

ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА

ОБЗОР

Хронические респираторные заболевания (ХРЗ), и в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют серьезную медико-социальную проблему во всем мире, отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака. Курение табака – основной и единственный модифицируемый фактор риска развития ХРЗ, в т. ч. ХОБЛ. Современное понимание проблемы подсказывает, что ХОБЛ развивается у 50% потребителей табака, а не у 15%, как считалось ранее, и что заболевание может зародиться еще до рождения и в раннем детстве индивидуума, и понимание механизмов развития заболевания исключительно важно для своевременного предупреждения этих болезней. Профилактика ХРЗ, и в частности ХОБЛ, должна быть направлена на преодоление потребления табака с учетом всех остальных факторов риска развития этих болезней. Современные программы преодоления курения включают поведенческую консультативную поддержку в сочетании с фармакотерапией такими препаратами первой линии, как НЗТ или варениклин. Пациенты с ХОБЛ нуждаются в большей помощи, чем здоровые курильщики, а вмешательства по прекращению потребления табака – самая затратно-эффективная мера для сокращения темпов падения легочной функции и снижения заболеваемости и смертности от этой болезни.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания (ХРЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), курение, потребление табака, профилактика ХОБЛ, лечение табачной зависимости, НЗТ, варениклин.

M.G. GAMBARYAN, PhD in Medicine, National Research Center for Preventive Medicine, MoH RF
CHRONIC RESPIRATORY DISEASE AND TOBACCO CONSUMPTION. Review

Chronic respiratory diseases (CRD), and in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pose a relevant healthcare and social problem globally, reflecting the upward trend in the morbidity and mortality from diseases related to tobacco consumption. Tobacco smoking is the main and only modifiable risk factor for the development of CRD including COPD. The current understanding of the problem suggests that COPD develops in 50% of tobacco users and not in 15% as previously thought; that the disease may have originated even before birth or in early childhood; that capturing the mechanisms of the disease development is essential for timely prevention. Prevention of CRD, particularly COPD, should be aimed at overcoming tobacco consumption and take into account all the other risk factors for these diseases. The current smoking cessation treatments involve behavior counselling in combination with first-line pharmacotherapies such as NCT or varenicline. Patients with COPD need greater support than healthy smokers, and interventions for cessation of tobacco consumption are the most cost-effective in reducing the rates of the lung function deterioration and decreasing morbidity and mortality from the disease.

Keywords: Chronic respiratory diseases (CRD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), smoking, tobacco consumption, prevention of COPD, treatment of tobacco dependence, NCT, varenicline.

Хронические респираторные заболевания (ХРЗ), и в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют серьезную медико-социальную проблему [1, 2]. ХОБЛ становится одной из ведущих причин растущего бремени болезни по прогнозам 2030 г., отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [3].

Сегодня ХРЗ занимают целых 5 позиций в первом десятке основных причин смерти в международной классификации смертности. ХОБЛ переместился с четвертого места в 1990 г. на третье в 2010 г., сразу после ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний; инфекции нижних дыхательных путей теперь на четвертом месте, рак легких – на пятом и туберкулез легких – на десятом [4].

В странах ЕС болезни органов дыхания занимают третью позицию среди причин смертности после болезней

системы кровообращения и злокачественных новообразований и насчитывают 41,2 смертей на 100 тыс. населения всех возрастов [5].

В структуре болезней органов дыхания хронические болезни нижних дыхательных путей, включая бронхиальную астму, хронические бронхиты, ХОБЛ и эмфизему, – самые распространенные причины смертности, пневмонии же занимают второе место [5].

В РФ, по данным ВОЗ, смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случая на 100 тыс. человек в год, это один из самых высоких показателей Европейского региона [6].

ХРЗ, наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и диабетом, являются основными приоритетными направлениями Глобального плана ВОЗ по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний (НИЗ), на раннее выявление и профилактику которых должны быть ориентированы усилия системы здравоохранения [7].

КУРЕНИЕ ТАБАКА – ГЛАВНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХРЗ

Курение табака – основной фактор риска развития хронических респираторных заболеваний, в т. ч. и ХОБЛ. Профилактика хронических респираторных заболеваний, и в частности ХОБЛ, – это в первую очередь работа, направленная на преодоление потребления табака и табачной зависимости, с учетом всех остальных факторов риска развития этих болезней и особенностей развития индивидуума.

Исследования показывают, что у большинства курящих развивается нарушение функции дыхания вследствие обструкции дыхательных путей [8, 9] и что ХОБЛ, соответствующая критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) [10], в конечном итоге развивается у 50% потребителей табака, а не у 15, как считалось ранее [11].

Это означает, что при продолжительном курении шансы курильщика заработать ХОБЛ будут равняться 1:2, что должно использоваться как аргумент в профилактической работе с курильщиками [8].

С другой стороны, многочисленные исследования подтверждают тот факт, что хроническую обструктивную болезнь легких более нельзя относить к заболеваниям пожилого возраста. Заболевание может зародиться еще до рождения и в раннем детстве индивидуума, и понимание механизмов развития заболевания исключительно важно для своевременного предупреждения этих болезней. Поэтому профилактика хронических обструктивных болезней легких должна быть направлена на предупреждение активного и пассивного курения среди молодых людей, в частности женщин до и во время беременности, учитывая пренатальное воздействие табачного дыма на развитие легких плода [12].

Кроме табака, к другим факторам риска, способствующим развитию ХРЗ, и в частности ХОБЛ, относится ряд экзогенных факторов: загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений вследствие горения биомасс, производственная пыль и химические вещества: испарения, раздражающие вещества, различные поллютанты. Эндогенные или конституциональные факторы, такие как генетическая предрасположенность, низкий вес при рождении и поврежденные легкие вследствие пренатального курения матери, частые инфекционные заболевания нижних дыхательных путей в детстве, дисбаланс в системе протеазы и ингибиторы протеаз, также могут привести к развитию ХОБЛ [12–15].

Табачный дым, который был и остается главной причиной и независимым фактором развития ХОБЛ и других респираторных заболеваний, способен также потенцировать риск внешних и внутренних факторов и даже реализовывать этот риск. Совокупное воздействие табачного дыма и токсических веществ из окружающей среды намного увеличивает тяжесть негативных последствий, курения или этих факторов по отдельности, и курению в этом тандеме принадлежит ведущая роль [12].

Например, у курильщиков, трудящихся в асбестовой промышленности, риск заболеть в 10–40 раз больше по сравнению с некурящими работниками и в 90 раз больше по сравнению с теми, кто не курит и не подвергается действию асбеста на производстве [16].

У жителей регионов со сложными климатогеографическими условиями и работающих в условиях вредных производств курение табака усугубляет вредное воздействие суровых климатических, экологических и производственных факторов на респираторное здоровье населения и способствует повышению у них риска развития хронических респираторных заболеваний [17–20].

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТАБАЧНОГО ДЫМА

Хроническая обструкция дыхательных путей, характерная для ХОБЛ, является следствием поражения мелких бронхов, с одной стороны, и деструкции паренхимы легких (эмфиземы) – с другой [10].

Компоненты табачного дыма способствуют развитию хронического воспаления, которое затрагивает все отделы дыхательных путей, легочную паренхиму и сосуды легких, со временем приводя к необратимым патологическим изменениям. Таким образом, табачный дым участвует во всех этапах формирования обструкции дыхательных путей и прогрессирования тяжелой патологии. Табачный дым способствует развитию окислительного стресса и дисбаланса ферментов протеазы и их ингибиторов в легочной ткани, тем самым способствуя дальнейшему усилению воспалительного процесса в легких и в конечном итоге характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям [21].

Оксиданты – мощные активные химические вещества, содержащиеся в табачном дыме в крайне высоких концентрациях, вызывают воспаление в тканях дыхательных путей и паренхимы легких. Изменения, вызванные воспалительным процессом в тканях бронхов и легких, присутствуют у курильщиков даже с нормальной функцией внешнего дыхания [22].

Изучение биоптатов из центральных бронхов курильщиков показало, что хроническое воспаление в конечном итоге приводит к ремоделированию легочных структур и их деформации в результате чередующихся процессов повреждения и восстановления тканей [23]. Хроническое воспаление продолжает присутствовать у пациентов с ХОБЛ и после прекращения курения [24], воспалительные процессы и деформация дыхательных путей нарастают с тяжестью заболевания и персистируют несмотря на прекращение курения. Причина этого явления не до конца изучена. Отчасти это связано с процессом восстановления тканей дыхательных путей, поврежденных табачным дымом, отчасти с аутоиммунными процессами, поддерживающими воспаление дыхательных путей при ХОБЛ, даже после прекращения курения [25]. Предполагается, что происходит выработка аутоантител против антигенов, содержащихся в табаке, или эндогенных аутоантигенов, формирующихся в результате воспа-

лительного поражения и окислительных процессов в легких, вызванных курением [26].

В развитии хронических обструктивных болезней легких важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе протеаз и их ингибиторов, проявляющемуся усилением протеолиза, с одной стороны, и дефицитом ингибиторов протеаз – с другой [27, 28]. При этом основная роль в возникновении ХОБЛ отводится недостаточности альфа-1-антитрипсина (А1АТ) – ингибитора фермента трипсина. Дефицит А1АТ является единственным признанным независимым фактором риска развития тяжелой ХОБЛ и быстрого снижения функции легких. Установлено, что состояние системы «протеазы – ингибиторы протеаз» обуславливается генетически. Курение ускоряет проявление наследственно обусловленного дисбаланса в системе «протеазы – ингибиторы протеаз», предопределяя клинические проявления гетерозиготных фенотипов, приводя, таким образом, к возникновению эмфиземы. Развитие ХОБЛ у курящих обусловлено способностью табачного дыма повышать протеазную активность, одновременно ослабляя функциональную активность антипротеазных ферментов [27], что в условиях генетической предрасположенности проявляется в ускоренном темпе даже при гетерозиготных, т. е. исходно не патологических, фенотипах [13–15].

Гиперреактивность бронхов считается независимым фактором риска быстрого снижения функции легких и развития ХОБЛ [12]. Несмотря на то что гиперреактивность бронхов – отличительная особенность бронхиальной астмы, она также присутствует при хронической обструктивной болезни легких [29, 30], часто предшествует развитию симптомов ХОБЛ в общей популяции, а в более выраженных формах – нарастающему снижению функции внешнего дыхания [31–33].

Предполагается, что бронхиальная гиперреактивность при ХОБЛ возникает как результат острого выброса медиаторов воспаления на фоне продолжительного воспалительного процесса, с одной стороны, и структурных изменений (таких как десквамация эпителия, метаплазия бокаловидных клеток, фиброз, утолщение гладкой мускулатуры, ангиогенез и изменения внеклеточного каркаса легких), возникающих в крупных и мелких дыхательных путях, – с другой [29, 34, 35]. Эти изменения ассоциируются с сокращением количества мелких бронхов, что обуславливает развитие хронической обструкции и обструктивной болезни легких [36].

Более того, гиперреактивность бронхов у младенцев в возрасте 1 мес. является фактором сниженной функции легких в детском возрасте [37–39].

Компоненты табачного дыма способствуют развитию повышенной реактивности бронхов через все описанные механизмы – аллергизации и выброса медиаторов воспаления на фоне структурных изменений в дыхательных путях [40].

У курящих с повышенной реактивностью бронхов снижение функции внешнего дыхания и развитие симптомов ХОБЛ происходит быстрее, чем у курящих без гиперреактивности. Исследования показывают, что куре-

ние – достоверный фактор риска развития гиперреактивности бронхов с доза-эффект-зависимостью, и тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с нарастанием интенсивности курения, выраженной в пачках-лет [41].

РАННИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРЗ. С ЧЕГО НАЧИНАЕТСЯ ПРОФИЛАКТИКА?

Устойчивость легочной ткани к развитию патологических изменений и болезней тесно связана с процессом развития легочной ткани во внутриутробном периоде, перинатальном и детском возрасте. Поэтому важно помнить, что корни хронической обструктивной болезни легких могут лежать в раннем детстве и даже во внутриутробном периоде развития индивидуума, что неоднократно обсуждалось в наших более ранних работах [13–15].

Среди факторов-маркеров риска развития ХОБЛ выделяются ряд конституциональных факторов, в частности наследственная предрасположенность, низкий вес при рождении, вследствие курения матери во время беременности, нарушения развития легочной ткани и исходно низкая функция внешнего дыхания в раннем возрасте, влияние различных факторов во внутриутробном периоде и в раннем детском возрасте [12–15, 42–44].

Показано, что факторы детского анамнеза: наличие бронхиальной астмы в детстве или астмы у матери или отца либо курение матери, а также респираторные инфекции в детском возрасте – тают такой же риск развития ХОБЛ, как и курение в течение взрослой жизни [43].

Для формирования функции внешнего дыхания большое значение имеет развитие легочной функции в детстве. С помощью когортных исследований показано, что показатели спирометрии в возрасте 4–6 лет могут повлиять на уровень стабилизации спирометрической кривой в возрасте 20–25 лет и, таким образом, на уровень начала физиологического снижения функции внешнего дыхания. Поэтому для профилактики нарастающего снижения легочной функции во взрослой жизни важна защита легочной ткани с раннего детского возраста, в частности посредством профилактики и прекращения курения у родителей. При этом доказано, что вредное воздействие потребления табака на развитие легочной ткани ребенка может осуществляться даже через поколения. Известны исследования, которые показывают, что курение бабушки увеличивает вероятность развития бронхиальной астмы у детей дочери, даже если сама дочь не курит [32]. Считается, что подобное эпигенетическое воздействие на плод реализуется через метилирование генов [45]. Профилактические вмешательства, конечно, необходимы, но их результаты могут проявиться только в очень долгосрочной перспективе. Наиболее важным и наиболее изученным фактором, влияющим на развитие плода, остается курение матери, которое при наличии атопии либо артериальной гипертензии у матери может привести к сниженной функции легких у младенца вскоре после рождения [46].

Не менее важной для нормального развития легких в раннем возрасте остается защита от вторичного табачного дыма. О вредном воздействии родительского курения на организм малыша, и в частности на его легочное здоровье, хорошо известно. Есть сведения, что пассивное курение, так же как и активное, приводит к повреждению легочной ткани, вызывает воспаление и окислительный стресс [47].

Выявлена связь между воздействием вторичного табачного дыма со сниженной функцией легких при рождении [46, 48] и во взрослой жизни, а также с развитием респираторной симптоматики [49, 50] и повышенным риском развития ХОБЛ [16, 51].

Таким образом, вторичный табачный дым, в частности вследствие родительского курения, может повлиять на развитие легочной ткани во внутриутробном периоде и после него и способствовать утрате легочной функции во взрослой жизни.

Итак, профилактика хронических респираторных заболеваний, и в частности ХОБЛ, должна быть направлена на защиту легочной ткани от воздействия табачного дыма с самых ранних стадий ее зарождения. Это подразумевает профилактику и прекращение потребления табака у женщин до и во время беременности и среди родителей родившегося малыша.

Учитывая, что риск развития хронических обструктивных болезней легких может быть заложен еще до рождения индивидуума, профилактика этих болезней должна, соответственно, начинаться еще до его появления на свет. Предупреждение и/или преодоление потребления табака (как активного, так и пассивного) у будущей матери – первый шаг к преодолению риска развития обструктивных болезней у ее будущего ребенка. Значит, профилактика ХРЗ у этих групп должна осуществляться и в возрасте младенчества, и далее в детском возрасте путем защиты от воздействия вторичного табачного дыма, т. е. от курения родителей, в т. ч. путем оказания им медицинской помощи в преодолении потребления табака.

ПРОФИЛАКТИКА ХРЗ И ПРЕОДОЛЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА

Будучи основным фактором риска развития хронических болезней бронхов и легких, потребление табака в то же время единственный предотвратимый и модифицируемый фактор. Отказ от курения – самый эффективный и единственный затратно-эффективный подход в лечении хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, отказ от курения ассоциирован с сокращением риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, нескольких видов рака и в конечном итоге с увеличением продолжительности жизни [52].

Сегодня все больше доказательств тому, что, несмотря на продолжительный воспалительный процесс, темпы развития ХОБЛ притормаживаются, когда пациенты с риском развития болезни прекращают курить [53]. Например, результаты проспективных когортных иссле-

дований показывают, что у лиц, продолжавших курить, наблюдается снижение функции легких намного резче, чем у лиц, прекративших курение [54, 55]. Исследование здоровья легких (Lung health study) – рандомизированное клиническое исследование, направленное на определение результатов отказа от курения, на показатели функции дыхания у лиц с асимптоматической обструкцией дыхательных путей на протяжении 5 лет и с последующим наблюдением в течение 14,5 года, показало, что в группе лиц, включенных в программу интенсивного вмешательства по преодолению курения, снижение функции внешнего дыхания (ОФВ1) было меньше по сравнению с участниками из группы стандартной терапии [56]. Более того, в долгосрочном наблюдении смертность от всех причин была достоверно ниже в группе вмешательства по сравнению с группой стандартной терапии [57].

Было показано, что повторные попытки бросить курить, даже с последующими рецидивами, могут предотвратить потерю функции легких, особенно у больных с легкой формой хронической обструктивной болезни легких [58], а продолжительное воздержание от потребления табака также способствует сокращению легочной симптоматики [59].

На более поздних стадиях ХОБЛ после отказа от курения утраченная функция легких не восстанавливается, но темпы ее дальнейшего падения могут приблизиться к темпам возрастного снижения [60]. Показано, что отказ от курения на ранних стадиях заболевания может улучшить прогноз заболевания [56, 60, 61] и что прекращение курения на ранних стадиях болезни более эффективно, чем на более поздних [62].

Доказано, что курильщики выражают большую готовность к отказу от курения, когда до их понимания доходит, что их респираторные симптомы вызваны курением и что у них высокий риск развития ХОБЛ [63]. Исследование, изучающее уровень отказа от курения среди курящих с ХОБЛ и курящих с нормальной функцией легких, показало, что за период наблюдения уровень отказа от курения среди курящих с ХОБЛ был достоверно выше, чем у курящих с нормальными показателями функции внешнего дыхания [64].

Поэтому раннее выявление лиц с риском развития ХОБЛ или с начальными проявлениями заболевания и проведение целенаправленных профилактических вмешательств, и в первую очередь по прекращению потребления табака, крайне важны для предупреждения этих болезней или предотвращения их дальнейшего развития.

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПО ПРЕОДОЛЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И ЛЕЧЕНИЮ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для разработки и реализации эффективных мер профилактики ХРЗ болезней необходима функционирующая система 1) выявления риска и/или ранних признаков хронических обструктивных болезней легких и 2) оказания медицинской помощи по преодолению потребления табака и лечению табачной зависимости.

Реализуемый с 01.06.2013 в России Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» возлагает определенные требования на систему здравоохранения в решении задач оказания медицинской помощи курящим в прекращении потребления табака. Согласно закону, лицам, потребляющим табак и обратившимся в медицинские организации, оказывается медицинская помощь, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, всеми медицинскими организациями в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Предполагается, что каждый лечащий врач должен принимать активное участие в оказании помощи курящим, обратившимся в лечебно-профилактическое учреждение, независимо от причины обращения, предоставлять краткое профилактическое консультирование, включающее рекомендации о прекращении потребления табака и необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана [65]. Медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака, включая диагностику, индивидуальное и групповое профилактическое консультирование, и лечение табачной зависимости осуществляются в кабинетах или отделениях медицинской профилактики и в кабинетах оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака, а также участковыми терапевтами и специалистами соответствующего профиля [66, 67].

Современные методы медицинской помощи по преодолению потребления табака и лечения табачной зависимости включают немедикаментозные методы поведенческого воздействия – краткое и углубленное мотивационное консультирование по прекращению потребления табака, консультативная помощь по телефону и медикаментозные методы лечения табачной зависимости: варениклин, никотинсодержащие препараты, цитизин, бупропион.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Краткое консультирование (стратегия краткого вмешательства)

На этапе участкового врача/врача общего профиля в первую очередь применяется профилактическое консультирование и информирование, т. н. «Краткий совет», или «Стратегия краткого вмешательства» – «5 С», длительностью не более 5 мин, включающее активное выявление и регистрацию факта потребления табака, совет отказаться от потребления табака, оценку готовности отказаться от потребления табака, содействие в отказе от потребления табака и назначение нового приема для лечения табачной зависимости.

Применение только краткого консультирования способно увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от курения на 3 процентных пункта [68]. Метаанализы показывают, что вероятность отказа от курения у лиц, получивших краткое консультирование, в 1,7 раза выше по сравнению

с теми, кто не получал совета по отказу от курения. Выявление риска развития болезней или самих болезней, связанных с курением, у пациента способствует успеху: вероятность отказа у таких пациентов возрастает еще в 1,7 раза по сравнению с теми курильщиками, у кого патологии, связанной с курением, пока не выявлено. Раздача печатных информационных материалов или дальнейшее систематическое наблюдение при применении краткого консультирования могут достоверно увеличить вероятность отказа от курения еще в 1,4 раза [69]. Эффективность краткого консультирования как единственного вида вмешательства на уровень смертности изучалась в 20-летнем рандомизированно-контролируемом исследовании среди курильщиков-мужчин с повышенным риском кардиореспираторных болезней. Исследование показало, что в группе лиц, получивших краткий совет по отказу от курения, уровень общей смертности был на 7% ниже по сравнению с контрольной группой, уровень смертности от инфаркта миокарда был ниже на 13%, уровень смертности от рака легких – ниже на 11% [70].

Углубленное мотивационное консультирование

Так называются более интенсивные, чем «Краткий совет», поведенческие вмешательства с продолжительностью более 10 мин, включающие диагностику особенностей потребления табака, обсуждение с курильщиком этих особенностей, советы и поощрение любых намерений отказаться от потребления табака. Они направлены на повышение мотивации пациентов отказаться от потребления табака и укрепление их убежденности не курить, приобретение умений и навыков противостоять желанию закурить и эффективное применение фармакотерапии для прекращения потребления табака при необходимости [71, 72]. Углубленное мотивационное консультирование проводится индивидуально или в группах. Применение углубленного индивидуального консультирования у курильщиков, назначивших день отказа от курения и обратившихся за такой помощью, способно увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от курения на 4 процентных пункта по сравнению с кратким консультированием [68]. При применении индивидуального мотивационного консультирования по сравнению с кратким консультированием вероятность отказа от курения выше в 1,4 раза [73], применение групповых занятий для преодоления табакокурения способно увеличить вероятность отказа от курения в 1,9 раза по сравнению с программами самопомощи [74]. По сравнению с индивидуальным консультированием превосходство групповых занятий по преодолению табакокурения не доказано [75]. Также недостаточно доказательств тому, что сочетание групповых занятий с поведенческим индивидуальным консультированием эффективно [75]. Но сочетание углубленного поведенческого консультирования с фармакотерапией табачной зависимости способствует увеличению эффективности последней [76].

Телефонное консультирование и автоматизированные текстовые сообщения

Телефонное консультирование (горячие линии) по преодолению потребления табака также относится к

поведенческим вмешательствам, консультативная поддержка при этом бывает активной и пассивной. При активной поддержке консультанты сами звонят пациенту для проведения консультирования по установленной схеме в ответ на заранее оставленный запрос пациента, а при пассивной поддержке телефонная консультация предоставляется по звонкам лиц, звонящих на номер горячей линии. У курильщиков, обратившихся за телефонным консультированием по поводу преодоления курения, активная телефонная поддержка способна увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от табака на 3 процентных пункта (95% ДИ = 2–5) по сравнению только с пассивной телефонной поддержкой [77]. Исследования показывают, что эффективность телефонной поддержки зависит от должного подбора и подготовки персонала и применения протоколов с доказанной эффективностью [78]. Эффективность пассивной телефонной поддержки при соблюдении этих условий сравнима с эффективностью краткого консультирования и раздачи печатных материалов для самостоятельного преодоления потребления табака [68].

Автоматизированные текстовые сообщения содержат элементы углубленного поведенческого консультирования и нацелены на повышение мотивации, предоставление советов по преодолению тяги к курению и подбору поведенческих альтернатив при отказе от курения [79]. Важно, чтобы содержание автоматизированных текстовых сообщений имело доказанную эффективность. Среди курильщиков, желающих отказаться от курения, автоматизированные телефонные сообщения с антитабачным содержанием способны увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от табака на 4 процентных пункта (95% ДИ = 3–5) по сравнению с сообщениями с универсальными советами по здоровому образу жизни [80].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К медикаментам первой линии для лечения табачной зависимости относятся никотинсодержащие препараты, варениклин и бупропион, препараты, имеющие хорошо изученную доказательную базу [81–84].

Никотинзаместительная терапия

Препараты никотинзаместительной терапии (НЗТ) предназначены для замещения никотина в организме без потребления табака или других токсических веществ. В России сертифицированы следующие формы никотинсодержащих препаратов: 16- или 24-часовые трансдермальные пластыри, 2- или 4-мг жевательная резинка, 2-мг подъязычные таблетки и ротовой спрей. Препараты НЗТ в нашей стране допущены к свободной безрецептурной продаже.

Исследования показывают, что препараты НЗТ достоверно улучшают долгосрочные показатели успешного отказа от курения. Основные принципы никотинзаместительной терапии заключаются в том, что поступление никотина направлено на уменьшение симптомов абстиненции, проявляющихся вскоре после прекращения курения, а последовательное снижение поступления

никотина в организм облегчает полный постепенный отказ от него. Замедленная абсорбция никотина, содержащегося в препаратах, обуславливает его меньшую способность вызывать зависимость. Никотинсодержащие препараты не содержат токсичных компонентов табака. При использовании никотинзамещающих препаратов достигается более низкий уровень содержания никотина в крови по сравнению с таковыми при курении. Прекращение применения никотинзамещающих препаратов происходит постепенно (обычно в течение 2–6 нед.), после того как симптомы отмены значительно уменьшатся. В среднем курс лечения длится 10–12 нед.

Противопоказанием для назначения никотинсодержащих средств является гиперчувствительность к никотину или другим компонентам препарата. Пластыри с дозировкой никотина 10, 15 и 25 мг, жевательную резинку, подъязычные таблетки, спрей следует применять с особой осторожностью под контролем врача у пациентов, перенесших серьезное сердечно-сосудистое заболевание или госпитализированных по этому поводу в течение предыдущих 4 недель (в т. ч. инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия, аортокоронарное шунтирование и ангиопластика), а также страдающих неконтролируемой артериальной гипертензией, а также с умеренным или выраженным нарушением функции печени, тяжелой почечной недостаточностью, обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, у больных неконтролируемым гипертиреозом или феохромоцитомой [85].

Возможные побочные эффекты могут быть связаны с передозировкой никотина (в случае использования большей дозы), с выраженным синдромом отмены (при недостаточно подобранной дозе лекарственного средства), а также могут наблюдаться кожные реакции (при использовании пластыря), болезненное ощущение во рту (жевательная резинка и подъязычные таблетки), нарушения сна (все формы), расстройство желудка (жевательная резинка и подъязычные таблетки), тошнота, рвота (все формы), боль в челюсти (жевательная резинка).

Никотинзаместительная терапия удваивает шансы курящих в успешном преодолении курения, а комбинирование лекарственных форм быстрого и медленного действия может увеличить их шансы от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии. Комбинация разных форм никотинзаместительной терапии более эффективна, чем никотинзаместительная терапия в моноформе [82]. Шансы курильщиков отказаться от курения возрастают при применении никотинзаместительной терапии в сочетании с индивидуальным профилактическим консультированием [85].

Варениклин

Варениклин – частичный агонист и антагонист никотиновых рецепторов. Двойное действие варениклина заключается в следующем: связываясь с никотиновым рецептором и стимулируя частичную выработку допамина (40–60% от уровня, выделяемого при курении), варениклин снижает тягу к курению и смягчает синдром отмены. С другой стороны, блокируя никотиновые рецеп-

торы и предотвращая связывание с никотином при курении, варениклин снижает удовольствие от сигареты в процессе курения [86].

Варениклин предназначен для перорального применения. Прием препарата начинают за неделю до предполагаемой даты отказа от курения, либо пациент начинает прием препарата и прекращает курение в период с 8-го по 35-й день лечения препаратом. В течение первых 3 дней доза препарата составляет 0,5 мг 1 р/день, в течение последующих 4 дней – 0,5 мг 2 р/день. На 8-й день дозу увеличивают до 1 мг 2 р/день [86]. Поэтому для большей эффективности терапии рекомендуется курс лечения варениклином в течение 12 недель. [87] Варениклин хорошо переносится большинством пациентов [88] и не вызывает привыкания [89].

Исследования показывают, что варениклин может утроить шансы курильщика успешно отказаться от курения в течение года [90]. По данным некоторых исследований, эффективность лечения варениклином увеличивается в зависимости от длительности курса приема и может достигать 88% [87]. Также отмечается, что при лечении варениклином симптомы отмены менее выражены, чем при лечении никотинзаместительной терапией.

Варениклин более эффективен по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе и бупропионом, но имеет одинаковую эффективность по сравнению с комбинацией форм никотинзаместительной терапии [90]. Для большей эффективности необходима дополнительная психологическая поддержка пациентов. Варениклин особо эффективен для лечения пациентов с ХОБЛ [91].

Бупропион

Гидрохлорид бупропиона – это атипичный антидепрессант, который оказывает воздействие на допаминовые и норадреналиновые пути в головном мозге, что объясняет его действия как антагониста никотина. У курильщиков 15 и более сигарет в день бупропион увеличивает уровень 6–12-месячного продолжительного воздержания от табака на 7 процентных пунктов (95% ДИ = 6–9) по сравнению с плацебо [92]. Исследования показывают, что эффективность бупропиона сравнима с эффективностью НЗТ. Бупропион не лицензирован и не зарегистрирован в России в качестве препарата для лечения табачной зависимости.

Цитизин

Цитизин – частичный агонист с высокой связывающей способностью к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам [93]. Это первый фармакологический препарат, когда-либо зарегистрированный как средство для лечения табачной зависимости. Препарат был популярен в странах Восточной Европы и в России более чем 40 лет. В Польше и в России препарат имеет безрецептурный статус.

У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6–12-месячного продолжительного воздержания от табака на 6 процентных пунктов (95% ДИ = 4–9) по сравнению с плацебо [93]. По эффективности препарат уступает НЗТ и варениклину, по данным иссле-

дований, около 90% курильщиков, принимавших цитизин, продолжают курить через 8 недель терапии [94]. Однако бесспорным преимуществом цитизина является то, что он самый доступный из всех существующих средств фармакотерапии табачной зависимости.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Как показано в обсуждаемом выше исследовании здоровья легких (Lung Health Study), в котором участвовали 5 587 пациентов с легкой стадией ХОБЛ, по прошествии 5 лет со дня вступления в исследование в группе интенсивного вмешательства по преодолению курения 21,7% участников прекратили курение против 5,4% участников группы стандартного лечения [56]. Результаты этого исследования показали, что при повторных вмешательствах по прекращению курения в течение 5 лет уровень отказа от курения достигал 37%. По прошествии 14,5 года у прекративших курение показатели внешнего дыхания и показатели выживаемости были лучше по сравнению с пациентами, не бросившими курить [57].

Результаты метаанализов указывают на эффективность психосоциальных вмешательств в сочетании с фармакотерапией по сравнению с отсутствием лечения от табачной зависимости у пациентов с ХОБЛ: вероятность отказа от курения при 5-летнем наблюдении была в 4 раза выше в группе пациентов с ХОБЛ, получивших психосоциальную поддержку в сочетании с НЗТ, по сравнению с контрольной группой (ОР = 4,19; 95% ДИ 3,41–5,15) [90].

Известны результаты исследований, доказывающих, что варениклин увеличивает уровень отказа от курения среди длительных пользователей НЗТ по сравнению с плацебо [95]. В 27-центровом многонациональном двойном слепом исследовании, где 504 курящих пациента с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (постбронхиолитационный ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; ОФВ1 % от должного ≥ 50%) были отобраны случайным образом для получения варениклина (n = 250) или плацебо (n = 254) на протяжении 3 месяцев с последующим наблюдением в течение 40 нед. без лечения, было показано, что уровень продолжительного воздержания с 9-й по 52-ю нед. был достоверно выше у пациентов, получивших варениклин, по сравнению с группой плацебо (18,6 против 5,6%) (ОШ 4,04, 95% ДИ 2,13–7,67; p < 0,0001) [95]. В целом варениклин продемонстрировал большую эффективность в лечении табакокурения у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, чем в группе плацебо, и безопасность, соответствующую таковой у пациентов, наблюдаемых в предыдущих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прекращение потребления табака – самая эффективная мера для предотвращения развития ХРЗ, и в частности ХОБЛ, а также для увеличения выживаемости и сни-

жения смертности от этих болезней. Поэтому прекращение курения и профилактика воздействия табачного дыма должны стать приоритетными задачами в деле профилактики и лечения ХОБЛ. Основные направления профилактики ХОБЛ – защита легких от табачного дыма с перинатального и младенческого возраста и профилактика и прекращение потребления табака. Оптимальные программы по преодолению курения включают адекватную консультативную поддержку в сочетании с фармако-

терапией такими препаратами первой линии, как НЗТ (в комбинации двух препаратов) или варениклин, в течение 3 месяцев. При срыве необходимо предложить повторное лечение. Пациенты с ХОБЛ нуждаются в большей помощи, чем здоровые курильщики, и вмешательства по прекращению потребления табака – самая затратно-эффективная мера для сокращения темпов падения легочной функции и снижения заболеваемости и смертности от этой болезни.



ЛИТЕРАТУРА

- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 2007, 370: 765-773.
- Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part 1. The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2008, 12: 703-708.
- Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2006, 100: 481-99.
- Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*, 2016, 21: 14-23. doi: 10.1111/resp.12660.
- Causes of death statistics, Data from September 2012 http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics.
- Global Health Observatory (GHO), http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/index.html.
- 2013–2020, Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, WHO, <http://www.who.int/global-coordination-mechanism/publications/global-action-plan-ncds-eng.pdf>.
- Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: what really are the risks? *Eur. Respir. J.*, 2006, 28: 883-886.
- Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*, 2006, 367: 1216-1219.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2014 г.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.*, 2003, 97: 115-122.
- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2015, 385: 899-909.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Дидковский Н.А., Оганов Р.Г. Факторы риска развития хронических обструктивных болезней легких: управление риском, связанным с курением табака. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*, 2003, 1: 30-36.
- Ghambarian MH, Kalinina AM, Feenstra T, Zwanikken P. COPD: can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine*, 2004, 39: 337-343.
- Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М., Деев А.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость. *Пульмонология*, 2006, 3: 72-76.
- Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ. Health Perspect.*, 2005, 4: 7-15.
- Сюрин С.А., Никанов А.Н., Рочева И.И., Панычев Д.В. Роль курения в развитии бронхолегочной патологии у рабочих никелевого производства. *Медицина труда и промышленная экология*, 2007, 4: 44-46.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Деев А.Д., Дидковский Н.А. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России. *Пульмонология*, 2014, 3: 55-61.
- Гамбарян М.Г. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в ряде регионов российской Арктики с развитым промышленным производством. *Обзор. Профилактическая медицина*, 2014, 17(6): 71-78.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Смирнова М.И., Деев А.Д. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России. *Профилактическая медицина*, 2015, 18(1): 14-20.
- Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-anti-protease imbalance, and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011, 6: 413-421. doi:10.2147/COPD.S10770.
- Saetta M. Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160: 17-20.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, Ciaccia A, Fabbri LM. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147: 301-306.
- Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman H, van der Mark TW, Koeter G, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*, 2000, 55: 12-18.
- Agusti A, Macnee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*, 2003, 58: 832-834.
- Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2004, 24: 3-5.
- Senn O, Russi EW, Imboden M, Probst-Hensch NM. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *European Respiratory Journal* Nov, 2005, 26(5): 909-917. DOI: 10.1183/09031936.05.00021605.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012 Feb 1, 185(3): 246-59.
- van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1098-105.
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. and the The Lung Health Study Research Group. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145: 301-10.
- Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA, and the Lung Health Study Research Group. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1802-11.
- Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*, 2005, 127: 1232-41.
- Marcon A, Cerveri I, Wjst M et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 104-10.e1-4.
- Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HAM, et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 1546-50.
- van den Berge M, Kerstjens HAM, Meijer RJ, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1127-32.
- Hardaker KM, Downie SR, Kermod JA, Berend N, King GG, Salome CM. Ventilation heterogeneity is associated with airway responsiveness in asthma but not COPD. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189: 106-11.
- Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 37-42.
- Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 1183-89.
- Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38: 75-81.
- Reiss A, Wigg B, Verburgt L. Morphologic determinants of airway responsiveness in chronic smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 Nov, 154(5): 1444-1449.
- Juusela M, Pallasaho P, Rönmark E, Sarna S, Sovijärvi A, Lundbäck B. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *European Respiratory Journal*, 2013 Dec, 42(6): 1503-1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. and the Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy

- statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;182: 693-718.
43. Svanes C, Sunyer J, Plana E et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2010, 65: 14-20.
 44. Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Maternal smoking promotes chronic obstructive lung disease in the off spring as adults. *Eur J Med Res*, 2009, 14(suppl 4): 27-31.
 45. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 462-67.
 46. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*, 1996, 348: 1060-64.
 47. Doruk S, Ozyurt H, Inonu H, Erkokmaz U, Saylan O, Seyfikli Z. Oxidative status in the lungs associated with tobacco smoke exposure. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49: 2007-12.
 48. Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J*, 1997, 10: 1774-79.
 49. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P and the European Community Respiratory Health Survey. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community. Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet*, 2001, 358: 2103-09.
 50. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med*, 2007, 101: 531-38.
 51. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*, 2007, 370: 751-57.
 52. Taylor DH Jr, Hasselblad V, Henley SJ, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*, 2002, 92: 990-996.
 53. van Schayck CP, Kaper J. Smoking and COPD: will they ever vanish into smoke? (Editorial). *Primary Care Respir J*, 2006, 15: 81-83.
 54. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146: 1345-1348.
 55. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 1277-1285.
 56. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV 1. The Lung Health Study. *JAMA*, 1994, 272: 1497-1505.
 57. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 233-239.
 58. Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effect of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, 51: 1317-1326.
 59. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Med*, 1999, 106: 406-410.
 60. Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, 1977, 1: 1645-1648.
 61. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146: 1345-1348.
 62. Wagena EJ, Knipschild P, Huibers MJH, Wouters EFM, van Schayck CP. The efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people who are at risk for or have chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Int. Med.*, 2005, 165: 2286-2292.
 63. Zielinszky J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest*, 2001, 119: 731-736.
 64. Stratelis G, Mölstad S, Jakobsson P, Zetterström O. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. *Scandinavian J. Primary Health Care*, 2006, 24: 133-139.
 65. Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 66. Приказ Минздрава России от 30.09.2015 № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». (Зарегистрировано в Минюсте России 24.11.2015 № 39822) Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 67. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. №543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». с изменениями и дополнениями от: 23 июня, 30 сентября 2015 г. Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 68. West R, Raw M, McNeill A et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction*, 2015, 110: 1388-1403.
 69. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 4.
 70. Rose G, Colwell L. Randomised controlled trial of anti-smoking advice: final (20 year) results. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1992, 46: 75-77.
 71. Michie S, Hyder N, Walia A, West R. Development of a taxonomy of behaviour change techniques used in individual behaviour support for smoking cessation. *Addict Behav*, 2011, 36: 315-9.
 72. West R, Evans A, Michie S. Behavior change techniques used in group-based behavioral support by the English stop smoking services and preliminary assessment of association with short-term quit outcomes. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13: 1316-20.
 73. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Review). *The Cochrane Library*, 2008, Issue 4.
 74. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation (Review). *The Cochrane Library*, 2009, Issue 2.
 75. Ramos et al. Effectiveness of intensive group and individual interventions for smoking cessation in primary health care settings: a randomized trial. *BMC Public Health*, 2010.
 76. Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD009670.
 77. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: 8CD002850.
 78. Gilbert H, Sutton S. Evaluating the effectiveness of proactive telephone counselling for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Addiction*, 2006, 101: 590-8.
 79. Michie S, Free C, West R. Characterising the 'Txt2Stop' smoking cessation text messaging intervention in terms of behaviour change techniques. *J Smoking Cessation*, 2012, 7: 55-60.
 80. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD006611.
 81. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
 82. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD000146.
 83. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1: CD000031.
 84. Khai Tran, Keiko Asakawa et al. Pharmacologic-based Strategies for Smoking Cessation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442619/>.
 85. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс®, одобрена Росздравнадзором от 18.06.2009 с изменениями от 03.04.2013, 02.08.2013 и 05.03.2014.
 86. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. *Medicina Thoracalis*, 2009 February, LXII.1: 1-9.
 87. Gonzales D, Rennard SI et al. Varenicline, an α 4 β 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2006, 296(1): 47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47.
 88. Rollema H, Coe J, Chambers L et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of α 4 β 2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28: 316-325.
 89. Cahill K et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis (Review). *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*, 2013, 5: 2.
 90. Tønnesen PH. Smoking cessation and COPD. *European Respiratory Review*, 2013 Mar, 22(127): 37-43. DOI: 10.1183/09059180.00007212.
 91. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 1CD000031.
 92. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. CD006103. doi: 10.1002/14651858. CD006103.pub6.
 93. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubayeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation*, 2008, 3(1): 57-62.
 94. Bader P, McDonald PW, Selby P. An Algorithm for Tailoring Pharmacotherapy for Smoking Cessation: Results from a Delphi Panel of International Experts. *Tob. Control*, 2008, 13. Doi:10.1136/tc.2008.025635.
 95. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*, 2011, 139: 591-599.