

*П.Тоннесен, Л.Карроzzi, К.О.Фажерстрем, К.Грациу, К.Хименез-Руиз, С.Нардини, Дж.Виеджи, К.Лаццаро, И.А.Кэмпелл, Е.Дагли, Р.Вест*

## Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения

Источник: Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 390–417.

*P.Tønnesen, L.Carrozzi, K.O.Fagerström, C.Graziou, C.Jimenez-Ruiz, S.Nardinie, G.Viegi, C.Lazzaro, I.A.Campell, E.Dagli, R.West*

## Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy

Табакокурение вносит серьезный вклад в распространение респираторных заболеваний. Это главный этиологический фактор хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого, оно негативно влияет на контроль над бронхиальной астмой (БА) [1], на долю которых приходится основная заболеваемость и смертность от респираторной патологии в Европе, но, помимо этого, курение табака отягощает течение и других респираторных заболеваний, например пневмонии и туберкулеза. Курение также вносит вклад в прогрессирование некоторых редких болезней легких, таких как недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина и гистиоцитоз X.

При ХОБЛ отказ от курения рассматривается как важное лечебное мероприятие, и одна из целей клинических рекомендаций по отказу от курения для пациентов с респираторной патологией такова: необходима уверенность в том, что пульмонологи делают все необходимое, чтобы пациенты с ХОБЛ и другими заболеваниями органов дыхания прекратили курить.

Очевидно, что пульмонологи недостаточно активно убеждают пациентов прекратить курить, несмотря на то, что эта мера весьма выгодна с экономической точки зрения и является единственным способом снизить риск развития ХОБЛ и замедлить ее прогрессирование [2–4].

Отказ от курения должен быть составной частью каждой медицинской услуги, оказываемой легочному больному, и каждому пульмонологу следует обладать необходимыми знаниями по лечению табачной зависимости. Лечение табачной зависимости также должно включаться в реабилитационные программы для больных ХОБЛ. Так, в исследовании *Lung Health Study* с участием 5 887 курильщиков с легкой ХОБЛ больные получали повторные консультации по прекращению курения в течение 5 лет [5]. Частота отказа от курения через 5 лет составила ~ 35 %, что является очень хорошим показателем. В других исследованиях процент отказа от курения среди больных ХОБЛ был ниже, чем среди "здоровых" куриль-

щиков; это указывает на возможные трудности в прекращении курения больными ХОБЛ и на то, что для борьбы с табакокурением у этих больных требуется больше усилий [6–8].

В последние годы было опубликовано несколько клинических рекомендаций по борьбе с курением. Наиболее известными и широко распространенными стали клинические рекомендации по прекращению курения и лечению табачной зависимости Агентства по политике здравоохранения и научных исследований, опубликованные в 1996 г. [9] и переработанные в 2000 г. [10, 11]. Этот документ основан на метаанализе 6 000 работ, в т. ч. многих рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению табачной зависимости и отказу от курения среди здоровых курильщиков, а также проведенных в особых популяциях, таких как беременные, курильщики, находящиеся на стационарном лечении, дети, подростки и пожилые. В соответствии с этими рекомендациями Американский колледж торакальных врачей в 2002 г. опубликовал документ [12], содержащий ключевые положения и рекомендации для специалистов в области торакальной медицины.

Европейское респираторное общество (ERS) опубликовало документ по отказу от курения в 1995 г. [13]. В 1996 г. Американская ассоциация психиатров (APA) выпустила клинические рекомендации [14], предназначенные в первую очередь для психиатров, однако этот документ может успешно применяться всеми врачами, участвующими в лечении табачной зависимости.

Поскольку существующие клинические рекомендации по борьбе с курением носят общий характер, настоящий документ касается в основном пациентов с респираторными заболеваниями — необходимо разработать стандарты для этой популяции и повысить частоту отказа от курения именно в ней.

Учитывая недостаточный объем научных доказательств по борьбе с курением среди больных с респираторной патологией, некоторые из рекомендаций рабочей группы основаны не на рандомизированных

контролируемых исследованиях (РКИ), а на клиническом опыте экспертов, в течение многих лет занимающихся лечением табачной зависимости у здоровых курильщиков и больных с бронхолегочной патологией.

Рекомендации подразделяются по силе доказательства на уровни А (большое число хорошо спланированных РКИ), В (некоторые доказательства получены в рандомизированных исследованиях, но не достигают высшего уровня, например, из-за различий в исследуемых популяциях) и С (РКИ отсутствуют, но доказательства основаны на опубликованных данных или мнениях экспертов).

Основная цель деятельности рабочей группы ERS состоит: 1) в составлении клинических рекомендаций по борьбе с курением среди больных с респираторными заболеваниями; 2) активном внедрении борьбы с курением в практику пульмонологических отделений; 3) инициировании новых исследований в этой области.

В связи с ограниченным объемом данного документа в нем не рассматриваются влияние пассивного курения и профилактика курения, которые имеют большое значение в снижении нежелательного воздействия пандемии курения на здоровье человека.

## Ключевые положения рекомендаций

- Для пациентов с респираторными заболеваниями отказ от курения более важен, чем для обычных курильщиков. Следует поощрять их в отказе от курения, хотя нередко сделать это очень трудно (уровень доказательства В).
- Пульмонологи должны активно убеждать каждого курильщика прекратить курение, назначать лечение табачной зависимости и бороться с ее рецидивами. Лечение табачной зависимости должно расцениваться как составная часть ведения больного с патологией органов дыхания. При этом врачу следует: 1) регулярно оценивать статус курения с помощью объективных методов, например измерения монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе (уровень доказательства С); 2) проводить фармакологическое лечение табачной зависимости, включая в него бупропион и / или длительную никотинозаместительную терапию (НЗТ), в т. ч. комбинации различных форм (уровень доказательства А) (перспективным препаратом 2-й линии является варениклин (уровень доказательства В)); 3) оказывать поведенческую поддержку, которая должна быть интенсивной и многоплановой и осуществляться специально обученным персоналом (уровень доказательства В).
- Для эффективного выполнения вышеперечисленных функций пульмонологу необходимы соответствующие знания и навыки, т. е. специальное и непрерывное обучение в соответствии с профессиональными стандартами (уровень доказательства С).
- Стоимость такой стратегии частично будет компенсироваться уменьшением объема медицинской помощи при обострениях и т. д., но бюджет здравоохранения должен учитывать затраты на внедрение этих схем лечения, необходимые лекарственные препараты и поведенческую поддержку (уровень доказательства А).
- Важно регулярно оценивать легочную функцию для анализа течения заболевания и использовать это как средство усиления мотивации больного (уровень доказательства С).
- Курильщикам, не настроенным прекращать курение, следует назначать НЗТ для сокращения курения и облегчения полного отказа от него (уровень доказательства В).
- Если курильщик не заинтересован в прекращении или уменьшении курения, следует повторно обсудить эту тему при последующих его визитах (уровень доказательства С).

## Табачная / никотиновая зависимость

### Табачный дым

Табачный дым содержит > 4 000 различных компонентов, в т. ч. токсические вещества: канцерогены (N-нитрозамины, ароматические углеводороды), аммиак, оксид азота, синильную кислоту, СО и никотин [1]. Горящая часть сигареты имеет температуру ~ 900 °С и состоит из парообразной фазы и частиц размерами ~ 0,2 мкм (от 0,1 до 1 мкм). В последнее 10-летие в сигаретах уменьшилось содержание СО и смол, но оценка их концентрации с помощью "курильных машин" значительно занижает истинное потребление этих компонентов курильщиками [15].

### Табачная зависимость

Табачная зависимость представляет собой поведенческий комплекс, формирующийся под воздействием как внешних, так и генетических факторов [16]. Основным компонентом сигарет, обуславливающим развитие зависимости, является никотин, хотя определенную роль играют психологические факторы и привычка.

Никотин воздействует на специфические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы головного мозга и стимулирует выброс допамина; вероятно, так проявляется "острый" эффект никотина [17]. Хроническое курение приводит к повышенной стимуляции никотиновых рецепторов.

### Определение табачной зависимости

В 1988 г. руководство здравоохранения США опубликовало статью под названием "Никотиновая зависимость" [18]. Главным выводом статьи было то, что сигареты вызывают привыкание, причиной которого является никотин, и что табачная зависимость аналогична пристрастию к наркотикам, таким как

героин и кокаин [18]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) курение табака находится в разделе "Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака" (F17) [19]. В этот раздел входят следующие подразделы: острая интоксикация (F17.0), пагубное употребление (F17.1), синдром зависимости (F17.2), абстинентное состояние (F17.3), другие психические расстройства и расстройства поведения (F17.8), неуточненные психические расстройства и расстройства поведения (F17.9) и употребление табака (Z72.0), которое исключает табачную зависимость, классифицируемую как F17.2. Последнюю можно определить как совокупность поведенческих, когнитивных и физиологических явлений, которые развиваются после повторного употребления табака и обычно включают сильное желание курить, трудности в контроле его употребления, продолжение употребления табака, несмотря на вредные последствия, повышение толерантности к никотину и физический "синдром отмены". АПА определяет табачную зависимость как пристрастие к никотину [20].

Различные симптомы синдрома "отмены" начинают появляться примерно через 4–12 ч после прекращения курения: раздражительность, тревожность, нервозность, двигательное возбуждение, подавленное состояние (или депрессивное настроение), проблемы с концентрацией внимания, страстное желание закурить, повышение аппетита и нарушения сна. Эти симптомы часто достигают максимума через 1 нед. и затем уменьшаются в течение нескольких недель или месяцев [21, 22]. В первые 3 мес. отказа от курения вес тела может увеличиться на 2–3 кг.

Рецидив курения после его прекращения вполне сравним с таковым при отказе от употребления алкоголя или героина с максимальным риском в первые 3–6 нед. и последующим постепенным его снижением [18].

Таким образом, табачная / никотиновая зависимость может расцениваться как хроническое рецидивирующее заболевание с ожидаемой частотой успешного отказа от курения после лечения 15–35 % через 1 год, аналогично другим патологическим пристрастиям. До стабильного прекращения курения могут иметь место несколько неудачных попыток бросить курить. Однако даже если курильщик в состоянии избавиться от вредной привычки, пристрастие к никотину будет сохраняться в течение многих лет, что подтверждается рецидивами курения у бывших курильщиков, выкуривших хотя бы 1 сигарету спустя несколько лет после прекращения курения.

Проще говоря, большинство курильщиков, выкуривающих > 10–15 сигарет ежедневно и закуривающих 1-ю сигарету в течение 1 ч после утреннего пробуждения, имеют значительное пристрастие к никотину.

## Эпидемиология респираторных заболеваний, связанных с курением

### Курение табака: значимость проблемы

По данным Всемирного банка, в 1995 г. во всем мире насчитывалось ~ 1,1 млрд курильщиков в возрасте ≥ 15 лет (29 % от мировой популяции; 47 % мужчин и 12 % женщин) [23]. К 2025 г. их число вырастет до 1,6 млрд [23]. В период 2002–2003 гг. в Европейском Союзе (ЕС) установлена средняя распространенность курения в 29 % (35 % мужчин и 22 % женщин; табл. 1) [24, 25].

Курение является главной причиной многих респираторных заболеваний и одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака различной локализации и многих других видов патологии [26, 27].

Общественное бремя связанных с курением заболеваний очень велико. Установлено, что в XX в. в мире от курения табака умерли ~ 100 млн человек, а в XXI в. это число вырастет до 1 млрд [28]. В частности, последние данные свидетельствуют о том, что в 2000 г. ~ 4,83 млн смертей во всем мире было связано с курением табака (12 % от рассчитанной общей смертности в мире среди взрослых в возрасте ≥ 30 лет), при этом 2,43 млн смертей пришлось на индустриальные страны (19 % от общей смертности среди взрослых) [29]. Основными причинами смертей, связанных с курением табака, были сердечно-сосудистые заболевания (1,69 млн смертей), ХОБЛ (0,97 млн) и рак легкого (0,85 млн) [29]. Среди 50 млн курящих мужчин в ЕС ежегодно регистрируются 500 000 смертей, связанных с курением. В то же время среди 35 млн курящих женщин ежегодно регистрируются около 105 000 связанных с курением смертей [30]. *Doll et al.* [31] после 50-летнего наблюдения за британскими врачами-мужчинами пришли к выводу, что курильщики умирают на 10 лет раньше, чем

**Таблица 1**  
Распространенность курения в ЕС в 2002–2003 гг.

Страна	Всего курильщиков, %	Курящие мужчины, %	Курящие женщины, %
Австрия	29	32*	26*
Бельгия	27,5	33	22
Чешская Республика	30,5	38	23
Дания	27	30	24
Финляндия	22,5	26	19
Франция	30,5	36	25
Германия	32,5	37	28
Греция	45	51**	39**
Ирландия	27	28	26
Италия	26,2***	30***	22,5***
Нидерланды	30	33	27
Польша	31	39	23
Испания	32	39	25
Швеция	17,5	16	19
Великобритания	25	26	24
ЕС в среднем	29	35	22

Примечание: \* – в 2000 г.; \*\* – в 2001 г.; \*\*\* – в 2004 г.

некурящие. Отказ от курения в возрасте 60, 50, 40 и 30 лет увеличивает продолжительность жизни на 3, 6, 9 и 10 лет соответственно [31].

## Рак легкого

В нескольких эпидемиологических исследованиях показано, что курение сигарет является главным причинным фактором рака легкого и смерти от этого заболевания [31].

В ЕС частота рака легкого варьируется от 8 до 62 на 100 000 населения, но преобладает частота 26–242 на 100 000 населения [32]. В период 1960–1988 гг. частота смертей от рака легкого в Европе повысилась на 58 %, но в 1998 г. снизилась на 14 % – в основном, за счет уменьшения заболеваемости и летальности среди мужчин [33]. В настоящее время рак легкого является главной причиной смерти от рака в ЕС, что составляет ~ 20 % всех смертей от рака [33]. Однако *Doll et al.* [31] показали, что прекращение курения в возрасте 50 лет снижает риск смерти от рака легкого и многих других заболеваний вдвое, а прекращение курения в возрасте 30 лет почти полностью устраняет такой риск [31].

Получены весомые научные доказательства взаимосвязи между активным курением и раком легкого [27, 34]. Риск развития рака легкого, вероятно, зависит от продолжительности курения и количества сигарет (или сигар, или трубочного табака), употребляемых ежедневно [34]. Относительный риск (ОР) развития рака легкого у курящих и некурящих составляет ~ 15 для всех курильщиков и 25 – для "тяжелых" курильщиков [31]. Однако совсем недавно в исследовании профилактики рака легкого в США (*US Cancer Prevention Study II*) показано, что число лет курения гораздо более важно для прогнозирования развития рака легкого, чем количество выкуриваемых ежедневно сигарет [35]. Возраст начала курения является другой характеристикой, повышающей риск рака легкого [34]. Наиболее точным показателем, позволяющим оценить взаимосвязь между активным курением и раком легкого, по-видимому, является число пачек / лет (показатель, рассчитываемый как количество сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на годы активного курения и деленное на 20). Во многих европейских эпидемиологических исследованиях выявлена тенденция к повышению риска рака легкого при увеличении значения этого параметра [36].

Поскольку у бросивших курить риск развития рака легкого ниже, чем у продолжающих курить, степень риска прогрессивно снижается по мере удлинения периода без курения. Однако даже спустя много лет после отказа от курения риск развития рака легкого среди бывших курильщиков остается выше, чем среди никогда не куривших [27, 32].

В 80-х гг. XX в. открыта генетическая предрасположенность к болезням, связанным с курением [34]. Недавние исследования показали, что женщины более подвержены действию канцерогенов табачного дыма как причинному фактору рака легкого, чем мужчины [34].

## ХОБЛ

По данным исследования глобального бремени заболеваний (*Global Burden of Disease study*), проведенного ВОЗ, ожидается, что ХОБЛ, которая в 1990 г. была 6-й ведущей причиной смерти в мире, к 2020 г. займет 3-е место [37]. В ЕС летальность от ХОБЛ среди мужчин в 2–3 раза выше, чем среди женщин [38].

Значения частоты распространения клинически значимой ХОБЛ в странах ЕС существенно различаются [38]. Опросы, проведенные в Европе, показали, что ≥ 4–6 % взрослого населения имеют клинически значимую ХОБЛ и ее частота резко увеличивается с возрастом [39].

Курение сигарет является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ, а также причиной ее обострений [40]. Данные, собранные в странах Европы, показали, что хронический бронхит / эмфизема [41] и спирометрические признаки обструкции дыхательных путей [42] встречаются гораздо чаще среди курильщиков, чем среди некурящих.

Риск развития ХОБЛ может повышаться не только за счет среднесуточного числа выкуриваемых сигарет, но даже в большей степени – за счет кумулятивного числа пачек / лет [43]. Более того, испанское исследование показало, что курильщики с ХОБЛ потребляют больше табака, имеют более высокий уровень СО в выдыхаемом воздухе и более сильную зависимость от никотина, чем "здоровые" курильщики [44].

В последние годы часто выдвигается предположение о том, что женщины более подвержены развитию ХОБЛ под влиянием курения [45]. В Копенгагенском исследовании заболеваний сердца (*Copenhagen City Heart Study*) рассчитано, что объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) дополнительно снижается на 7,4 мл на каждый 1 пачка / год у курящих женщин и на 6,3 мл – у курящих мужчин. Среди курящих женщин был повышен риск госпитализации по поводу ХОБЛ. Результаты не изменились, когда конечным показателем была смерть от ХОБЛ. Это объясняется более частой и тяжелой гиперреактивностью дыхательных путей у курящих женщин [45].

Помимо этого, генетические факторы, такие как дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина, тоже способствуют развитию ХОБЛ, и курение существенно повышает риск заболевания у лиц с таким генотипом [46].

Отказ от курения является самой эффективной мерой предотвращения или замедления прогрессирования ХОБЛ [47, 48]. Возможно, что программы по прекращению курения приведут к значительному снижению летальности среди больных ХОБЛ [49].

## Курение и респираторные симптомы

Данные, полученные в общей популяции, подтверждают, что респираторные симптомы появляются чаще у курильщиков, чем у некурящих, – как у мужчин, так и у женщин [41, 50]. Семейный анамнез ХОБЛ выявляет дополнительное влияние симптомов бронхита [51]. Отказ от курения существенно уменьшает проявления респираторных симптомов [52].

## Курение и легочная функция

Поперечные и продольные исследования продемонстрировали, что активное курение влияет на функцию легких [53]. Оно снижает скорость увеличения ОФВ<sub>1</sub> в подростковом периоде, и максимальные значения этого показателя оказываются более низкими, чем в норме [54]. У взрослых курильщиков раньше начинается снижаться ОФВ<sub>1</sub> и, соответственно, укорачивается фаза плато, в течение которой легочная функция остается неизменной [55]. Более того, курение ускоряет падение ОФВ<sub>1</sub> в зрелом возрасте и у пожилых [3, 53, 56]. Среди больных с установленным диагнозом ХОБЛ значение этого показателя снижается у женщин быстрее, чем у мужчин [57]. В исследовании *Lung Health Study* за 11-летний период наблюдения среднегодовое падение ОФВ<sub>1</sub> среди продолжающих курить составило ~ 60 мл [58]. Во многих исследованиях сообщается о дозовой зависимости между курением и ускоренным снижением ОФВ<sub>1</sub> [3].

Продольные исследования показали, что прекращение курения замедляет скорость падения ОФВ<sub>1</sub> примерно до уровня никогда не куривших [3, 59]. После отказа от курения ОФВ<sub>1</sub> может даже несколько повышаться, хотя и не достигает значений, регистрируемых у никогда не курившего человека [55]. Противоположная закономерность выявлена для "интермиттирующих" курильщиков, которые прекращали и снова начинали курить (т. н. "рецидивирующие" курильщики). У "рецидивирующих" курильщиков ОФВ<sub>1</sub> снижается еще быстрее, чем у постоянных или у бывших курильщиков [60]. Однако данные *Lung Health Study* показали, что при одинаковой кумулятивной дозе сигарет легочная функция утрачивается медленнее у тех, кто делал несколько попыток бросить курить, по сравнению с теми, кто продолжал курить непрерывно [61]. Сокращение курения, например уменьшение числа ежедневно выкуриваемых сигарет вдвое, в течение 2 лет при использовании ингалятора с никотином не влияет на ОФВ<sub>1</sub> [62].

Активное курение также воздействует на другие показатели легочной функции. Выявлена взаимосвязь между снижением легочной диффузии по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>) и кумулятивным потреблением сигарет даже у здоровых лиц [63]; после прекращения курения DL<sub>CO</sub> может повышаться [64].

Кроме того, курение усиливает бронхиальную гиперреактивность. У лиц без ХОБЛ и хронических респираторных симптомов отказ от курения снижает гиперреактивность дыхательных путей, оцениваемую в бронхопровокационном тесте с метахолином. У больных ХОБЛ после отказа от курения бронхиальная гиперреактивность к метахолину тоже снижается, но не возвращается к нормальному уровню [48].

## Курение и другие респираторные заболевания

Сведения о взаимосвязи между курением и другими респираторными заболеваниями (помимо ХОБЛ и рака легкого) немногочисленны. Однако в соответствии с существующими научными доказательствами

активное курение может влиять на их начало, обострение и течение. В результате активного курения усиливается бронхиальная гиперреактивность и повышается уровень общего иммуноглобулина Е [64]. Хорошо известно, что у больных БА ОФВ<sub>1</sub> снижается быстрее, и скорость падения этого показателя выше всего у курящих пациентов с БА [65, 66]. Хотя роль активного курения как фактора риска развития БА требует дальнейшего изучения, у курящих больных симптомы более выражены, а обострения более частые и тяжелые, чем у некурящих [64, 67]. Активное курение может снижать эффективность кортикостероидов [67], повышать риск госпитализаций и летальных исходов, связанных с БА [65, 68].

У больных БА через 4 мес. после прекращения курения по сравнению со здоровыми курильщиками снижается чувствительность дыхательных путей к гистамину и уменьшается выраженность респираторных симптомов [69].

Во многих исследованиях показано, что курение является важным фактором риска внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых [70]. Испанские ученые установили популяционный риск развития ВП у курящих – 32,4 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 14,8–50,1). Риск ВП повышается при увеличении длительности курения, количества ежедневно выкуриваемых сигарет и более высоком кумулятивном потреблении сигарет [71]. Помимо этого, летальность от ВП находится в дозозависимой связи с потреблением сигарет [68].

У здоровых взрослых активное курение является весомым фактором риска развития инвазивных пневмококковых инфекций с популяционным риском в 51 % случаев. Выявлены дозозависимые отношения между этими заболеваниями, количеством ежедневно выкуриваемых сигарет и числом пачек / лет [72, 73].

Активное курение провоцирует туберкулез легких, в первую очередь в развивающихся странах [73, 74], и повышает риск смерти от этой патологии [68].

Многоцентровой опрос "случай–контроль" выявил, что активное курение (отношение шансов (ОШ) – 1,9; 95%-ный ДИ – 1,3–2,9) и курение в прошлом (ОШ – 2,3; 95%-ный ДИ – 1,3–3,8) повышают риск развития идиопатического легочного фиброза [75]. Эпидемиологические исследования пока не подтвердили роли курения в патогенезе этого заболевания. Однако анамнез курения, наряду с поздними морфологическими стадиями патологии, мужским полом и возрастом, является значимым фактором риска отдаленной летальности от интерстициальных заболеваний легких [76].

Показано, что риск развития пневмоторакса в течение всей жизни у здоровых курящих мужчин составляет 12 %, а у некурящих мужчин – 0,1 %; у женщин такая тенденция менее выражена [77].

## Исследования

Для определения вида помощи, необходимой курильщику, требуются специальные исследования.

При этом важно понять, что заставило пациента изменить свои привычки, оценить степень его зависимости от табака и выявить сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на отказ от курения. Одним из таких исследований является измерение СО в выдыхаемом воздухе, которое может оказаться весьма полезным для усиления мотивации и оценки эффективности лечения.

### Статус курения

Для определения статуса курения обычно достаточно прямого вопроса. Если пациент заявляет, что он не курит, но врач сомневается в этом, необходимую информацию можно получить путем измерения СО в выдыхаемом воздухе, котинина в слюне, моче или крови, осмотра пальцев пациента и исследования дыхания. Статус курения должен четко отражаться в медицинской документации, включая употребляемый тип табачных изделий (сигареты, сигары, трубка) и количественные характеристики (число пачек / лет).

### Мотивация к прекращению курения

На первый взгляд, самые важные условия успешного отказа от курения — это сила воли и высокая мотивация. Хорошо валидизированные методы оценки степени мотивации пока отсутствуют. Однако можно предложить пациенту ответить на вопрос "Насколько важно для вас бросить курить?" в соответствии с 10-балльной шкалой, где 10 баллов — "крайне важно", а 0 — "не имеет значения".

В клинической практике можно использовать идею самоэффективности, спросив пациента: "Если вы решили бросить курить, насколько вы уверены, что это у вас получится?" При этом 10 баллов соответствуют ответу "Полностью уверен, что я смогу бросить курить", 0 — "Полностью уверен, что у меня не получится бросить курить" [78].

Если готовность прекратить курение достаточно сильна, пациент выберет высокий балл при ответе на оба вопроса. Если мотивация сильна, но самоэффективность низкая, для успешного отказа от курения чрезвычайно важны лечение и поддержка. Если самоэффективность высока, но желание попытаться слабое, важно эффективное обучение. Если пациент выбрал высокий балл при ответе на оба вопроса, сразу же можно назначить дату прекращения курения. Если оба ответа оценены низко, требуется усилить мотивацию и самоэффективность.

Большинство пульмонологов не могут тратить слишком много времени на своих пациентов. Чтобы консультация была максимально эффективной, врач должен сообщить больному самые важные сведения — часто в авторитарной манере, в виде монолога. Обычно это наиболее результативный способ передать информацию за ограниченное время. Но если цель врача — изменить отношение пациента к курению (усилить желание и мотивацию), такая стратегия не будет оптимальной. Заставить больного пере-

оценить вредную привычку — задача более трудная, труднее, чем, например, научить избегать контакта с аллергенами. Следовательно, необходима другая методика работы, особенно учитывая, что отказ от курения обычно не является главной целью визита пульмонологических больных к врачу. К сожалению, чаще всего оказывается, что ранее пациент неоднократно получал рекомендации от врачей по прекращению курения, но все попытки были безуспешными. Такие повторные неудачи могут настолько повлиять на самооценку и самоуважение больного, что для сохранения баланса между поведением и отношением к себе он может решить, что уже не хочет бросать курить ("Зачем снова пытаться, если в любом случае ничего не получится?"). Такое поведение следует рассматривать всего лишь как стремление адаптироваться к реальности.

Для наиболее эффективной помощи такому пациенту врач должен установить с ним хорошие отношения. Как правило, больной ожидает, что ему будут говорить о необходимости бросить курить в прямой и четкой форме, но это может вызывать явную или скрытую агрессию и неприятие. Таким образом, в подобных ситуациях вопрос о прекращении курения следует обсуждать в дружелюбной, уважительной и убедительной манере.

### Зависимость

Множество людей курят для получения эффекта от никотина, и у большинства из них формируется привыкание к этому веществу. Степень зависимости может значительно колебаться. Анамнестически единственным ее критерием может служить число сигарет, выкуриваемых в день. Однако, как показали исследования, в изолированном виде этот показатель не является оптимальной мерой никотиновой зависимости [79].

В последнее время в качестве индикатора никотиновой зависимости стали использовать биохимическое определение никотина и его основного метаболита котинина. Однако, поскольку период полужизни никотина невелик (~ 2 ч), его концентрация зависит от времени суток и интервала после выкуривания последней сигареты. В связи с этим чаще рекомендуется измерять концентрацию котинина, период полужизни которого — 15–20 ч. Оба вещества могут определяться в плазме крови, слюне и моче. Для некурящих концентрация котинина в плазме составляет < 15 нг/мл, но большинство некурящих лиц, не подвергающихся пассивному курению, имеют концентрацию котинина от неопределяемого уровня до 10 нг/мл. Средняя концентрация этого вещества у курильщиков равна ~ 20 нг/мл, но может достигать и 1 000 нг/мл [80]. Оборудование для измерения котинина в плазме легко установить в большинстве лечебных учреждений.

Степень никотиновой зависимости также можно определить по вопросам. Широко применяется тест Фагерстрема — хорошо изученный краткий вопросник из 6 пунктов [81]. Можно использовать его

в виде интервью или предложить курильщику заполнить анкету самостоятельно (табл. 2). Сумма баллов варьируется от 0 до 10, составляя в среднем 3–4 балла в репрезентативных выборках курильщиков. Наиболее важны вопросы о времени выкуривания 1-й сигареты утром и количестве сигарет, употребляемых за день: они дают почти столько же информации, сколько вся анкета в целом. Если время общения с пациентом ограничено, вопрос о времени выкуривания 1-й сигареты утром рассматривается как основной [79].

Другим сильным, но относительно редко используемым показателем никотиновой зависимости является курение в ночное время. Такие курильщики, как правило, набирают очень высокий балл в тесте Фагерстрема. Чем выше балл, тем сильнее зависимость и тем труднее отказаться от курения. Тест Фагерстрема также прогнозирует тяжесть отказа от курения и потребность в фармакологическом лечении [82, 83] и соотносится с генетическими особенностями некоторых никотиновых рецепторов [84]. В табл. 2 приведена ориентировочная классификация курильщиков по тяжести никотиновой зависимости.

В МКБ-10 [19] для диагностики табачной зависимости используются 7 критериев: сильное желание курить; затрудненный контроль количества сигарет; продолжение курения, несмотря на пагубные последствия; изменение приоритетов различных видов деятельности; повышение толерантности к табаку; физический синдром отмены. Для установления диагноза табачной зависимости будет достаточным соответствие 3 из них. Согласно этим критериям, ее можно характеризовать только качественно. Проведена работа для использования их в качестве количественной шкалы [85], но данные по стандартизации пока отсутствуют.

**Таблица 2**  
**Тест Фагерстрема для оценки**  
**никотиновой зависимости**

Вопросы	Ответы	Баллы
1. Через какое время после пробуждения вы выкуриваете 1-ю сигарету?	В течение 5 мин.	3
	6–30 мин.	2
	31–60 мин.	1
	Позже, чем через 60 мин	0
2. Трудно ли вам удержаться от курения в местах, где запрещено курить?	Да.	1
	Нет	0
3. От какой сигареты вам труднее всего отказаться?	От 1-й сигареты по утрам.	1
	От любой другой	0
4. Сколько сигарет в день вы выкуриваете?	≤ 10	0
	11–20	1
	21–30	2
	≥ 31	3
5. Курите ли вы чаще в первые часы после пробуждения, чем в остальное время дня?	Да.	1
	Нет	0
6. Курите ли вы во время болезни, когда проводите в постели большую часть дня?	Да.	1
	Нет	0
Общий балл (0–10)		

## Опыт предыдущих попыток отказа от курения

Ценную информацию можно получить, если расспросить пациента о предыдущих попытках отказа от курения, например о самом длительном периоде без курения, трудностях и симптомах синдрома отмены, методах борьбы с ними, причинах рецидивов и положительных моментах периодов без курения. Благодаря таким сведениям предусмотреть вероятные проблемы и найти способы их оптимального устранения.

## Монооксид углерода

Курение сигарет приводит к абсорбции многих токсических веществ. Можно определить уровень лишь некоторых из них, например СО, который служит показателем общего потребления табака. Его содержание в ррт измеряется при простом выдохе в анализатор СО, результат легко переводится в концентрацию карбоксигемоглобина (СОHb). При отсутствии специального анализатора СОHb можно определить с помощью анализатора крови. Демонстрация курильщикам "эффекта СО" имеет большое мотивационное значение. Желательно, чтобы врач первым сделал выдох в анализатор и зарегистрировал нормальный уровень СО (1–3 ррт). Показатель курильщика будет гораздо выше – 10–20 ррт (2–5 % СОHb). В нормальных экологических условиях уровень СО у некурящих не должен превышать 4 ррт [86].

Период полужизни СО составляет ~ 4 ч, но зависит от физической активности. Поэтому величина СО в утренние часы ниже, чем в середине дня [86]. В первые 1–2 дня после выкуривания последней сигареты уровень СО возвращается к норме – это очень показательно для пациента. После нормализации СО повторные его измерения можно использовать для демонстрации прогресса в период наблюдения за больным. На примере этого показателя можно объяснить пациенту механизмы, посредством которых курение в целом и воздействие СО в частности повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Если целью является уменьшение интенсивности курения, а не полный отказ от него, мониторингование СО крайне важно. Курильщик может сократить число выкуриваемых сигарет, но нередко компенсирует уменьшение потребления никотина, затягиваясь более глубоко. Уровень СО, желательно измеренный в середине дня, также является показателем табачной зависимости. Поскольку продукция СО при горении разных сигарет мало отличается (несмотря на значения, указанные на сигаретных пачках), различия в измерениях объясняются в первую очередь потребностью в никотине и табачной зависимостью. Больные ХОБЛ имеют более высокий уровень СО в выдыхаемом воздухе. Пока неясно, является ли это следствием изменения периода полужизни СО, воспалительной продукции СО, других внутренних причин или "тяжелого" курения больных

ХОБЛ, но самым вероятным объяснением являются более активное курение и более глубокое вдыхание табачного дыма [87].

### Спирометрия и отказ от курения

При первоначальном обследовании курильщиков из общей популяции настоятельно рекомендуется применять легочные функциональные тесты. Они позволяют выявить заболевания дыхательных путей [88–91] и повысить частоту прекращения курения, т. к. благодаря объективной демонстрации ухудшения легочной функции усиливается мотивация [92].

Пулмонологические больные, вероятно, занимают риск развития патологии, и легочные функциональные тесты могут объективно показать влияние курения на каждого конкретного пациента.

Опубликован обзор, подтверждающий, что оценка биомедицинского риска может повлиять на будущее курение [93]. Поскольку в нем рассматривается только 8 исследований, данных недостаточно, и точные выводы не сделаны. Однако измерение СО, оценка легочной функции, генетического риска развития рака легкого и ультразвуковое исследование крупных артерий (сонных, бедренных) не влияют на частоту отказа от курения. Несмотря на это, чтобы выявить легочные заболевания при обследовании курильщиков, рекомендуется спирометрия.

### Сопутствующие заболевания

Курение часто считается способом борьбы с повседневными стрессами и проблемами. Замечено, что у "тяжелых" курильщиков имеется множество клинических и субклинических нарушений, таких как шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, токсикомания и наркомания, алкоголизм. Однако наиболее изученным психиатрическим расстройством, связанным с курением, является депрессия [94]. Они нередко сочетаются и могут иметь общие генетические механизмы [95]. Если в анамнезе у курильщика была депрессия, ему особенно трудно отказаться от вредной привычки [96]. Депрессия и тревожность часто встречаются у пулмонологических пациентов, особенно при ХОБЛ [97]. Чтобы лечение больного с депрессией было более эффективным, врачу следует задать ему следующие вопросы: "Беспокоили ли вас в последние месяцы сниженное настроение, депрессия или чувство безнадежности? Часто ли вы испытывали в последние месяцы отсутствие интереса к делам или отсутствие удовольствия от каких-либо занятий?" Утвердительный ответ на любой из них указывает на характерный признак депрессии [98]. Не менее информативным будет и следующий вопрос: "Испытываете ли вы сниженное настроение в течение большинства дней за последние 2 нед.?" [99].

С депрессией связаны ~ 25 % рецидивов курения [84]. Пациенты, имевшие депрессию в анамнезе или испытывавшие ее во время предыдущих попыток отказа от курения, с большей вероятностью бу-

дут страдать от нее и при новых попытках бросить курить. Однако чаще встречается плохое настроение, а не истинная депрессия. Эти состояния обычно развиваются между 4-й и 7-й нед. прекращения курения, и для их разрешения достаточно обычной беседы и психологической поддержки, но иногда необходима консультация у соответствующего специалиста и назначение лекарственных препаратов [79, 84].

### Характеристика курящих пулмонологических больных

Люди начинают курить по различным причинам. Некоторые курят, чтобы соответствовать поведению большинства, другие, наоборот, являются единственными курильщиками в своем окружении. Для одних оно играет ту же роль, что и алкоголь, позволяя испытать приятные ощущения, другие являются "заложниками" курения, поскольку при прекращении курения у них развивается синдром отмены. В данном разделе обсуждаются некоторые особенности пулмонологических больных, в первую очередь пациентов с ХОБЛ, влияющие на их пристрастие к курению.

### Почему пулмонологическим больным трудно отказаться от курения?

Наиболее частой и сильной мотивацией к прекращению курения является забота о здоровье. По мере увеличения возраста курильщика эта мотивация либо усиливается, либо проявляется в более активных попытках бросить курить [100]. Курильщики с респираторными жалобами более склонны избавиться от вредной привычки, чем курящие, не имеющие таких симптомов [8], особенно если они убеждены, что курение является причиной болезненных ощущений [101]. Некоторые из них успешно прекращают курить, но в большинстве случаев такие попытки заканчиваются неудачей. По мере усугубления симптомов заболевания могут снова предприниматься новые попытки, которые, вероятнее всего, будут неудачны у пациентов, испытывающих наибольшие трудности при отказе от курения (такие случаи будут обсуждаться ниже). На определенной стадии развития респираторных симптомов советы по отказу от курения, возможно неоднократные, может дать врач общей практики, после чего проводится отбор, в результате которого в популяции курильщиков остаются наиболее неподдающиеся пациенты. Также возможно, что на определенной стадии заболевания пулмонологические больные приобретают "толерантность" к советам по отказу от курения, особенно если одни и те же рекомендации или лечение повторяются несколько раз. Это следует из гипотезы "отбора": чем тяжелее легочное заболевание, тем труднее пациенту отказаться от курения. Например, на поздних стадиях ХОБЛ качество жизни больных снижается, и пациенты расценивают курение как один из немногих способов повысить его.

## Курение как самолечение сопутствующих состояний

Другим фактором, вносящим вклад в проблемы курящих пульмонологических больных, является относительно высокая частота депрессии или сниженного настроения [102, 103]. Депрессия связана с курением и неэффективными попытками его прекращения [104, 105]. Кроме того, она является одним из немногих симптомов отмены, прогнозирующих рецидив курения [106, 107]. Существует несколько доказательств того, что степень тревожности, которая нередко является составной частью депрессии, выше среди курящих больных ХОБЛ [108]. Также предполагается, что такие пациенты страдают алекситимией, или сниженной эмоциональностью [109]. Они живут в "эмоциональной смиренной рубашке"; предполагается, что более тяжелые больные ХОБЛ не должны испытывать гнев, впадать в депрессию или даже чувствовать себя несчастными, поскольку любые сильные эмоции могут привести к дестабилизации их состояния и иногда к физиологической декомпенсации [110]. В этой ситуации курение расценивается как своего рода самолечение, помогающее контролировать тревожность и эмоции: возобновление курения после попытки отказа от него может служить способом выйти из депрессивного и тревожного состояния. *Wagena et al.* [97] выявили взаимосвязь между депрессией и ХОБЛ (либо БА). Для проведения этого проспективного популяционного когортного исследования использовали регистр по трудоустройству. Частоту ХОБЛ, БА и депрессивного настроения оценивали по анкете. В результате 10 % некурящих рабочих с ХОБЛ (БА) и 29 % курильщиков дали себе оценку как страдающие депрессией. В группе больных ХОБЛ (БА) депрессивное настроение встречалось вдвое чаще, чем в контрольной группе курильщиков с другими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистыми и ревматоидным артритом) и в 4 раза чаще, чем среди "здоровых" курильщиков [97].

## Зависимость

Степень зависимости, оцененная в тесте Фагерстрема [81], очень слабо прогнозирует результат попытки прекратить курение, особенно при отсутствии фармакологического лечения [82]. Адекватная фармакотерапия может в определенной степени уменьшить высокую зависимость.

Сегодня получены достаточно сильные и стабильные доказательства того, что курильщики, страдающие респираторными заболеваниями, особенно ХОБЛ, имеют более высокую зависимость от табака. Курильщики с ХОБЛ имеют более высокий балл в тесте Фагерстрема, чем обычные курильщики [111, 112]. То же касается и больных раком легкого [113, 114]. По результатам 1 популяционного исследования, курящие больные ХОБЛ более зависимы от никотина, чем "здоровые" курильщики (балл по шкале Фагерстрема – 4,7 по сравнению с 3,1 соответственно;  $p < 0,001$ ). В том же исследовании показано, что

только 10 % "здоровых" курильщиков имеют высокую зависимость, по сравнению с 28 % курящих больных ХОБЛ. Почти 60 % "здоровых" курильщиков и только 1/3 курильщиков с ХОБЛ имеют низкую зависимость [87]. Каждый дополнительный балл шкалы Фагерстрема достоверно соответствует повышению вероятности развития ХОБЛ на 11 % [115]. Возможно, что у больных с более сильной зависимостью, которая определяется по потреблению сигарет и / или концентрации котинина и СО, вероятность заболеваний, связанных с курением, будет выше. В испанском исследовании [87] у курильщиков с ХОБЛ концентрация СО в выдыхаемом воздухе была больше, чем у "здоровых" курильщиков (19,7 vs 15,4 ppm соответственно;  $p < 0,0001$ ). Эта высокая зависимость повышает риск развития респираторных заболеваний и также затрудняет отказ от курения, а в дальнейшем уменьшает надежды пациентов на выбывание из когорты высокозависимых курильщиков.

## Типы ингаляции табачного дыма

Курящие больные ХОБЛ вдыхают табачный дым глубже и быстрее, чем "здоровые" курильщики [111, 116]. Обычно курильщики вдыхают дым в 2 приема, сначала втягивая его в ротовую полость и верхние дыхательные пути и только потом – в легкие, а курящие больные ХОБЛ – сразу в легкие. При таком курении легкие подвергаются воздействию дыма с более высокой температурой. Также не исключено, что патофизиологические изменения, развивающиеся при ХОБЛ, приводят к усилению депонирования частиц табачного дыма в легких [117]. Основным компонентом ограничения воздушного потока в дыхательных путях является ремоделирование мелких дыхательных путей, вызывающее их обструкцию и повышение сопротивления. Это означает, что при спокойном дыхании опорожнение легких происходит не полностью, и легочные объемы не уменьшаются до величины, соответствующей их физиологическому равновесию. В результате возникают "воздушные ловушки". Можно предположить, что с ростом тяжести бронхиальной обструкции депонирование частиц табачного дыма также усиливается и усугубляет ограничение экспираторного воздушного потока.

## Контроль веса

Важной проблемой пульмонологических больных является контроль веса тела [118, 19]. У многих пациентов с ХОБЛ в терминальной стадии индекс массы тела (ИМТ) низкий, что ассоциируется с плохим прогнозом. Для этих больных преимуществом может стать увеличение веса тела на 4–5 кг, которое обычно происходит в течение 1-го года после отказа от курения. Теоретически это также может пойти на пользу и больным раком легкого со сниженным аппетитом. Несмотря на то, что многие женщины боятся набрать лишний вес после отказа от курения,

мероприятия, препятствующие увеличению веса, не повышают частоту успешного отказа от курения. Для больных ХОБЛ с высоким ИМТ сохранение легочной функции в результате отказа от курения гораздо важнее нежелательного набора веса. Поскольку  $\sim 1/3$  случаев увеличения веса тела после отказа от курения обусловлены снижением базальной скорости метаболизма, а  $2/3$  — повышением потребления калорий [120], то в первые 2–3 мес. после прекращения курения следует соблюдать диету, тем самым устранив дополнительные трудности в раннем периоде отказа от курения. Также важно увеличить физические нагрузки, помогающие бороться с лишним весом.

## Психологическая и поведенческая поддержка

В качестве помощи при отказе от курения можно использовать 3 разновидности психологической и поведенческой поддержки: меры самопомощи, короткие советы и консультации.

Частота успешного отказа от курения определяется: 1) как частота устойчивого отказа от курения, т. е. полное его отсутствие (даже единичных сигарет) со дня отказа (включая "вводный" период длительностью 1–2 нед.) до конечного момента времени спустя 6 мес. или 1 год; 2) "точечная" частота отказа от курения (*point prevalence rates*), т. е. число лиц, не куривших в течение последних 24 ч или 1 нед. в зависимости от определения. "Точечная" частота отказа от курения обычно несколько выше, чем частота устойчивого отказа от курения, но последняя более точно отражает частоту долговременного прекращения курения.

## Программы самопомощи

Под самопомощью понимают структурированные программы для пытающихся бросить курить без интенсивного общения с врачом. В литературе по этой теме собран большой объем доказательств эффективности индивидуальных программ, разработанных для конкретного курильщика [121–124]. В соответствии с этими данными можно рекомендовать при отказе от курения пользоваться индивидуально подобранным материалом по самопомощи (уровень доказательства А).

## Короткие советы

Короткие советы врача или медицинской сестры дают курильщику некоторую информацию, помогающую прекратить курение и повысить мотивацию. Обзор их эффективности [125, 126] показал, что рекомендации врача имеют достоверный, хотя и малый, эффект. В исследованиях было получено небольшое, но достоверное повышение ОШ (ОШ — 1,69; 95%-ный ДИ — 1,45–1,98) для отказа от курения, что соответствует абсолютной разнице в частоте прекращения курения в  $\sim 2,5$  % при сравнении ку-

рильщиков, получивших медицинские рекомендации, и тех, кому такие советы не давались [125]. Таким образом, 1 из 50 пациентов, получивших короткие советы, через 6–12 мес. прекратит курить. Анализ исследований по отказу от курения, выполненный Британским торакальным обществом (BTS), показал, что короткие советы также эффективны у курящих больных ХОБЛ [127].

Даже если короткие советы даются чаще, это не приводит к значительному повышению их эффективности [128]. Рекомендации среднего медицинского персонала по отказу от курения повышают частоту прекращения курения на 1 % по сравнению с контрольной группой [126]. Таким образом, врачи и медицинские сестры должны предлагать пациентам, в т. ч. больным с респираторной патологией, прекращать курение (уровень доказательства А). Однако для большинства пульмонологических больных короткие советы не могут быть единственным способом борьбы с курением, нужны гораздо более интенсивные меры. Короткие советы действенны, как правило, для "слабых" курильщиков.

## Консультации

Есть 3 типа консультаций — индивидуальные, групповые и телефонные, существуют различные варианты каждого из них.

### Индивидуальные консультации

Индивидуальная консультация — это личная беседа между пациентом и обученным специалистом по борьбе с курением. Согласно одному из последних обзоров, о пользе индивидуальных консультаций по прекращению курения свидетельствует достаточная доказательная база: для того, чтобы 1 человек прекратил курить, необходимо индивидуально проконсультировать 25 пациентов [128]. Существует сильная дозозависимая взаимосвязь между длительностью каждой индивидуальной консультации и успешным результатом лечения. Интенсивные вмешательства более эффективны (уровень доказательства А). Также получены подтверждения дозозависимой взаимосвязи между числом консультаций и эффективностью терапии, т. е. лечение, включающее в себя более 8 консультаций, гораздо действеннее, чем менее продолжительные (до 3 консультаций) курсы, (уровень доказательства А).

Таким образом, индивидуальные консультации эффективно помогают отказаться от курения (уровень доказательства А).

### Групповые консультации

При групповой терапии пациенты обучаются поведенческим методикам отказа от курения и получают взаимную поддержку. Такой вариант помощи позволяет вовлечь в лечебный процесс больше пациентов и экономически выгоднее, чем индивидуальные консультации.

Групповая терапия более результативна, чем отсутствие каких-либо вмешательств (ОШ — 2,17;

95%-ный ДИ – 1,37–3,45) и программы самопомощи (ОШ – 2,04; 95%-ный ДИ – 1,60–2,60). Однако для сравнения эффективности и экономической выгоды групповой и индивидуальной терапии собрано недостаточно доказательств [129]. Тем не менее в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях с использованием групповой терапии и НЗТ показана относительно высокая частота устойчивого отказа от курения в течение 1 года (~ 30 %) при комбинации этих видов лечения [129]. Отсутствует информация об эффективности групповой терапии у респираторных больных.

Таким образом, групповые консультации эффективны в борьбе с курением (уровень доказательства А), но остается неясным, насколько они эффективнее индивидуальных (уровень доказательства А).

### Телефонные консультации

Телефонные консультации могут дополнять личное взаимодействие между врачом и пациентом или заменять его, если используется программа самопомощи. Также они применяются для максимальной поддержки пациента непосредственно перед планируемым отказом от курения и по мере необходимости повторяются. Телефонные консультации могут быть проактивными или реактивными [130]. При проактивном подходе врач сам звонит пациенту (ОШ – 1,41; 95%-ный ДИ – 1,27–1,57). Реактивные консультации осуществляются через "горячие линии" или линии поддержки, которые принимают звонки от курильщиков (ОШ – 1,33; 95%-ный ДИ – 1,21–1,47) [130].

Анализ последних систематических обзоров и других исследований выявил, что проактивные телефонные консультации более эффективны, чем стандартные методики самопомощи. Однако телефонные консультации в дополнение к фармакотерапии или к личным контактам врача с пациентом не повышают эффективность лечения у "здоровых" курильщиков [131–133].

Эти данные приводят к заключению, что проактивные телефонные консультации более эффективны, чем другие минимальные лечебные мероприятия (уровень доказательства А).

### Поведенческая терапия

Комплексное лечение также должно быть направлено на поведенческие / психологические аспекты табачной зависимости. Некоторые формы поведенческой терапии, иногда также называемые консультациями, имеют большое значение.

### Отвращение к курению

Терапия, вызывающая отвращение к курению, сочетает приятные эффекты курения сигарет с некоторыми неприятными стимулами. Чаще всего с этой целью используется быстрое курение, вызывающее тошноту. Хотя последний систематический обзор в базе данных *Cochrane* показал, что быстрое курение может быть эффективным, единственное исследова-

ние, отвечающее современным методологическим критериям, получило недостоверные результаты [134]. Эти результаты демонстрируют, что сегодня недостаточно данных для назначения терапии, вызывающей отвращение к курению.

### Лечение физическими нагрузками

Использование физической нагрузки при отказе от курения подтверждается фактом, что они смягчают действие многих факторов, отрицательно влияющих на отмену никотина. Также существуют доказательства, что физическая нагрузка может усиливать действие факторов, препятствующих рецидиву курения [135–138]. Однако последний систематический обзор свидетельствует, что существующих доказательств недостаточно для включения физических нагрузок в терапию табачной зависимости [139].

### Методы психологической и поведенческой коррекции табачной зависимости

Значительную часть программ по отказу от курения составляют плановые визиты к врачу после дня прекращения курения. Существуют различные схемы таких визитов. Врач должен понимать, что увеличение числа визитов до 8 повышает вероятность успешного лечения. Рекомендуется следующий график: на 1, 2, 4, 8 и 12-й нед. и затем через 6 и 12 мес. после дня прекращения курения. Для оптимальной помощи курильщику в период наблюдения следует помнить о некоторых особенностях.

Время от времени бывший курильщик испытывает очень сильное желание закурить – даже в большей степени, чем в первые дни после отмены. Это может привести к рецидиву курения. Следует объяснить пациенту, что такое ощущение будет возникать периодически, и посоветовать вспомнить его мотивацию отказаться от курения. Для ослабления подобных ощущений очень полезна практика "вознаграждающих" действий [9].

Иногда симптомы отмены могут проявляться у бывших курильщиков в течение длительного времени. Важно рассказать пациенту об их продолжительности, выраженности и динамике: эти знания помогут ему удержаться от рецидива курения. Кроме того, врач должен предусмотреть возможность продолжения фармакотерапии свыше рекомендованного периода лечения или применения комбинации различных фармакологических средств. В противном случае следует назначать более высокие дозы никотинозаместительных препаратов, чтобы уменьшить выраженность синдрома отмены. Данные о том, что подобная тактика повышает риск нежелательных последствий для здоровья, отсутствуют [140, 141].

В особых ситуациях (общественные мероприятия, прием пищи и алкогольных напитков, встреча с друзьями и т. д.) курильщики могут чувствовать себя достаточно уверенно, чтобы попробовать выкурить всего 1 сигарету. Нередко эта "невинная" сигарета может спровоцировать возобновление курения. Врач должен четко объяснить пациенту, что даже

единственная затяжка может затруднить отказ от курения и повысить риск рецидива [9]. Курильщик должен знать, что даже однократное нарушение лечения, как правило, ведет к его неэффективности.

Если пациент продолжает курить ежедневно в течение 2–3 нед. после проведения адекватной терапии табачной зависимости, лечение следует признать неэффективным. В таком случае подход будет следующим:

1. Врач должен поздравить курильщика с тем, что была предпринята серьезная попытка отказаться от курения. Он должен объяснить пациенту, что, несмотря на неэффективность лечения, у того появились навыки и знания, которые можно будет использовать в дальнейшем. Чем больше попыток предпринимается, тем выше вероятность успеха. Следует предложить такому пациенту предпринять новую попытку спустя 2–3 мес.
2. В некоторых случаях можно использовать тактику сокращения курения.

### Психологические и поведенческие лечебные мероприятия у курящих больных с респираторной патологией

Эффективность поведенческой коррекции при отказе от курения больных ХОБЛ изучалась в 3 работах [142–144]. В 1-м, небольшом пилотном, исследовании, оценивалось, влияет ли использование в беседе с врачом термина "легкое курильщика" на отношение больных ХОБЛ к курению [142]. Хотя частота отказа от курения при этом повышалась, результат не был достоверным. Авторы данных рекомендаций не приветствуют использование этого термина, т. к. он нередко применяется для порицания больных ХОБЛ и формирует у них чувство вины.

В другом исследовании сравнивали эффективность различных стимулирующих поведенческих методик [142]. Так, пациентов поощряли лотерейными билетами, если они надолго отказывались от курения. Однако достоверные различия снижения уровня СО в выдыхаемом воздухе у таких больных и у бросивших курить самостоятельно отсутствовали. Также не получено достоверных различий в частоте долговременного отказа от курения, если пациентам при снижении уровня СО в выдыхаемом воздухе на плановых визитах к врачу возмещали материальные затраты. В 3-м исследовании показано, что индивидуальные консультации, отвечающие нуждам и запросам конкретного пациента, в сочетании с использованием руководства по самостоятельному прекращению курения не более эффективны, чем советы врача по отказу от курения [143].

В 3 исследованиях, проведенных ранее в торакальных клиниках, изучали влияние различных методов лечения табачной зависимости на прекращение курения у амбулаторных больных с респираторной патологией. Их результаты были опубликованы BTS в 1983 и 1990 гг., но не содержали данных о легочной функции [127, 145]. В 1-м исследовании участвовали 1 618 амбулаторных больных, посещав-

ших торакальную клинику. На протяжении 4 визитов оценивали 4 методики, в которых использовались: 1) советы врача без другого лечения; 2) советы и специальный буклет; 3) советы, буклет и жевательная резинка с плацебо; 4) все 3 перечисленных средства и жевательная резинка с содержанием 2 мг никотина. Общая частота успешного отказа от курения в течение 1 года составила 9,7 % (95%-ный ДИ – 8,3–11,3) без достоверных различий между всеми 4 группами [127]. Однако *Fagerström* [79] предположил, что в данном исследовании могло быть допущено несколько методологических ошибок. Два других исследования BTS, в которых изучалось лечение табачной зависимости, были многоцентровыми, в них участвовали 2 854 амбулаторных больных (87 % страдали респираторными заболеваниями), посещавших больницу или торакальную клинику [145]. В одном из них сравнивали эффективность 2 стратегий: 1) советы врача по прекращению курения; 2) советы, подписанное пациентом соглашение по отказу от курения с конкретного дня, 2 посещения пациента работником здравоохранения и несколько поощряющих писем пациенту от врача. Был сделан вывод, что обе они были одинаково действенны. В другой работе сравнивали 4 метода лечения: 1) советы врача; 2) советы врача и подписанное пациентом соглашение; 3) советы врача и письма; 4) советы врача, письма и соглашение. Подписанное соглашение не повлияло на результат лечения, а письма повысили эффективность отказа от курения с 5,1 до 8,7 %. Повторное разделение пациентов на группы и объединенный анализ 2 исследований показали, что 5 % больных могут прекратить курение после советов врача без применения других методов и что поощрительные почтовые письма могут повысить частоту успешного лечения более чем на 1/2. Посещение амбулаторными пациентами клиники также повышает частоту эффективного лечения (табл. 3).

Внедрение простого прекращения курения в пульмонологической клинике описано в исследовании [146], включившем 197 "легких" (< 10 сигарет в день) и 310 "тяжелых" (> 10 сигарет в день) курильщиков, не желавших участвовать в официальных программах по борьбе с курением. Медицинские сестры пульмонологической клиники использовали минимум методов: советы по отказу от курения (длительностью 5 мин), измерение СО, раздачу буклетов и поощрительных писем спустя 4–6 нед. Контрольной группе задавали несколько вопросов о курении и измеряли СО, но без обратной связи с пациентом. "Точечная" частота прекращения курения через 1 год

**Таблица 3**  
**Результаты советов врача, писем и посещений врача через 1 год, %**

Амбулаторные посещения	Советы врача	Письма
0	5	9
≥ 1	9	13

Примечание: данные представлены как частота прекращения курения (%) после повторной разбивки на группы пациентов 2 исследований (n = 2 854) для выявления эффекта лечения и амбулаторных посещений. Приводится по [144].

составила 8,7 %, по сравнению с 3,6 % ( $p = 0,025$ ), а частота устойчивого прекращения составила 3,1 %, по сравнению с 1,2 % (различия не достоверны) [146]. Таким образом, для амбулаторных пациентов с респираторными заболеваниями советы врачей и медицинских сестер, подкрепленные поощрительными письмами, оказались более эффективными, чем только совет; частота прекращения курения в течение года составила ~ 10 %.

## Фармакологическая терапия табачной зависимости

### Лечение 1-й линии

Фармакотерапия является важным компонентом лечения табачной зависимости. Рекомендуется использовать в качестве терапии 1-й линии НЗТ и / или бупропион с замедленным высвобождением в сочетании с психологическими методами [10, 147–150]. С учетом противопоказаний эти препараты должны назначаться почти всем больным, предпринимающим попытки прекратить курение. Курильщикам, употребляющим  $\geq 10$  сигарет в день и готовым отказаться от курения, следует рекомендовать НЗТ или бупропион для облегчения отказа от курения. Медицинские работники, занимающиеся лечением табачной зависимости, должны предоставлять пациентам точную информацию об этих препаратах.

### Никотинозаместительная терапия

Никотиновая зависимость – немаловажный элемент табачной зависимости, поэтому стандартный подход к фармакологическому лечению основан на использовании НЗТ. Такое лечение направлено на восполнение дозы никотина, ранее получаемой при курении сигарет, что уменьшает симптомы "отмены" после прекращения курения. Различные формы НЗТ (жевательная резинка, накожные пластыри, инга-

ляторы, назальные спреи, сублингвальные таблетки и пастилки) эффективны и хорошо переносятся (табл. 4) [140, 151–154].

Метаанализ базы данных *Cochrane* показал, что НЗТ помогает отказаться от курения [140] (табл. 5). Суммарно в 105 плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях ОШ составило 1,8 (95%-ный ДИ – 1,7–1,9) в пользу НЗТ по сравнению с плацебо. В абсолютных цифрах это означает, что при использовании НЗТ в течение 3 мес. частота прекращения курения через 6–12 мес. возрастает на 7 %, а добавление поведенческой поддержки повышает ее еще на 7–8 %. Частота прекращения курения в течение 1 года составила 17 % при использовании НЗТ и 10 % – в контрольной группе.

В исследованиях НЗТ сообщается о ранних рецидивах, которые прогнозируют неэффективность данной попытки отказаться от курения. Рекомендуемые дозы НЗТ меняются при разной степени зависимости. Длительность НЗТ должна ограничиваться указанной в аннотации, но может продолжаться до  $\geq 3$  мес. в случаях сохранения никотиновой зависимости. НЗТ следует прекращать, если пациент возобновил курение [151, 152, 154].

Существует мало прямых доказательств того, что одна форма НЗТ более эффективна, чем другая, поэтому выбор лекарственной формы НЗТ основывается на индивидуальных предпочтениях пациента. Более высокая частота эффективного лечения описана у курильщиков с высокой зависимостью, применявших жевательную резинку с 4 мг никотина,

Таблица 5

### Метаанализ эффективности разных лекарственных форм никотинозаместительной терапии, по материалам базы данных *Cochrane*

Вид лечения табачной зависимости	НЗТ по сравнению с плацебо, ОШ (95%-ный ДИ)	Частота прекращения курения	
		НЗТ, %	контроль, %
Все лекарственные формы НЗТ	1,77 (1,7–1,9)	17	10
Жевательная резинка с никотином	1,66 (1,5–1,8)	17	
Пластырь с никотином	1,81 (1,6–2,0)	14	
Ингалятор с никотином	2,14 (1,4–3,2)	17	
Назальный спрей с никотином	2,35 (1,6–3,4)	24	
Сублингвальные таблетки / пастилки с никотином	2,05 (1,9–3,3)	17	
Жевательная резинка 4 мг по сравнению с 2 мг	2,20 (1,5–3,3)		
Фиксированная доза жевательной резинки по сравнению с неограниченным использованием	1,29 (0,90–1,9)		
Комбинация 2 форм НЗТ по сравнению с монотерапией НЗТ	1,42 (1,1–1,8)		
Бупропион SR*	2,06 (1,8–2,4)		

Примечание: общее количество пациентов, включенных в анализ, – 39 503; SR – замедленное высвобождение. Приводится по [140], \* – по [141].

Таблица 4  
Существующие лекарственные формы никотинозаместительных препаратов

Лекарственная форма	Продаваемый продукт
Трансдермальный пластырь с никотином	5 мг, 10 мг, 15 мг / 16 ч (Никоретте, Pfizer)
	7 мг, 14 мг, 21 мг / 24 ч (Nicotell TTS 10, TTS 20, TTS 30, Novartis)
	7 мг, 14 мг, 21 мг / 24 ч (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Жевательная резинка с никотином	2 мг, 4 мг (Никоретте, Pfizer; Nicotell, Novartis)
Таблетки с никотином	Сублингвальные таблетки 2 мг (Никоретте микротаб, Pfizer)
	Пастилки 1 мг (Nicotell, Novartis)
	Пастилки 2 мг и 4 мг (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Ингалятор с никотином	Картридж для ингаляций 10 мг и мундштук (ингалятор Никоретте, Pfizer)
Назальный спрей с никотином	0,5 мг в 1 дозе в каждую ноздрю (назальный спрей Никоретте, Pfizer)

Примечание: TTS – трансдермальная терапевтическая система.

по сравнению с 2 мг. У некоторых курильщиков с тяжелой зависимостью может быть эффективной комбинация 2 никотинозаместительных препаратов. Такая комбинация улучшает результат лечения, но долговременные исходы неоднозначны. Отсутствует разница между 16- и 24-часовым пластырем с никотином, и продление лечения свыше 3 мес. не повышает частоту прекращения курения, тогда как пластырь с более высокими дозами никотина умеренно повышает частоту успешного отказа от курения. Постепенное снижение дозы никотина в пластыре не увеличивает эффективности, по сравнению с быстрой его отменой.

Относительными противопоказаниями для НЗТ являются сердечно-сосудистые заболевания, гиперфункция щитовидной железы, сахарный диабет, тяжелое нарушение функции почек и печени и пептические язвы. Однако НЗТ безопасна для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и должна использоваться, если отказ от курения является одним из факторов, влияющих на прогноз их заболевания. Следует оценивать соотношение риска и пользы при назначении НЗТ кормящим матерям или беременным женщинам, учитывая факт, что, продолжая курить, женщина получает больше никотина, чем при НЗТ. НЗТ обычно хорошо переносится. Наиболее распространенными побочными эффектами являются местные реакции, такие как локальное раздражение кожи от никотинового пластыря или раздражение слизистой оболочки рта и горла при использовании пероральных форм, которые уменьшаются или полностью исчезают через несколько дней из-за развития местной толерантности. В Европе никотинозаместительные препараты отпускаются по рецептам и без них.

### Эффективность НЗТ у курящих больных с респираторными заболеваниями

Отказ от курения является наиболее важным результатом терапии больных ХОБЛ, однако эффектив-

ность различных методов лечения табачной зависимости у таких пациентов изучена всего в нескольких исследованиях. Исследования с участием пациентов с ХОБЛ и другими респираторными заболеваниями приведены в табл. 6 [155–163].

В открытом рандомизированном исследовании изучали 4 различные формы НЗТ у больных ХОБЛ в повседневной практике пульмонологической клиники [146]. Врачи общей практики направили в эту клинику 446 пациентов для обычной рентгенографии легких, исследования легочной функции и подтверждения диагноза ХОБЛ. Курильщики (> 10 сигарет в день) были включены в программу по отказу от курения, проводимую медицинскими сестрами, с повторными посещениями через 2 и 6 нед. и 3, 6, 9 и 12 мес. Частота устойчивого отказа от курения через 12 мес. составила 1,8 % для пластыря с 5 мг никотина (который использовался как плацебо); 8,7 % – для пластыря с 15 мг никотина; 5,1 % – для никотинового ингалятора и 3,5 % – для комбинации ингалятора и пластыря с 15 мг никотина [146]. Средняя частота успешного прекращения курения в 3 группах активного лечения составила 5,6 % ( $p < 0,01$ ).

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 7 амбулаторных пульмонологических клиник и в целом 370 больных ХОБЛ, выкуривавших в среднем 19,6 сигареты в день (42,7 пачки / лет), со средним ОФВ<sub>1</sub> – 56 %<sub>долж.</sub> [161]. Пациентов лечили сублингвальными таблетками с 2 мг никотина либо плацебо в течение 12 нед. в комбинации либо со слабой (4 визита и 6 телефонных звонков), либо с активной поддержкой (7 визитов и 5 телефонных звонков), которую осуществляли медицинские сестры. "Точечная" частота отказа от курения была достоверно выше среди больных, получавших сублингвальный никотин, по сравнению с плацебо, в течение как 6 мес. (23 % и 10 % соответственно), так и 12 мес. (17 % и 10 % соответственно). Не получено достоверной разницы в применении слабой и активной поведенческой поддержки. Каче-

Таблица 6

#### Частота успешного отказа от курения в течение 1 года у курящих больных с респираторными заболеваниями

Первый автор [ссылка]	Пациенты, n	Устойчивый отказ от курения, %		p
		группа лечения	группа контроля / обычного ведения	
<b>Госпитализированные больные</b>				
Campbell [156]	111	20 (+ НЗТ / плацебо)	20	НД
Campbell [157]	234	21 (+ НЗТ / плацебо)	14	НД
Miller [158]	1402*	14 (+ НЗТ)	13	НД
	1482*	19 (+ НЗТ)	13	< 0,01
Lewis [159]	185**	6,5 (+ плацебо)	4,9	НД
		9,7 (+ НЗТ)	4,9	НД
<b>Амбулаторные больные</b>				
Британское торакальное общество [127]	1 550	9,8 (+ НЗТ / плацебо)	8,9	НД
Murray [61]	5 887	28 (+ НЗТ)	7	< 0,001
Tønnesen [160]	446	5,6 (+ НЗТ / плацебо***)	1,8	< 0,01
Tashkin [8]	404**	23 (бупропион / плацебо)	16	< 0,01
Hand [6]	245	15 (+ НЗТ)	14	НД
Tønnesen [161]	370	17 (+ НЗТ / плацебо)	10	< 0,001

Примечания: НД – различия недостоверны; \* – слабые и сильные вмешательства в одном и том же исследовании; \*\* – частота успешного отказа от курения в течение 6 мес.; \*\*\* – пластырь с 5 мг никотина использовали как плацебо. Данные модифицированы из [155] с разрешения издателя.

ство жизни по Вопроснику Госпиталя св. Георгия достоверно улучшилось у бросивших курить по сравнению с теми, кто продолжил курение: через 1 год общий балл уменьшился в среднем на 10,9 по сравнению с 2,9; оценка симптомов уменьшилась на 28,6 по сравнению с возрастанием на 2,3 балла соответственно. Это исследование продемонстрировало долговременную эффективность НЗТ в обычной популяции больных ХОБЛ независимо от числа сигарет, выкуриваемых за день, т. к. в него включались и пациенты, выкуривавшие < 10 сигарет в день. Частота отказа от курения в этом исследовании была такой же, как и у "здоровых" курильщиков [161].

*Lung Health Study* [152] было многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованием программ, включавших в себя лечение табачной зависимости и регулярное использование ингаляционных бронходилататоров у 5 887 курильщиков с легкой или среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> – 2,7 ± 0,6 л, или 75 %<sub>долж.</sub>). Средний возраст пациентов составлял 48 лет, стаж курения – 40 пачек / лет. Первоначальная интенсивная программа состояла из 12 визитов и предполагала применение никотин-содержащей жевательной резинки и модификацию поведения; затем проводилась программа по профилактике рецидивов курения каждые 4 мес. в течение 5 лет. В начале исследования пациенты получали настоятельные советы врача бросить курить с назначением дня прекращения курения. Активно использовалась жевательная резинка с никотином. Частота устойчивого отказа от курения в группе активного лечения была высокой и, как обычно, снижалась в течение периода исследования с 35 % через 1 год до 22 % через 5 лет, по сравнению с 10 % и 5 % соответственно, в группе традиционного лечения. Одновременная частота отказа от курения слегка повысилась в течение 5 лет: до 39 % в группе активного лечения и до 22 % в группе традиционной терапии (рис. 1). Другим важным результатом исследования стало то, что отказ от курения существенно уменьшил скорость возрастного падения ОФВ<sub>1</sub> и летальность. Однако, поскольку никотиновая жевательная резинка назначалась нерандомизированно, проанализировать ее эффективность не представилось возможным.

В целом долговременные наблюдения показали, что интенсивные программы по отказу от курения с повторными курсами могут давать высокую частоту долговременного отказа от курения у курильщиков с умеренной бронхиальной обструкцией.

### Бупропион с замедленным высвобождением

Бупропиона гидрохлорид является антидепрессантом (аминокетон), эффективно помогающим отказаться от курения при интенсивности > 10 сигарет / дней и настрое пациента на прекращение курения. Бупропион блокирует обратный нейрональный захват норадреналина и дофамина при минимальном влиянии на обратный захват серотонина и отсутствии воздействия на моноаминоксидазу (МАО).

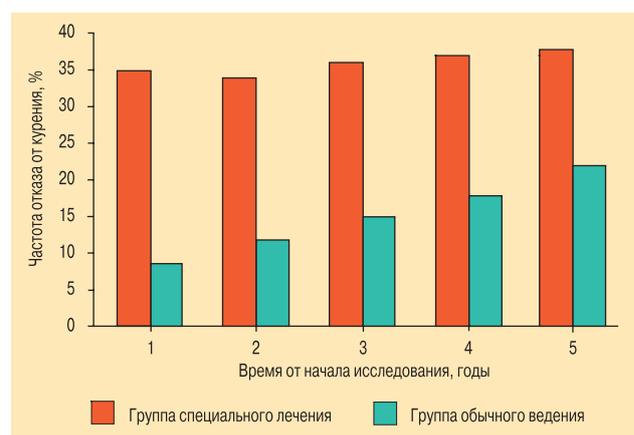


Рис. 1. Точечная распространенность отказа от курения в исследовании *Lung Health Study* (n = 5 887)

Примечание: воспроизведено из [152] с разрешения издателя.

Показано, что бупропион уменьшает активность нейронов, высвобождающих допамин, и таким образом может деактивировать реакцию удовольствия ("вознаграждения") и снизить тягу к курению. Помимо блокады обратного захвата норадреналина и дофамина, последние данные, полученные *in vitro*, показали, что бупропион может быть неконкурентным функциональным ингибитором никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Бупропион с замедленным высвобождением (*sustained-release* – SR) расценивается как эффективный вариант для курильщиков, делающих 1-ю попытку бросить курить, особенно для тех, кто не переносит НЗТ, предпочитает неникотиновое лечение или тех, у кого отказ от курения на фоне НЗТ был неудачным [2–6, 26–29]. При отказе от курения рекомендуемая доза бупропиона SR составляет 150 мг в сутки в течение 1-й нед. и затем повышается до 300 мг в сутки (150 мг 2 раза в день). При назначении бупропиона SR пациентам советуют продолжать курить до назначенного дня отказа, который устанавливается примерно через 1 нед. от начала лечения. Уменьшенная поддерживающая доза (150 мг в сутки) рекомендуется пожилым курильщикам, лицам с нарушением функции почек и печени и лицам с весом тела < 45 кг. Рекомендуемая длительность лечения составляет 7–12 нед. Лечение должно сочетаться с программами поведенческой поддержки, предоставлением дополнительной информации по прекращению курения и профилактике рецидивов.

Бупропион SR отпускается только по рецептам. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения сна и сухость во рту. Более серьезный, но и более редкий побочный эффект – судороги [141]. Препарат противопоказан больным эпилепсией и должен с осторожностью назначаться курильщикам с заболеваниями, снижающими порог судорожной готовности, например с травмами головы в анамнезе или алкоголизмом. Бупропион взаимодействует со многими широко используемыми лекарственными средствами, в т. ч. с некоторыми антидепрессантами, антиаритмическими препаратами класса Ic, антипсихотическими средствами. У больных с сахарным

диабетом, получающих гипогликемические препараты или инсулин, и у пациентов, принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности (например, антипсихотические средства, антидепрессанты, теофиллин, системные стероиды), следует тщательно подбирать дозу бупропиона. Бупропион также противопоказан больным с неврогенной анорексией и булимией в анамнезе, тяжелым циррозом печени и биполярными нарушениями. Бупропион не должен применяться вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО); с момента прекращения приема ингибиторов МАО до начала лечения бупропионом должно пройти не менее 14 дней [9, 140, 164–167].

### Эффективность бупропиона SR у курящих больных ХОБЛ

Клиническая эффективность бупропиона SR в общей популяции курильщиков была изучена в нескольких хорошо спланированных контролируемых исследованиях [8, 162, 163, 168–170]. В метаанализе 19 исследований получено ОШ 2,06 (95%-ный ДИ – 1,8–2,4) в пользу бупропиона SR по сравнению с плацебо [163]. Вне рандомизированных клинических исследований эффективность бупропиона SR доказана в клинической практике и в условиях страховой медицины. Лечение бупропионом SR в течение 7–12 нед. представляется достаточным для отказа от курения, хотя более длительное лечение отсрочивает наступление рецидивов. Курильщикам, получавшим бупропион ранее, могут назначаться повторные курсы, если это приведет к успешному результату [171]. Лечение бупропионом SR должно сопровождаться программами мотивационной поддержки с предоставлением дополнительной информации об отказе от курения и о профилактике рецидивов [9–12, 147, 162].

Применение бупропиона SR для прекращения курения у больных с хроническими заболеваниями, например ХОБЛ или сердечно-сосудистыми, изучалось всего в нескольких исследованиях. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании *Tashkin et al.* [8] изучалась эффективность применения бупропиона SR в течение 12 нед. у 404 больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, куривших в среднем 28 сигарет в день. Кроме того, пациенты еженедельно посещали врача с целью отказа от курения. Они имели относительно высокую табачную зависимость со средним баллом 7 по шкале Фагерстрема. Частота устойчивого отказа от курения в период с 4-й по 7-ю нед. была значительно выше у пациентов, получавших бупропион SR, чем в группе плацебо (28 % vs 16 %;  $p = 0,003$ ). Частота устойчивого отказа от курения с 4-й по 12-ю нед. (18 % vs 10 %) и с 4-й по 26-ю нед. (16 % vs 9 %) была также выше в группе бупропиона SR ( $p < 0,05$ ). "Точечная" частота отказа от курения через 6 мес. была выше у пациентов, получавших бупропион SR, чем в группе плацебо (23 % vs 6 %), но через 12 мес. частота устойчивого отказа от курения не различалась достоверно в этих группах. Примерно  $\frac{1}{3}$  больных, которые первоначально не желали или не могли бросить курить, уменьшили

число употребляемых сигарет на  $\geq 50$  % на фоне лечения бупропионом SR, из них 14 % и дальше сокращали курение до полного отказа. Эти показатели были гораздо меньше, чем полученные в аналогичных исследованиях с применением бупропиона SR у здоровых курильщиков, что позволяет предположить, что больные ХОБЛ относительно трудно поддаются лечению. Учитывая чрезвычайную необходимость прекращения курения для больных ХОБЛ, вероятно, в этой популяции высокого риска требуются более интенсивные программы лечения табачной зависимости.

Во всех исследованиях бупропион SR хорошо переносился и обладал хорошим профилем безопасности у больных ХОБЛ. Важно, что он не оказывал клинически значимого влияния на артериальное давление у курильщиков, в т. ч. страдающих артериальной гипертензией, и уменьшал прибавку веса на фоне отказа от курения, особенно у женщин.

В нескольких исследованиях бупропион SR сравнивали с НЗТ или изучали эффективность их комбинации. Комбинация бупропиона SR с НЗТ оказалась безопасной и применяется многими клиницистами у "тяжелых" курильщиков [172, 173], хотя полномасштабных исследований в этом направлении не проводилось. Выбор комбинации должен основываться на предпочтениях пациента с учетом побочных эффектов и сопутствующих заболеваний. На выбор лечения также могут влиять доступность препаратов в аптеках и их стоимость.

### Терапия 2-й линии

Помимо бупропиона, единственным антидепрессантом с доказанной эффективностью в лечении табачной зависимости является трициклический препарат нортриптилин. Его доза должна составлять 75–150 мг в сутки. В метаанализе 4 исследований было получено ОШ 2,8 (95%-ный ДИ – 1,7–4,6) для отказа от курения в течение 1 года в пользу нортриптилина по сравнению с плацебо [141]. Однако нортриптилин имеет много противопоказаний и вызывает побочные эффекты, свойственные всем антихолинергическим препаратам, – в первую очередь, нарушение сердечной проводимости и ортостатическую гипотензию.

Другие антидепрессанты, в т. ч. селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например доксепин, флюоксетин, сертралин, моклобемид и венлафаксин) не эффективны при лечении табачной зависимости.

Клонидин, производный от имидазолина, используется для лечения артериальной гипертензии и обладает ограниченной эффективностью в терапии табачной зависимости [174, 175]. В клинических рекомендациях по борьбе с курением в США он рекомендуется как средство 2-й линии [10]. Однако побочные эффекты клонидина, такие как сонливость, слабость и сухость во рту, ограничивают его применение [174], и авторы настоящего документа считают его устаревшим.

## Новые препараты

Варениклин, разрешенный к использованию в ЕС, также присутствует на рынке США. В большинстве европейских стран он появился в конце 2006 – начале 2007 г. Римоабант продается в США и Европе, но чаще рекомендуется для снижения веса, чем для борьбы с курением.

### Варениклин

Варениклин – частичный агонист нейрональных никотиновых рецепторов, содержащий субъединицы  $\alpha_4$  и  $\beta_2$ . Последние исследования показали, что никотиновые рецепторы  $\alpha_4$  и  $\beta_2$  играют центральную роль в никотиновой зависимости и тяге к курению. Варениклин первоначально стимулирует  $\alpha_4$ - и  $\beta_2$ -рецепторы, что обуславливает влияние никотинового агониста на высвобождение допамина в ядре (агонизм). При сочетании с никотином варениклин не повышает выход допамина (антагонизм). Поскольку варениклин сочетает в себе функции агониста и антагониста, он может уменьшать никотиновую зависимость и ослабляет проявления "синдрома отмены" никотина [176, 177]. Варениклин хорошо всасывается и выделяется в неизменном виде (92 %) с мочой. Период полужизни составляет 17 ч, максимальная концентрация достигается через 4,3 ч [176, 177]. У курильщиков дозу варениклина постепенно повышают до 1 мг 2 раза в день в первые 7 дней лечения до отказа от курения на 8-й день и затем продолжают терапию в течение 12 нед.

Опубликованы сообщения о 3 клинических исследованиях варениклина III фазы. В 2 исследованиях, имевших одинаковый протокол, варениклин сравнивали с плацебо и с бупропионом SR (табл. 7). Результаты III фазы были аналогичны результатам, полученным в клинических исследованиях II фазы.

Наиболее частыми побочными эффектами в группах варениклина, бупропиона SR и плацебо были тошнота (28, 10 и 9 % соответственно), головная боль (14, 11 и 12 % соответственно) и необычные сновидения (12, 6 и 4 % соответственно). Хотя тошнота наблюдалась чаще при лечении варениклином, частота выбывания из исследований из-за побочных эффектов не была выше в группе варениклина (10 %) по сравнению с группами бупропиона (14 %) и плацебо (8 %) [176, 177]. В 3-м исследовании изучалась

разная продолжительность лечения варениклином – 12 нед. vs 24 нед. Лечение в течение 24 нед. имело небольшое, но достоверное преимущество [177].

Варениклин воздействует на табачную зависимость по новому интересному механизму. При изучении поддерживающей терапии 1 927 курильщиков открыто лечились варениклином в течение 3 мес. с частотой отказа от курения через 3 мес. – 64,1 %. Те, кто успешно прекратил курить, продолжили лечение варениклином еще в течение 3 мес. в двойном слепом дизайне с частотой отказа от курения в период с 13-й по 52-ю нед. 43,6 %, по сравнению с 36,9 % ( $p = 0,02$ ). Таким образом, некоторые курильщики могут получить дополнительный эффект от 6-месячной терапии варениклином для поддержания отказа от курения [178].

Результаты III фазы показали, что варениклин может улучшить лечение табачной зависимости. Учитывая небольшое число опубликованных исследований по варениклину и отсутствие исследований вне специальных учреждений по борьбе с курением, исследований, проведенных в условиях общей врачебной практики, исследований с участием больных ХОБЛ и постмаркетингового опыта, авторы данного документа расценивают варениклин как средство 2-й линии. Ожидается, что по мере накопления опыта варениклин станет препаратом 1-й линии в лечении табачной зависимости.

### Римоабант

Другим подходом к фармакотерапии табачной зависимости является использование неникотиновых препаратов, которые меняют воздействие никотина на пути передачи нервных импульсов в головном мозге, возникающих при формировании никотиновой / табачной зависимости. Показано, что у экспериментальных животных блокада каннабионидных рецепторов СВ<sub>1</sub> римоабантом ослабляет пищевое поведение, уменьшает самоназначение никотина и снижает кругооборот допамина в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) после стимуляции никотином [179]. Помимо этого, римоабант снижает возобновление тяги к никотину, вызванной неслучайным воздействием определенных стимулов после прекращения самоназначения никотина [179]. Недавно ученые предположили, что стимуляция рецепторов СВ<sub>1</sub> эндогенными каннабиоидами внутри мозга играет

Таблица 7

Частота отказа от курения с 9-й по 52-ю нед. в 2 исследованиях III фазы применения варениклина для лечения табачной зависимости

Первый автор [ссылка]	Частота отказа от курения, %			p
	плацебо	варениклин 2 мг/сут.	бупропион SR 300 мг/сут.	
Gonzales [176]	8,4	22,1	16,4	Варениклин по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Бупропион по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Варениклин по сравнению с бупропионом; $p < 0,07$ Бупропион SR по сравнению с варениклином; $p < 0,001$
Jorenby [177]	10,3	23,0	15,0	Варениклин по сравнению с бупропионом; $p < 0,001$ Бупропион SR по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Варениклин по сравнению с плацебо; $p < 0,001$

важную роль в развитии и поддержании никотиновой и табачной зависимости, и эффекты римонабанта у зависимых людей связаны с подавлением этой роли эндогенной каннабиоидной системы [179].

В настоящее время опубликованы результаты 2 крупных многоцентровых исследований III фазы (*Studies with Rimonabant and Tobacco Use (Stratus)*) в США и Европе) [180, 181] с аналогичными протоколами. Римонабант в дозах 5 и 20 мг в сутки сравнивали с плацебо в течение 10 нед. В США частота отказа от курения через 10 нед. составила 28 % в группе римонабанта с дозой 20 мг в сутки, 16 % – в группе римонабанта с дозой 5 мг в сутки и 16 % – в группе плацебо [180]. Разница между дозой римонабанта по 20 мг в сутки и плацебо была достоверной ( $p < 0,005$ ). В европейском исследовании частота прекращения курения через 10 нед. составила 25, 24 и 20 % соответственно (различия статистически недостоверны). Через 10 нед. лица, бросившие курить после приема римонабанта по 20 мг и 5 мг в сутки или плацебо, прибавили в весе 0,7; 2 и 3 кг соответственно.

Наиболее частыми побочными эффектами исследуемого препарата были тошнота, диарея, рвота, инфекции мочевых путей, тревожность и инфекции верхних дыхательных путей.

Несмотря на то, что римонабант показал определенную эффективность в короткие сроки, эти результаты ненамного лучше, чем для других современных методик лечения табачной зависимости. Более выражена эффективность препарата в лечении ожирения [181], однако можно предположить, что римонабант будет эффективным у курильщиков с ожирением, для которых увеличение веса является серьезным препятствием к прекращению курения.

### Ключевые моменты: фармакотерапия и отказ от курения

1. НЗТ и бупропион SR являются средствами 1-й линии в лечении табачной зависимости (уровень доказательства А). Курильщикам, делающим попытку прекратить курение, следует назначать эти препараты для облегчения отказа от курения, за исключением противопоказаний (уровень доказательства А).
2. Различные средства НЗТ (жевательная резинка, пластырь, ингалятор, назальный спрей, пастилки и сублингвальные таблетки) одинаково эффективны в лечении табачной зависимости (уровень доказательства А).
3. Комбинация никотинового пластыря с самоназначаемыми формами НЗТ может быть более эффективна, чем использование только 1 формы НЗТ (уровень доказательства В).
4. НЗТ должна назначаться для облегчения отказа от курения всем курильщикам с ХОБЛ независимо от тяжести заболевания и числа выкуриваемых сигарет (уровень доказательства В).
5. У "тяжелых" курильщиков более эффективно комбинированное лечение бупропионом SR и средствами НЗТ (уровень доказательства С).

6. НЗТ и бупропион SR эффективны и хорошо переносятся курильщиками с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стабильном состоянии и большими ХОБЛ (уровень доказательства А).

7. Нортриптилин может использоваться как препарат 2-й линии в лечении табачной зависимости (уровень доказательства В).

8. Отсутствуют доказательства, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны при прекращении курения.

9. Варениклин может оказывать дополнительный терапевтический эффект при лечении табачной зависимости и расценивается как средство 2-й линии, пока не будут получены новые сведения и накоплен дополнительный опыт (уровень доказательства В).

10. Регулярные посещения врача для наблюдения за пациентом имеют большое значение и ведут к более длительному успешному отказу от курения (уровень доказательства В).

На основании этих заключений и рекомендаций разработан алгоритм лечения табачной зависимости (рис. 2).

## Другие методы лечения

### Акупунктура и лазеротерапия

Обзор 20 исследований библиотеки *Cochrane* не выявил преимуществ акупунктуры по сравнению с ее имитацией [182]. Лазерная терапия изучалась в 1 исследовании с участием 320 подростков, но не было получено никакого эффекта от ее применения [183]. Таким образом, акупунктура и лазеротерапия не могут рекомендоваться для облегчения отказа от курения.

### Гипнотерапия

Обзор 9 небольших исследований по гипнотерапии в базе данных *Cochrane* показал, что этот метод лечения не более эффективен, чем другие приемы, воздействующие на поведение [184]. Гипнотерапию трудно оценивать при отсутствии имитирующих процедур, позволяющих контролировать неспецифическое влияние метода, поэтому отсутствуют доказательства, что гипноз сам по себе оказывает какой-либо эффект, облегчающий отказ от курения.

Отсутствуют доказательства того, что гипноз, акупунктура и лазеротерапия эффективны при отказе от курения.

## Уменьшение курения

### Определение

Рекомендуется, чтобы пациенты отказывались от курения в назначенный день, поскольку большинство из тех, кто сокращает объем курения по несколько

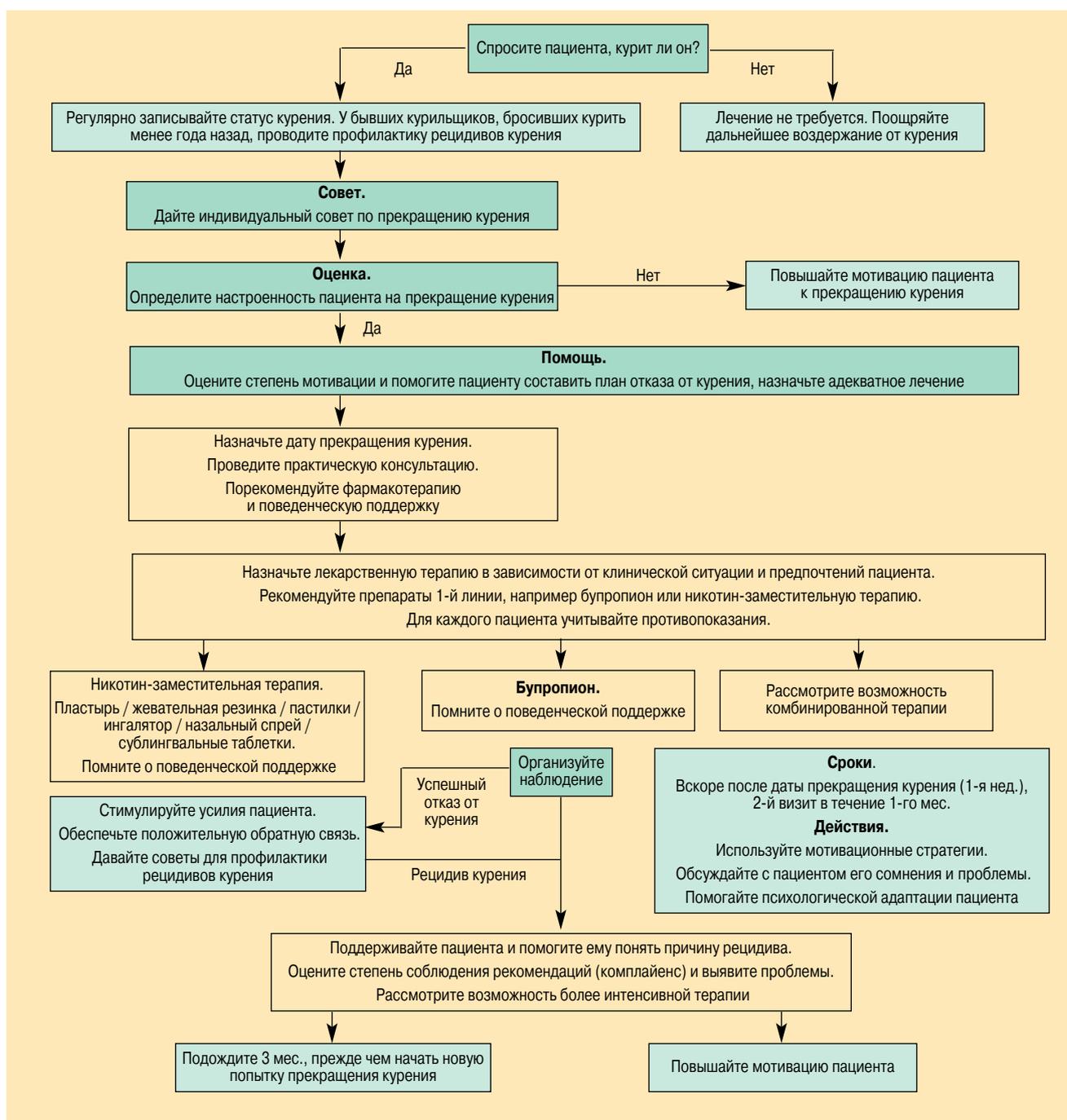


Рис. 2. Рекомендуемые этапы отказа от курения и лечебные мероприятия

сигарет в день, имеют высокую вероятность рецидивов. Это документально подтверждено несколькими работами, например Совместным европейским антисмокингвым исследованием (CEASE) [165]. Полное отсутствие курения в течение 1-й нед. после отказа от него является сильным прогностическим фактором стабильного воздержания в течение 1 года, которое достигается у 25 % курильщиков, по сравнению с 4 % пациентов, куривших в течение 1-й нед. [165].

Однако многие курильщики предпочитают постепенно снижать число выкуриваемых в день сигарет, а не прекращать курение в 1 день. Целью сокращения курения является вовлечение в процесс

борьбы с ним тех, кто в данное время не в состоянии или не желают резко прекращать курение, но хотят сократить число сигарет. Как показано ниже, концепция сокращения курения позволяет набрать новую группу курильщиков, которые не заинтересованы в резком прекращении курения. Процесс сокращения курения должен рассматриваться как шаг к полному отказу от него.

Сокращение курения – это снижение количества сигарет (или табака), выкуриваемых ежедневно. Во многих исследованиях произвольно выбиралось уменьшение ежедневного числа сигарет на  $\geq 50\%$ , что подтверждалось любым снижением уровня СО в выдыхаемом воздухе [185, 186].

## Популяционные исследования

В исследовании широкомасштабных методов борьбы с курением (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation* – COMMIT), проведенном в нескольких городах, основное внимание уделялось лечению табачной зависимости. По его результатам, 40 % участников сократили курение и сохраняли уменьшенную дозу в течение 3 лет [187]. Значительно более низкая частота сокращения курения в течение 5 лет приводится в датском обсервационном популяционном исследовании (*Copenhagen Population Study*), включившем в себя 3 791 курильщика; при этом не осуществлялось никакого лечения или другой помощи для отказа или сокращения курения [188]. У мужчин через 5 лет курение сократилось на 13 % при снижении в среднем с  $31 \pm 12$  до  $16 \pm 9$  сигарет в день. Частота отказа от курения у мужчин составила 9 %, тогда как 78 % имели стабильные "курительные" привычки. У женщин частота сокращения курения составила 9 % (с  $27 \pm 11$  до  $13 \pm 7$  сигарет в день), частота отказа от курения – 7 %, 84 % не меняли свой статус курения.

## РКИ методов, помогающих сократить курение

Опубликованы несколько РКИ по сокращению курения. В 6 из них (в 2 – использовали никотиновый ингалятор и в 4 – никотиновую жевательную резинку в период от 6 мес. до 1 года), объединивших 2 424 курильщиков, не желавших или не способных резко бросить курить, снижение ежедневного потребления сигарет (> 50 %) было достигнуто у 15,9 % при использовании НЗТ, по сравнению с 6,7 % при использовании плацебо [189]. Через 1 год частота отказа от курения составила 8,4 % в группе НЗТ и 4,1 % – в группе плацебо. Сокращение ежедневно выкуриваемых сигарет на > 50 % спустя 3–4 мес. было сильным прогностическим фактором полного отказа от курения через 1 год. Участие в исследовании по сокращению курения повышало мотивацию полностью его прекратить.

Хотя число сигарет, выкуриваемых в день, через 18 мес. снизилось на 36 % от исходного уровня в группе НЗТ, уровень СО снизился только до 71 % от исходного, что позволяет предположить умеренную степень компенсации сокращения числа сигарет более эффективным выкуриванием каждой из них (глубже, дольше, чаще затягиваясь) [189].

Анализ 19 исследований, в которых изучалась эффективность НЗТ в сокращении курения, показал снижение числа сигарет в день от 25 % (абсолютное снижение на 8 сигарет в день) до 55 % (25 сигарет в день) в группе НЗТ, по сравнению со снижением от 13 % (3 сигареты в день) до 26 % (8 сигарет в день) в группе плацебо [190, 191].

## Уменьшение вреда от курения

Другим способом уменьшить вред от курения может быть модификация табачных изделий [192, 193]. Для

курильщиков, не мотивированных прекратить курение, может быть целесообразным использование менее вредных сигарет. Альтернативой курению может стать и бездымный табак (жевательный или нюхательный), который также наносит здоровью меньший вред, по сравнению с курением [194].

## Применение сокращения курения на практике

Сокращение курения следует рекомендовать пациентам с респираторными заболеваниями, которые курят и не имеют мотивации избавиться от этой привычки. Им следует назначать НЗТ (жевательную резинку или ингалятор) на 3 мес. со снижением числа выкуриваемых ежедневно сигарет на  $\geq 50$  % в течение первых 1–2 нед. и затем пытаться и далее уменьшать число сигарет. Если в течение 3 мес. пациент не сократил курение на  $\geq 50$  %, НЗТ следует отменить, поскольку вероятность отказа от курения низка. У курильщиков, уменьшивших число сигарет на  $\geq 50$  % через 3 мес., необходимо продолжить НЗТ до 1 года, но через 6 мес. следует рекомендовать пациенту попытаться полностью прекратить курение. Эта методика основана на том, что успешное сокращение курения повышает мотивацию таких "неподдающихся" пациентов полностью отказаться от него. Однако к сегодняшнему дню тактика сокращения курения для дальнейшего полного отказа была апробирована только у "здоровых" курильщиков.

Таким образом, сокращение курения, по-видимому, важно для курильщиков, не имеющих в данное время мотивации или неспособных отказаться от курения, в качестве 1-го шага к полному прекращению курения. Доказательства того, что сокращение курения само по себе повлечет улучшение состояния здоровья, пока ограничены.

## Организационные принципы и обучение

Приведенные выше доказательства и рекомендации четко определяют место отказа от курения как важного и необходимого метода лечения большинства больных с респираторной патологией. Служба лечения табачной зависимости должна быть составной частью пульмонологической помощи наравне с исследованием легочной функции или бронхоскопией и взаимодействовать со всеми курильщиками независимо от степени мотивации, но уделять основное внимание тем, кто хочет попытаться прекратить курение. Пациентов, не способных полностью отказаться от курения, следует поддерживать в стремлении сократить его объем. Пульмонологическое отделение должно предоставлять всем курильщикам, по меньшей мере, поддержку при прекращении курения, НЗТ и / или лечение бупропионом SR и 4-кратное наблюдение в процессе отказа от курения. Подробности каждой службы зависят от местных факторов и национальных особенностей с учетом того, что каждый клиницист может оказать помощь лишь  $1/3$  курильщиков [9].

Лечение табачной зависимости может проводиться индивидуально или в группе, но сотрудники и время их работы должны учитываться в штатном расписании пульмонологической службы и в режиме работы клиники — как и бюджет фармакотерапии табачной зависимости.

### Систематическое выявление курильщиков

В клиниках — как амбулаторных, так и стационарных — должен существовать план по выявлению курильщиков. Данные о курении пациента необходимо заносить в медицинскую карту, а пациенту — давать краткие советы и предлагать проконсультироваться в специализированном медицинском учреждении по борьбе с курением [9, 195].

В Клинических рекомендациях Агентства по политике здравоохранения и исследованиям США [9] предполагается, что каждое медицинское учреждение должно внедрять в свою работу систему по выявлению курильщиков. Метаанализ 9 исследований показал, что при внедрении скрининговой системы для определения статуса курения количество врачебных мероприятий, направленных на курящих пациентов, возросло с 39 до 66 % (95%-ный ДИ — 58–73). Такая идентификационная система (в 3 исследованиях) привела к прекращению курения в 6,4 % случаев в среднем (1,3–11,6 %), по сравнению с 3,1 % при отсутствии системы выявления курильщиков (различия недостоверны, хотя эта статистика основывалась на небольшом числе исследований) [9].

### Оборудование и персонал

Каждое отделение клиники должно иметь возможность оценить статус курения пациентов: измерить уровень СО, оценить степень никотиновой зависимости и мотивацию прекратить курение [80, 196, 197].

За программу по отказу от курения, обучение персонала и практические аспекты должны отвечать 1 или 2 сотрудника. Если клиника не может осуществлять лечение табачной зависимости, пациентам следует раздавать листовки с указанием медицинского учреждения, где они могли бы получить консультацию по отказу от курения.

Также важно вовлечь в борьбу с курением врачей общей практики, поскольку многие больные ХОБЛ чаще посещают именно их.

### Обучение

Трудно продемонстрировать, как клинические рекомендации меняют врачебную практику [198]. Обучение в течение нескольких дней кажется недостаточно эффективным, и комбинация нескольких практических методов представляется более действенной, чем монотерапия. На поведение врача можно влиять следующими способами [199]: обучение врачей "национальными лидерами" по данной проблеме; компьютеризованная "обратная связь" при принятии клинического решения; академичес-

кие способы, например индивидуальное обучение, чаще фармацевтами; меры поощрения врачей, а также обучение или предоставление информации и поощрение пациентов.

Клинические рекомендации должны быть простыми, практическими, доступными к применению и гибкими для внедрения в практику [198, 200].

Борьба с курением должна стать неотъемлемой частью обязательных курсов до- и последипломного образования врачей.

По опыту авторов данных рекомендаций, знания по табачной зависимости и ее лечению значительно различаются среди работников здравоохранения. Вероятно, существует необходимость обновлять знания врачей по этой проблеме, особенно в области фармакотерапии табачной зависимости. Поскольку курение играет большую этиологическую роль в развитии многих легочных заболеваний, знания пульмонолога по лечению табачной зависимости должны быть на том же уровне, что и знания по другим разделам пульмонологии, например по использованию бронхолитиков и ингаляционных стероидов.

Для обучения специалистов по лечению табачной зависимости необходимы специальные курсы, которые следует повторять при смене персонала. Оптимальным является участие в них пульмонологов. Также должны существовать последипломные курсы по лечению табачной зависимости на ежегодных конгрессах ERS.

Индивидуальное отношение и привычка к курению пульмонологов и работников здравоохранения не должны влиять на их способность бороться с курением пациентов, но совет такого врача по прекращению курения может выглядеть менее убедительным в глазах пациента [201].

### Лечебные учреждения с запретом курения

Курение должно быть запрещено в стационарах и поликлиниках как для пациентов, так и для персонала. В США ~ 10 лет назад такой запрет без особых проблем начал действовать во всех лечебных учреждениях. Европа в этом отношении остается далеко позади. Наибольшее значение "бестабачных" лечебных учреждений заключается в привлечении внимания пациентов, их родственников и общества в целом к проблеме курения. Некоторые курильщики будут больше доверять пульмонологической клинике, если в ней действует запрет на курение. Работа в "бестабачном" учреждении также позволяет устранить негативное влияние пассивного курения.

Когда курильщик госпитализируется в "бестабачную" палату, создается весьма благоприятная возможность для борьбы с курением независимо от мотивации пациента. При этом специалист по лечению табачной зависимости должен дать пациенту советы по прекращению курения и оказать поведенческую поддержку, назначить НЗТ или бупропион SR.

В европейскую сеть "бестабачных" клиник вошли 16 стран. Разработаны практические рекомендации по введению запрета на курение в лечебных учреждениях

и обучающие материалы и методики для работников здравоохранения [202].

Некоторые пульмонологические клиники имеют местную базу для обучения специалистов, научных исследований, правозащитной и административной деятельности, а также для разработки и апробации новых методов лечения.

## Стоимость курения и экономические аспекты отказа от курения

### Стоимость связанных с курением заболеваний

В одном из последних исследований, проведенном в США и охватившем все население страны, сообщается, что ежегодная разница в медицинских затратах для людей с заболеваниями, вызванными курением, по сравнению с пациентами без такой патологии, составляет 6 млрд долл. США [203]. В Нидерландах по ценам 1997 г. затраты на заболевания, связанные с курением, в течение всей жизни пациента составили в популяции в целом 7,27 млрд долл. США для мужчин и 9,47 млрд долл. США для женщин [204]. При этом не учтены экономические затраты, связанные с нетрудоспособностью за счет обусловленных курением заболеваний или преждевременной летальности.

По результатам исследования, проведенного в Германии в 1996 г. [205], общие затраты здравоохранения, связанные с курением, для ХОБЛ составили 5,471 млрд евро (атрибутивная фракция, обусловленная курением, – 73 %), для рака легкого – 2,593 млрд евро (89 %), рака ротовой полости и гортани – 996 млн евро (65 %), инсульта – 1,774 млрд евро (28 %), ИБС – 4,963 млрд евро (35 %), облитерирующего атеросклероза – 761 млн евро (28 %). Общее экономическое бремя затрат здравоохранения, связанных с курением, в 1996 г. в Германии составило 16,6 млрд евро.

Ежегодные расходы Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) на обусловленные курением заболевания взрослого населения в 1998 г. достигли 2,3 млрд евро [206, 207]. В 2000 г. затраты, связанные с нетрудоспособностью за счет курения, в Великобритании были оценены в 130 млрд евро; рак легкого стал причиной 5,7 % всех обусловленных курением расходов NHS; 90 % затрат на рак легкого были связаны со стационарами, а не с первичным звеном здравоохранения [207].

В Италии затраты здравоохранения, связанные с курением, были подсчитаны в рамках международной популяционной модели ECOS (*Economic Consequences of Smoking* – Экономические последствия курения), подписанной ВОЗ в 1999 г. вместе с планом мероприятий "Европа без табака" [208]. В 1998 г. в Италии такие расходы составили 4,31271 млрд евро (2,46419 млрд евро – на сердечно-сосудистые заболевания, 451,53 млн евро – на ХОБЛ, 58,06 млн евро – на мелкоклеточный рак легкого, 232,25 млн евро на – немелкоклеточный рак легкого и 1,10667 млрд евро – на инсульт) [209].

Среди немедицинских затрат потери от пожаров, возникших из-за курения, составили ~ 6 млн евро в год в Шотландии [210] и 218 млн евро в год – в Англии и Уэльсе [207].

Если принимать во внимание потери производительности, недавнее шотландское исследование показало, что курильщики чаще пропускали работу, чем некурящие [210]. Затраты на дни нетрудоспособности, связанные с курением, в Шотландии составили 60 млн евро в год [210], а общие потери производительности – 660 млн евро в год [207].

### Экономическая эффективность лечения табачной зависимости

Лечение, направленное на прекращение курения, является высокоэффективным, с экономической точки зрения, по сравнению с другими программами здравоохранения. Стоимость различных программ здравоохранения значительно варьируется и определяется из расчета на год жизни [210] или чаще – на дополнительный год "качественной" жизни (*quality-adjusted life-year* – QALY) [211–213]. Среди этих мероприятий отказ от курения после советов врача общей практики (стоимость на 1 год "качественной" жизни – 400 евро, по ценам 1990 г.) занял 3-е место в списке из 21 вида лекарственного и хирургического лечения, направленного на терапию или профилактику разных заболеваний [213].

Среди программ здравоохранения, рассчитанных на больных ХОБЛ, согласно ценам 1990–1991 гг., затраты на 1 дополнительный год жизни после лечения табачной зависимости составили 6 500 долл. США [214], а после легочных реабилитационных программ или лечения дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина – 24 300 и 50 000 долл. США соответственно [215]. По ценам 1997 г., лечение табачной зависимости экономически более выгодно (2 700 долл. США на 1 дополнительный год жизни), чем другие программы здравоохранения, направленные на различные заболевания, такие как маммографический скрининг (50 000 долл. США на 1 дополнительный год жизни) или лечение гиперхолестеринемии (100 000 долл. США на 1 дополнительный год жизни) [216, 217].

С позиции экономической эффективности лечения табачной зависимости в Великобритании, затраты на 1 дополнительный год жизни, по ценам 1998 г., составили от 354 евро (краткий совет врача общей практики по прекращению курения) до 1 458 евро (совет врача общей практики, самопомощь и рекомендация специалиста по приобретению средств НЗТ). Хотя эти расчеты производились в то время, когда еще не существовало клиник по лечению табачной зависимости (при их появлении верхняя граница расходов стала несколько выше), такое вложение средств по-прежнему остается весьма выгодным. Все эти расчеты включают в себя затраты, как связанные с ресурсами здравоохранения, так и не имеющие к ним отношения [206, 207]. Соответственно британской модели экономической эффективности, сравнивающей различные методы лече-

ния табачной зависимости с точки зрения NHS, возрастающие затраты на 1 дополнительный год жизни составляют 1 500–3 500 евро для НЗТ, 935–2 200 евро – для бупропиона SR и 1 300–2 900 евро – для НЗТ с использованием бупропиона SR [218]. Анализ экономической эффективности был проведен в Италии в ходе разработки клинических рекомендаций по лечению табачной зависимости в общей врачебной практике. В нем сравнивали 2 гипотетических вида терапии: первичную помощь (например, совет врача общей практики по отказу от курения) и лечение табачной зависимости в специализированной клинике (например, совет врача общей практики и применение НЗТ) [219]. По ценам 2000 г., затраты здравоохранения составили 87,18 евро и 266,89 евро для первичного звена и клиники по лечению табачной зависимости соответственно. На основании полученных ранее доказательств [207] эффективность первичного звена и специализированной клиники составила 7 % и 17 % соответственно. При сравнении с отсутствием какого бы то ни было лечения возрастающее соотношение экономической эффективности (увеличение расходов по сравнению с менее затратной и менее эффективной альтернативой) составило 1 245,43 евро для первичного звена и 1 797,10 евро для специализированной клиники.

### Отказ от курения и финансово обеспеченные пациенты

В силу некоторых социальных факторов (проживание в безопасной для здоровья среде, хороший уровень образования, обладание информацией о вреде курения) более обеспеченные пациенты, вероятно, менее подвержены зависимости от курения и настроены на сотрудничество с врачом при отказе от него, чем более бедные слои населения. Согласно широкому исследованию различий в состоянии здоровья, проведенному в Великобритании [217, 220], наибольшее снижение распространенности курения было достигнуто среди обеспеченных курильщиков, тогда как среди лиц с минимальным доходом эффективность подобных вмешательств была невысокой [221].

### Отказ от курения и эластичность цены активных курильщиков сигарет

Эластичность цены (ожидаемое снижение потребления сигарет в результате повышения цен на сигареты) находится в обратной зависимости от возраста курильщика. Эмпирическое исследование в США выявило минимальную эластичность цены (–0,095) у курильщиков в возрасте 27–29 лет и максимальную (–0,831) – среди курильщиков 15–17 лет [222].

Эти результаты можно объяснить теорией рационального привыкания [223–225], согласно которой пристрастие к курению усиливается со временем. Таким образом, чем больше продолжительность курения, тем ниже вероятность того, что человек бросит курить после повышения цен на сигареты. С другой стороны, стоимость сигарет имеет значение для пре-

дотворения перехода с "пробного" курения (среди подростков) на регулярное (среди взрослых) [226, 227], что должно доступно освещаться, т. к., с учетом приведенных выше результатов [222], повышение цен на сигареты на 1 % может привести к снижению их потребления среди подростков на 0,83 %.

Недавнее исследование на основании данных нескольких европейских стран показало, что все лекарственные средства 1-й линии для лечения табачной зависимости экономически очень выгодны по сравнению с другими превентивными мерами [228].

### Ключевые положения

Из-за больших различий в эластичности цены и согласно теории рационального привыкания высокая стоимость сигарет и налоги на них могут способствовать снижению курения среди подростков, но менее эффективны у взрослых курильщиков.

Лечебные мероприятия, направленные на прекращение курения, имеют низкую стоимость из расчета на каждый год "качественной" жизни. Включение курильщиков с низким доходом, низким уровнем образования, занятых тяжелым физическим трудом и имеющих табачную зависимость в специальные антитабачные программы (например, беседы на рабочем месте) в первое время может повысить стоимость такого лечения из расчета на 1 год "качественной" жизни, но с высокой вероятностью позволит снизить общее число курильщиков в будущем.

Лечебные мероприятия по отказу от курения, советы врача общей практики или специалиста, НЗТ или лечение бупропионом SR являются хорошим вкладом денежных средств. Учитывая экономическую эффективность, в Великобритании с апреля 2001 г. разрешено назначать НЗТ в первичном звене здравоохранения.

### Направление дальнейших исследований

Проблема отказа от курения требует дальнейшей работы, при этом должны быть поставлены следующие цели:

- 1) исследовать эффективность НЗТ и бупропиона SR и их комбинации у больных с респираторными заболеваниями, особенно с ХОБЛ и БА. Исследования по отказу от курения также необходимы для курильщиков с некоторыми другими респираторными заболеваниями, такими как туберкулез, гистиоцитоз X, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, и ожидающих трансплантации легких;
- 2) изучить эффективность различных видов повторного лечения, а также долговременного лечения табачной зависимости у пульмонологических пациентов;
- 3) исследовать эффективность бездымного табака как средства для "неподдающихся" курильщиков;
- 4) изучить эффективность скринингового исследования легочной функции у курильщиков без

респираторных симптомов и с клиническими проявлениями легочной патологии в сочетании с различными методами лечения табачной зависимости;

- 5) выявить особенности табачной / никотиновой зависимости, препятствия и мотивацию прекратить курение у больных с респираторной патологией;
- 6) определить, может ли сокращение курения у лиц, не готовых к полному отказу от курения, повысить мотивацию прекратить курение;
- 7) исследовать взаимосвязь между ХОБЛ и депрессией и оценить, может ли лечение депрессии помочь пульмонологическим больным отказаться от курения;
- 8) оценить эффективность новых лекарственных препаратов для лечения табачной зависимости у респираторных больных;
- 9) изучить эффективность антитабачных программ в реабилитационных курсах;
- 10) оценить эффективность интернет-программ, клинических рекомендаций и других средств масс-медиа в лечении табачной зависимости.

## Литература

1. *Postma D.S., Siafakas N.M., eds.* Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. respir. Mon 1998; 7.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI / WHO Workshop. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication № 2701A. Bethesda: National Institutes of Health, 2001.
3. *Fletcher C., Peto R.* The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1: 1645–1648.
4. *Fletcher C., Peto R., Tinker C., Speizer F.E., eds.* The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.
5. *Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. J.A.M.A. 1994; 272: 1497–1505.
6. *Hand S., Edwards S., Campbell I.A., Cannings R.* Controlled trial of three weeks nicotine replacement in hospital patients also given advice and support. Thorax 2002; 57: 715–718.
7. *Borson S., Claypoole K., McDonald G.J.* Depression and chronic obstructive pulmonary disease: treatment trials. Semin. Clin. Neuropsychiatry 1998; 3: 115–130.
8. *Tashkin D.P., Kanner R., Bailey W. et al.* Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2001; 357: 1571–1575.
9. *Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. et al.* Smoking cessation: clinical practice guidelines № 18. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication № 96–0692. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1996.
10. *Fiore M., Bailey W., Cohen S. et al.* Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2000.
11. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. J.A.M.A. 2000; 283: 3244–3254.
12. *Anderson J.E., Jorenby D.E., Scott W.J., Fiore M.C.* Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; 121: 932–941.
13. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Asian Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Smoking and health: the physician's responsibility. A statement by the Health and Smoking Committee. Pneumologie 1996; 50: 270–274.
14. *Hughes J.R., Fiester S., Goldstein M.G. et al.* The American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. Am. J. Psychiatry 1996; 153: (suppl. 10): S1–S31.
15. *Haustein K.O.* Tobacco or health? Berlin: Springer-Verlag, 2001. 34–43.
16. *Batra V., Patkar A.A., Berrettini W.H. et al.* The genetic determinants of smoking. Chest 2003; 123: 1730–1739.
17. *Watkins S.S., Koob G.F., Markou A.* Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine Tob. Res. 2000; 2: 19–37.
18. US Department of Health and Human Services. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1998.
19. World Health Organization. International classification of diseases, 10<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 1992.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
21. *Hughes J.R., Gust S.W., Skoog K. et al.* Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 52–59.
22. *Shiffman S., West R.J., Gilbert D.G.* SRNT Work Group on the Assessment of Craving and Withdrawal in Clinical Trials. Nicotine Tob. Res. 2004; 6: 599–614.
23. The World Bank. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. Washington; The World Bank, 1999. Available at [www.worldbank.org/tobacco/reports.asp](http://www.worldbank.org/tobacco/reports.asp). Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: 2001.
24. Tobacco Policy in the European Union: ASH Fact Sheet № 20. [www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact20.html](http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact20.html). Date last accessed: November 28, 2005. Date last updated: May 2006.
25. Doxa. Indagine sul fumo in Italia 2004. [www.doxa.it/italiano/inchieste/fumo2004\\_ita.pdf](http://www.doxa.it/italiano/inchieste/fumo2004_ita.pdf). Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: April 2004.
26. *Murin S., Bilello K.S., Matthey R.* Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin. Chest Med. 2000; 21: 121–137.
27. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004. [www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_2004/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm). Date last accessed: November 28, 2006. Date last updated: February 15, 2006.
28. *Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al.* Mortality from smoking worldwide. Br. Med. Bull. 1996; 52: 12–21.
29. *Ezzati M., Lopez A.D.* Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362: 847–852.
30. *Rodu B., Cole P.* The burden of mortality from smoking: comparing Sweden with other countries in the European Union. Eur. J. Epidemiol. 2004; 19: 129–131.
31. *Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I.* Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. Br. Med. J. 2004; 328: 1529–1533.
32. Lung cancer. In: European Respiratory Society / European Lung Foundation. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: ERS Journals; 2003. 44–54.
33. *La Vecchia C., Franceschi S., Levi F.* Epidemiological research on cancer with a focus on Europe. Eur. J. Cancer Prev. 2003; 12: 5–14.
34. *Alberg A.J., Samet J.M.* Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123 (suppl. 1): 21S–49S.
35. *Flanders W.D., Lally C.A., Zhu B.P. et al.* Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. Cancer Res. 2003; 63: 6556–6562.
36. *Simonato L., Agudo A., Ahrens W. et al.* Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int. J. Cancer 2001; 91: 876–887.
37. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.

38. Chronic obstructive pulmonary disease. In: European Respiratory Society / European Lung Foundation. European lung white book. the first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: ERS Journals; 2003. 34–43.
39. Burney P., Suissa S., Soriano J.B. et al. The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 42): 1s–44s.
40. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1204–1213.
41. Viegi G., Pedreschi M., Baldacci S. et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 1034–1042.
42. Lundback B., Lindberg A., Lindstrom M. et al. Obstructive lung disease in Northern Sweden studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 2003; 97: 115–122.
43. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al., for the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
44. Jimenez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. et al. Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
45. Watson L., Boezen H.M., Postma D.S. Differences between males and females in the natural history of asthma and COPD. In: Buist S., Mapp C.E., eds. Respiratory diseases in women. *Eur. Respir. Mon.* 2003; 25: 50–73.
46. Viegi G., Scognamiglio A., Baldacci S. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4–19.
47. Calverley P.M.A., Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053–1061.
48. Willemse B.W.M., Postma D.S., Timens W., ten Hacken N.H.T. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 464–476.
49. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al., for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
50. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al., for the ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 413–417.
51. Carrozzi L., Rijcken B., Burney P. et al. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur. Respir. Rev.* 2001; 11: 49–54.
52. Eagan T.M.L., Gulsvik A., Eide G.E., Bakke P.S. Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 589–594.
53. Kerstjens H.A.M., Rijcken B., Schouten J.P., Postma D.S. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820–827.
54. Gold D.R., Wang X., Wypij D. et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 931–937.
55. Sherrill D.L., Lebowitz M.D., Knudson R.J., Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 17–22.
56. Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056–1061.
57. Downs S.H., Brandli O., Zellweger J.P. et al. Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SAPALDIA 2 cohort study. *Respir. Res.* 2005; 6: 45.
58. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
59. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
60. Sherrill D.L., Enright P., Cline M. et al. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996; 109: 1001–1005.
61. Murray R.P., Anthonisen N.R., Connett J.E. et al. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51: 1317–1326.
62. Bolliger C.T., Zellweger J.P., Danielsson T. et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tob. Res.* 2002; 4: 433–439.
63. Viegi G., Paoletti P., Carrozzi L. et al. CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration* 1993; 60: 155–161.
64. Viegi G., Sherrill D.L., Carrozzi L. et al. An 8-year followup of carbon monoxide diffusing capacity in a general population sample of northern Italy. *Chest* 2001; 120: 74–80.
65. Viegi G., Matteelli G., Annesi I. Epidemiology of asthma. In: Chung F., Fabbri L.M., eds. *Asthma*. *Eur. Respir. Mon.* 2003; 23: 1–25.
66. Ulrik C.S., Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 349–353.
67. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822–833.
68. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 90–99.
69. Tønnesen P., Pisinger C., Hvidberg S. et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob. Res.* 2005; 7: 139–148.
70. Farr B.M., Bartlett C.L., Wadsworth J., Miller D.L. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94: 954–963.
71. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X., Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375–379.
72. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
73. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2206–2216.
74. Gajalakshmi V., Peto R., Kanaka T.S., Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35 000 controls. *Lancet* 2003; 362: 507–515.
75. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. et al. Collaborating Centers. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 242–248.
76. Chiyo M., Sekine Y., Iwata T. et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1141–1146.
77. Henry M., Arnold T., Harvey J. on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58 (suppl. II): 39–52.
78. Rollnick S., Mason P., Butler C. Health behaviour change: a guide for practitioners. London, Churchill Livingstone, 1999.
79. Fagerström K.O. Time to first cigarette: the best single indicator of tobacco dependence. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 95–98.
80. Etter J.F., Duc T.V., Perneger T.V. Saliva cotinine levels in smokers and non-smokers. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 251–258.
81. Heatherton T.F., Kozłowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br. J. Addict.* 1991; 86: 1119–1127.
82. Fagerström K.O., Schneider N. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J. Behav. Med.* 1989; 12: 159–182.
83. Breslau N., Johnson E.O. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine dependent smokers. *Am. J. Publ. Hlth* 1999; 90: 1122–1127.
84. Batra A., Gelfort G., Bartels M. The dopamine D<sub>2</sub> receptor (DRD<sub>2</sub>) gene – a genetic risk factor in heavy smoking? *Addict. Biol.* 2000; 5: 431–438.
85. Etter J.F., LeHouezec J., Perneger T.V. A self-administered questionnaire to measure addiction to cigarettes. The Cigarette Dependence Scale. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 359–370.
86. Javors M.A., Hatch J.P., Lamb R. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100: 159–167.

87. *Jimenez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. et al.* Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
88. *Petty T.L., Doherty D.E.* National Lung Health Education Program. The National Lung Health Education Program: roots, mission, future directions. *Respir. Care* 2004; 49: 678–683.
89. *Enright P.L., Kaminsky D.A.* Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1194–1201.
90. *Clotet J., Gomez-Arbones X., Ciria C., Aldalad J.M.* Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary care. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 155–159.
91. *Stratelis G., Jakobsson P., Molstad S., Zetterstrom O.* Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br. J. Gen. Pract.* 2004; 54: 201–206.
92. *Gorecka D., Bednarek M., Nowinski A. et al.* Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest* 2003; 123: 1916–1923.
93. *Bize R., Burnand B., Mueller Y., Cornuz J.* Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD0004705.
94. *Hughes J.R.* Comorbidity and smoking. *Nicotine Tob. Res.* 1999; 1 (suppl. 2): S149–S152.
95. *Dierker L.C., Avenevoli S., Stolar M., Merikangas K.R.* Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 947–953.
96. *Glassman A.H., Covey L.S., Stetner F., Rivelli S.* Smoking cessation and the source of major depression: a follow up study. *Lancet* 2001; 357: 1929–1932.
97. *Wagena E., Kant I., Huibers M.J. et al.* Psychological distress and depressed mood in employees with asthma, chronic bronchitis or emphysema: a population-based observational study on prevalence and the relationship with smoking cigarettes. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19: 147–153.
98. *Arrol B., Khin N., Kerse N.* Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *Br. Med. J.* 2003; 327: 1144–1146.
99. *Watkins C., Daniels L., Jack C. et al.* Accuracy of a single question in screening for depression in a cohort of patients after stroke: comparative study. *Br. Med. J.* 2001; 323: 1159.
100. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking cessation during previous years among adults in United States 1990 and 1991. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1993; 42: 504–507.
101. *US Department of Health and Human Services.* The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1984.
102. *van Manen J.G., Bindels P.J., Dekker F.W.* Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416.
103. *Wagena E.J., Kant I., van Amelsvoort L.G. et al.* Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom. Med.* 2004; 66 (5): 729–734.
104. *Breslau N., Peterson E.L., Schultz L.R.* Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 161–166.
105. *Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F.* Cigarette smoking and major depression. *J. Addict. Dis.* 1998; 17: 35–46.
106. *West R., Hajek P., Belcher M.* Severity of withdrawal symptoms as a predictor of outcome of an attempt to quit smoking. *Psychol. Med.* 1989; 19: 981–985.
107. *Shiffman S., Hickcox M., Paty J. et al.* Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1996; 64: 993–1002.
108. *Kim H.F., Kunik M.E., Molinari V.A.* Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000; 41: 465–471.
109. *de Voogd J.N., Elzen H.A.* Psychological state and personality traits of patients in a pulmonary rehabilitation program. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): 54s.
110. *Dudley D.L., Wermuth C., Hague W.* Psychological aspects of care in the chronic obstructive pulmonary disease patient. *Heart Lung* 1973; 2: 339–345.
111. *Gorecka D., Bednarek M., Nowinski A. et al.* Nicotine dependence in smokers at risk for COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: (suppl. 38): 134s.
112. *Miloskovic V., Lazic Z.* Lung function and level of the smoker's nicotine dependence. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): S115–S116.
113. *Kunze U., Schoberberger R., Schmeiser-Rieder A., Fagerström K.* Preventive oncology and nicotine addiction. In: Antypas G., ed. *International proceedings division, 2<sup>nd</sup> International congress on lung cancer.* Bologna: Monduzzi Editore; 1996: 551–554.
114. *Mikami I., Akechi T., Kugaya A. et al.* Screening for nicotine dependence among smoking-related cancer patients. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 1071–1075.
115. *Jimenez-Ruiz C.A., Miravittles M., Sobradillo V. et al.* Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentrations in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob. Res.* 2004; 6: 649–653.
116. *Medici T.C., Unger S., Ruegger M.* Smoking pattern of smokers with and without tobacco-related lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 385–388.
117. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
118. *Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al.* Optimal assessment and management of COPD. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
119. *Gray-Donald K., Gibbons L., Shapiro S.H. et al.* Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 961–966.
120. *Filozof C., Fernandez Pinilla M.C., Fernandez-Cruz A.* Smoking cessation and weight gain. *Obes. Rev.* 2004; 5: 95–103.
121. *Lancaster T., Stead L.F.* Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD001118.
122. *Borland R., Balmford J., Hunt D.* The effectiveness of personally tailored computer generated advice letters for smoking cessation. *Addiction* 2004; 99: 369–377.
123. *Quist-Paulsen P., Gallefos F.* Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *Br. Med. J.* 2003; 327: 1254–1257.
124. *Aveyard P., Griffin C., Lawrence T., Cheng K.K.* A controlled trial of an expert system and self-help manual intervention based on the stages of change versus standard self-help materials in smoking cessation. *Addiction* 2003; 98: 345–354.
125. *Lancaster T., Stead L.* Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000165.
126. *Rice V., Stead L.F.* Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001188.
127. British Thoracic Society. Comparison of four methods for smoking cessation in patients with smoking related disorders. *Br. Med. J.* 1983; 286: 595–597.
128. *Lancaster T., Stead L.F.* Individual behavioural counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD001292.
129. *Stead L.F., Lancaster T.* Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD001007.
130. *Lichtenstein E., Glasgow R.E., Lando H.A. et al.* Telephone counseling for smoking cessation: rationales and meta-analytic review of evidence. *Health Educ. Res.* 1996; 11: 243–257.
131. *Stead L.F., Lancaster T., Perera R.* Telephone counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002850.
132. *Borland R., Segan C.J., Livingston P.M., Owen N.* The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomised trial. *Addiction* 2001; 96: 881–889.
133. *Macleod Z.R., Charles M.A., Arnaldi V.C., Adams I.M.* Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. *Med. J. Aust.* 2003; 179: 349–352.
134. *Hajek P., Stead L.F.* Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD000546.
135. *Ussher M., Nunciata P., Cropley M., West R.* Effect of a short bout of exercise on tobacco withdrawal symptoms and desire to smoke. *Psychopharmacology* 2001; 158: 66–72.

136. Bock B.C., Marcus B.H., King T.K. et al. Exercise effects on withdrawal and mood among women attempting smoking cessation. *Addict Behav.* 1999; 24: 399–410.
137. Steptoe A., Edwards S., Moses J., Mathews A. The effects of exercise training on mood and perceived coping ability in anxious adults from the general population. *J. Psychosom. Res.* 1989; 33: 537–547.
138. McAuley E., Mihalko S.L., Bane S.M. Exercise and self-esteem in middle-aged adults: multidimensional relationships and physical fitness and self-efficacy influences. *J. Behav. Med.* 1997; 20: 67–83.
139. Ussher M. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD002295.
140. Silagy C., Lancaster T., Stead L. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD000146.
141. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD000031.
142. Crowley T.J., Macdonald M.J., Walter M.I. Behavioural antismoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology* 1995; 119: 193–204.
143. Pederson L.L., Wanklin J.M., Lefcoe N.M. The effect of counselling on smoking cessation among patients hospitalised with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Int. J. Addict.* 1991; 26: 107–119.
144. Wagena E.J., van der Meer R.M., Ostelo R.J. et al. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir. Med.* 2004; 98: 805–815.
145. Research Committee of the British Thoracic Society. Smoking cessation in patients: two further studies by the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 835–840.
146. Tønnesen P., Mikkelsen K.L. Routine smoking cessation with four nicotine regimens in a lung clinic. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 717–722.
147. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
148. World Health Organisation. European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Geneva, WHO, 2001.
149. National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation – bupropion and nicotine replacement therapy. National Institute for Health and Clinical Excellence Technology appraisal TA39. [www.nice.org.uk/page.aspx?o5TA39](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o5TA39). Date last accessed: May 2006. Date last updated: March 2002.
150. Andersson J.E., Jorenby D.E., Scott W.J., Fiore M.C. Treating tobacco use and dependence. *Chest* 2002; 121: 932–941.
151. Wagena E., Zeegers M., Van Schayck C., Wouters E. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf.* 2003; 26: 381–403.
152. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: The Lung Health Study. *J.A.M.A.* 1994; 272: 1497–1505.
153. Sachs D.P.L., Benowitz N.L., Silver K.J. Effective use of nicotine polacrilex (Nicorette) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Aoki M., Hisamichi S., Tominaga S., eds. *Smoking and health*. Amsterdam: Elsevier; 1987. 793–795.
154. Glover E.D., Glover P.N., Abrons H.L. et al. Smoking cessation among COPD and chronic bronchitis patients using the nicotine nasal spray. *Am. J. Hlth Behav.* 1997; 21: 310–317.
155. Tønnesen P. Smoking cessation. In: Pauwels RA, Postma DS, Weiss ST, eds. *Long-term intervention in chronic obstructive pulmonary disease*. Lung Biol. Hlth Dis. Vol. 191. New York: Marcel Dekker; 2005. 315–352.
156. Campbell I.A., Prescott R.J., Tjeder-Burton S.M. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir. Med.* 1991; 85: 155–157.
157. Campbell I.A., Prescott R.J., Tjeder-Burton S.M. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respir. Med.* 1996; 90: 47–51.
158. Miller N.H., Smith P.M., DeBusk R.F. et al. Smoking cessation in hospitalized patients: results of a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 409–415.
159. Lewis S.F., Piasecki T.M., Anderson J.E., Baker T.B. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: a randomized clinical trial. *Prev. Med.* 1998; 27: 296–303.
160. Tønnesen P., Mikkelsen K.L., Markholst C. et al. Nurseconducted smoking cessation with minimal intervention in a lung clinic: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2351–2355.
161. Tønnesen P., Mikkelsen K., Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD, using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006; 130: 314–316.
162. Gratzjov C., Francis K., Maragianni A. et al. Bupropion treatment and cognitive behavioral therapy in smoking cessation program. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): 12s.
163. Richmond R., Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev.* 2003; 22: 203–220.
164. Tønnesen P., Fryd V., Hansen M. et al. Two and four mg nicotine chewing gum and group counseling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addict Behav.* 1988; 13: 17–27.
165. Tønnesen P., Paoletti P., Gustavsson G. et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 238–246.
166. Shiffman S., Dressler C., Hajek P. et al. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1267–1276.
167. Ferry L.H., Burchette R.J. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J. Addict. Disord.* 1994; 13: 249.
168. Dalsgareth O., Hansen N., Soes-Petersen U. et al. A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine Tob. Res.* 2004; 6: 55–61.
169. Garcia-Rio F., Serrano S., Mediano O. et al. Safety profile of bupropion for COPD. *Lancet* 2001; 358: 1009–1010.
170. Tonstad S., Farsang D., Klaene G. et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 946–955.
171. Hays J.T., Hurt R.D., Rigotti N.A. et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 423–433.
172. Sampablo I., Lores L., Coll-Klein F. et al. Predictive factors in smoking cessation with combined therapy with bupropion and nicotine patches. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 171–176.
173. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 685–691.
174. Glassman A.H., Covey L.S., Dalack G.W. et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 670–679.
175. Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., Delcore M.G., Lucas B.D. Jr. Randomized controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27: 1025–1028.
176. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 47–55.
177. Jorenby D.E., Hays T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 56–63.
178. Tonstad S., Tønnesen P., Hajek P. et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 64–71.
179. Cohen C., Kodas E., Griebel G. CB<sub>1</sub> receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; 81: 387–395.
180. Anthenelli R.M., Despres J.P. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit). In: American College of Cardiology. 53<sup>rd</sup> Annual scientific session. New Orleans: American College of Cardiology; 2004.
181. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1364.

182. White A., Resch K., Ernst E. A metaanalysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob. Control.* 1999; 8: 393–397.
183. Yiming C., Changxin Z., Ung W.S. et al. Laser acupuncture for adolescent smokers – a randomised, double-blind controlled trial. *Am. J. Chin. Med.* 2000; 28: 443–449.
184. Abbot N.C., Stead L.F., White A.R. et al. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1998; 2: CD001008.
185. Bolliger C.T., Zellweger J.P., Danielsson T. et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Br. Med. J.* 2000; 321: 329–333.
186. Wennike P., Danielsson T., Landfeldt T. et al. Smoking reduction promotes smoking cessation: Results from a double blind, randomised, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003; 98: 1395–1402.
187. Hughes J.R., Cummings K.M., Hyland A. Ability of smokers to reduce their smoking and its association with future smoking cessation. *Addiction* 1999; 94: 109–114.
188. Goffredsen N., Prescott E., Osler M., Vestbo J. Predictors of smoking reduction and cessation in a cohort of Danish moderate and heavy smokers. *Prev. Med.* 2001; 33: 46–52.
189. Tønnesen P., Danielsson T. Cutting down smoking then stopping with nicotine replacement therapy: an innovative approach to smoking cessation. *Thorax* 2005; 60 (suppl. II): ii36.
190. Hughes J.R., Carpenter M.J. Can medications or behavioral treatment reduce smoking in smokers not trying to quit? A review. In: *Proceedings of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2005: 8.
191. Hughes J.R. Smoking reduction: efficacy and implementation. *Addiction* 2000; 95 (suppl. 1): S3–S37.
192. Bates C., McNeill A., Jarvis M., Gray N. The future of tobacco product regulation and labelling in Europe: Implications for the forthcoming European Union directive. *Tob. Control* 1999; 8: 225–235.
193. Fagerström K.O., Hughes J.R., Rasmussen T., Callas P.W. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tob. Control* 2000; 9: 327–333.
194. Gray N., Henningfield J.E., Benowitz N.L. et al. Toward a comprehensive long term nicotine policy. *Tob. Control* 2005; 14: 161–165.
195. Glynn T.J., Manley M.W. How to help your patients to stop smoking: A National Cancer Institute Manual for Physicians. NIH Publication № 93–3064. Bethesda: National Institutes of Health; 1993.
196. Prochaska J.O., Goldstein M.G. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin. Chest Med.* 1991; 12: 727–735.
197. Jarvis M.J., Russell M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br. Med. J.* 1980; 281: 484–485.
198. Heffner J.E. The overarching challenge. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 1S–3S.
199. Smith W.R. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 8S–17S.
200. Heffner J.E., Alberts W.M., Irwin R., Wunderink R. Translating guidelines into clinical practice. Recommendations to the American College of Chest Physicians. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 70S–73S.
201. Nardini S., Bertolotti R., Rastelli V., Donner C.F. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1450–1453.
202. European Smoke-Free Hospital Network. <http://ensh.aphp.fr>. Date last accessed: November 28, 2006. Date last modified: November 23, 2006.
203. Johnson E., Dominici F., Griswold M., Zeger S.L. Disease cases and their medical costs attributable to smoking: an analysis of the national medical expenditure survey. *J. Economet.* 2003; 112: 135–151.
204. Barendregt J.J., Bonneux L., van der Maas J. The health care costs of smoking. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1052–1057.
205. Ruff L.K., Volmer T., Nowak D., Meyer A. The economic impact of smoking in Germany. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 385–390.
206. Parrott S., Godfrey C., Raw M. et al. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998; 53 (suppl. 5): S1–S38.
207. Godfrey C. The economic and social costs of lung cancer and the economics of smoking prevention. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 458–461.
208. World Health Organization. Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Copenhagen; Geneva: World Health Organization; 1999.
209. Lazzaro C. Health and Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Appendix 1. Copenhagen–Geneva, World Health Organization, 1999.
210. Parrott S., Godfrey C., Raw M. Costs of employee smoking in the workplace in Scotland. *Tob. Control* 2000; 9: 187–192.
211. Drummond M.F., O'Brien B.J., Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1997. 109–112.
212. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B., Weinstein M.C. *Cost effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
213. Maynard A. Developing the health care market. *Econ. J.* 1991; 101: 1277–1286.
214. Schulmann K.A., Lorna A.L., Glick H.A., Eisenberg J. Cost effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 798–802.
215. Rutten-Van Mülken M.P.M.H., Van Doorslaer E.K.A., Rutten F.F.H. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980–1981. *Soc. Sci. Med.* 1992; 35: 161–175.
216. Cromwell J., Bartosch W.J., Fiore M.C. et al. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. *Agency for Health Care Policy and Research. J.A.M.A.* 1997; 278: 1759–1766.
217. Department of Health. Independent inquiry into inequalities in health. London: Stationery Office; 1998.
218. NHS Centre for Reviews & Dissemination. A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. York: University of York; 2002.
219. Invernizzi G., Nardini S., Bettoncelli G. et al. L'intervento del medico di medicina generale nel controllo del fumo. *Rassegna Patol. Appar. Respir.* 2002; 17: 55–70.
220. Baker D., Illsley R. Inequalities in health. *Studies in inequality in health need careful interpretation.* *Br. Med. J.* 1998; 317: 1659.
221. Whitfield L. Social policies "must focus on inequalities". *Hlth Serv. J.* 1998; 108: 8.
222. Harris J.E., Chan S.W. The continuum-of-addiction: cigarette smoking in relation to price among Americans aged 15–29. *Hlth Econ.* 1999; 8: 81–86.
223. Becker G.S., Murphy K.M. A theory of rational addiction. *J. Politic. Economy* 1988; 96: 675–700.
224. Becker G.S., Grossman M., Murphy K.M. An empirical analysis of cigarette addiction. *Am. Econ. Rev.* 1994; 84: 396–418.
225. Chaloupka F.J., Tauras J., Grossman M. Economic models of addiction and applications to cigarette smoking and other substance abuse. Chicago: University of Illinois; 1999. 1–27.
226. Chaloupka F.J. Tobacco taxation. [www.impacteen.org/generalarea\\_PDFs/NCSLSEATTLE111601.pdf](http://www.impacteen.org/generalarea_PDFs/NCSLSEATTLE111601.pdf). Date last accessed: September 22, 2006.
227. Chaloupka F.J. Price, tobacco control policies and youth and young adult tobacco use. [www.impacteen.org/generalarea\\_PDFs/TUPT1082401.pdf](http://www.impacteen.org/generalarea_PDFs/TUPT1082401.pdf). Date last accessed: September 22, 2006.
228. Cornuz J., Gilbert A., Pinget C. et al. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison. *Tobacco Control* 2006; 15: 152–159.

Поступила 03.06.09  
УДК 616.24-02:613.84