

Л.Г. Воронков, д.м.н., профессор, Е.Н. Бесого, к.м.н., отдел сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Цитопротекция скелетных мышц как перспективное направление в лечении пациентов с болезнью периферических артерий



Л.Г. Воронков

Понятие «болезнь периферических артерий» (БПА) охватывает ряд некоронарных артериальных синдромов, которые вызваны изменениями структуры и функции артерий, снабжающих внутренние органы (кроме сердца и головного мозга) и конечности.

Болезнь периферических артерий как клиническая проблема

Острые и хронические клинические проявления БПА ассоциированы с увеличением риска смерти, уменьшением функциональных возможностей пациентов, ухудшением качества их жизни и нередко являются причиной ампутаций конечностей. При этом системный характер атеросклеротического процесса обуславливает частые проявления сопутствующего поражения церебральных и коронарных артерий. По данным клинко-эпидемиологических исследований, у пациентов с БПА увеличен риск таких сердечно-сосудистых ишемических осложнений, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и смерть. Поскольку наиболее частой причиной БПА является атеросклероз, эпидемиология и клинические последствия БПА тесно сопряжены с классическими факторами кардиоваскулярного риска (курением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, отягощенной наследственностью), а также с поздней обнаруженными факторами риска — наличием гипергомоцистеинемии и повышением уровня С-реактивного белка.

По данным Фрамингемского исследования, заболеваемость БПА нижних конечностей возрастала по мере увеличения возраста пациентов и коррелировала с распространенностью факторов риска атеросклероза. Перебегающая хромота (ПХ) — проявление БПА — ежегодно обнаруживается всего у 6 мужчин и 3 женщин на 10 тыс. пациентов в возрасте 30-44 лет, в возрастной же группе 65-74 лет — у 61 мужчины и 54 женщин на 10 тыс. обследованных, при этом распространенность ПХ среди мужчин вдвое выше, чем среди женщин. Диагностика БПА, включая ее бессимптомные случаи, является весьма важной для стратификации риска сердечно-сосудистой смерти, поскольку последний у пациентов с проявлениями БПА возрастает в 6 раз. Пациенты с БПА нижних конечностей предъявляют жалобы на боль в икроножных мышцах, которая усиливается во время ходьбы, ограничивает максимальную мощность нагрузки не менее чем на 50% в сравнении с таковой у сопоставимых по возрасту здоровых лиц, ограничивает физическую активность и затрудняет профессиональную и повседневную деятельность.

Механизмы дисфункции и повреждения скелетных мышц при БПА

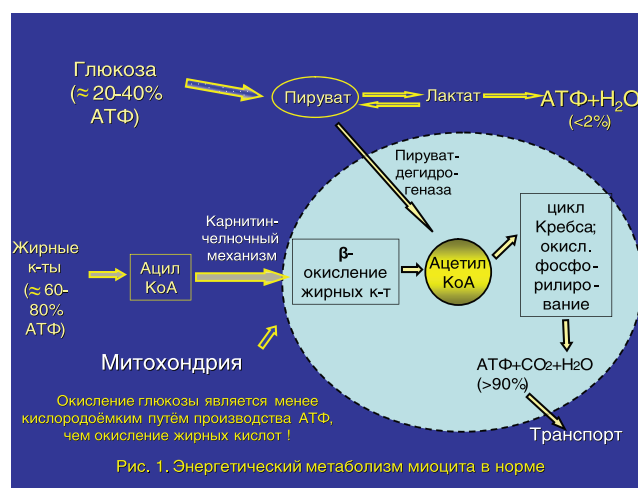
В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что наличие БПА сопряжено с развитием так называемой метаболической миопатии скелетных мышц. БПА рассматривают как последовательно повторяющиеся циклы, состоящие из эпизодов индуцированной нагрузкой ишемии, сменяющихся реперфузией мышечной ткани в период отдыха, и опосредующие структурные и метаболические изменения в мышцах, что приводит к нарушению их функции. Понимание метаболических изменений при БПА является предпосылкой к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на минимизацию функциональных ограничений, обусловленных ПХ.

Метаболическим расстройствам в скелетных мышцах предшествуют характерные нарушения микроциркуляции в них. Результаты исследований с участием добровольцев показали, что прекращение кровотока в скелетной мышце (m. vastus lateralis) длительно до 3 ч сопровождается изменениями микроциркуляции, которые коррелируют с продолжительностью ишемии. Первые изменения после прекращения кровотока возникают

в эндотелиальных клетках капилляров. В клеточных мембранах появляются пальцеобразные выпячивания в просвет капилляра и инвагинации в цитоплазму. При продолжающейся ишемии увеличивается количество эндотелиальных везикул, что сопровождается разобщением эндотелиальных клеток. В просвете капилляров скапливаются эритроциты, в гораздо меньшей мере лейкоциты и тромбоциты. Дальнейшие исследования ишемии длительностью более 4 ч (на животных) показали, что капилляры и венулы вскоре заполняются эритроцитами так плотно, что те кажутся спаянными между собой; в просвете капилляров и посткапилляров обнаруживаются массы тромбоцитов, иногда нити фибрина. Эндотелий таких сосудов на значительных участках утерян; дефекты восполняются плотно упакованными тромбоцитами.

В последние годы было показано, что характерная для БПА ишемия нижних конечностей является не только следствием, но и фактором, способствующим прогрессированию этого заболевания. Есть данные, что ключевая роль в этом процессе принадлежит повреждению клеточных структур образующимися в митохондриях свободными радикалами в условиях ишемии и, особенно, реперфузии.

Оптимальная окислительная эффективность мышечной клетки обеспечивается, когда энергетические субстраты полностью окислены до CO_2 и воды. Необходимое количество АТФ образуется в митохондриях миоцитов из ацетилкоэнзима А в результате последовательной цепи химических превращений с потреблением кислорода в цикле Кребса. В результате, кроме АТФ, образуются CO_2 и восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида, который поступает в сложную полиферментную цепь переноса электронов во внутренней мембране митохондрий и окисляется с образованием воды и значительной части всего синтезируемого АТФ. Исходный субстрат для указанной цепи реакций — ацетилкоэнзим А — образуется в основном в результате параллельного функционирования двух различных биохимических путей из свободных жирных кислот (ЖК) и глюкозы (рис. 1).



Длинноцепочечные ЖК являются важным источником энергии при сокращении скелетных мышц: при длительной аэробной нагрузке их вклад в энергетический обмен возрастает; при увеличении интенсивности нагрузки для обеспечения потребности в энергии используются углеводы, однако при этом вырабатывается ограниченное количество энергии. Захватываемые из кровотока свободные ЖК активируются (этерифицируются) с образованием длинноцепочечных молекул ацетилкоэнзима А, которые транспортируются внутрь митохондрий с участием трех ферментов, локализуемых в наружной и внешней мембранах митохондрий. Суть механизма заключается в том, что из карнитина и ацетилкоэнзима А синтезируется ацетилкарнитин, затем с участием транслоказы остатки ЖК перемещаются от одной молекулы карнитина к другой, происходит транспорт длинноцепочечных ЖК внутрь митохондрий. В митохондриях в другой цепи реакций — β -окисления, представляющего собой заключительный этап метаболизма ЖК, — ацетилкарнитин

расщепляется до ацетилкоэнзима А, являющегося источником синтеза АТФ в цикле Кребса.

В нормальных условиях промежуточные продукты метаболизма свободных ЖК (ацетилкоэнзим А и образующийся в процессе его транспорта ацетилкарнитин) не накапливаются в митохондриальном матриксе, поскольку с адекватной скоростью подвергаются обратному биохимическому превращению. Глюкоза, поступающая в клетку из кровотока либо образующаяся в результате расщепления гликогена (полимера, состоящего из многих молекул глюкозы и депонированного в клетке в виде гранул), подвергается последовательной ферментативной трансформации с образованием пировиноградной кислоты (пирувата).

В отличие от метаболизма свободных ЖК, для которого необходимо наличие кислорода, метаболизм глюкозы предусматривает два пути образования АТФ — с участием кислорода (аэробный гликолиз) и без такового (анаэробный гликолиз). Аэробный гликолиз осуществляется после поступления пирувата в митохондрии путем его декарбоксилирования с помощью пируватдегидрогеназы в ацетилкоэнзим А с последующим участием последнего в цикле трикарбоновых кислот и процессах окислительного фосфорилирования. Анаэробный гликолиз подразумевает превращение пирувата без участия кислорода в цитозоле миоцита (вне митохондрий) под влиянием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в молочную кислоту (лактат), в результате чего в относительно небольшом количестве образуются АТФ и вода. Данная реакция является обратимой: при надлежащем поступлении в миоцит кислорода под влиянием ЛДГ лактат превращается в пируват, в результате молочная кислота выступает в качестве дополнительного субстрата образования энергии в аэробном пути превращения глюкозы и происходит активный захват миоцитами лактата из кровотока. Поскольку для синтеза молекул АТФ в количестве, необходимом для нормальной жизнедеятельности клетки, должно образовываться соответствующее количество ацетилкоэнзима А, подавление активности любого из двух вышеописанных путей его образования сопровождается компенсаторной активацией по принципу реципрокного взаимодействия другого пути.

Ограничение поступления кислорода в мышечные клетки приводит к быстрому расщеплению АТФ до аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, затем последний необратимо распадается до аденозина, ксантина и гипоксантина. В условиях ишемии активируется анаэробный путь синтеза АТФ, основным ресурсом для которого является гликоген. Однако, как уже указывалось выше, в анаэробной реакции синтезируется меньшее количество АТФ, чем при аэробной реакции. Производство в анаэробных условиях АТФ недостаточно не только для обеспечения сократительной функции мышц, но и для сохранения градиентов ионов. Активация анаэробного гликолиза из-за сдвига обратимой реакции пируват—лактат приводит к избыточному образованию молочной кислоты и развитию ацидоза.

В результате дефицита лабильных фосфатов и клеточного ацидоза нарушаются АТФ-зависимые механизмы транспорта ионов, обеспечивающие выход ионов кальция из клеток. Накопление ионов кальция в митохондриях провоцирует дисбаланс окислительного фосфорилирования и усугубляет дефицит энергии. Увеличение количества ионов кальция в цитозоле при нехватке АТФ приводит к созданию стабильных актинмиозиновых мостиков, что нарушает процесс расслабления миофибрилл. Вследствие дефицита АТФ, избытка ионов кальция, а также гиперпродукции катехоламинов в мышце активируются фосфолипазы, разрушающие липидный слой клеточных мембран и обуславливающие перенапряжение миофибрилл и их повреждение.

Известно, что карнитин принимает участие не только в транспорте длинноцепочечных ЖК в митохондрии, но и в углеводном обмене — влияет на соотношение ацетилкоэнзима А / коэнзим А и, следовательно, определяет активность пируватдегидрогеназы. Мышечная ткань

не способна синтезировать карнитин и получает его из кровотока путем активного транспорта соответствующими белками.

Предполагается, что главное регулирующее значение в окислении ЖК при выполнении физической нагрузки имеет пул свободного карнитина, а изменения концентрации коэнзима А играют второстепенную роль.

Для БПА является характерным накопление промежуточных метаболитов, прежде всего ацетилкарнитина, как в плазме, так и в скелетных мышцах, что отражает функционально важные изменения метаболизма. Такая аккумуляция ацетилкарнитина подразумевает, что в условиях ишемии поступление кислорода в миоциты ограничено и недостаточно для окисления ЖК, а ацетилкоэнзим А окисляется в клетках неэффективно (рис. 2). Известно, что ацетилкарнитин тормозит активность ряда ферментов и транспорт АТФ из митохондрий в цитозоль, а также действует как поверхностно-активное вещество, непосредственно повреждая мембраны.

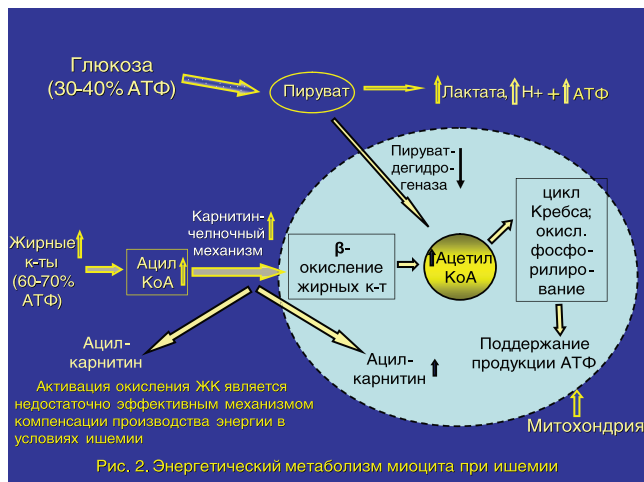


Рис. 2. Энергетический метаболизм миоцита при ишемии

В настоящее время убедительно доказана связь ишемии с оксидантным стрессом. Кроме того, атеросклеротический процесс сам по себе и в сочетании с ишемией способствует генерации свободных радикалов. Содержание малонового диальдегида (широко применяемого маркера перекисного окисления липидов) существенно повышено при БПА и еще больше возрастает у таких пациентов при физических нагрузках. Оксидантный стресс вызывает нарушения метаболизма миоцитов, функции митохондрий и изменения транспортной цепочки электронов с нарушением электрохимических градиентов, что приводит к дальнейшей генерации свободных радикалов. Таким образом, оксидантный стресс при БПА отражает дисфункцию митохондрий, которые являются важной мишенью повреждения свободными радикалами.

Современные подходы к нехирургическому лечению БПА

Лечение БПА согласно рекомендациям АСС/АНА (2005), кроме инвазивных вмешательств, подразумевает мероприятия, направленные на уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, модификацию или устранение таких атеросклеротических факторов риска, как курение, сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия, а также ежедневные физические упражнения и соблюдение неатерогенной диеты. Для снижения кардиоваскулярного риска у таких пациентов рекомендованы применение статинов, антиагрегационных средств, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, адекватная терапия сахарного диабета.

В немедикаментозном лечении ПХ важную роль играют контролируемые специалистом физические тренировки. Эффективность физической реабилитации при БПА подтверждает тесную связь между метаболическими нарушениями в скелетных мышцах и интенсивностью физической нагрузки. Физические тренировки способствуют повышению физической активности, лимитированной ПХ у пациентов с БПА, увеличивая длительность нагрузки и пиковое потребление кислорода.

Кроме того, выполнение физических нагрузок при БПА сопряжено с уменьшением содержания ацетилкарнитина как в плазме, так и в скелетных мышцах, причем уменьшение концентрации ацетилкарнитина коррелирует со степенью повышения физической активности. Физические тренировки при БПА также улучшают экстракцию кислорода в мышцах нижних конечностей, хотя гемодинамические параметры крупных сосудов у таких больных существенно не улучшаются. Таким образом, основным благоприятным эффектом физических тренировок при БПА является влияние на метаболизм скелетных мышц.

На фоне множества разработок для медикаментозного лечения ишемической болезни сердца и стенокардии (существуют обширная литература, постоянно обновляющиеся международные рекомендации и проч.) фармакотерапия БПА требует тщательного анализа

и усовершенствования, что определяется, с одной стороны, отсутствием возможности оказания квалифицированной хирургической помощи у значительной части этих больных, а с другой — отказом от хирургических методов из-за медицинских противопоказаний к большим реконструктивным операциям, в том числе у лиц преклонного возраста. Соответствующий раздел международных рекомендаций (АСС/АНА, 2005) по медикаментозному лечению ПХ при БПА достаточно лаконичен и предусматривает применение у таких пациентов цилостазола и пентоксифиллина.

Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы 3 типа, он увеличивает содержание циклического аденозинмонофосфата, имеет вазодилатирующие свойства, ингибирует тромбоциты, подавляет экспрессию молекул адгезии и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов; препарат показан для уменьшения симптоматики и увеличения дистанции ходьбы у пациентов с БПА и ПХ при условии отсутствия сердечной недостаточности.

Пентоксифиллин рассматривается как альтернатива цилостазолу в качестве препарата второй линии, используется для удлинения дистанций ходьбы при ПХ, однако количество данных в пользу его клинической эффективности ограничено. Данное средство является производным метилксантина. Препарат улучшает реологические свойства крови, повышает эластичность тромбоцитов и эритроцитов и, по некоторым данным, снижает плазменные концентрации фибриногена.

В действующих рекомендациях сформулировано согласованное мнение о том, что эффективность таких средств, как L-аргинин, L-карнитин, гинкго билоба, при лечении ПХ надлежащим образом не установлена; применение активных аналогов простаглицина (берапрост, илопрост) не является эффективным для увеличения дистанции ходьбы у таких пациентов; витамин Е не рекомендован, а терапия хелатами (EDTA — этилендиаминтетрауксусной кислотой) при ПХ не показана и может сопровождаться нежелательными побочными эффектами. Еще одной группой препаратов, предложенной для лечения ПХ, являются ангиогенные факторы роста, однако данных относительно эффективности и безопасности таких средств пока недостаточно.

Цитопротекция как перспективное направление в фармакотерапии БПА

Метаболическая цитопротекция является одним из перспективных направлений в лечении хронической симптомной ишемии нижних конечностей, а улучшение эндотелиальной функции представляется важным патогенетическим звеном в повышении функциональных возможностей таких пациентов.

Как было сказано выше, в условиях ишемии при БПА в скелетных мышцах происходит нарушение транспорта и окисления ЖК в митохондриях, накопление промежуточных метаболитов, что обуславливает уменьшение образования АТФ из ЖК; при этом активизируется путь аэробного гликолиза. Нормализовать метаболические нарушения в миоцитах можно путем изменения удельного веса ЖК и глюкозы и с помощью фармакологического воздействия на ключевой фактор транспорта ЖК карнитин. Речь идет о подавлении синтеза карнитина, снижении транспорта длинноцепочечных ЖК в митохондрии, последующем предотвращении накопления в митохондриях метаболитов ЖК, что уменьшает вероятность повреждения клеточных мембран. Вследствие ограничения транспорта и окисления свободных ЖК в митохондриях активизируется производство энергии за счет окисления глюкозы.

С этой целью применяется мельдоний (Милдронат).

Препарат ингибирует биосинтез карнитина (переносчика ЖК через митохондриальные мембраны) из его предшественника — гамма-бутиробетаина (ГББ). Препарат ингибирует активность гамма-бутиробетаингидроксилазы (последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина в организме человека), в результате чего концентрация карнитина в тканях снижается, и карнитинпальмитоилтрансферазы, что способствует угнетению транспорта ЖК в митохондрии и восстановлению транспорта синтезированного АТФ в цитозоль. Повышение концентрации ЖК в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление ЖК по каким-то причинам невозможно. В ответ активируются механизмы окисления глюкозы. При приеме препарата активируются ферменты аэробного гликолиза — гексокиназа (вовлекающая в процесс окисления глюкозу, гексозы) и пируватдегидрогеназа (благодаря использованию пирувата в цикле Кребса предотвращает образование лактата и развитие ацидоза).

Однако в достижении терапевтического эффекта задействован не только карнитинзависимый механизм действия, реализующийся при длительном курсовом применении: многочисленные наблюдения свидетельствуют о так называемых быстрых эффектах, наблюдающихся после однократного введения препарата и связанных с реализацией карнитиннезависимого механизма действия (рис. 3).



Рис. 3. Двойной механизм действия мельдония

Продолжение на стр. 34.

МИЛДРОНАТ® GX

мельдония фосфат

Второе дыхание вашего организма!

✓ **Новая форма выпуска мельдония:**
в таблетках 500 мг!

✓ **Расширены показания к применению:**

Защита клеток от ишемического повреждения при

- стенокардии
- инфаркте миокарда
- хронической сердечной недостаточности
- **заболеваниях периферических артерий**
- нарушениях мозгового кровообращения

Удобство применения – всего 2 таблетки в сутки однократно

Доступная стоимость курса лечения

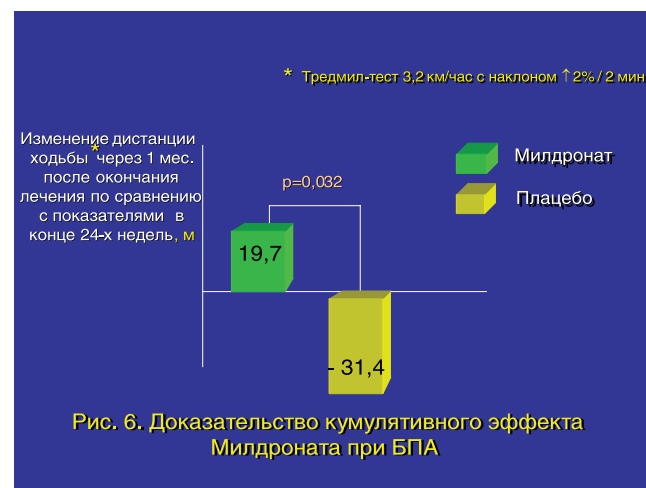
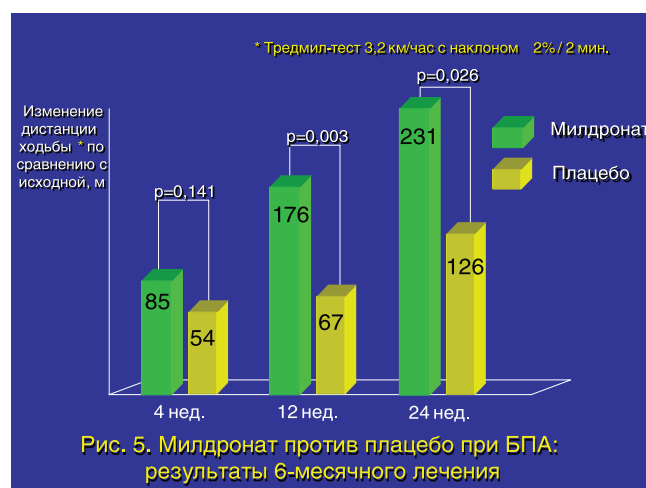
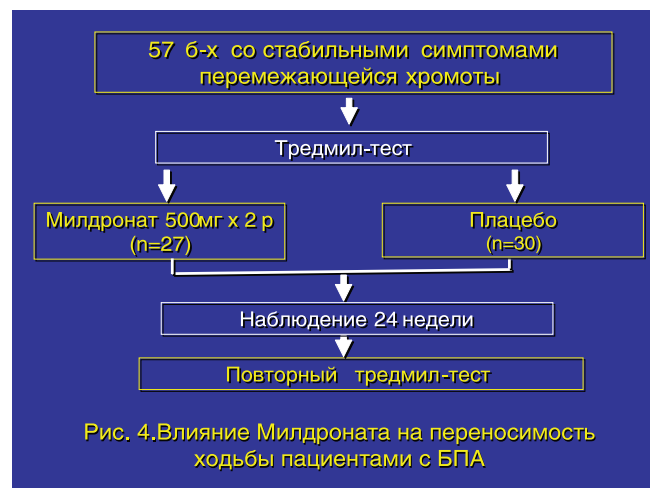
доказанная эффективная суточная доза **1г**

За дополнительной информацией обращайтесь в
ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»,
Киев, ул. Котельникова, 1, оф. 97
Дистрибьютор ООО «Фармацевтическая компания «МАКСИМА»

Л.Г. Воронков, д.м.н., профессор, Е.Н. Бесара, к.м.н., отдел сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Цитопротекция скелетных мышц как перспективное направление в лечении пациентов с болезнью периферических артерий

Продолжение. Начало на стр. 32.



Введение мельдония сдвигает равновесие между гидроксигидролизом ГББ до карнитина в сторону образования физиологически активных и быстродействующих эфиров ГББ. Доказано, что эфиры ГББ являются агонистами ацетилхолиновых рецепторов, а эстераза ГББ гидролизует связанные с рецепторами эфиры подобно холинэстеразе. На фоне приема препарата улучшается эндотелиальная функция, замедляется агрегация тромбоцитов и уменьшается периферическое сопротивление. Считается, что эфиры ГББ оказывают выраженное NO-зависимое релаксирующее действие, ГББ — более слабое, однако мельдоний усиливает его эффект. Однократное введение мельдония в экспериментальных условиях снижало патологическую продукцию свободных радикалов, уменьшало эндотелиальную дисфункцию, стимулируя биосинтез NO.

Экспериментальные данные получили свое подтверждение в клинических исследованиях. В рамках контролируемого клинического исследования

применение мельдония в виде инфузий улучшало эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии.

Недавно были опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 500 мг 2 р/сут в сочетании со стандартным лечением больных ПБА в течение 24 нед. В исследование были включены 62 пациента со стабильными симптомами ПХ, завершили испытание 57 пациентов. Исходно и через 4, 12 и 24 нед применения Милдроната либо плацебо всем больным проводили тредмил-тест по стандартному протоколу с постоянной скоростью ходьбы 3,2 км/ч и увеличением угла наклона на 2% через каждые 2 минуты; критериями прекращения теста служили симптомы ПХ (рис. 4). По мере продолжения лечения в обеих группах (Милдронат и плацебо) длина дистанции до развития симптомов ПХ увеличивалась, однако прирост дистанции на этапах исследования

был существенно больше у пациентов, получавших Милдронат (рис. 5). Особо следует отметить, что были получены доказательства кумулятивного эффекта Милдроната при БПА. Разница в дистанции до развития ПХ между группами сохранялась и через 1 мес после прекращения терапии: в группе Милдроната дистанция ходьбы имела тенденцию к дальнейшему увеличению, в то время как у больных, принимавших плацебо, результаты тредмил-теста ухудшились (рис. 6).

Таким образом, терапевтические эффекты Милдроната, направленные на цитопротекцию скелетных мышц, подтверждаются данными клинических исследований и позволяют расценивать применение указанного препарата у пациентов с БПА как перспективное направление терапии.

Список литературы находится в редакции.

37

ТАБЕКС®
Оригинальный растительный препарат
1 таблетка содержит 1,5 мг цитизина — натурального экстракта Ракитника степного
Эффективно освобождает от никотиновой зависимости
55-76% пациентов, принимавших Табекс, отказались от курения после курса лечения*
Доступен для каждого желающего бросить курить
25-дневный курс лечения Табексом обходится в 8-10 раз дешевле аналогичного курса никотинсодержащими препаратами**
Не содержит никотин

Одна упаковка на курс лечения

Схема приема препарата ТАБЕКС®

Время (дни)	Дозировка	Частота приема	Количество таблеток в сутки
1-3 дня	1 таблетка	каждые 2 ч	6 таблеток в сутки
4-12 дней	1 таблетка	каждые 2,5 ч	5 таблеток в сутки
13-16 дней	1 таблетка	каждые 3 ч	4 таблетки в сутки
17-20 дней	1 таблетка	каждые 5 ч	3 таблетки в сутки
21-25 дней	1 таблетка	1-2 раза в сутки	1-2 таблетки в сутки

МОДА НА КУРЕНИЕ ПРОШЛА! ТАБЕКС
СОФАРМА РЕКОМЕНДУЕТ: БРОСАЙТЕ КУРИТЬ!

НОВОСТИ

Влияние нюхательного табака и курения при беременности на риск внезапной остановки дыхания у детей

Как показало исследование, проведенное шведскими учеными, у детей, чьи матери во время беременности нюхали табак, чаще отмечаются проблемы с дыханием, чем у детей куривших беременных и некурящих женщин.

«Молотый табак содержит большое количество никотина, но в целом считается менее опасным, чем сигареты, поскольку не подвергается горению, а значит, при его использовании человек не вдыхает смолы и продукты сгорания, как при курении», — объясняет руководитель исследования Анна Гуннербек из Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция).

А. Гуннербек и соавт. проанализировали данные 610 тыс. детей, родившихся в Швеции с 1999 по 2006 год, сопоставляя их с ответами матерей на вопрос, курили ли они и/или использовали ли нюхательный табак в первые месяцы беременности.

Среди детей, чьи матери не курили и не нюхали табак при беременности, внезапная остановка дыхания, которая могла сопровождаться нарушением сердечного ритма, встречалась у 1-2 на 1000, тогда как у тех, чьи матери курили, будучи беременными, риск возрастал вдвое. У тех детей, чьи матери во время беременности нюхали табак, риск указанного нарушения дыхания повышался более чем на 50%.

Нарушения дыхания у детей связаны как с курением матерей во время беременности, так и с преждевременными родами, однако после исключения последнего фактора выяснилось, что курение само по себе не оказывает влияния на частоту нарушения дыхания. В то же время у детей тех женщин, которые при беременности нюхали табак, нарушения дыхания отмечались часто, независимо от того, родился ребенок в срок или раньше срока.

Многие дети с описанным нарушением дыхания получают соответствующую терапию, позволяющую достичь полного излечения, и в дальнейшем развиваются нормально. Но в ряде случаев в более старшем возрасте оно может перерасти в синдром обструктивного апноэ сна, а также способствовать повышению риска развития инфекционных заболеваний.

Аналогичный эффект нюхательному табаку может оказывать использование жевательной резинки или пластырей с никотином при попытке отказаться от курения.

По словам А. Гуннербек, беременным следует отказаться от курения полностью, не пытаться заменить его жевательной резинкой, пластырем с никотином или нюхательным табаком. Следует отметить, что в целом, безотносительно к беременности, вред от курения несравнимо больший, чем от нюхательного табака.

www.abbottgrowth.ru