

Сперанская Ольга Ивановна  
зав. орг.-метод.  
кабинетом диагностики и терапии  
табачной зависимости  
ФГБУ «ГНЦ ССП им.В.П.Сербского»  
УДК: 616.84 -051-470  
<<согласовано со всеми соавторами>>

## **ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СТАНДАРТАМ НИКОТИНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

Сперанская О.И., Смирнов В.К., Богданов К.А.  
ФГБУ «ГНЦ ССП им. В.П.Сербского» Минздрава РФ

### **Актуальность исследования**

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, свидетельствуют, что, начиная с 2009 года, Россия занимает первое место в мире по распространенности курения табака среди населения и темпам ее развития [2]. В этой связи актуальность научных разработок, направленных на совершенствование методов диагностики и терапии табачной зависимости, приобретает государственное значение.

Многолетнее клинико-психопатологическое изучение феномена табакокурения [1,3-8] показало, что только у 10% курящих лиц употребление табачных изделий следует рассматривать как «привычное курение». В 90% случаев курение табака бывает обусловлено уже сформированной табачной зависимостью.

Лечение табачной зависимости (ТЗ) как заболевания, протекающего с ремиссиями и рецидивами в виде обострения психопатологической симптоматики патологического влечения к курению табака, является одним из самых сложных направлений в терапии психических расстройств [7,11-12,14-15].

Назначение разработанных и утвержденных ведущими специалистами ВОЗ [9-11, 16-18] стандартов терапии, включающих длительное применение содержащих никотин (в виде жевательных пластинок, пластырей, спреев) и безникотиновых (табекс, чампикс и др.) препаратов, позволяет добиваться терапевтической эффективности в виде прекращения курения сроком от 6 месяцев лишь у 6-15% пациентов.

Причины низкой эффективности терапии ТЗ связывают с неадекватностью применяемых доз препаратов, недостаточной мотивацией пациентов к лечению, наличием сочетанных психических расстройств и соматических заболеваний [7-12, 14-15].

В контексте представлений о формировании резистентности к препаратам НЗТ низкая эффективность лечения ТЗ до настоящего времени не рассматривалась.

## **Материалы и методы исследования**

Изучено 325 пациентов с ТЗ, прошедших к моменту обращения за лечебной помощью не менее двух безуспешных курсов отказа от курения с применением НЗТ, которые составили основную группу клинического наблюдения. Из них 230 мужчин (70,1%) и 95 женщин (29,9%), в возрасте от 25 до 70 лет, с давностью ТЗ от 8 до 50 лет, имевших идеаторную, (21 чел.), диссоциированную (98 чел.) или психосоматическую форму (206 чел.) по классификации В.К.Смирнова [4,5].

Длительность курсов НЗТ составляла не менее 60-90 дней, что соответствует продолжительности синдрома отмены курения [5,6].

В контрольную группу (100 наблюдений) вошли пациенты с отсутствием резистентности к НЗТ - 64 мужчин и 36 женщин в возрасте от 28 до 60 лет с давностью ТЗ от 8 до 39 лет, с идеаторной формой ТЗ (17 чел.), диссоциированной (47 чел.) и психосоматической (36 чел.).

Анализ полученных результатов проводился с использованием статистических пакетов SPSS 12 и Statistika 6.0. Учитывая особенности данных, полученных в результате исследования, в основном применялись непараметрические методы анализа, в частности, таблицы сопряженности, критерий Манна-Уитни, частотный анализ, дискриминантный и факторный анализ.

## **Результаты исследования**

Изучение клинического течения ТЗ, особенностей становления и формирования симптоматики патологического влечения к курению (ПВК), динамики эффективности проведения курсов отказа от курения, позволило распределить пациентов основной группы на две подгруппы – с первичной и вторичной терапевтической резистентностью.

У 50,77% лиц основной группы проведение курсов НЗТ для отмены курения вызывало лишь незначительное уменьшение количества выкуриваемых в сутки сигарет. После прекращения приема препаратов восстанавливалась прежняя интенсивность курения. Отсутствие эффекта применения НЗТ, в том числе и в сочетании с немедикаментозными методами лечения (психотерапия, иглорефлексотерапия, электропунктура) с момента начала лечения ТЗ было определено как «**первичная резистентность**» (ПР) к НЗТ.

Особенности становления ТЗ у лиц с ПР характеризовались «ареактивным» вариантом острой никотиновой интоксикации [5], возникавшей при первых пробах курения, ускоренным (от 6 месяцев до года) формированием зависимости от никотина, ранним появлением постоянного типа ПВК. Это проявлялось равномерностью суточного ритма курения, постоянным присутствием в сознании воспоминаний, представлений о курении, желания курения и короткими промежутками между выкуриванием сигарет, в среднем, от 20-30 минут до 1 часа.

У 49,33% пациентов основной группы резистентность к НЗТ возникала после первых 2-3 эффективных курсов терапии по методикам терапевтического стандарта. Она была определена нами как «вторичная резистентность» (ВР).

Первые пробы курения у лиц с ВР сопровождались симптоматикой «психосоматической диссоциации» [5] в виде сочетания психического «эйфоризирующего» и токсического соматовегетативного эффектов интоксикации никотином и табачным дымом. Ускоренное (через 1,5-2 года систематического курения) формирование ТЗ характеризовалось ПВК периодического типа с неравномерным суточным ритмом курения, «мерцающей» толерантностью, возможностью «отвлечься» от мыслей о курении, «забывая» о нем на несколько часов, относительно длинными, до 3-8 часов, перерывами в курении.

В контрольной группе симптомокомплекс ПВК в виде эпизодически появляющейся раздражительности, нервозности, появления мыслей и представлений о курении, мешающих сконцентрироваться на выполнении текущей работы, формировался через 4-6 лет систематического курения (в среднем, через  $5,1 \pm 1,3$  лет,  $P < 0,01$ ).

Различия пациентов с ПР, ВР и контрольной группы проявлялись и в отношении толерантности к никотину.

Наибольшее среди сравниваемых групп количество выкуриваемых сигарет выявлялось у пациентов с ПР, начиная с этапа эпизодического курения, с тенденцией к дальнейшему нарастанию толерантности к никотину в длительном периоде ТЗ (через 25 и более лет систематического курения – до  $47 \pm 5,1$  сигарет в сутки). Та же тенденция имела место у пациентов с ВР, с несколько меньшей интенсивностью курения ( $29 \pm 0,6$  сигарет в сутки).

В контрольной группе, с меньшим количеством выкуриваемых сигарет в различные периоды ТЗ, отмечалось снижение интенсивности курения в длительном периоде ТЗ до  $18 \pm 2,6$  сигарет в сутки ( $P < 0,01$ , рис.1).

Преморбидные личностные особенности пациентов с ПР и ВР также имели свои особенности по сравнению с контрольной группой.

Расстройства личности клинически (МКБ-10) определялись на основании данных объективного и субъективного анамнеза, оценки психического состояния.

Анализ показал, что у лиц с ПР и ВР преобладали смешанные личностные расстройства, структура которых различалась при отдельных клинических формах ТЗ (табл. 1, где И – идеаторная, Д – диссоциированная, П – психосоматическая форма ТЗ).

Наличие истеро-эпилептоидных расстройств личности отмечено при психосоматической форме ТЗ у 58,79% (97 чел.) лиц с ПР и 56,09% (23 чел.) лиц с ВР.

Шизо-эпилептоидные расстройства личности отмечены у 21,81% пациентов с ПР (36 чел.) и 25,5% лиц с ВР и диссоциированной формой ТЗ (25 чел.).

Смешанные шизо-истероидные расстройства личности выявлялись у пациентов с ВР при идеаторной (11 чел. – 52,38%) и диссоциированной (73 чел. – 74,48%) форме ТЗ.

У всех пациентов основной группы имела место тенденция к декомпенсации личностных черт с формированием ситуационных невротических реакций, коморбидных депрессивных расстройств.

У пациентов контрольной группы выявлялись акцентуации личностных черт, не достигавшие уровня расстройств личности и не имевшие признаков декомпенсации: эпилептоидные - у пациентов с психосоматической формой ТЗ (91,7%); шизоидные (53%), психастенические (47%) – при идеаторной форме; истероидные (55,3%), шизоидные (23,3) – при диссоциированной форме ТЗ.

Расстройства личности сложной структуры выявлялись в контрольной группе только у части курящих лиц женского пола: шизо-истероидные (23,4% наблюдений) - при диссоциированной форме ТЗ, истеро-эпилептоидные (8,3%) - при психосоматической форме.

Аффективные расстройства, не связанные с клинической динамикой ТЗ, выявлялись у большинства пациентов основной группы (80,6% лиц с ПР, 87,3% лиц с ВР) и были расценены как коморбидные. У лиц контрольной группы коморбидных ТЗ аффективных расстройств не определялось.

Депрессивные переживания с ощущением неудовлетворенности жизнью, трудностями адаптации, постоянным присутствием общего соматического дискомфорта, легко возникавшей тревожностью, отмечались у лиц с ПР, начиная с детского и подросткового возраста. Они сопровождалась «наплывами» воспоминаний о неприятных событиях жизни, а также общей депрессивно-дисфорической окраской настроения.

На фоне длительного систематического курения тревожные расстройства имели тенденцию к усилению и усложнялись за счет присоединения ипохондрических переживаний: «отец курил и умер от рака легких – и я могу умереть», «курение ухудшает здоровье сердца – а у меня гипертония».

Уровень депрессивных расстройств по шкале депрессии Гамильтона на момент обращения по поводу лечения ТЗ (до формирования синдрома отмены курения) у всех обследованных лиц с ПР и ВР был более 10 баллов (у пациентов с ПР -  $18,12 \pm 0,14$  баллов, у пациентов с ВР и идеаторной форме ТЗ -  $11,86 \pm 0,8$  баллов, диссоциированной форме -  $17,11 \pm 0,9$  баллов, психосоматической форме ТЗ -  $14,41 \pm 0,86$  баллов), что свидетельствовало о наличии депрессии легкой степени [13].

У пациентов контрольной группы признаки коморбидной депрессии отсутствовали - (субсимптоматический уровень:  $6 \pm 0,6$  баллов при идеаторной,  $5,65 \pm 0,63$  при диссоциированной,  $5,14 \pm 0,82$  при психосоматической форме ТЗ).

Изучение соматической созаболеваемости курящих лиц показало преобладание хронических соматических заболеваний и сочетанной

соматической патологии у пациентов с ПР и ВР, по сравнению с контрольной группой.

85,3% лиц с ПР и 67,3% лиц с ВР имели тяжелые сосудистые заболевания с частыми обострениями: гипертоническая болезнь 2-3 стадии, церебральный атеросклероз, облитерирующие сосудистые заболевания нижних конечностей, постинфарктные и постинсультные состояния.

В контрольной группе заболевания сердечно-сосудистой системы встречались значительно реже: гипертоническая болезнь 1-2 стадии - 36% ( $P < 0,05$ ); церебральный атеросклероз - 12% ( $P < 0,05$ ), облитерирующие сосудистые заболевания нижних конечностей - 1% ( $P < 0,01$ ); наличие инсульта в анамнезе у 2% ( $P < 0,05$ ).

У курящих лиц с резистентностью к НЗТ чаще наблюдались болезни органов дыхания ( $P < 0,05$ ), кожные ( $P < 0,05$ ) и эндокринные ( $P < 0,05$ ) заболевания.

Учитывая, что основным клиническим проявлением ТЗ является патологическое влечение к курению табака, у лиц с ПР, ВР и контрольной группы было проведено ранжирование психопатологических компонентов ПВК (идеаторного, вегетативно-сосудистого, невротического) по частоте встречаемости в разные периоды ТЗ.

Изучение **идеаторного компонента ПВК** включало оценку особенностей возникновения и исчезновения мысленного (образного) желания курения: произвольность-непроизвольность (потеря контроля «Я» над возникновением, течением, исчезновением мыслей и представлений о курении), ассоциативный характер возникновения воспоминаний и представлений о курении, желания курения, возможность их исчезновения при переключении внимания [4,5]. Исследование показало:

**А. Произвольность возникновения и исчезновения воспоминаний и представлений о курении** с возможностью **контроля**, а также осознанного переключения на мысли и действия, не связанные с курением, отсутствовала у лиц с ПР и ВР с этапа формирования ПВК, в то время, как в контрольной группе в этот период она отмечалась у всех пациентов, сохраняясь у 88% из них через 20-25 лет систематического курения (различия с группой ПР -  $P < 0,01$ ; с группой ВР -  $P < 0,05$ ).

**Б. Непроизвольность возникновения представлений, воспоминаний, желания курения** выявлялась у всех пациентов основной группы уже на этапе формирования ТЗ. Это сочеталось с **ограниченной возможностью контроля идеаторных проявлений ПВК** в тот же период.

**В.** Возникновение мыслей и воспоминаний о курении **по ассоциации** (с увиденным, прочитанным, запахом сигарет, припоминанием ощущения курения и т.д) выявлялось уже на этапе эпизодического курения у всех пациентов с ПР и у 73,75% лиц с ВР.

В контрольной группе в этот период *ассоциативный характер* проявления идеаторного компонента ПВК был отмечен только у 20% пациентов (различия с группами ПР и ВР  $P < 0,05$ ).

У 30% лиц контрольной группы ассоциативный характер идеаторного компонента выявлялся на этапе сформированного ПВК (различия с группами ПР и ВР  $P < 0,05$ ); у 50% пациентов - через 20 и более лет систематического курения (различия с группами ПР и ВР  $P < 0,05$ ).

**Вегетативно-сосудистый компонент ПВК** на этапе эпизодического курения выявлялся только у пациентов с ПР и характеризовался *алгическими* (чувство тяжести в голове, головные боли распирающего и спазматического характера - 87,5%) и *сосудистыми* расстройствами (колебание артериального давления - 54,2%).

У пациентов с ВР вегетативно-сосудистые расстройства в структуре ПВК возникали через 5-10 лет систематического курения. Они были более разнообразными, чем у пациентов с ПР, приобретая свои особенности при различных клинических формах ТЗ.

При *идеаторной форме ТЗ* вегетативные нарушения проявлялись сухостью во рту (76,6%), повышенной жаждой (58%).

При *диссоциированной форме*, наряду с собственно вегетативными нарушениями, у 36% пациентов в структуре ПВК возникали *психосенсорные расстройства* в виде сенсопатий, элементов аутометаморфозий, обонятельных и вкусовых галлюцинаций. Вне курения пациенты описывали ощущение «вкуса сигаретного дыма во рту», «онемение и покалывание кожи поверхности тела», «стягивание» грудной клетки и глотки, ощущение «увеличения в размерах и опухания ушных раковин». В 15,3% наблюдений это сопровождалось эпизодами измененного восприятия окружающего – «все вокруг становилось тусклым, исчезали яркие краски».

У лиц с *психосоматической формой ТЗ* вегетативно-сосудистые расстройства имели такую же клиническую структуру, как у пациентов с ПР.

В *контрольной группе* вегетативно-сосудистые расстройства в структуре ПВК возникали через 10-15 лет систематического курения и характеризовались преобладанием *собственно вегетативных нарушений* (сухости во рту, жажды, потливости) без усложнения симптоматики, сосудистых, алгических, психосенсорных расстройств (различия с группами ПР и ВР  $P < 0,01$ ).

**Невротический компонент ПВК** у лиц с ПР и ВР проявлялся *астеническими расстройствами*, начиная с этапа формирования ТЗ в виде утомляемости, раздражительности с невозможностью сосредоточиться и эмоциональной лабильностью при перерывах в курении.

У лиц контрольной группы клинически очерченные невротические расстройства в структуре ПВК возникали лишь спустя 10-15 лет систематического курения (различия с группами ПР и ВР  $P < 0,05$ ).

**Заключение**

Проведенные исследования подтвердили наше предположение о том, что возникновение резистентности к стандартам НЗТ при лечении табачной зависимости определяется констелляцией ряда конституционально-биологических факторов и особенностей клинического проявления патологического влечения к курению табака у лиц с табачной зависимостью.

Первичная терапевтическая резистентность выявляется при проведении первых курсов никотинозаместительной терапии.

Вторичная терапевтическая резистентность возникает после нескольких эффективных курсов НЗТ с формированием терапевтических ремиссий.

Конституционально - биологическими факторами прогноза терапевтической резистентности являются:

- наличие у пациентов с табачной зависимостью преморбидных эмоционально-личностных расстройств смешанной структуры;
- высокая интенсивность курения табака на всех этапах течения табачной зависимости;
- наличие коморбидной аффективных расстройств, даже легкой степени выраженности;
- наличие коморбидных соматических заболеваний с тяжелым хроническим течением.

Течение ТЗ у лиц с первичной и вторичной терапевтической резистентностью характеризуется клиническим патоморфозом, о чем свидетельствует:

- ускоренное, по сравнению с контрольной группой, формирование патологического влечения к курению табака;
- усложнение и видоизменение симптоматики отдельных компонентов патологического влечения, начиная с этапа его формирования.

Представленные данные имеют значение для раннего выявления терапевтической резистентности к стандартам терапии у лиц с табачной зависимостью и разработки терапевтических программ ее преодоления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарницкая А.С. Аффективные расстройства в формировании и клинике табачной зависимости. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1993., 21 С.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г.- 168 с.
3. Ермолова О.И. Клинико-социальная характеристика факторов риска возникновения табачной зависимости. Дисс. канд. мед. наук. М., 1993 – 154 с.
4. Смирнов В.К. Клиника, терапия больных табачной зависимостью и основы ее комплексной профилактики среди населения. Автореф. дисс. доктора мед. наук. М., 1987 – 36 с.
5. Смирнов В.К. Клиника и терапия табачной зависимости. М., - 2000, - 95 с.
6. Смирнов В.К., Сперанская О.И., Ермолова О.И. Клинико-дифференцированные основы терапии табачной зависимости. Медицинские технологии.- 2006.- Москва – 24 с.
7. Сперанская О.И. Табачная зависимость: перспективы исследования. диагностики, терапии- Москва, «ГЭОТАР-Медиа». – 2011 – 159 с.
8. Сойникова В.Г. Клиническая типология и прогностические критерии течения ремиссий табачной зависимости. Дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. наук. Киев, - 2003, -
9. Cereda-Benito A., Reynoso J., Susabda A. Meta-analysis of effectiveness of nicotine-replacement therapy for smoking cessation in men and women.// Revista Internacional de Psicologia, 2004, №1., P. 91-117.
10. Groman E., Riemerth A. et al. Outpatient smoking cessation: a report on 3.260 cases. // Wien Med. Wochenschr 2009, 159/1 – 2: 40-46.
11. Grosshans M., Mutschier J. et al. Reduced affective symptoms during tobacco dependence treatment with varenicline. // Addiction, 2009, 104, 859-861.
12. Habrat Boguslaw Tobacco smoking in schizopfrenic patients.// Alk. and Narcomania. 2004., 17, № 3-4., P. 159-171.
13. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness.// Brit. J. Soc. Clin. Psychol., 1967. 6: 278-296.
14. Hughes J.R., Hatsukami D.K., Mitchell J.E., Dahlgren L.A. Prevalence of smoking in psychiatric outpatients. //Am. J. Psychiatry 1986; 143: 993-997.



15. Munafo M. Cigarette smoking and depression: a question of causation//The Brit.Journ. of Psychiatr.-2010-V.196.-P.425-426.
16. Walsh RA – Over-the-counter nicotine replacement therapy: a methodological review of the evidence supporting its effectiveness. Drug and Alcohol Review, 27:529–547, 2008
17. West R, Zhou X – Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the ‘real world’? Findings from a prospective multinational cohort study. Thorax, 62:998–1002, 2007
18. World Health Organization: Proposal for inclusion of nicotine replacement therapy in the WHO list of essential medicine, 2008

# ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К СТАНДАРТАМ НИКОТИНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Сперанская О.И., Смирнов В.К., Богданов К.А.  
ФГБУ «ГНЦ ССП им. В.П.Сербского» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Определены понятия первичной и вторичной терапевтической резистентности к никотинозаместительной терапии у лиц с табачной зависимостью. Показано, что резистентность к стандартам терапии возникает при констелляции определенных факторов, касающихся особенностей формирования и структуры клинических проявлений табачной зависимости, толерантности к никотину, личностных особенностей пациентов с никотиновой зависимостью, наследственной отягощенности курением, наличия коморбидных аффективных расстройств и соматических заболеваний.

Библиография: 18 названий.

**Ключевые слова:** *табачная зависимость, первичная и вторичная терапевтическая резистентность.*

## Primary and Secondary Resistance to NRT in Tobacco Dependent Patients

**Speranskaya O.I., Smirnov V.N., Bogdanov K.A.**

The State Research Center for Social and Forensic Psychiatry of Health  
Ministry of Russian Federation

Primary and secondary resistance kinds to nicotine replacement therapy (NRT) in tobacco dependent patients are identified.

It is shown that therapy resistance takes place in the cases of coexistence of special clinical features of tobacco dependence, complicated character traits of the patients and comorbid affective disorders.

Special clinical features are represented with the prevalence of ideatory component of tobacco dependence with total impossibility to control the mental ideas of smoking from the early period of tobacco dependence.

The character traits of therapy resistant patients are of complicated schizo-epileptoid and hystero-epileptoid origin.

The affective disorders include depressions of light level with hypochondria.

**The key words:** *tobacco dependence, primary and secondary therapy resistance.*

