

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАРЕНИКЛИНА
В ЛЕЧЕНИИ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ЛИЦ,
СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

А.К. Буржубаева, Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников

Рассматривается применение варениклина в лечении табачной зависимости (ТЗ), а также его эффективность и безопасность в лечении ТЗ у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Ключевые слова: табачная зависимость; ХОБЛ; Кыргызстан.

Введение. В Кыргызстане курение как привычка представляет собой крайне актуальную проблему. Однако на сегодняшний день очень ограниченное количество курильщиков может получить квалифицированную медицинскую помощь в лечебно-профилактических организациях. Вероятно, одной из причин сложившейся ситуации является недостаточная

осведомленность наших врачей о существовании эффективных лекарственных средств для лечения ТЗ. В соответствии с клиническим протоколом лечения ТЗ, утвержденным приказом Минздрава Кыргызской Республики в 2010 г. в терапии ТЗ следует использовать цитизин и никотин-заместительную терапию (НЗТ) [1]. На сегодняшний день на рынке КР получил рас-

пространение еще один препарат, имеющий, согласно международным исследованиям [2–4], высокую эффективность и безопасность – варениклин, который представляет собой частичный агонист $\alpha 4\beta 2$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР).

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность варениклина в лечении ТЗ у пациентов с ХОБЛ, работающих в условиях высокогорья в Кыргызской Республике.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, несравнительное, проспективное исследование, включающее пять этапов: 1) исходное обследование; 2) анкетирование по телефону № 1 (через 1 месяц); 3) анкетирование по телефону № 2 (через 2 месяца); 4) вторичное обследование (через 3 месяца); 5) третичное обследование (через 6 месяцев).

Исходное обследование включало оценку анамнеза курения, уровня ТЗ по тесту Фагерстрема [5] и измерение монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе с помощью прибора Smokerlyzer piCO (Bedfont, Великобритания), качества жизни с помощью опросника SF-8, САТ-теста [6]. Изучали также функцию внешнего дыхания при помощи спирометра MicroMedical 3300 (Великобритания) с соблюдением рекомендаций AARC [7]. После обследования специально обученный врач проводил структурированное консультирование, включающее объемную информацию о варениклине и выдачу самого препарата и брошюры к нему, а также сообщался контактный телефон исследователя.

Анкетирование по телефону (через 1 и 2 месяца) проводилось с целью получения сведений о статусе курения, приеме препарата, побочных эффектах, а также повышения приверженности пациентов к лечению.

Во время вторичного и третичного обследований (в конце 12-й и 26-й недель) оценивалась продолжительность отказа от курения, выяснялись мотивы возобновления курения, побочные эффекты препарата. Затем измерялась масса тела пациента, уровень монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе, изучалась функция внешнего дыхания (ФВД), качество жизни по опроснику SF-8, САТ-тест.

Участники. 62 работника предприятия с верифицированным диагнозом ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения, являющиеся регулярными курильщиками. Участвовать в программе были приглашены 30 человек, соответствовавшие критериям отбора (возраст старше 20 лет, интенсивность курения – более 10 сигарет

в сутки в течение года, предшествующего включению в исследование, высокая мотивация к прекращению курения, готовность сделать это немедленно, отсутствие опыта использования варениклина в прошлом, верифицированный диагноз ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения, подписавшие информированное согласие на участие). Следует отметить, что в исследуемой группе не было лиц, принимавших бронхорасширяющие препараты или бронхоконстрикторы.

Конечные точки. Основной конечной точкой исследования было число лиц, полностью воздерживающихся от курения с момента отказа к концу 2-й недели лечения и до конца 12-й и 26-й недель (подтверждение – уровень СО в выдыхаемом воздухе). Другими конечными точками были уровень СО в выдыхаемом воздухе, качество жизни, количество выкуриваемых сигарет, САТ-тест и показатели ФВД.

Режим дозирования. Участники получали варениклин в соответствии с инструкциями изготовителя по следующей схеме: 1–3 дни – 0,5 мг 1 раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг 2 раза в сутки, 8–14 дни – 1 мг 2 раза в сутки (в этот период полностью должно быть прекращено курение). С 15 дня – 1 мг 2 раза в сутки (полный курс – 12 недель).

Статистический анализ. Лица, не прошедшие на третичное обследование ($n = 3$), рассматривались как курящие. Данные были обработаны с использованием программы SPSS и представлены как $M \pm \sigma$. Данные характеризовались нормальным распределением, для сравнения использовались параметрические тесты. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика участников (таблица 1). В исследовании приняли участие 30 человек, соответствовавших критериям отбора. Средний возраст составил $47,8 \pm 7,3$ года. Все участники были мужского пола и характеризовались умеренной степенью ТЗ. Среднее количество выкуриваемых сигарет в день – $15,0 \pm 4,1$ штук. 21 (70 %) человек из всех участников ранее пытались бросить курить: при этом 3 (10,0 %) респондента использовали НЗТ, 3 (10,0 %) – табекс, 1 (3,3 %) – НЗТ и насвай, остальные пытались бросить курить самостоятельно. Средний результат по тесту Фагерстрема составил – $6,3 \pm 1,8$ балла. Средняя продолжительность курения составила $36,1 \pm 9,2$ года. Средний уровень угарного газа в выдыхаемом воздухе составил $22,8 \pm 9,9$ ppm.

Статус курения через 1, 2, 3, 6 месяцев (таблица 2). По результатам опроса во время первого анкетирования по телефону 16 участников

Таблица 1 – Характеристика участников исследования (n = 30)

Показатель	Min.	Max.	M ± σ
Пол			мужской
Средний возраст, лет	37	62	47,8 ± 7,3
Количество выкуриваемых в день сигарет, шт.	10	20	15,0 ± 4,1
Продолжительность курения, лет	15	48	26,1 ± 9,2
Попытки бросить курить в прошлом, %			70 (21 участник)
Среднее количество попыток бросить курить, раз	0	8	1,63 ± 1,9
Использование медикаментов для прекращения курения, %			23,3 (7 участников)
Средний результат теста Фагерстрема (0–10)	3	9	6,3 ± 1,8
Средний СО в выдыхаемом воздухе, ppm	5	37	22,8 ± 6,9

Таблица 2 – Статус курения участников исследования в динамике (через 1, 2, 3, 6 месяцев)

Показатель	Исходно	Анкетирование по телефону № 1 (1 месяц)	Анкетирование по телефону № 2 (2 месяца)	Вторичный прием (3 месяца)	Третичный прием (6 месяцев)
Курильщики/некурящие (n = 30)	30/0	14/16	19/11	20/10	22/8
Количество выкуриваемых сигарет в сутки (n = 27) шт.	15,2 ± 4,2	3,3 ± 5,1	5,6 ± 6,0	6,7 ± 6,9*	7,2 ± 6,2*
Уровень СО в выдыхаемом воздухе, ppm (n = 27)	22,96 ± 7,2	-	-	15,1 ± 11,2**	15,6 ± 11,6**

Примечание: * < 0,001; ** < 0,05 – в сравнении с исходным значением.

Таблица 3 – Клинические данные и масса тела участников исследования в динамике (n = 27)

Показатель	Исходное значение	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Интенсивность кашля, баллы	2,17 ± 0,6	1,85 ± 0,7*	1,78 ± 0,8*
Количество мокроты, мл	6,0 ± 4,2	10,2 ± 11,8	6,3 ± 5,4
Интенсивность одышки, баллы	1,90 ± 0,5	1,56 ± 0,6*	1,52 ± 0,5*
Вес	77,1 ± 10,7	77,9 ± 10,8	76,9 ± 11,1

Примечание: * < 0,01 – в сравнении с исходным показателем.

Таблица 4 – Суммарный балл САТ-теста участников исследования в динамике (n = 27)

Показатель	Исходное значение	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
САТ-тест	8,37 ± 4,4	5,67 ± 3,5*	5,70 ± 3,8*

Примечание: * p < 0,05 – в сравнении с исходным показателем

(53,3 %) не курили, а среднее количество выкуриваемых сигарет в день составило 3,3 ± 5,1. Из продолжающих курить 4 (13,3 %) прекратили принимать таблетки в связи с побочными эффектами, 8 (26,7 %) – в связи с неэффективностью, по мнению участников, варениклина. Во время второго анкетирования по телефону только

11 участников (36,7 %) продолжали воздерживаться от курения. Среднее количество выкуриваемых сигарет составило всего – 5,6 ± 6,0 сигарет в сутки. На вторичное исследование (через 3 месяца) пришли 27 участников, из них 10 (33,3 %) воздерживались от курения. Среднее количество сигарет – 6,7 ± 6,9 сигареты в сутки.

Уровень угарного газа снизился с $22,96 \pm 7,2$ до $15,1 \pm 11,2$ ($p < 0,001$). Обследование через 6 месяцев прошли 27 участников, из них 8 (26,7 %) сохраняли абстиненцию. Среднее количество выкуриваемых сигарет было высоко достоверно ниже исходного значения и составило $7,2 \pm 6,2$ сигареты в сутки ($p < 0,001$).

Таким образом, из 30 человек через 6 месяцев прекратили курить 8 (26,7 %). Количество абстинентных участников к концу 24-й недели было несколько ниже таковой в исследованиях варениклина в общей популяции [8], что, вероятно, обусловлено тем, что курильщикам с ХОБЛ, продолжающим курить, несмотря на заболевание, сложнее бросить курить [9] и/или тем, что тяжелая физическая работа в стрессовых условиях способствует возобновлению курения [10].

Клинические данные. Субъективная оценка интенсивности одышки и кашля значительно и достоверно уменьшилась уже через 3 месяца после вмешательства. Положительная динамика продолжалась и через 6 месяцев. Примечательно, что многие участники, несмотря на возобновление курения, отмечали улучшение состояния, что, вероятно, связано с уменьшением количества выкуриваемых сигарет. Колебания массы тела были незначительными (с $77,1 \pm 10,7$ до $77,9 \pm 10,8$ через 3 месяца и $76,9 \pm 11,1$ через 6 месяцев, $p > 0,05$). Изменения показателей ФВД через 3 и 6 месяцев также оказались статистически недостоверными (таблица 3).

Качество жизни и САТ-тест. Уже через 3 месяца после вмешательства выявилось статистически значимое уменьшение влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь участников: средний балл по САТ-тесту уменьшился с $8,37 \pm 4,4$ до $5,67 \pm 3,5$ баллов ($p < 0,05$), положительная динамика сохранялась и через 6 месяцев ($5,70 \pm 3,8$) (таблица 4). Качество жизни измерялось с помощью опросника SF-8, который оценивает следующие аспекты: ФФ (физическое функционирование), РФС (роль физического состояния), ФБ (физическая боль), ОСЗ (общее состояние здоровья), ЖС (жизнеспособность), СФ (социальное функционирование), РЭС (роль эмоционального состояния), ПЗ (психическое здоровье), а также СФШ и СПК (суммарные физическая и психическая шкалы). Вмешательство привело к улучшению ФФ, СФ, РФС, РЭС, ПЗ, ОСЗ, СФШ и СПШ, но различия не были значимыми ($p > 0,05$).

Нежелательные эффекты. Во время анкетирования по телефону № 1 четыре участника обусловили прекращение приема варениклина появлением побочных эффектов (сонливость,

бессонница, боли в пояснице, повышение АД). Во время анкетирования по телефону № 2 еще один пациент сообщил об отмене препарата в связи с появлением болей в желудке. На приеме через 3 месяца один, продолжающий курить, участник сообщил о появлении ощущения тревожности через 5–10 минут после приема таблетки. За 6 месяцев не было отмечено серьезных побочных реакций. Возможно, отмена препарата была более обусловлена низкой приверженностью к лечению, чем тяжестью нежелательных эффектов.

Выводы

1. Эффективность варениклина в отвыкании от курения среди лиц, страдающих ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения, и работающих в стрессовых условиях высокогорья, составила 26,7 % (количество участников, сохранявших абстиненцию к 24-й неделе исследования).

2. Частота возникновения побочных эффектов составила 20 % (сонливость, бессонница, боли в пояснице, повышение АД, боли в желудке, тревожность). За 6 месяцев не было отмечено серьезных побочных явлений.

3. Варениклин может рекомендоваться как препарат выбора в лечении ТЗ пациентов с ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения в сложных условиях труда с высоким уровнем возобновления курения.

Литература

1. Клинические протоколы по пульмонологии для первичного и вторичного уровней здравоохранения в Кыргызской Республике. Бишкек: МЗ КР, 2010. 72 с.
2. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo-and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up / Nides M., Oncken C., Gonzales D., et al. // Arch Intern Med. 2006. Vol. 166. № 15. P. 1561–8.
3. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation / Oncken C., Gonzales D., Nides M. et al. // Arch Intern Med. 2006. Vol. 166/ № 15. P. 1571–7.
4. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial / Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. // JAMA. 2006. Vol. 296. № 1. P. 47–55.
5. Nicotine addiction and its assessment / Fagerstrom K., Heatherton T.F., Kozlowski L.T. // Ear Nose Throat Journal. 1991. Vol. 69. P. 763–768.

6. Development and first validation of the COPD Assessment Test / Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. // *Eur Respir J.* 2009. Vol. 34. № 648. P. 54.
7. AARC Clinical Practice Guideline: Spirometry, 1996 Update // *Respir Care.* 1996. Vol. 41. № 7. P. 629–636.
8. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial / Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 56 .
9. Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Mild-to-Moderate COPD: A Randomized Controlled Trial / Donald P. Tashkin, Stephen Rennard, J. Taylor Hays, Wendy Ma, David Lawrence and Theodore C. Lee // *Chest* 2011. Vol. 139. P. 591–599.
10. *Бримкулов Н.Н.* Эффективность цитизина в прекращении курения у рабочих с умеренной степенью табачной зависимости / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, А.Ж. Буржубаева // *Респираторная медицина.* 2008. Т. 1, № 2. С. 50–55.