

Д.В. Неверовский

Городская больница скорой медицинской помощи, Воркута

Курение и ишемический инсульт

Курение повышает риск развития ишемического инсульта в 2–4 раза. Продолжительность курения, увеличение количества выкуриваемых сигарет усиливают этот риск, что в определенной степени правомерно и для пассивного курения. Курение способствует прогрессированию атеросклероза, повышению АД и сужению мелких церебральных артерий, вследствие чего ухудшается кровоснабжение мозга. После отказа от курения в течение 5 лет риск инсульта снижается до его уровня у некурящих. Снижение риска сосудистых заболеваний на 50% наблюдается уже через 12 мес воздержания от курения сигарет. Обсуждаются методы психотерапевтической и лекарственной терапии, помогающие отказаться от курения.

Ключевые слова: курение, пассивное курение, ишемический инсульт, отказ от курения.

Контакты: Дмитрий Валерьевич Неверовский neverovsky@inbox.ru

Smoking and ischemic stroke

D.V. Neverovsky

Town Emergency Care Hospital, Vorkuta

Smoking shows a 2–4-fold increased risk of ischemic stroke. The duration of smoking and the larger number of smoked cigarettes increase this risk, which is to a certain degree true for passive smoking. Smoking contributes to the progression of atherosclerosis, the elevation of blood pressure, and the narrowing of minor intracranial arteries, causing brain blood supply to worsen. After 5-year smoking cessation, the risk of stroke drops to its level observed in non-smokers. There was a 50% reduced vascular risk just 12 months after smoking refusal. Psychotherapy and drug therapy options that help quit smoking are discussed.

Key words: smoking, passive smoking, ischemic stroke, smoking refusal.

Contact: Dmitry Valeryevich Neverovsky neverovsky@inbox.ru

Эпидемиология и факторы риска инсульта

В различных регионах мира регистрируется от 100 до 700 инсультов на 100 тыс. человек в год. В настоящее время наиболее высокая заболеваемость наблюдается в восточно-европейских странах (300 инсультов и более на 100 тыс. жителей) и относительно низкая – в западно-европейских, средиземноморских, скандинавских странах и Северной Америке.

В России ежегодно возникает около 400 тыс. инсультов, или в среднем 250–300 инсультов на 100 тыс. жителей в год. На долю ишемического инсульта (ИИ) в нашей стране приходится 70–85% всех инсультов [1]. Для сравнения: в Германии частота инсультов составляет 150–200 на 100 тыс. жителей в год, при этом примерно 80–85% – это ИИ и 15–20% – внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния и тромбозы синусов головного мозга. Приблизительно 700 тыс. жителей Германии имеют последствия инсульта [2].

Роль курения как фактора риска инсульта подчеркивают данные ВОЗ, согласно которым распространенность курения в популяции также выше в странах Восточной Европы. Например, в Словакии она составляет 42,6%, в Болгарии – 36,5%, в России – 43,5%, в то время как в Великобритании – 26,5%, в США – 23,6%.

Количество факторов риска, способствующих развитию ИИ, значительно превышает таковое для заболеваний сердечно-сосудистой системы. Немецкие авторы [3], изучавшие влияние и распространенность факторов риска среди населения Германии, пришли к выводу, что курение увеличивает риск ИИ в 2–4 раза, уступая по значению лишь мерцательной аритмии и артериальной гипертензии (АГ).

В то же время по распространенности в популяции курение как фактор риска значительно опережает мерцательную аритмию и приближается к АГ.

Дополнительными факторами риска ИИ могут быть заболевания сердца, сопровождающиеся повышенным риском эмболии: тяжелые нарушения ритма (класс IVb по Low, синдром слабости синусового узла), пороки и протезирование клапанов сердца, дефект межпредсердной перегородки, перенесенный инфаркт миокарда и кардиомиопатии.

Факторы риска можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Немодифицируемые факторы риска включают возраст, пол и генетическую предрасположенность к цереброваскулярным заболеваниям. Заболеваемость инсультом увеличивается с возрастом, у мужчин инсульт развивается чаще, чем у женщин. Курение входит в структуру модифицируемых факторов риска, к которым также относят высокое АД, мерцательную аритмию, незаращение овального окна, острый инфаркт миокарда (особенно инфаркт передней стенки), стеноз аорты, протезированные сердечные клапаны, кардиомиопатии с гипокинетическим левым желудочком и тромбообразованием в левых отделах сердца, симптоматические стенозы сонной артерии, нарушение жирового обмена, коагулопатии, сахарный диабет (СД), злоупотребление алкоголем, прием оральных контрацептивов, гипергомоцистеинемию. Сочетание избыточной массы тела и гиподинамии часто является недооцениваемым фактором риска, который способствует возникновению АГ и СД. Инфекционные заболевания также представляют собой независимый фактор риска инсульта. Пока неясно, является ли повышение уровня СРБ фактором рис-

ка ИИ, как и инфаркта миокарда. Мигрень с аурой является значимым фактором риска.

Патогенез повышения риска ишемического инсульта при курении

Влияние курения на развитие ИИ окончательно не выяснено, вероятно, оно многофакторно и в первую очередь связано со стимулированием атеросклероза [4]. В современных исследованиях курение расценивается как фактор опосредованный, т. е. вызывающий ряд заболеваний, которые в свою очередь повышают риск развития ИИ.

Курение приводит к стойкому сокращению мышечного слоя артерий, что способствует возникновению АГ и атеросклероза. Под влиянием курения в крови повышается концентрация общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вызванная курением гипоксия замедляет деградацию ЛПНП в лизосомах, а также способствует пролиферации гладкомышечных клеток артерий. Повреждающее действие на стенку артерий оказывают также избыточная активность кислородных радикалов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, которые возникают при курении. У курящих повышен риск развития СД 2-го типа, при этом курение усугубляет поражение сосудов при СД. В исследовании, включавшем 10 914 человек, было установлено, что прогрессирование атеросклероза увеличивается на 50% при активном курении и на 20% при постоянной подверженности воздействию табачного дыма [5]. Длительное курение сопряжено с более активным прогрессированием атеросклеротического поражения артерий. Это позволяет предполагать, что определенные неблагоприятные эффекты курения носят накопительный характер и необратимы. В качестве индикатора прогрессирования атеросклеротического поражения использовали изменение толщины комплекса интима—медиа, который определяли при УЗИ сонных артерий. В этом исследовании было отмечено, что наиболее опасно курение для лиц, страдающих СД и АГ [5].

Возможными механизмами развития атеросклероза при курении также являются активация тромбоцитов и лейкоцитов и повреждение эндотелия. Любой из этих факторов может вносить вклад в развитие тромбоза и нарушение гемостаза. Для изучения влияния курения на эти системы у 20 испытуемых брали кровь перед курением, непосредственно после курения и через 10 и 30 мин после выкуривания 2 сигарет. Для сравнения использовали образцы крови некурящих. У курильщиков наблюдались транзиторное повышение количества лейкоцитов, главным образом нейтрофилов, и устойчивое повышение уровня фактора Виллебранда, маркера повреждения эндотелия. Не отмечено изменений количества тромбоцитов и их активации, а также уровня фибриногена. Авторы пришли к выводу, что последовательное выкуривание 2 сигарет подряд приводит к немедленной активации лейкоцитов и вызывает повреждение клеток эндотелия, но не влияет на активность тромбоцитов. В то же время известно, что фактор Виллебранда, фиксируя рецепторы тромбоцитов Ib и IIb, IIIa, способствует их адгезии [6].

Как эндотелий, так и тромбоциты продуцируют мощный противосвертывающий фактор — оксид азота (NO), который является ингибитором агрегации тромбоцитов и их прилипания к сосудистой стенке. Он образуется в клетках эндотелия и тромбоцитах из L-аргинина с помощью эндотелиальной NO-синтетазы. Y. Shimasaki и соавт. [7] изучали уровень экспрессии гена этого фермента методом полимеразной

цепной реакции в тромбоцитах у 50 лиц (11 курящих и 15 некурящих мужчин и 24 некурящие женщины). Было обнаружено, что уровни экспрессии мРНК, ответственной за синтез NO-синтетазы, были значительно ниже у курящих мужчин, чем у некурящих, и выше у некурящих женщин, чем у некурящих мужчин. Установлено, что курение сигарет и СД — негативные предикторы экспрессии мРНК NO-синтетазы, в то время как прием антиоксидантов (витамин E) положительно влиял на ее экспрессию. В этом исследовании не учитывали возраст, прием других лекарственных препаратов и прочие факторы риска атеросклеротического поражения коронарных артерий. С помощью этого метода было установлено относительное содержание мРНК NO-синтетазы в человеческих тромбоцитах. Уровни экспрессии мРНК NO-синтетазы были значительно снижены у курящих, что способствует усилению агрегации тромбоцитов и формированию тромбов.

В 2008 г. завершено длительное исследование, показавшее, что курение является важным фактором риска развития АГ [8]. В исследовании участвовало 13 529 мужчин, не страдавших АГ и цереброваскулярными заболеваниями. Часть из них курили в прошлом, другие курили в ходе исследования и некоторые никогда не курили. Появление АГ фиксировали, когда участники исследования сообщили о начале антигипертензивной терапии либо когда систолическое АД достигало 140 мм рт. ст. или диастолическое АД — 90 мм рт. ст. и выше. В течение 14,5 года у 4904 мужчин развилась АГ. Обнаружено, что по сравнению с теми, кто никогда не курил, у мужчин, бросивших курить, относительный риск (ОР) развития АГ был 1,08, а у мужчин, продолжавших курить, — 1,15. Более ранние эпидемиологические исследования, касавшиеся связи курения с АГ, не дали столь однозначных результатов.

Курение как фактор риска инсульта

По данным M. Girod [9], в 2009 г. до 1/4 всех инсультов были непосредственно связаны с курением, достигая 50% у молодых пациентов с криптогенным генезом ИИ. Курение увеличивает ОР ИИ в 2 раза, а субарахноидального кровоизлияния — в 3 раза. Опасность курения как фактора риска внутримозгового кровоизлияния окончательно не установлена.

При курении наиболее велик риск развития атеротромботического ИИ. Этот риск прямо зависит от количества выкуриваемых сигарет. ОР максимален у людей среднего возраста и с возрастом снижается. Опасность выше у курящих женщин, особенно при наличии у них нескольких факторов риска, таких как прием оральных контрацептивов и мигрень с аурой. Хотя так и не проведено ни одного рандомизированного исследования эффективности отказа от курения, которое дало бы удовлетворительные результаты, эта эффективность обосновывается результатами эпидемиологических исследований, в которых часть испытуемых отказывались от курения в период наблюдения.

Важную информацию о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний принесло Фрамингемское исследование, которое продолжается и по сей день [10, 11]. Курение в качестве фактора риска инсульта впервые отмечено в 1988 г. [12]. Влияние курения на заболеваемость инсультом изучалось у 4255 мужчин и женщин в возрасте от 36 до 68 лет, у которых в анамнезе не было ни инсульта, ни транзиторных ишемических атак. За 26 лет наблюдения в этой когорте пациентов произошло 459 инсультов. Независимо от курения и пола у пациентов с АГ инсульт развивался в 2 раза чаще. Курение было третьим по значению (после возраста и АГ) фактором

риска развития инсульта. Риск инсульта увеличивался также в зависимости от количества выкуриваемых сигарет. ОР инсульта у злостных курильщиков (более 40 сигарет в день) был в 2 раза выше, чем у курящих умеренно (менее 10 сигарет в день). Отказавшиеся от курения имели такой же риск развития инсульта, как и некурящие. Риск инсульта значительно уменьшался через 2 года и через 5 лет после отказа от курения и был таким же, как у никогда не куривших. Уровень фибриногена был значительно выше у курильщиков, чем у некурящих, увеличение этого показателя наблюдалось у всех курящих независимо от пола. У бросивших курить уровень фибриногена был сопоставим с таковым у некурящих. За более чем 10 лет наблюдения риск заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин прогрессивно увеличивался при нарастании уровня фибриногена со 180 до 450 мг/дл. При дополнительном анализе возрастных групп выявлены очевидные возрастные различия, влияющие на оценку степени ОР. Повышенный уровень фибриногена оказался фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, скорректированным на курение и другие факторы [12].

По данным R. Shinton и G. Beevers [13], курение увеличивает риск возникновения инсульта в 1,5 раза, а у интенсивно курящих — в 3 раза. Авторы провели метаанализ 32 независимых исследований. ОР инсульта, связанного с курением, составил 1,5 (95% ДИ 1,4–1,6). Были отмечены различия ОР для разных типов инсульта. При курении риск развития ИИ увеличивался в 1,9 раза, риск субарахноидального кровоизлияния — в 2,9 раза, а риск кровоизлияния в мозг снижался до 0,7. В этом исследовании установлена зависимость между риском развития инсульта и количеством выкуриваемых сигарет, стажем курения. Также обнаружен меньший риск для женщин по сравнению с мужчинами. У бросивших курить все равно сохранялся повышенный риск (1,5 раза) развития инсульта.

Большой интерес представляет также исследование связи времени отказа от курения с риском возникновения инсульта у женщин [14], в котором участвовало 117 006 женщин 30–55 лет, не имевших на момент начала исследования ИБС, инсульта или онкологического заболевания. Исследование продолжалась 12 лет (1976–1988), информация о курении обновлялась каждые 2 года с помощью почтового анкетного опроса. Риск инсульта среди курящих по сравнению с никогда не курившими составил 2,58 (95% ДИ 2,08–3,19). Соответственно ОР среди женщин, бросивших курить, был 1,34 (95% ДИ 1,04–1,73). Риск ИИ у бросивших курить значительно снижался через 2–4 года после отказа от курения [14].

В 1997 г. были опубликованы результаты еще одного крупного исследования, показавшего совокупное влияние таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как высокий уровень холестерина, высокое АД и курение, на повышенный риск стеноза сонной артерии у пожилых [15]. В этом исследовании участвовало 429 мужчин и 661 женщина (средний возраст — 75 лет). Риск развития умеренного стеноза сонной артерии при увеличении систолического АД на 20 мм рт. ст. достигал 2,11 (95% ДИ 1,51–2,97), при повышении уровня холестерина на 0,26 ммоль/л — 1,10 (95% ДИ 1,03–1,16), при курении — 1,08 (95% ДИ 1,03–1,13).

Связи риска возникновения инсульта и курения было посвящено крупное проспективное исследование в Осло, которое продолжалось 18 лет и в котором изучали эпидемиологические и профилактические аспекты заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин средних лет [16]. В ис-

следование было включено 16 209 мужчин в возрасте от 40 до 49 лет, у большинства (16 173) из которых в анамнезе не было инсульта. Умерло от инсульта 85 мужчин, из них 48 ежедневно курили сигареты, 7 — трубку и сигары, 15 — сигареты и трубку или сигары, 11 курили раньше и 4 никогда не курили. Анализ пропорциональных рисков, скорректированных на возраст, диастолическое АД и концентрацию глюкозы в крови, показал следующие отношения частот (ОР; 95% ДИ) группы курящих по сравнению с теми, кто никогда не курил или курил ранее, но бросил: комбинированное курение сигарет и сигар или трубки — ОР 6,1 (3,0; 12,5); курение только сигарет — ОР 4,1 (2,3; 7,4); курение только трубки и/или сигар — ОР 2,2 (0,9; 5,5). В целом риск увеличивался у тех, кто больше курил. Независимо от предпочтений в курении случаи инсульта наблюдались чаще у мужчин с повышенным диастолическим и систолическим АД по сравнению с мужчинами, у которых инсульта не было. Абсолютные различия АД среди случаев инсульта для никогда не куривших и ранее куривших по сравнению с курящими были в 2 раза больше: диастолическое АД — 12,1 мм рт. ст. против 6,5 мм рт. ст. и систолическое АД — 16,0 мм рт. ст. против 7,1 мм рт. ст. соответственно. Мужчины, получавшие антигипертензивную терапию во время исследования, имели в 3 раза меньший риск инсульта по сравнению с теми, кто ее не получал. Исследователи пришли к выводу, что ежедневное курение сигарет увеличило риск инсульта в 3,5 раза. Комбинированное курение (сигареты + трубка или сигары) сопровождалось более высоким риском, чем курение только сигарет. Обнаружено также повышение риска развития инсульта по мере увеличения количества выкуриваемых в день сигарет [16].

Изучена связь между курением сигарет, заболеваемостью инсультом и смертностью у этнических китайцев, проживающих в США [17]. Проведено проспективное когортное исследование в национально репрезентативной выборке (169 871 китайских мужчин и женщин 40 лет и старше). В течение 8,3 года у испытуемых наблюдалось 6780 инсультов, из них 3979 с летальным исходом. Многофакторные риски (95% ДИ) заболеваемости инсультом и смертности, ассоциированные с курением, составили 1,28 (1,19–1,37) и 1,13 (1,03–1,25) у мужчин и 1,25 (1,13–1,37) и 1,19 (1,04–1,36) у женщин. Популяционный добавочный атрибутивный риск (он показывает, на какой процент можно снизить заболеваемость, если исключить фактор риска) достигал 14,2 и 7,1% у мужчин и 3,1 и 2,4% у женщин. Многофакторный риск заболеваемости инсультом (95% ДИ) составил для курящих от 1 до 9 сигарет в день 1,21 (1,12–1,31), от 10 до 20 сигарет — 1,21 (1,11–1,32), 20 сигарет и более — 1,36 (1,25–1,47); для куривших от 1 года до 12 лет — 1,18 (1,09–1,28), от 12 до 26 лет — 1,25 (1,15–1,35), более 26 лет — 1,34 (1,24–1,44).

Связь между интенсивностью курения и риском развития ИИ в молодой этнически неоднородной когорте показана V.M. Bhat и соавт. [18]. У курильщиков и никогда не куривших отношение рисков составило 2,6; не обнаружено различий в риске ИИ у женщин, никогда не куривших и бросивших курить. Риск инсульта возрастал по мере увеличения числа выкуриваемых сигарет (см. таблицу).

Пассивное курение

Пассивное курение — немаловажный фактор риска развития ИБС [19, 21]. В 2007 г. в Германии проведено исследование влияния пассивного курения как потенциального фактора риска развития инсульта [22]. В исследование были

включены некурящие лица, которые подвергались воздействию табачного дыма в домашних условиях. Обнаружено, что каждый год пассивное курение может быть одной из причин 774 смертей вследствие инсульта и 1837 инсультов в Германии. Больше количество инсультов вследствие пассивного курения наблюдалось у женщин (1248), чем у мужчин (589). Также установлено, что большинство инсультов, ассоциированных с пассивным курением, развивается в возрасте 65–84 лет. Хотя ОР пассивного курения для смертности и заболеваемости инсультом сравнительно невелик, его влияние на здоровье в популяции существенно, так как пассивное курение — явление весьма распространенное.

R. Vonita и соавт. [23] оценивали ОР инсульта, связанный с пассивным и активным курением. В исследование были включены жители Окленда (Новая Зеландия): никогда не курившие, бросившие курить более 10 лет назад и лица, постоянно подвергавшиеся воздействию табачного дыма. Установлено, что пассивное курение как среди некурящих, так и среди бросивших курить более 10 лет назад сопровождалось значительным увеличением риска инсульта — 1,82 (95% ДИ 1,34–2,49). Риск был значим и среди мужчин (ОР 2,10; 95% ДИ 1,33–3,32), и среди женщин (ОР 1,66; 95% ДИ 1,07–2,57). Риск у активных курильщиков был в 4 раза выше, чем у никогда не куривших (ОР 4,14; 95% ДИ 3,04–5,63); риск увеличивался при сравнении активно куривших с никогда не курившими или бросившими курить более 10 лет назад и теми, кто не был подвержен воздействию табачного дыма (ОР 6,33; 95% ДИ 4,50–8,91). Данные этого исследования позволяют предполагать, что в последующих испытаниях, посвященных изучению неблагоприятных эффектов курения, может недооцениваться его риск, если не будет приниматься во внимание значение пассивного курения.

Отказ от курения как профилактика развития ишемического инсульта

У умеренно курящих (до 20 сигарет в день) риск ИИ нормализуется через 5 лет после отказа от курения. S.G. Wannamethee и соавт. [24] с 1978 по 1980 г. в 24 городах Великобритании провели проспективное исследование сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска у 7735 мужчин в возрасте 40–59 лет с помощью пологовозрастного регистра (British Regional Heart Study). Изучали влияние отказа от курения на риск возникновения инсульта с учетом временного фактора, количества выкуриваемых сигарет и предпочтений (сигареты, трубка, сигары). Основным критерием исследования была частота инсультов в этой группе мужчин в течение среднего периода наблюдения (12,75 года). Обнаружено, что в течение 12,75 года у 7264 мужчин без ИБС и инсульта в анамнезе зарегистрировано 167 инсультов (из них 43 с летальным исходом). ОР ИИ у курильщиков был почти в 4 раза выше, чем у некурящих (ОР 3,7; 95% ДИ 2,0–6,9). У бросивших курить наблюдался более низкий риск, чем у продолжавших курить, но он был выше, чем у никогда не куривших (ОР 1,7; 95% ДИ 0,9–3,3). У мужчин, изначально куривших трубку или сигары, также был обнаружен увеличенный риск ИИ (ОР 2,2; 95% ДИ 0,6–8,0), но их число среди участвовавших в исследовании было невелико. Преимущество отказа от курения зависело от количества выкуриваемых сигарет. У умеренно куривших (менее 20 сигарет в день) уровень риска снижался до такового у никогда не куривших. У злостных курильщиков сохранялся увеличенный более чем в 2 раза риск по сравнению с некурящими (ОР 2,2; 95% ДИ

Риск развития ИИ в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день

Количество выкуриваемых сигарет в день	ОР	95% ДИ	p
1–10	2,2	1,5–3,3	<0,001
11–20	2,5	1,6–3,8	<0,001
21–39	4,3	1,8–10	<0,009
40 или более	9,1	3,2–26	<0,001

1,1–4,3). ОР ИИ с учетом возраста у бросивших курить в течение первых 5 лет исследования был снижен по сравнению с продолжавшими курить (ОР 1,8; 95% ДИ 0,7–4,6 против ОР 4,3; 95% ДИ 2,1–8,8). Преимущество отказа от курения наблюдалось независимо от наличия АГ у мужчин, но абсолютное преимущество было выше у мужчин с АГ. Переход на курение трубки или сигар не давал никаких преимуществ.

Чтобы установить влияние отказа от курения на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено проспективное когортное исследование, включившее 94 683 японца (41 782 мужчины и 52 901 женщину) в возрасте 40–79 лет и продолжавшееся 10 лет [25]. В течение 941 043 человеко-лет в период наблюдения зарегистрировано 698 смертельных случаев вследствие инсульта, 348 вследствие ИБС и 1555 вследствие прочих заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин и соответственно 550; 199 и 1155 у женщин. У мужчин ОР для курильщиков по сравнению с никогда не курившими был 1,39 (95% ДИ 1,13–1,70) для инсульта, 2,51 (95% ДИ 1,79–3,51) для ИБС и 1,60 (95% ДИ 1,39–1,84) для прочих заболеваний сердечно-сосудистой системы. ОР для женщин составил 1,65 (95% ДИ 1,21–2,25) для инсульта, 3,35 (95% ДИ 2,23–5,02) для ИБС и 2,06 (95% ДИ 1,69–2,51) для прочих заболеваний сердечно-сосудистой системы. После отказа от курения снижение риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось в течение 2 лет, снижение риска развития инсульта — через 2–4 года. Наибольшее преимущество отмечалось через 10–14 лет после отказа от курения.

T.H. Lam и соавт. [26] предприняли попытку определить место курения в структуре смертности у пожилых китайских мужчин и женщин в Гонконге. Смертность, связанную с курением, изучали в проспективном когортном исследовании, включившем 56 165 китайцев (18 749 мужчин и 37 416 женщин) в возрасте 65 лет и старше. Средняя продолжительность наблюдения — 4,1 года, среди оставшихся под наблюдением 54 214 лиц умерли 1848 мужчин и 2035 женщин. В начале исследования 20,3% мужчин и 4,0% женщин курили, а 40,8% мужчин и 7,9% женщин курили в прошлом. ОР (95% ДИ) смертности от всех причин среди бросивших курить и курильщиков по сравнению с никогда не курившими составил 1,39 (1,23–1,56) и 1,75 (1,53–2,00) для мужчин и 1,43 (1,25–1,64) и 1,38 (1,14–1,68) для женщин. ОР (95% ДИ) смерти от всех причин у курильщиков был 1,59 (1,39–1,82); 1,72 (1,48–2,00) и 1,84 (1,43–2,35) соответственно при выкуривании от 1 до 9 сигарет в день, от 10 до 20 и более 21. У бросивших курить по сравнению с активно курившими наблюдалось снижение риска смерти от рака лег-

кого, других онкологических заболеваний, ИИ и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследование демонстрирует, что в пожилом возрасте курение продолжает оставаться одной из основных причин смерти, а отказ от курения имеет безусловное преимущество.

В 2006 г. завершено исследование, посвященное изучению влияния отказа от курения на функциональное состояние эндотелия [27]. Средний возраст 1504 курильщиков, 58% из которых были женщины, составил $44,7 \pm 11,1$ года, количество выкуриваемых сигарет в день — $21,4 \pm 8,9$. Через 1 год 36,2% испытуемых бросили курить, при этом у них улучшились показатели кровотока в плечевой артерии. Несмотря на наблюдавшееся увеличение массы тела, отказ от курения сопровождался улучшением функции эндотелия, что в свою очередь способствовало снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Лекарственные средства, помогающие отказаться от курения

Опросы показали, что примерно 70% курильщиков хотели бы бросить курить и более 40% предпринимали как минимум одну такую попытку, однако успеха добились лишь 10% (т. е. 3–4% абсолютного числа курильщиков) благодаря усилению воли. Предпринимались попытки облегчить отказ от курения с помощью различных препаратов никотина в форме жевательной резинки, пластыря, назального спрея, ингаляционных аэрозолей, ингаляций и т. д.

J.R. Hughes и соавт. [28] при наблюдении за курильщиками в течение 6 мес и более показали, что вероятность успешного отказа от курения с помощью препаратов никотина составляет 1,5–2,7% по сравнению с плацебо. Существует по крайней мере две теоретические причины, позволяющие предполагать, что антидепрессанты могли бы принести пользу лицам, решившим бросить курить. Отмена никотина может привести к симптомам депрессии или спровоцировать тяжелый депрессивный эпизод, проявления которого способны подавлять антидепрессанты. Сам по себе никотин также обладает антидепрессивными свойствами, что способствует продолжению курения, а антидепрессанты в свою очередь компенсируют этот эффект. Альтернативно некоторые антидепрессанты могут влиять на нервные механизмы, лежащие в основе патологического влечения к никотину (например, блокирование никотиновых рецепторов), независимо от их антидепрессивных эффектов. Авторы [28] исследовали эффективность антидепрессантов в качестве вспомогательной терапии при долгосрочном отказе от курения. В результате с 2004 г. общее количество включенных в исследование испытаний достигло 53. Среди них было 40 испытаний бупропиона и 8 — нортриптилина. В исследованиях, в которых эти препараты использовали в качестве монотерапии (бупропион — 31 испытание, ОР 1,94; 95% ДИ 1,72–2,19 и нортриптилин — 4 испытания, ОР 34; 95% ДИ 1,61–3,41), показатели отказа от курения увеличились почти в 2 раза. Однако результаты исследований были неоднозначны. Селективным ингибитором обратного захвата серотонина было посвящено 6 испытаний; 4 — флуоксетину, 1 — сертралину и 1 — пароксетину. Ни у одного из этих препаратов не зарегистрирован существенный и продолжительный эффект в отношении отказа от курения. Авторы пришли к выводу, что антидепрессанты бупропион и нортриптилин могут способствовать длительному отказу от курения, в то время как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина типа флуоксетина подобного

эффекта лишены. Данные этого исследования позволяют предполагать, что бупропион и нортриптилин, помимо антидепрессивного, оказывают замещающее никотин действие в чувствительных к нему рецепторах. Нежелательные эффекты обоих препаратов крайне редко носили серьезный характер и не приводили к прекращению лечения.

Антидепрессант бупропион у пациентов, отказавшихся от курения, показал превосходство над плацебо и никотиновыми пластырями в качестве поддерживающего препарата. Вероятность отказа от курения (по сравнению с плацебо) составила 1,43–2,13 [28].

В рандомизированных двойных слепых исследованиях варениклин — новейший α_4 , β_2 -частичный агонист н-холинорецепторов — при хорошей переносимости превзошел по эффективности как плацебо, так и бупропион [29, 30]. Участники исследования были разделены на равные группы, одна из которых ($n=352$) принимала варениклин по 1 мг 2 раза в день, другая ($n=329$) — бупропион по 150 мг 2 раза в день, а третья ($n=344$) — плацебо внутрь в течение 12 нед. После окончания приема препарата наблюдение проводили в течение 40 нед. В период от 4 до 40 нед продолжительность воздержания от курения составила 44,0% для варениклина и 17,7% для плацебо ($p<0,01$) и 29,5% для бупропиона ($p=0,57$). Варениклин снижал тягу к курению и смягчал симптомы отмены, отличался безопасностью, хорошей переносимостью; явления, связанные с отменой препарата, на завершающем этапе исследования не отличались от таковых при отмене плацебо. Самые частые нежелательные эффекты при приеме этих препаратов — тошнота (у 98 пациентов, получавших варениклин) и бессонница (у 72 получавших бупропион). Число лиц продолжавших воздерживаться от курения через 1 год после приема варениклина, плацебо и бупропиона составило соответственно 23; 10,3 и 14,6%.

Эффективность варениклина в качестве препарата, способствующего отказу от курения, исследовали также D.E. Jorenby и соавт. [30]. В испытании приняли участие 1027 взрослых курильщиков, на завершающем этапе исследования осталось лишь 65% участников. Варениклин ($n=344$) назначали в дозе 1 мг 2 раза в день, бупропион ($n=342$) — 150 мг 2 раза в день и плацебо ($n=341$) — в течение 12 нед. На протяжении 4 нед лечения воздерживались от курения сигарет 43,9% получавших варениклин по сравнению с 17,6% получавших плацебо ($p<0,01$) и 29,8% получавших бупропион ($p<0,01$). В течение 9–24 нед от курения сигарет воздерживались 29,7% получавших варениклин по сравнению с 13,2% получавших плацебо ($p<0,01$) и 20,2% получавших бупропион ($p=0,03$). Лечение пришлось прекратить из-за нежелательных эффектов у 10,5% пациентов, принимавших варениклин, у 12,6% — бупропион и у 7,3% — плацебо.

Заключение

Распространенность курения в Российской Федерации остается очень высокой — курят не менее 15% женщин и не менее 60% мужчин [31]. Курение сигарет сопровождается повышенным риском развития ИИ, способствует прогрессированию атеросклероза, повышению АД, сужению мелких артерий, вследствие чего ухудшается кровоснабжение мозга. Курение приводит к развитию не только инсульта, но и инфаркта миокарда, нарушению артериального кровообращения нижних конечностей и онкологическим заболеваниям. Единственное эффективное устранение этого фактора риска — отказ от курения. Есть предположения,

что одномоментный отказ от курения успешнее достигается при психотерапевтической и психологической поддержке (когнитивно-поведенческая и групповая терапия). Заместительное использование различных препаратов, содержащих никотин, способно вдвое увеличить вероятность успешного отказа от курения. При достаточной мотивации и указаниях

на неудачные попытки отказа от курения в прошлом следует проводить либо заместительную терапию препаратами, содержащими никотин (пластыри, жевательная резинка с никотином), либо назначать препараты, подавляющие патологическое влечение к курению, в частности трициклические антидепрессанты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Рук-во для врачей.* Под ред. Н. Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2005;232—303.
2. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559—66.
3. Poeck K., Hacke W. *Neurologie*, 12. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2006;173—5.
4. Hankey G.J. Smoking and risk of stroke. *Lancet* 1999 Oct 23;354(9188):1457—63.
5. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279(2):119—24.
6. Blann A.D., Kirkpatrick U., Devine C. et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998;141(1):133—9.
7. Shimasaki Y., Saito Y., Yoshimura M. et al. The effects of long-term smoking on endothelial nitric oxide synthase mRNA expression in human platelets as detected with real-time quantitative RT-PCR. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(1):43—51.
8. Halperin R.O., Gaziano J.M., Sesso H.D. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens* 2008;21(2):148—52.
9. Girot M. [Smoking and stroke]. *Presse Med* 2009;38(7—8):1120—5.
10. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(4):1006—10.
11. Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038—43.
12. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259(7):1025—9.
13. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789—94.
14. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *J Am Med Ass* 1993;269:232—6.
15. Wilson P.W., Hoeg, J.M., D'Agostino R.B. et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516—22.
16. Heheim L.L., Holme I., Hjermann I. et al. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epid Com Health* 1996;50(6):621—4.
17. Kelly T.N., Gu D., Chen J. et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the chinese adult population. *Stroke* 2008;39(6):1688—93.
18. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 2008;39(9):2439—43. Epub 2008 Aug 14.
19. Keil U., Becher H., Heidrich J. et al. Passivrauchbedingte Morbidität und Mortalität in Deutschland. In: *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Hrsg. Passivrauchen — ein unterschätztes Gesundheitsrisiko.* Heidelberg, 2006:20—59.
20. Price J.F., Mowbray P.I., Lee A.J. et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20(5):344—53.
21. Tresch D.D., Aronow W.S. Smoking and coronary artery disease. *Clin Geriatr Med* 1996;12(1):23—32.
22. Heuschmann P.U., Heidrich J., Wellmann J. et al. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:793—5.
23. Bonita R., Duncan J., Truelsen T. et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8(2):156—60.
24. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *J Am Med Ass* 1995;274:155—60.
25. Iso H., Date C., Yamamoto A. et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epid* 2005;161:170—9.
26. Lam T.H., Li Z.B., Ho S.Y. et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tob Control* 2007;16:182—9.
27. Johnson H.M., Gossett L.K., Piper M.E. et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1988—95.
28. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressant for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD 000031.
29. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an alpha4, beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;296:47—55.
30. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an alpha4, beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2006;296:56—63.
31. *Неврология. Национальное руководство.* Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В. И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;300—1.