иногда бывает трудно понять, что в наблюдаемых побочных эффектах связано с изменением курительного статуса (то есть симптомами отмены), что с изменением стиля жизни, и что - с лекарством.
- В случае аллергии, всегда имеется возможность аллергии на заменители никотина, но этот риск является довольно исключительным, и более теоретическим, чем практическим,
- Другие побочные эффекты, такие как головные боли, головокружение, воспаление горла, икота, тошнота, сердцебиение и др., как правило, умеренные и не сопоставимы с последствиями курения.
- Всегда **безопаснее принимать никотин - заместительную терапию, чем потреблять табак.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ - СРАВНЕНИЕ С СИМПТОМАМИ, СВЯЗАННЫМИ С ПРЕКРАЩЕНИЕМ КУРЕНИЯ

Пациенты часто **интерпретируют как побочные эффекты лечения** те эффекты, которые на самом деле связаны с прекращением курения. Эффекты отмены, которые чаще всего приписывают лечению - депрессивный синдром и нарушения сна.

- **Признаки депрессии:**
- Наличие депрессии не связано с использованием лекарств для прекращения курения, а скорее, обусловлено фактом, что прекращение курения может стимулировать (демаскировать) скрытую депрессию. Если пациент имеет депрессию в анамнезе, следует позаботиться, чтобы предотвратить рецидив депрессии, включая мониторинг изменений настроения. У пациентов, которые сообщают о наличии депрессии в настоящее время, клиницистам следует начинать лечение одновременно с поддержкой прекращения курения, в соответствии с рекомендациями лучшей практики для лечения депрессии.
- **Нарушения сна** и изменения в качестве сна, с которыми сталкивается большинство курильщиков, прекративших курение, не зависят от использования лекарств для прекращения курения. Появление ночных кошмаров является немедленным предупреждением о возможной депрессии. Лицам, применяющим пластырь, которые переживают ночные кошмары, следует дать совет удалять пластырь в ночное время.

ЛЕЧЕНИЕ БУПРОПИОНОМ SR

- **Первое безникотиновое лекарство**, которое доказало эффективность при лечении никотиновой зависимости.
- Известен в мире с 1997 года, и в Европе с 2000 года.
- Доступен только **по рецепту врача**.
- Этот препарат использовался в течение длительного времени в США, у пациентов с шизофренией и другими заболеваниями; поэтому его неблагоприятный фармакологический профиль очень хорошо документирован, имеются данные в отношении безопасности продукта.
- **Распространенными побочными эффектами** являются сухость во рту, бессонница и головные боли. Потенциальные потребители этого лекарства должны быть проинформированы о его побочных эффектах.

ЛЕЧЕНИЕ БУПРОПИОНОМ SR

Механизм действия

- Бупропион блокирует нейронное высвобождение дофамина и норадреналина и, возможно действие ингибирования функции антихолинергических никотиновых рецепторов, доказанное в лабораторных условиях.
- Он имитирует эффект никотина, полученного из сигареты, путем ингибирования обратного захвата норадреналина и дофамина и, как полагают, по этому механизму, снижает симптомы отмены никотина.
- Действует, устраняя некоторые симптомы отмены никотина, то есть, в частности, депрессию.
- Помогает пациентам за счет уменьшения тяги к курению.

ПОКАЗАНИЯ

Применение бупропиона является **фармакотерапией первой линии**, которая доказала свою эффективность при лечении потребления табака и табачной зависимости.

Бупропион рекомендуется **как эффективный препарат для прекращения курения**, в том числе в следующих случаях:

Чтобы избежать увеличения массы тела после достижения воздержания от табака: бупропион может быть использован у курильщиков, озабоченных ростом массы тела после прекращения курения.

Для предотвращения рецидивов курения (у пациентов, которые прошли семинедельный курс бупропиона, и прекратили курение, продолжение лечения бупропионом до 52 недель, приводило к отсрочке рецидива курения).

Для предотвращения рецидивов курения у больных алкоголизмом во время восстановления. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Бупропион доступен **в упаковках по 28 таблеток по 150 мг.**
- В первые три дня, пациенты должны принимать перорально дозу 150 мг каждое утро, затем по 150 мг два раза в день (минимальный интервал – 8 часов) в остальные дни курса лечения, общей продолжительностью от 7 до 9 или до 12 недель.
- Продление первоначального лечения, приводит к достижению более длительного воздержания от табака. Для длительной терапии, рассматривайте применение 150 мг бупропиона в течение шести месяцев после прекращения курения.
- Пациенты должны **начинать прием бупропиона SR за 1-2 недели до прекращения курения.**
- Они должны установить день прекращения курения на второй неделе лечения, и могут начать принимать бупропион, хотя они все еще курят.
- Считается, что после одной-двух недель лечения уровень бупропиона в сыворотке крови достигает постоянной величины, и может быть предпринята попытка прекращения курения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания существуют в следующих случаях:

- возраст до 18 лет;
- беременность, кормление грудью: не была показана эффективность бупропиона при лечении табачной зависимости у беременных (Бупропион входит в список FDA как агент класса C при беременности). Оценка бупропиона у пациентов, кормящих грудью, не проводилась;
- повышенная чувствительность к бупропиону или его неактивным компонентам;
- ранее существовавшие, или имеющиеся в настоящее время, судорожные расстройства, опухоли черепа и головного мозга, припадки или условия, способствующие судорогам, в анамнезе;
 - расстройства пищевого поведения;
 - биполярное расстройство;
 - воздержание от хронического потребления алкоголя, тяжелая печеночная недостаточность, цирроз печени;
 - применение ингибиторов MAO в течение последних двух недель, потребление бензодиазепинов в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наиболее часто встречаются у пациентов, получавших бупропион, следующие побочные эффекты:

- **Бессонница: Чтобы избежать бессонницы,** мы рекомендуем принимать первую таблетку бупропиона утром, как можно раньше, так чтобы вторая таблетка принималась раньше после полудня.
- **Головная боль, Для борьбы с сухостью во рту и головными болями** рекомендуется постепенно пить от двух до трех литров жидкости в день.
- **Сухость во рту.**

В более широком исследовании опыта Франции, относительно лечения по прекращению курения с использованием бупропиона в 2001-2004 годах отмечены 1682 неблагоприятные реакции, в расчете на 698000 пациентов, получавших бупропион, в течение первых трех лет продаж бупропиона во Франции.

из этих 1682 побочных реакций, 28% были зарегистрированы как тяжелые побочные реакции.

ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Головокружение
- Повышенное артериальное давление
- Боль в груди
- Тревожно-депрессивный синдром
- Снижение интеллектуальной производительности
- Нарушение зрения
- Судороги (самый тревожный побочный эффект (1:1000))

Редкие случаи:

- Ангионевротический отек
- Гипернатриемия
- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

У всех пациентов, принимающих бупропион, а также другие препараты для прекращения курения, **необходимо проводить мониторинг наличия симптомов** в следующих категориях:

- поведенческие расстройства
- враждебность
- возбуждение
- плохое настроение
- мысли о самоубийстве / попытки самоубийства
- представление аберрантного поведения.

Если такие проявления имеют место, пациенты должны **немедленно прекратить использование бупропиона**, и связаться со своим врачом.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Перед назначением бупропиона, врач должен проверить следующие аспекты, которые требуют определенных мер предосторожности при применении препарата:

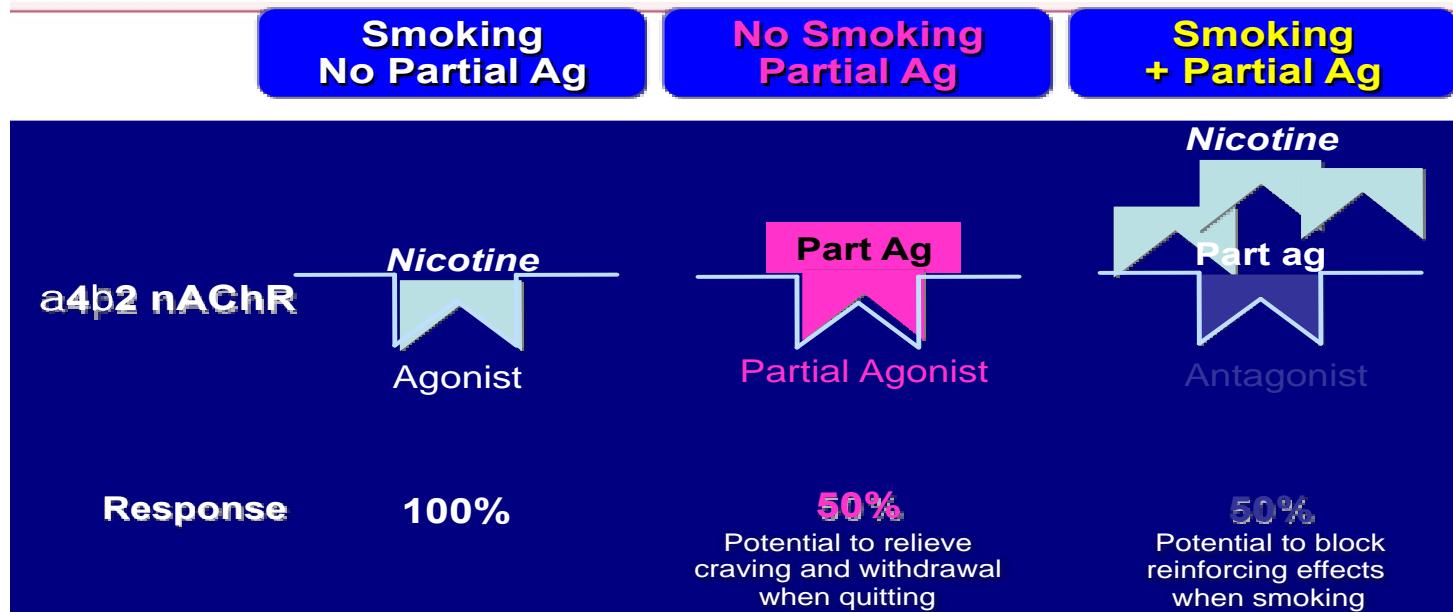
- прием веществ, которые могут снижать порог судорожной готовности: антипсихотических препаратов, антидепрессантов, трамадола, метилксантинов, системных стероидов, антигистаминных препаратов, антибиотиков, таких как хинолоны, психо-стимулирующих или вызывающих анорексию веществ;
- алкоголизм в анамнезе;
- ранее диагностированные сахарный диабет или травмы черепа и головного мозга.

Показания для прерывания лечения бупропионом

- появление судорог;
- симптомы сывороточной болезни: суставные и мышечные боли, лихорадка;
- анафилактические реакции или гиперчувствительность: сыпь, высыпания на коже, боли / спазмы в грудной клетке, одышка, отеки.

ЛЕЧЕНИЕ ВАРЕНИКЛИНОМ

- **Варениклин:**
 - Варениклин - новейший препарат для лекарственного лечения при прекращении курения.
 - Одобрен для использования в Европе и во всем мире, начиная с 2006 года.
 - Варениклин может быть получен только по рецепту врача.
- **Механизм действия:** частичный агонист альфа4 бета2 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Рисунок)



НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРЕНИКЛИНА

- Эффективность у здоровых взрослых лиц
 - Эффективность при продленном лечении
 - Эффективность у пациентов с ХОБЛ
 - Эффективность у пациентов с заболеваниями сердца
 - Эффективность у ВИЧ-инфицированных
 - Эффективность у пациентов с психическими расстройствами
 - Эффективность у потребителей бездымного табака
-
- **Рекомендация:**
 - Не имеется противопоказаний для применения варениклина в комбинации с НЗТ (уровень научной обоснованности В).
 - Могут быть преимущества при комбинировании NRT и варениклина, в частности, у тяжелых потребителей табака, однако, результаты неоднозначные. Требуются дополнительные исследования для того, чтобы поддержать эффективность этого подхода в качестве стандартной практики (уровень научной обоснованности С).

ПОКАЗАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

- Варениклин – первое лекарство, разработанное исключительно для помощи при прекращении курения.
- Доступен только по **рецепту врача**
- Лекарство первой линии для лечения никотиновой зависимости.

- Варениклин применяется **перорально**.
 - **На начальном этапе** используется упаковка с таблетками, с дозой на первые две недели, прописывают: 1 таблетка 0,5 мг / сут в 1-3 дни лечения, затем по 1 таблетке 0,5 мг x 2 в день в дни 4-7, и 1 таблетку 1 мг x 2 в день в 8-14 дни.
 -
 - **На этапе продолжения**, используют упаковки по 28 таблеток по 1 мг, рекомендуется принимать по 1 таблетке 1 мг x 2 в день, ежедневно, между 3 и 12 неделями.
 -
 - Пациент начинает прием варениклина, а затем, в течение первых недель лечения, предпочтительно, между 8 и 14 днями, назначает попытки прекращения курения.
 - Если попытка прекращения курения не удастся, лечение продолжается, и пациент пытается прекратить курение в другой день, вплоть до достижения успеха.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРЕНИКЛИНОМ

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или неактивным компонентам;
- Возраст до 18 лет;
- Беременность и кормление грудью.

Предосторожности

- Пациенты с почечной недостаточностью.
- Операторы транспортных средств и тяжелой техники.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Варениклин обычно **хорошо переносится**.

Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты, по сравнению с бупропионом или плацебо, приведены в таблице.

Таблица: Сравнение нежелательных эффектов при применении варениклина, бупропиона и плацебо.

	28%	9%	9%
	14%	21%	13%
	14%	11%	12%

ЛЕЧЕНИЕ КЛОНИДИНОМ

- Клонидин используется **в основном как антигипертензивное лекарство**, однако, он снижает центральную симпатическую активность, стимулируя α_2 -адренэргические рецепторы.
- Клонидин эффективно **подавляет острые симптомы отмены никотина**, такие как
 - Напряжение
 - Раздражительность
 - Тревожность
 - Тяга
 - Беспокойство.
- Клонидин **не одобрен для прекращения курения** и представляет собой всего лишь лекарство второй линии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Кокрановский обзор **шести клинических испытаний** показал, что клонидин,
- **при пероральном или трансдермальном** приеме, более эффективен, чем плацебо.

- Клонидин, кажется, **более эффективен у курящих женщин**, хотя женщины в целом менее благоприятно реагируют на лечение по прекращению курения .
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**
 - седативный эффект, усталость
 - ортостатическая гипотензия
 - головокружение
 - сухость во рту

Резкое прекращение приема клонидина может привести к таким симптомам, как:

нервозность, возбуждение, головная боль и тремор, при этом, или после этого отмечается быстрый рост артериального давления и повышение уровней катехоламинов

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Не была выявлена **эффективность клонидина для прекращения курения среди беременных курильщиц.**
- Применение клонидина **у кормящих женщин не оценивалось.** Пациенты, которые занимаются потенциально опасными видами деятельности, такими как управление механизмами или вождение, должны быть предупреждены о **возможном седативном эффекте** клонидина.
- Наиболее **часто отмечаемые побочные эффекты:** сухость во рту (40%), сонливость (33%), головокружение (16%), седативный эффект (10%), и запоры (10%).
- Так как это **антигипертензивный препарат**, можно ожидать, что клонидин будет снижать артериальное давление у большинства пациентов.
- Таким образом, врачи должны контролировать артериальное давление при использовании этого препарата.

Отскок гипертензии

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Клонидин доступен в дозе 1 мг в пероральной или трансдермальной (ТД) формах **ТОЛЬКО по рецепту.**

Лечение клонидином **должно быть начато незадолго** до дня прекращения курения (то есть до 3 дней), или в день прекращения курения.

Дозировка:

Если пациент использует трансдермальный клонидин, в начале каждой недели, пациент должен разместить новый пластырь на относительно безволосом участке между шеей и поясницей.

Пациенты не должны резко прекращать терапию клонидином.

Начальная доза обычно составляет 0,10 мг перорально или 0,10 мг / сут при использовании ТД, с увеличением дозы на 0,10 мг / день в неделю, при необходимости. Продолжительность лечения составляет от 3 до 10 недель

ЛЕЧЕНИЕ НОРТРИПТИЛИНОМ

- Связь между депрессивным настроением и курительным поведением позволяет предположить, что **лекарства - антидепрессанты могут играть определенную роль при прекращении курения.**
- Некоторые антидепрессанты показали **некоторую эффективность при прекращении курения**, в том числе
 - доксепин
 - нортриптилин
 - моклобеомид.
- **Нортриптилин** является трициклическим антидепрессантом, который, как было показано, является **столь же эффективным при прекращении курения, как бупропион и НЗТ.**
- Использование **не ограничивается пациентами, имевшими в прошлом депрессивные симптомы** при прекращении курения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- **Долгосрочные выгоды.**
- По сравнению с плацебо, **нортриптилин примерно в два раза повышает показатель воздержания от курения.**
- Не утвержден для прекращения курения, и рекомендуется **только в качестве лечения второй линии.**
- Остается неясным, **является ли нортриптилин более или менее эффективным, чем бупропион.**
- **Увеличивает ли показатель прекращения курения использование нортриптилина в комбинации с НЗТ, неизвестно.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Антихолинергические эффекты** (сухость во рту, нечеткость зрения, запор и задержка мочи)
- **Эффекты H1-рецепторов гистамина** (седативный эффект, сонливость, увеличение массы тела)
- **Эффекты α 1-адренергических рецепторов** (ортостатическая гипотензия).

ДОЗИРОВКА

- Прием нортриптилина следует начать, пока пациент еще курит, **день прекращения курения назначается через 10 - 28 дней.**
- **Начальная доза** составляет 25 мг / сут, постепенно увеличивается до 75-100 мг / сут, в течение от 10 дней до 5 недель.
- **Максимальная доза** может поддерживаться в течение 8-12 недель и снижается в конце лечения, чтобы избежать симптомов отмены

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОРТРИПТИЛИНА

Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать сочетание нортриптилина с любым другим лекарством для прекращения курения.

- Люди с **сердечно-сосудистыми заболеваниями, должны применять нортриптилин с осторожностью,**
- Не имеется достаточных доказательств, чтобы рекомендовать использование нортриптилина у **курящих беременных, или у молодых людей в возрасте до 18 лет.**
- Нортриптилин – важная опция лечения, с учетом его эффективности (сопоставимой с этими опциями первой линии), безопасности и, в особенности, его **низкой цены и широкой доступности.**
- **Клиницисты должны быть осведомлены о профиле побочных эффектов,** и об отсутствии одобрения ЕМЕА, и одобрения FDA для нортриптилина, в качестве препарата для лечения табачной зависимости.
- Это лекарство следует рассматривать для лечения потребления табака, только под наблюдением врача, и у тех пациентов, которые не могут использовать препараты первого ряда из-за противопоказаний, или у пациентов, которые не смогли прекратить курение, с использованием препаратов первой линии.

ЦИТИЗИН

- Природный алкалоид, извлеченный из семян растений, таких как *cytiscus laburnum* и *sophora tetraptera*.
- Цитизин **действует аналогично варениклину**, будучи частичным агонистом альфа 4 бета 2-никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, ответственных за усиление воздействия никотина.
 - предотвращает связывание никотина с этими рецепторами, тем самым уменьшая удовлетворение и вознаграждение, связанные с потреблением табака, соответствующие негативные симптомы отмены, и тягу.
- Табекс® доступен **в форме пероральных таблеток**, содержащих 1,5 мг цитизина, его продажа и маркетинг осуществляются с 1964 года .
- Табекс® использовался для прекращения курения **в течение многих десятилетий**.
- Режим **дозирования**, рекомендованный производителем, **начинается с 1 таблетки (1,5 мг) каждые 2 часа** (до 6 таблеток в день), с 1-го дня по 3-й.
- Цитизин, как показано, повышает уровень прекращения курения, однако имеющиеся научные данные ограничены тремя исследованиями.
- Имеется необходимость дальнейших исследований для изучения эффективности этого перспективной меры для прекращения курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. *Treating Tobacco use and dependence. Clinical practice guideline 2008 update* Rockville, MD, US Department of Health and Human Services 2008.
2. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al., *A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies*, *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62. [Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:77].
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al., *Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2006;296:47-55.
4. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. *Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
5. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al., *Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapy in primary care clinics*. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-55.
6. Stead LF, Perera R, C, Mant D, Jamie Hartmann-Boyce, J Cahill K, Tim Lancaster T. *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database Systematic Review* 2012, Issue 4. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
7. Benowitz NL, Jacob P *Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and non-smokers*. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(3):316-23.
8. *Institute national de prevention et d'education pour la sante (INPES). La prise en charge du patient fumeur en pratique quotidienne*. Mars 2004. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/657.pdf>
9. Hays J.T., Hurt R.D., Decker P.A., Croghan I.T., Oxford K.P., Patten C.A., *A randomized, controlled trial of Bupropion sustained release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics*, *Nicotine Tob.Res.*, 2009;11(7):859-67.
10. GarciaRio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. *Safety profile of Bupropion for chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet* 2001;358:1009–1010.
11. Trofor A., Mihaltan F., Mihaicuta S., Pop M., Todea D et al., *Romanian Society of Pulmonologists Smoking Cessation and Smoker's Assistance Guidelines (GREFA), 2-nd ed. – Tehnopress Iași, 2010, www.srp.ro*.
12. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. *Antidepressants for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
13. King D.P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N.L., Bierut L.J., Conti D.V., Kaprio J., Lerman C.Park P.W., *Smoking Cessation Pharmacogenetics: Analysis of Varenicline and Bupropion in Placebo-Controlled Clinical Trials*, *Neuropsychopharmacology* 2012;37:641–650.
14. Roddy, E. *Bupropion and other nonnicotine pharmacotherapies*, *BMJ*, 2004;328: 509-511.
15. Aubin HJ. *Tolerability and safety of sustained release Bupropion in the management of smoking cessation*. *Drugs* 2002; 62:Suppl.2:45–52. David SP, Strong DR, Munafò MR, et al. *Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical studies*, *Nicotine Tob Res.* 2007;9:1521–1527.
16. Ebbert JO, Fagerstrom K., *Pharmacological interventions for the treatment of smokeless tobacco use*, *CNS Drugs.* 2012;26(1):1-10.
17. Hays J.T., Hurt R.D., Rigotti N.A., Niaura R., Gonzales D., Durcan M.J., Sachs D.P., Wolter T.D., Buist A.S., Johnston J.A., White J.D., *Sustained release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation, a randomized, controlled trial*, *Ann.Intern.Med.*, 2001;135(6):423-33.
18. GarciaRio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. *Safety profile of Bupropion for chronic obstructive pulmonary disease*, *Lancet* 2001;358:1009–1010.
19. Fiore M. C., *Tobacco Use and Dependence: A 2011 Update of Treatments CME/CE*, <http://www.medscape.org/viewarticle/757167>.
20. Beyens M.N., Guy C., Mounier G., Laporte S., Ollagnier M., *Serious adverse reactions of Bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004*, *Drug Saf.*, 2008;31(11):1017-26.
21. Tackett A.E., Smith K.M., *Bupropion induced angioedema*, *Am.J.Health Syst, Pharm.*, 2008;65(17):1627-30.
22. Chang Seong Kim, Joon Seok Choi, Eun Hui Bae, Soo Wan Kim, *Hyponatremia Associated with Bupropion*, *Electrolyte Blood Press.* 2011;9:23-26, ISSN 1738-5997.
23. Hurt R.D., Ebbert J.O., Hays T.J., McFadden D.D., *Treating Tobacco dependence in a Medical Setting*, *CA Cancer J Clin.* 2009;59:314-326.