

УДК [615.03:613.84-056.83](23.03)

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТИЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У РАБОТНИКОВ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ

*Д.В. Винников, Н.Н. Бримкулов*

Приведены результаты двойного слепого рандомизированного исследования Цитизина для лечения табачной зависимости.

*Ключевые слова:* Цитизин; табачная зависимость; горнодобывающая промышленность.

## THE USE OF CYTISINE FOR TREATMENT OF TOBACCO DEPENDENCE IN MINING COMPANY PERSONNEL

*D.V. Vinnikov, N.N. Brimkulov*

The article presents outcomes of double-blind randomized controlled trial of cytisine for treatment of tobacco dependence.

*Key words:* cytisine; tobacco dependence; mining industry.

**Введение.** Самостоятельные попытки бросить курение малоэффективны [1]. В последние годы, наряду с различными формами никотинсодержащих препаратов (НСП), были представлены новые медикаменты (варениклин) с доказанным эффектом, и их потенциал для лечения табачной зависимости был продемонстрирован в крупных контролируемых, рандомизированных исследованиях [2].

Тем не менее, эффективность даже сочетания индивидуального консультирования и медикаментозных препаратов в течение первых 6 месяцев не превышает 30–35 %, снижаясь по мере увеличения сроков наблюдения [1]. Другим важным моментом является дороговизна НСП и других средств, вследствие чего в странах с низким доходом абсолютная стоимость препарата для отвыкания от курения является важным, часто непреодолимым, препятствием для большинства курящих. В связи с этим, наше внимание привлек Цитизин, который в некоторых странах используется уже в течение нескольких лет, 25-дневный курс лечения которого обходится в 10–15 раз дешевле 25-дневного курса НСП [3, 4].

Цитизин, входящий как действующее вещество в состав препарата “Табекс” (Sopharma, Болгария), является натуральным экстрактом семян растения *Cytisus Laburnum*. Это частичный антагонист  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, которые ответственны за развитие за-

висимости к никотину. Являясь агонистом этих рецепторов, он стимулирует высвобождение допамина, облегчает отрицательные симптомы отмены и ослабляет желание курить. С другой стороны, блокируя присоединение никотина к этим рецепторам, он снижает эффект зависимости к нему [4].

Целью данного рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования являлась оценка эффективности Цитизина в сравнении с плацебо у курящих с умеренной степенью табачной зависимости, работающих в реальных условиях горного производства.

**Материал и методы.** Исследование было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. На приглашение принять участие в программе отвыкания от курения откликнулись 350 ежедневно курящих сотрудников высокогорной компании. Лица с серьезными или нестабильными заболеваниями по данным ежегодного медицинского осмотра, а также имевшие противопоказания к приему Цитизина, указанные изготовителем (ишемическая болезнь сердца, тяжелые аритмии, тяжелый атеросклероз, шизофрения, опухоли, беременность и кормление грудью) были исключены из исследования. В исследование были включены 171 человек, соответствовавшие критериям отбора (возраст 20 лет и старше, интенсивность курения более 15 сигарет в день в тече-

ние года, предшествующего включению в исследование, высокая мотивация к прекращению курения и готовность сделать это немедленно, отсутствие опыта использования Цитизина в прошлом) и подписавшие информированное согласие на участие (таблица 1).

Исходное обследование включало оценку анамнеза курения, уровня табачной зависимости по тесту Фагерстрема [5] и измерению монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе с помощью прибора Smokerlyzer piCO (Bedfont, Великобритания). Затем участники случайным образом были разделены на две группы. Рандомизация была произведена с использованием рандомизационного кода. После этого следовало назначение препарата и наблюдение в течение 6 месяцев.

Участники получали таблетки Цитизина (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в соответствии с инструкциями изготовителя. При повторных обследованиях в конце 8-й и 26-й недель оценивались продолжительность отказа от курения, выяснялись мотивы возобновления курения, побочные эффекты препарата. Затем измерялись масса тела пациентов, уровень монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе.

**Статистический анализ.** Данные были обработаны с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft) и NCSS 2002 и представлены как средние значения  $\pm$  стандартные отклонения. Внутри групп изменения в параметрах были сравнены с помощью теста Вилкоксона. Статистическая значимость числа бросивших курить оценивалась

с помощью теста 2X2. Взаимосвязь различных параметров с частотой прекращения курения оценивалась посредством логистического регрессионного анализа.

**Результаты.** Из 350 проконсультированных лиц были включены в исследование 171 человек с умеренной степенью табачной зависимости. После рандомизации и консультирования всем обследуемым был назначен Цитизин или плацебо. Хотя подавляющее большинство испытуемых (95,3 %) прием препаратов перенесли хорошо, 8 (4,7 %) лиц отметили побочные эффекты, из-за которых прекратили прием либо Цитизина (4 человека), либо плацебо (4 лица).

Анализ, проведенный после завершения исследования, обнаружил, что к концу 8-й недели в группе контроля из 86 человек выбыло из исследования 7 человек (из-за выезда и перемены места жительства), а из оставшихся 79 большинство (74 человека) закурили вновь. Продолжали воздерживаться от курения 5 (или 5,8 % от исходного состава группы) человек, что сравнимо с эффективностью однократных консультативных вмешательств. В группе лиц, принимавших Цитизин (85 человек), из исследования выбыло 6 человек, а число продолжавших воздерживаться от курения составило 9 (или 10,6 %) человек. Различия между двумя группами были недостоверны ( $p = 0,38$ ). Таким образом, анализ, проведенный к концу 8-й недели, не выявил преимуществ Цитизина.

Однако к концу 26-й недели наблюдения ситуация изменилась. В группе плацебо еще 4 челове-

Таблица 1 – Характеристика участников исследования

Показатель	Группа Цитизина (n = 85)	Группа плацебо (n = 86)
Характеристики пациентов		
Женщина/мужчина	84 (99%) / 1 (1%)	82 (95%) / 4 (5%)
Средний возраст, лет	38,3 (7,7)	39,4 (9,5)
Статус курения		
Среднее количество выкуриваемых в день сигарет	21,7 (6,9)	21,9 (7,0)
Среднее количество лет курения	19,8 (7,7)	17,7 (7,5)
Попытки бросить курить в прошлом, %	87,7	84,0
Среднее количество попыток	3,4 (3,3)	3,2 (3,2)
Использование медикаментов для того, чтобы бросить курить, %	27,1	27,3
Средний результат теста Фагерстрема (0–10)	5,3 (1,4)	5,3 (1,7)
Средний CO в выдыхаемом воздухе, ppm	26,7 (8,7)	26,1 (12,1)

Таблица 2 – Частота продолжительного отказа от курения в группах Цитизина и плацебо

Недели	Цитизин (n = 85)	Плацебо (n = 86)	p
5–8	9 (9,4%)	5 (5,7%)	0,36
5–26	9 (9,4%)	1 (1,2%)	0,01

ка закурили вновь и только один испытуемый продолжал воздерживаться от курения, что составило 1,2 % от исходного числа группы. В то же время в группе Цитизина все 9 лиц продолжали воздерживаться от курения. Следовательно, к 26-й неделе от начала вмешательства количество лиц, прекративших курение в группе Цитизина было в 9 раз больше, чем в группе контроля ( $p = 0,01$ ), что однозначно свидетельствует о высокой эффективности цитизина в сравнении с плацебо (таблица 2).

Исследование уровня СО в выдыхаемом воздухе у всех обследованных выявило его снижение с  $26,4 \pm 10,5$  до  $20,8 \pm 12,0$  ppm ( $p < 0,001$ ). В группе лиц, принимавших Цитизин, уровень СО достоверно снизился с  $26,7 \pm 8,7$  до  $19,3 \pm 11,0$  ppm ( $p < 0,001$ ), но в группе плацебо статистически значимого уменьшения СО (с  $26,1 \pm 12,1$  до  $22,5 \pm 12,7$  ppm) мы не выявили.

В целом, частота прекращения курения была очень низкой по сравнению с другими исследованиями. Это можно объяснить особенностями обследованного нами контингента лиц. Дело в том, что мы проводили исследование среди мужчин с умеренной степенью табачной зависимости, работающих в реальных условиях горного производства, а не посещающих специализированную клинику для лечения табачной зависимости. Условия работы этих людей предрасполагали их к более интенсивному курению в стрессовой окружающей среде, где возобновление курения имеет большую вероятность. В условиях тяжелой физической нагрузки желание закурить является наиболее вероятной причиной для возобновления курения, чем это происходит в обычных условиях. Большинство участников нашего исследования как в группе Цитизина, так и в группе плацебо, объясняли возврат к курению сильным желанием закурить, которое в условиях их работы могло сыграть решающую роль.

Это исследование может помочь уточнить реальную эффективность Цитизина. В предыдущих исследованиях прием препарата увеличил вдвое

уровень отвыкания от курения, но в группе плацебо уровень абстиненции был лишь в два раза меньше и составлял примерно 10 %. Полученное нами ОШ отвыкания от курения 8,9 для Цитизина, связанное с очень низким уровнем отвыкания от курения в группе плацебо, имеет определенное объяснение. Помимо высокого уровня возобновления курения, низкая абстиненция в группе плацебо может быть связана с абсолютным превалированием в группе мужчин. Несмотря на то, что женщины бросают курить с большим трудом, преобладание мужчин могло быть серьезным ограничением нашего исследования и включение большего числа женщин могло бы изменить уровень абстиненции для Цитизина в сравнении с плацебо.

Таким образом, Цитизин является эффективным и безопасным препаратом для отвыкания от курения людей, работающих в сложных условиях труда с высоким уровнем возобновления курения. Этот препарат, возможно, имеет меньшую эффективность в сравнении с другими препаратами, но из-за низкой стоимости он может стать препаратом выбора для курильщиков с низким доходом, желающих бросить курить.

#### Литература

1. *Silagy C., Lancaster T., Stead L. et al.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD000146.
2. *Karam-Hage M., Cinciripini P.M.* Pharmacotherapy for tobacco cessation: Nicotine agonists, antagonists, and partial agonists // *Current Oncology Reports*. 2007. № 9. P. 509–516.
3. *Etter J.F.* Cytisine for smoking cessation, a literature review and a metaanalysis // *Arch. Intern. Med.* 2006. № 166. P. 1553–1559.
4. *Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M.* Cytisine for smoking cessation: a research agenda // *Drug Alcohol Dependence*. 2007. № 92. P. 3–8.
5. *Fagerstrom K., Heatherton T.F., Kozlowski L.T.* Nicotine addiction and its assessment // *Ear Nose Throat Journal*. 1991. № 69. P. 763–768.