

СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЧАСТИЧНЫХ АГОНИСТОВ НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВАРЕНИКЛИНА И ЦИТИЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

УДК 615.036.8

doi: 10.17816/RCF16419-32

© **Е.В. Радченко¹, О.А. Суховская^{1, 2}, Т.Л. Галанкин¹, А.С. Колбин^{1, 3, 4}, М.А. Смирнова²**

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

⁴ ISPOR (Международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов), Санкт-Петербург

Для цитирования: Радченко Е.В., Суховская О.А., Галанкин Т.Л., и др. Сетевой метаанализ: сравнение эффективности и безопасности частичных агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов варениклина и цитизина для лечения никотиновой зависимости. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 19–32. doi: 10.17816/RCF16419-32

Поступила: 09.10.2018

Одобрена: 11.12.2018

Принята: 24.12.2018

Цель работы — провести сравнение эффективности и безопасности частичных агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов варениклина и цитизина.

Методы. Поиск рандомизированных клинических исследований в базах данных MEDLINE, EMBASE, eLibrary. Оценивали характеристики участников исследования, дозировку, продолжительность лечения, наличие/отсутствие рандомизации, потерю зрения, основные точки эффективности, безопасность. Выполнен иерархический байесовский сетевой метаанализ. **Результаты.** Цитизин значительно превосходил плацебо на 12, 24 и 52-й неделе терапии. Отношение шансов (ОШ) составило соответственно 3,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,8–5,8), 3,9 (2,4–6,7), 3,8 (1,3–11,9). Варениклин в дозе 2 мг/сут также значительно превосходил эффекты плацебо на 12, 24 и 52-й неделе терапии. ОШ составило соответственно 4,0 (3,3–4,7), 3,1 (2,5–3,7), 2,9 (2,2–4,1). Варениклин в дозе 1 мг/сут значительно превосходил эффекты плацебо на 12-й и 52-й неделе терапии, ОШ составило соответственно 3,0 (2,0–4,7) и 2,3 (1,3–4,4). Варениклин в дозе 0,5 мг/сут зна-

чительно превосходил эффекты плацебо на 12-й неделе терапии, ОШ составило 2,4 (1,2–4,8). Цитизин и варениклин имели более высокий риск развития нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо: ОШ для цитизина составило 6,2 (2,1–22,8), варениклина — 2 мг/сут 2,4 (2,0–2,8). Цитизин и варениклин имели более высокие шансы психических нарушений по сравнению с плацебо: ОШ для цитизина — 5,2 (1,9–15,1), варениклина 2 мг/сут — 1,6 (1,3–1,9). Частота серьезных нежелательных явлений у варениклина и цитизина была сравнима с плацебо: ОШ для цитизина — 2,4 (0,8–6,8), варениклина 2 мг/сут — 2,0 (0,5–6,6), варениклина 1 мг/сут — 1,0 (0,3–2,7), варениклина 0,5 мг/сут — 1,0 (0,7–1,4). **Заключение.** Цитизин имеет сходный с варениклином профиль эффективности и безопасности при лечении никотиновой зависимости.

◆ **Ключевые слова:** варениклин; цитизин; частичные агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; сетевой метаанализ.

NETWORK META-ANALYSIS: A COMPARISON OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PARTIAL AGONISTS OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS VARENICLINE AND CYTISINE FOR SMOKING CESSATION

© **E.V. Radchenko¹, O.A. Sykhovskaya^{1, 2}, T.L. Galankin¹, A.S. Kolbin^{1, 3, 4}, M.A. Smirnova²**

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ ISPOR Russia St. Petersburg Chapter, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Radchenko EV, Sykhovskaya OA, Galankin TL, et al. Network meta-analysis: a comparison of effectiveness and safety of partial agonists of nicotinic acetylcholine receptors varenicline and cytisine for smoking cessation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):19-32. doi: 10.17816/RCF16419-32

Received: 09.10.2018

Revised: 11.12.2018

Accepted: 24.12.2018

Background. Partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors are the most effective treatment strategy for tobacco smoking cessation. They are able to alleviate withdrawal symptoms and to reduce smoking satisfaction. **The aim** of this study was to review the efficacy and safety of nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine, for smoking cessation. **Methods.** A search for randomized controlled trials was done using the terms ("cytisine", "tabex", "varenicline" or 'partial agonists of nicotinic receptors') in MEDLINE, EMBASE, eLibrary in May 2018. Types of participants, the doses and duration of the treatments, efficacy and safety parameters, quality of randomization and blinding procedures were evaluated. Bayesian network meta-analysis was performed. **Results.** Cytisine overcame placebo in the 12, 24 and 52 weeks of therapy with the following odds ratios (ORs) for abstinence: 3.3 (95% CrI 1.8–5.8), 3.9 (2.4–6.7), 3.8 (CrI 1.3–11.9) accordingly. Varenicline in 2 mg/day dose overcame placebo in the 12, 24 and 52 weeks of therapy with the ORs: 4.0 (3.3–4.7), 3.1 (2.5–3.7), 2.9 (2.2–4.1) accor-

dingly. Varenicline in 1 mg/day dose overcame placebo in 12 and 52 weeks of therapy, the ORs were 3.0 (2.0–4.7) and 2.3 (1.3–4.4) accordingly. Varenicline in 0.5 mg/day dose overcame placebo in 12 weeks of therapy only with the OR 2.4 (1.3–4.4). Cytisine and varenicline 2 mg/day were associated with more gastrointestinal disturbances than placebo with the ORs 6.2 (2.1–22.8) and 2.4 (2.0–2.8) accordingly. Cytisine and varenicline 2 mg/day were associated with more psychiatric problems than placebo with ORs 5.2 (1.9–15.1) and 1.6 (1.3–1.9) accordingly. There was no difference in serious adverse events between the investigated drugs and placebo: OR for cytisine was 2.4 (0.8–6.8), varenicline 0.5 mg/day – 2.0 (0.5–6.6), varenicline 1.0 mg/day – 1.0 (0.3–2.7), varenicline 2 mg/day – 1.0 (0.7–1.4). **Conclusion.** Cytisine was proved to be as effective and safe aid for smoking cessation as varenicline.

◆ **Keywords:** varenicline; cytisine; partial agonists of nicotinic receptors; network meta-analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Никотин — одно из основных аддиктивных веществ табачного дыма. Действуя через $\alpha 4\beta 2$ -никотиновые рецепторы в головном мозге, он вызывает выброс дофамина в прилежащем ядре перегородки, активируя систему награды, что служит механизмом поддержания никотиновой зависимости [18]. Лекарственные средства (ЛС), воздействующие на этот тип рецепторов, используют для лечения никотиновой зависимости: с одной стороны, агонистическое действие вызывает активацию в системе награды в период отказа от курения и облегчает синдром отмены. С другой стороны, при сочетанном использовании никотина и ЛС (срывы на фоне лечения) вещество выступает в роли антагониста, не давая в полной мере развиться подкрепляющим эффектам никотина.

Существует несколько агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов: варениклин, цитизин, лобелин, дианиклин. Лобелин не показал клинической эффективности в качестве средства для лечения никотиновой зависимости ни в краткосрочной (после окончания лечения), ни в долгосрочной (поддержание длительной абстиненции) перспективе [34, 93]. Исследования другого частичного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов дианиклина прекращено в связи с неудовлетворительными результатами клинических исследований [56, 101]. На территории России зарегистрированы в качестве средств для лечения никотиновой зависимости варениклин и цитизин. Варениклин зарегистрирован в Европе и США с 2006 г. и является эффективным и безопасным средством для лечения никотиновой зависимости [13]. Цитизин используют с 1964 г. в странах Восточной Европы, России и странах, входивших в состав СССР. Низкая стоимость

позволяет рассматривать его в качестве альтернативного ЛС.

Целью работы было провести сравнение эффективности и безопасности варениклина и цитизина. Исследований, напрямую сравнивающих варениклин и цитизин, не было найдено, поэтому для сравнения частичных агонистов впервые в России был проведен сетевой метаанализ (СМА).

МЕТОДЫ

Тип исследований и их поиск. Поиск контролируемых исследований проводили в специализированной базе данных MEDLINE с помощью поисковой системы PubMed по ключевым словам «cytisine», «tabex», «varenicline», «partial agonist of nicotinic acetylcholine receptors» с флажком «clinical trial», в базе EMBASE с помощью поисковой системы Elsevier по ключевым словам «cytisine + clinical trial», «tabex + clinical trial», «varenicline + clinical trial», «partial agonist of nicotinic acetylcholine receptors + clinical trial» и базе eLIBRARY по ключевым словам «цитизин», «табекс», «варениклин», «частичные агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов». Дополнительно выполнен поиск в поисковой системе Google.

В базе MEDLINE по первому ключевому слову проводили поиск, находили рандомизированные клинические исследования (РКИ), из которых составляли список, после искали по следующему ключевому слову в той же базе и добавляли РКИ, если их не было в списке, либо исключали их по причине повтора. Так продолжали, пока все ключевые слова во всех базах не были проверены. Далее просматривали полнотекстовый вариант статьи и определяли ее соответствие. Поиск РКИ по цитизину отличался от поиска по варениклину: так как исследований цитизина

было мало, у всех найденных статей оценивали полный текст. Дата окончания поиска — май 2018 г.

Критерии включения: РКИ, сравнивающие эффекты цитизина и/или варениклина с плацебо, никотинзаместительной терапией (НЗТ), бупропионом.

Исследуемая популяция. Популяцию исследования составили взрослые курильщики с любой степенью никотиновой зависимости, а также пытавшиеся бросить курить с помощью варениклина и вернувшиеся к вредной привычке [36].

Рандомизированные клинические исследования выполнены на здоровых добровольцах, а также пациентах с хронической обструктивной болезнью легких [98], сердечно-сосудистыми заболеваниями [84], острым коронарным синдромом [116]. Пациентов с этими патологиями не исключали из СМА, так как данные группы заболеваний являются характерными для курильщиков. Из исследования EAGLES в анализ вошла когорта здоровых пациентов (без психиатрических расстройств) [4].

Оценка риска систематических ошибок.

Риск систематических ошибок в РКИ оценивали по методике Cochrane Collaboration's [45]. Уровень риска определяли как «низкий», «высокий» и «неясный». Низкий риск определяли в том случае, если в РКИ были предусмотрены процедуры минимизации/контроля систематических ошибок, неясный риск определяли, если процедуры контроля систематических ошибок были описаны недостаточно четко. Все виды ошибок были разделены на три группы: ошибки рандомизации, ошибки ослепления, другие ошибки.

Оценка эффективности. Основной точкой эффективности служила длительность абстиненции. Абстиненцию подтверждали на основе опросника и по уровню выдыхаемого СО. Непрерывная абстиненция — отказ от всех содержащих никотин продуктов с момента начала абстиненции до момента проверки статуса абстиненции (рис. 1). Данные по семидневной абстиненции перед проверкой статуса не вошли в анализ, непрерывная абстиненция больше отвечает целевым задачам терапии курения. В СМА включали исследования с длительностью

наблюдения от 6 месяцев и больше, так как это время необходимо для предсказания длительного отказа от курения и получения стойкого положительного эффекта для здоровья курильщика. Длительность и непрерывность абстиненции относятся к критериям Рассела, выработанным для стандартизации РКИ, связанных с отказом от курения [111].

Для проведения СМА режимы терапии в найденных РКИ были разделены на семь групп: «Плацебо», «Цитизин», «Варениклин 0,5» (указана доза в мг/сут), «Варениклин 1,0», «Варениклин 2,0», «НЗТ», «Бупропион». Терапия цитизином объединена в одну группу, так как во всех РКИ цитизина соблюдали дозировку и продолжительность лечения, рекомендованные в инструкции (см. рис. 1).

Как видно из данных, представленных на рис. 1, в первые три дня пациенты сокращали наполовину курение и принимали по 1 таблетке цитизина (1,5 мг) каждые 2 часа (6 таблеток в день), на 4-й день достигали полной абстиненции и принимали по 1 таблетке каждые 2,5 часа (5 таблеток в день), на 13–16-й дни принимали по 1 таблетке каждые 3 часа (4 таблетки в день), на 17–20-й дни — 1 таблетку каждые 4 часа (3 таблетки в день), 21–22-й дни — 1 таблетку каждые 6 часов (2 таблетки в день), 23–25-й дни — 1 таблетку в день. Продолжительность лечения составила 25 дней [107, 108, 112].

Стандартная схема лечения варениклином подразумевала две стадии: эскалация дозы (1–3-й день — 0,5 мг/сут, 4–7-й день — 1 мг/сут), стадии поддержания эффекта (8–84-й дни — 2 мг/сутки). Исследования, в которых дозировки варениклина отличались, были объединены в группы. В группу «Варениклин 0,5» попали испытуемые, получавшие варениклин 0,25 мг 2 раза в сутки [72], в группу «Варениклин 1,0» — получавшие варениклин 0,5 мг 2 раза в сутки или 1 мг 1 раз в сутки [72, 76]. Все остальные вошли в группу «Варениклин 2,0». Стандартная схема лечения варениклином общей длительностью 84 дня также представлена на рис. 1. Испытуемые, получавшие разные дозы НЗТ и бупропиона, образовали, соответственно, группы «НЗТ» и «Бупропион».

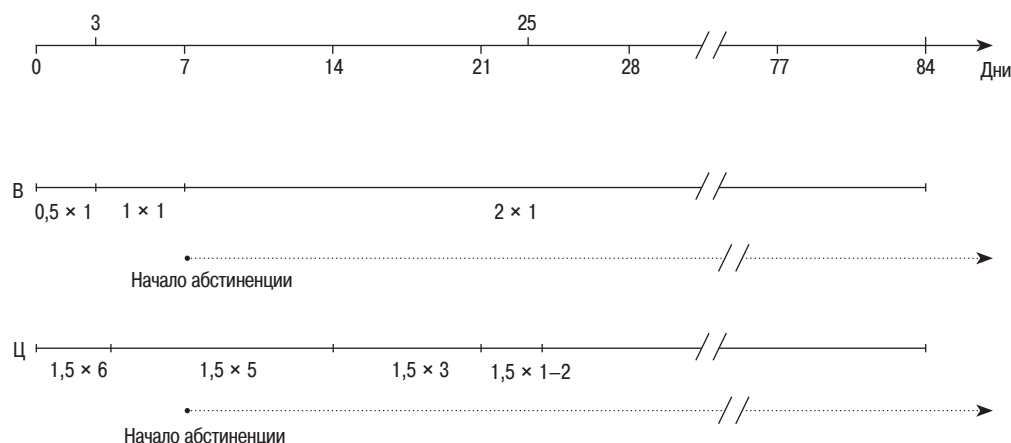


Рис. 1. Стандартные схемы лечения варениклином и цитизином: В — варениклин, Ц — цитизин; «0,5 × 1» – 0,5 мг 1 раз в сутки

Оценка безопасности. В анализ безопасности вошли все нежелательные явления (НЯ), связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), такие как тошнота, рвота, запор, диарея, метеоризм, диспепсия, абдоминальные боли, ощущение сухости во рту, изменение вкуса. Также фиксировали неврологические нарушения (головная боль, головокружения, сонливость, усталость), психиатрические расстройства (депрессия, тревожно-фобические расстройства, бессонница, нарушения сна, кошмары, нарушения внимания, нарушения настроения, суицидальные мысли и поведение, раздражительность, агрессия) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), которые оценивали за время терапии и в период наблюдения.

Все нежелательные явления, не вошедшие в группу желудочно-кишечных, неврологических и психиатрических, объединены в группу «Другие».

Методы статистической обработки данных.

Байесовский иерархический СМА выполнен с помощью программного обеспечения R3.5.1 (www.R-project.org) и JAGS4.3.0 (<http://mcmc-jags.sourceforge.net>) с использованием библиотеки gemtc (<https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/gemtc.pdf>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в СМА РКИ.

В анализ включены 3 РКИ цитизина (всего 2221 чел., из них получали цитизин 1110 чел.) и 20 РКИ ва-

рениклина (13717 чел., варениклин получали 6003 чел.).

Основные этапы литературного поиска отражены на рис. 2.

Компараторами для цитизина служило плацебо [107, 112] и НЗТ [108]. Компараторами для варениклина служило плацебо [11, 17, 35, 36, 54, 72, 73, 76, 83, 84, 98, 99, 102, 109, 116], НЗТ [6, 50, 104], бупропион и плацебо [17, 35, 54], плацебо, бупропион и НЗТ [4]. Одно исследование оценивало комбинацию никотинового пластыря и никотиновых таблеток для рассасывания против только пластыря или варениклина [7]. Два РКИ цитизина были двойными слепыми [107, 112], одно — открытым [108]. Шестнадцать РКИ варениклина были двойными слепыми [4, 11, 17, 35, 36, 54, 72, 73, 76, 83, 84, 98, 99, 102, 109, 116], четыре — открытыми [6, 7, 50, 104]. Исследования цитизина проводили в Кыргызстане [107], Польше [112] и Новой Зеландии [108]. Исследования варениклина проводили в США [7, 17, 35, 54, 73, 76], Японии [72, 104], США и Канаде [116], Дании [99], Греции [50], Тайване и Корее [102], Китае, Сингапуре и Тайване [53], а также в более чем трех странах одновременно [4, 6, 11, 36, 83, 84, 98]. Исследования осуществляли в клиниках, больницах, исследовательских центрах на стационарных и амбулаторных пациентах — взрослых добровольцах, мотивированных бросить курить.

В 17 РКИ варениклина схема лечения была стандартной [4, 6, 7, 11, 17, 35, 36, 50, 54, 83, 84, 98, 99, 102, 104, 109, 116]. Во всех исследованиях абстиненция начиналась на 8-й день терапии, кроме

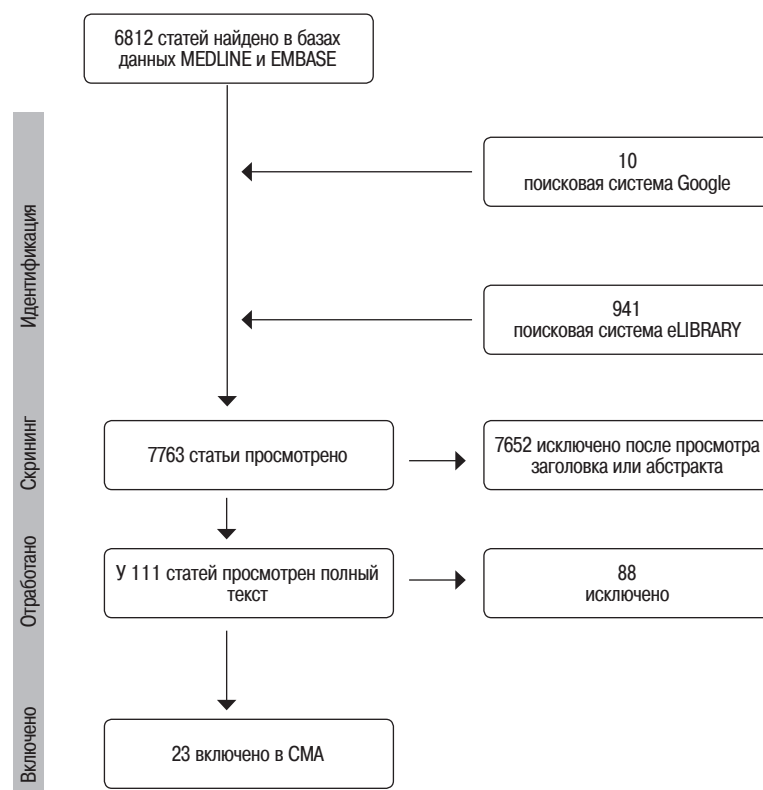


Рис. 2. Схема результатов поиска

Niaura (2008), где день отказа от курения находился в пределах 8–35-го дня терапии [73]. В исследовании Niaura (2008) после недели эскалации дозы участники могли менять дозу варениклина с целью уменьшения нежелательных явлений в пределах от 0,5 до 2,0 мг в день, такой стандартный курс лечения продолжали до 84-го дня [73]. В исследовании Nakamura (2007) использовали следующие схемы лечения: 2 мг/сут («Варениклин 2,0»), 0,25 мг 2 раза в день («Варениклин 0,5») и 0,5 мг 2 раза в день («Варениклин 1,0») в течение 84 дней [72]. В исследовании Oncken (2006) группы отличались наличием/отсутствием эскалации дозы [76]. Группы без эскалации дозы получали либо 0,5 мг 2 раза в день («Варениклин 1,0»), либо 1 мг 2 раза в день («Варениклин 2,0»), общая продолжительность лечения — 84 дня. Группы с эскалацией дозы получали либо 0,5 мг 1 раз в день 7 дней, далее 0,5 мг 2 раза в день до 84-го дня («Варениклин 1,0»), либо 0,5 мг 1 раз в первые 3 дня, затем 0,5 мг 2 раза в день еще 4 дня, далее 1,0 мг 2 раза в день («Варениклин 2,0») до 84-го дня.

В двух РКИ цитизина абстиненцию подтверждали по уровню выдыхаемого СО [107, 112], в одном — ориентировались только на показания пациентов [108]. Уровень выдыхаемого СО контролировали во всех РКИ варениклина. В исследовании Backer (2016) у каждого пациента было два критерия [7].

Характеристика исключенных из СМА РКИ. В СМА не вошло тринадцать исследований цитизина. Семь не имели контрольной группы [37, 55, 62, 69, 77, 97, 118]. В исследовании Левшина (2010) измеряли семидневную абстиненцию [2]. В исследовании Marakulin (1984) отсутствовала рандомизация и период наблюдения составлял всего 3 недели [63]. Еще два исследования не были рандомизированными [79, 91]. В работе Scharfenberg (1971) невозможно определить, насколько качественно была проведена рандомизация и «ослепление», курильщикам отправляли открытки, в которых они отражали свой статус, биохимической верификации абстиненции не было [90]. Исключено обсервационное исследование, сравнивающее эффективность цитизина и НЗТ [15].

В СМА не вошли 75 РКИ варениклина. Исключены исследования, имеющие целью проверить влияние варениклина на алкогольную зависимость, спинномозговую атаксию, приверженность лечению у групп с ВИЧ, низкоуглеводную диету и диету со сниженным содержанием жира [8, 32, 43, 70, 92, 119]. Также исключили работы с существенно измененной длительностью курса приема варениклина [23, 26, 33, 38, 39, 41, 52, 74, 78, 100, 106]. Исключены исследования, у которых отсутствовала контрольная группа [31]. Исключены работы, где фармакологическую терапию начинали после терапии НЗТ или использовали комбинацию препаратов [22, 40, 46, 48, 57, 58, 82, 87–89]. Исключено 21 исследование, оценивавшее эффективность варени-

клина среди пациентов с психиатрическими заболеваниями и зависимостями, а также с ВИЧ [3, 16, 25, 29, 32, 49, 53, 66–68, 70, 71, 75, 80, 81, 85, 86, 94, 103, 110, 114]. Исключены исследования, в которых основными точками оценки эффективности служила семидневная абстиненция [20, 30, 60, 95, 105, 115, 117]. Исключены две работы, в которых абстиненцию определяли как полное воздержание от курения за последние 4 недели, а не за весь период с начала отказа от курения [24, 61]. В работе Westergaard (2015), где оценивали влияние варениклина на юных пациентов с бронхиальной астмой, мы не смогли понять, что именно измеряли авторы: постоянную или семидневную абстиненцию [113]. В работе Heydary (2012) также не было достаточно информации, чтобы определить, какая именно абстиненция была измерена [44]. Исключены три исследования, в которых изучали только снижение числа выкуриваемых сигарет [10, 47, 96]. Исключено исследование «программируемого срыва»: после курса варениклина субъектам предлагали выкурить две сигареты, а затем оценивали абстиненцию и удовольствие от курения [64]. Исключены два исследования, изучавшие влияние варениклина на паттерн курения [5, 65], и одно исследование, изучавшее реактивность к вторичным стимулам, ассоциированным с курением [12]. Исключены три исследования, оценивавшие переносимость и безопасность препарата [19, 27, 33]. Исключены работы, где в фокусе внимания было влияние варениклина на отказ от других форм табака [21, 28, 51]. Кроме того, исключено исследование Wong (2017), в котором подход к лечению в группах был неоднороден: группа терапии варениклином получала доступ к телефонной линии, группа плацебо получала только краткую консультацию [117]. Исключено исследование, сравнивающее комбинацию варениклина и когнитивной терапии против когнитивной терапии отдельно [14].

Оценка риска систематических ошибок во включенных в СМА РКИ. Среди исследований по цитизину три исследования имели низкий риск систематических ошибок рандомизации и других ошибок [107, 108, 112]: в исследовании Walker (2011) не было «ослепления» [108] (табл. 1).

■ Таблица 1. Оценка риска систематических ошибок (цитизин)

Автор	Рандомизация	«Ослепление»	Другие ошибки
Denis Vinnikov, 2008	●	●	●
Natalie Walker, 2014	●	●	●
Robert West, 2011	●	●	●

Примечание: ● — высокий риск ошибки, ● — низкий риск ошибки.

■ Таблица 2. Оценка риска систематических ошибок (варениклин)

Автор	Рандомизация	Ослепление	Другие ошибки
Anthenelli, 2016	●	●	●
Aubin, 2008	●	●	●
Backer, 2016	●	●	●
Bolliger, 2011	●	●	●
Cinciripini, 2013	●	●	●
Gonzales, 2006	●	●	●
Gonzales, 2014	●	●	●
Iconomidis, 2017	●	●	●
Jorenby, 2006	●	●	●
Nakamura, 2007	●	●	●
Niaura, 2008	●	●	●
Oncken, 2006	●	●	●
Rennard, 2012	●	●	●
Rigotti, 2010	●	●	●
Tashkin, 2011	●	●	●
Tonnesen, 2012	●	●	●
Tsai, 2007	●	●	●
Tsukahara, 2010	●	●	●
Wang, 2009	●	●	●
Windle, 2018	●	●	●

Примечание: ● — высокий риск ошибки, ● — низкий риск ошибки, ● — риск ошибки невозможно определить.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, из 20 исследований по варениклину в пяти были подробно описаны процедуры «ослепления» и рандомизации, а риск других систематических ошибок можно признать низким [4, 11, 35, 83, 84]. В шести исследованиях упоминалось о процедуре рандомизации, но не были указаны подробности ее выполнения, поэтому риск ошибки рандомизации принят как «неясный» [17, 50, 76, 98, 104, 109]. Риск ошибки «ослепления» признан высоким в четырех работах: открытые исследования [6, 7, 50, 104]. Риск ошибки «ослепления» был «неясным» в восьми работах, так как не было достаточной информации для его оценки [17, 36, 54, 73, 98, 99, 109, 116]. Высокий риск «других ошибок» в 3 исследованиях связан с вероятностью ошибки распределения в одной работе, так как распределяющий по группам лечения не был «ослеплен» [7]. В работе Nakamura (2007) не все данные по включенным в исследование пациентам представлены (риск ошибки избирательного репортирования), полные данные только для курильщиков, получивших по скрининговой шкале табачной зависимости балл больше 5 [72]. В 8 исследованиях было недостаточно информации, чтобы исключить любые

виды систематических ошибок [17, 36, 50, 54, 76, 98, 102, 109].

Эффективность. Исходные данные для СМА представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, абсолютные доли абстинентных пациентов, получавших одинаковую терапию, в разных исследованиях значительно отличались. Однако выраженность эффектов варениклина и цитизина относительно компараторов была сравнимой, что позволило объединить относительные эффекты в СМА.

Результаты СМА эффективности представлены на рис. 4 в виде отношения шансов абстиненции по сравнению с плацебо.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, цитизин в дозе 1,5 мг и варениклин в дозе 2,0 мг превосходили плацебо во всех трех временных точках. Варениклин в дозе 0,5 мг превосходил плацебо только на 12-й неделе, а в дозе 1 мг на 12-й и 52-й неделе. Значимых различий между цитизином 1,5 мг и варениклином 2,0 мг не выявлено.

Нежелательные явления. Варениклин и цитизин вызывали больше нарушений со стороны ЖКТ в сравнении с плацебо. Отличий по СНЯ между варениклином, цитизином и плацебо нет. Также прием цитизина и варениклина в дозе 2,0 мг/сут был связан с более высоким риском психиатрических расстройств (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным СМА, цитизин в дозе 1,5 мг значительно превосходил плацебо на 12, 24 и 52-й неделях терапии. Варениклин в дозе 2,0 мг превосходил плацебо во всех трех временных точках. В метаанализе, проведенном Cahill (2016), было показано, что варениклин в 2–3 раза эффективнее для поддержания длительной абстиненции в сравнении с испытуемыми, не получавшими помощи при отказе от курения [13].

Нежелательные явления, связанные с приемом цитизина редкие и незначительные: цитизин вызывает больше желудочно-кишечных НЯ в сравнении с плацебо, так же как и варениклин. По данным сетевого анализа, проведенного в 2014 г., цитизин был эффективнее плацебо и не имел различий с плацебо по таким НЯ, как тошнота и головная боль [59]. Такое расхождение данных может быть связано с тем, что в нынешнем сетевом анализе добавлены данные исследования Walker (2014) по цитизину. Цитизин используется более 50 лет в Болгарии, Польше, России, и за это время не появилось серьезных предостережений по его безопасности. По данным СМА 2014 г., варениклин имел более высокий риск таких НЯ, как тошнота, головная боль и бессонница, что согласуется с данными нашего анализа варениклина, где был выявлен повышенный риск осложнений со сторо-

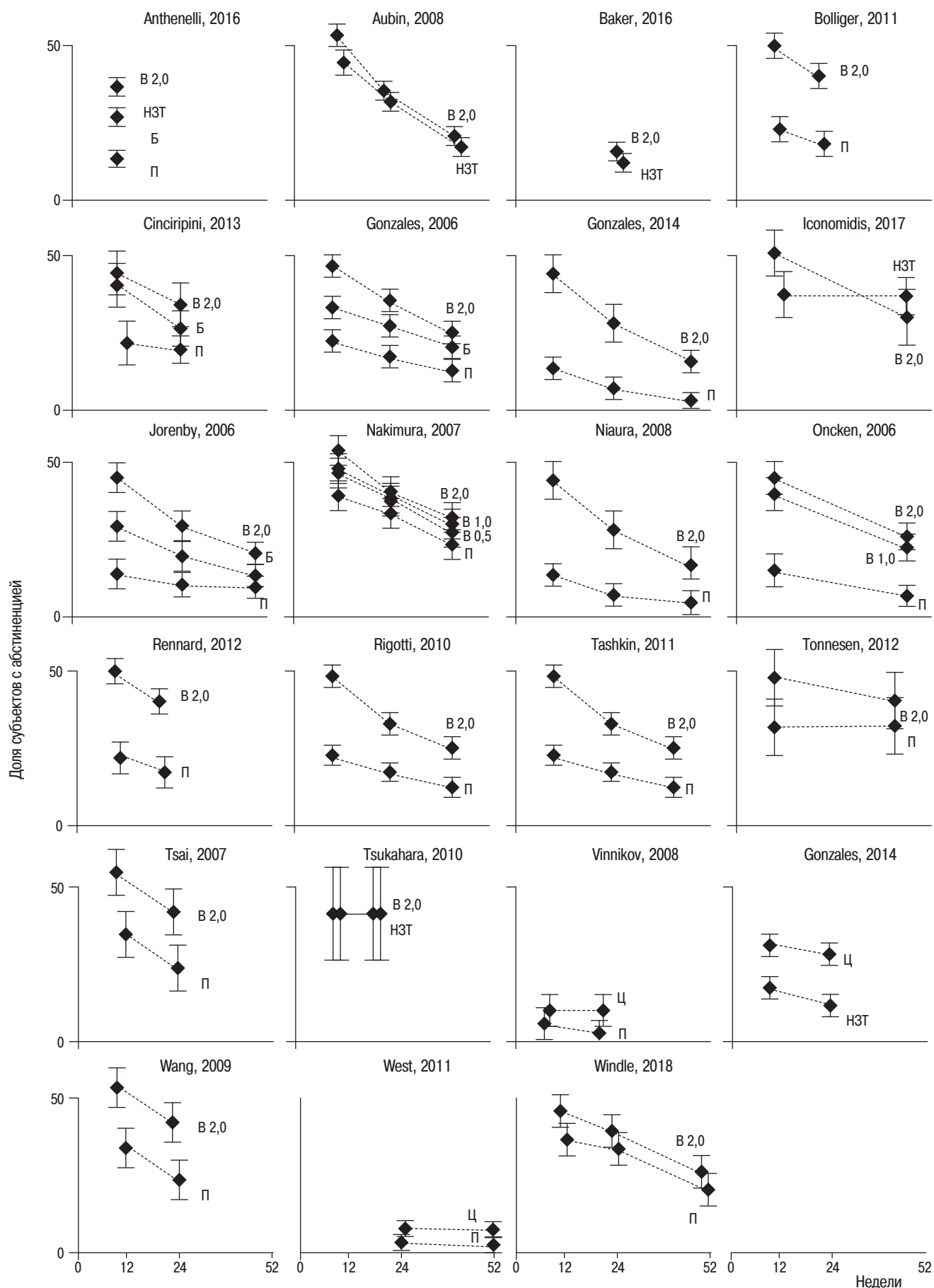


Рис. 3. Исходные данные эффективности, использованные для сетевого метаанализа: П — плацебо (группа сравнения), Ц — цитизин, H3T — никотин, Б — бупропион, В — варениклин с указанием суточных дозировок

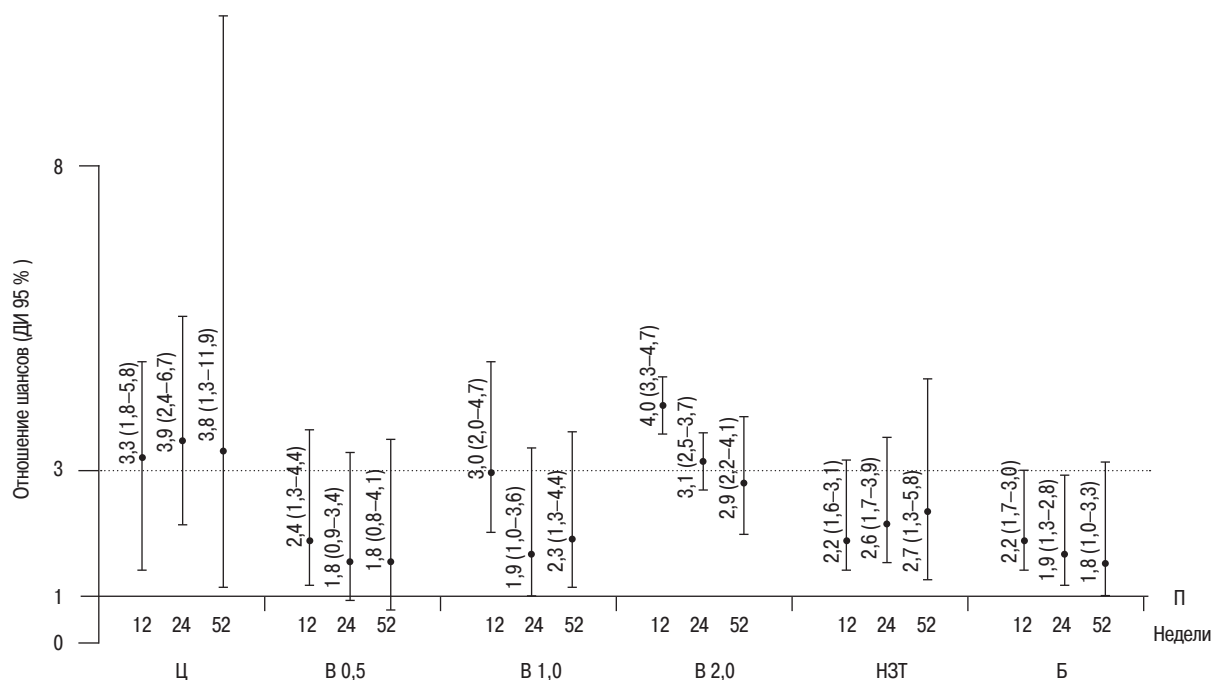


Рис. 4. Результаты сетевого метаанализа для показателя абстиненции: П — плацебо (группа сравнения), Ц — цитизин, НЗТ — никотин, Б — бупропион, В — варениклин с указанием суточных дозировок

■ **Таблица 3.** Отношение опасности к группе плацебо

Терапия	ЖКТ	Неврология	Психиатрия	СНЯ	Другие НЯ
Цитизин	6,2 (2,1–22,8)	1,8 (1,0–3,3)	5,2 (1,9–15,1)	2,4 (0,8–6,8)	2,7 (1,0–6,8)
Варениклин 0,5	1,4 (0,9–2,3)	1,5 (0,7–2,9)	0,0 (0,0–∞)	2,0 (0,5–6,6)	1,1 (0,6–2,1)
Варениклин 1,0	1,6 (1,2–2,1)	1,3 (0,9–2,0)	1,7 (1,0–3,2)	1,0 (0,3–2,7)	1,2 (0,6–2,3)
Варениклин 2,0	2,4 (2,0–2,8)	1,2 (1,0–1,4)	1,6 (1,3–1,9)	1,0 (0,7–1,4)	1,0 (0,8–1,3)
НЗТ	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,4–0,8)	1,1 (0,8–1,6)	2,0 (0,8–5,6)	6,9 (3,3–13,6)
Бупропион	1,4 (1,1–1,8)	1,0 (0,7–1,3)	1,4 (1,0–2,0)	1,0 (0,4–2,0)	0,8 (0,4–1,3)

Примечание. Референтный уровень опасности (группа плацебо) равен 1.

ны ЖКТ и психиатрических расстройств. Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило серию связанных с варениклином предостережений, основанных на постмаркетинговых данных о том, что варениклин повышает риск развития депрессии и суицидального поведения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако эти данные не подтвердились в больших когортных исследованиях [4, 9]. В анализ цитизина вошли данные только по здоровым добровольцам, в то время как существует корпус исследований эффекта варениклина на субпопуляциях пациентов, готовящихся к операции, с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями, разнообразными психиатрическими расстройствами, другими сопутствующими патологиями, в то время как подобные данные по цитизину отсутствуют. Среди противопоказаний цитизина есть заболевания сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, органов

дыхания, что снижает возможности его широкого применения. Исследования цитизина на курильщиках с различной патологией позволяют добавить сведений в первую очередь по безопасности ЛС и возможности его применения у больных хроническими заболеваниями.

По данным метаанализа, в который вошло 7 работ, цитизин может стать эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости у курильщиков без нарушений здоровья [42]. Полученные в сетевом анализе и литературные данные позволяют сделать заключение о сравнимой эффективности и безопасности цитизина у курильщиков без нарушений здоровья.

Схема приема цитизина не обеспечивает высоко-го комплаенса (до 6 раз в сутки в начале лечения), в то время как прием варениклина более удобен — 2 раза в день. Исследований изучающих клиническую эффективность других дозировок цитизина нет, возможно, применение другой схемы или фор-

мы препарата окажется более эффективным и безопасным [1].

РЕКОМЕНДАЦИИ

Для окончательного прояснения вопроса о возможных отличиях эффективности и безопасности двух агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов необходимы новые исследования, как крупные хорошо контролируемые сравнения цитизина с плацебо, так и прямые сравнения цитизина и варениклина. Данные о прямых сравнениях следует ожидать в 2019–2020 гг. (NCT02957786, NCT02797587) (<https://clinicaltrials.gov>).

Также необходимо провести фармакоэкономическое исследование для оценки экономической целесообразности использования частичных агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при условии отсутствия явных различий в их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драволина О.А., Звартау Э.Э., Беспалов А.Ю. Интраназальное введение цитизина как возможный способ лечения табачной зависимости // Вопросы наркологии. – 2018. – № 3. – С. 114–127. [Dravolina OA, Zvartau EE, Bepalov AY. Intranasal administration of cytisine as a possible means for treating tobacco dependence. *Voprosy narkologii*. 2018;(3):114-127. (In Russ.)]
2. Левшин В.Ф. Отдаленные результаты контролируемого исследования эффективности препарата табекс (цитизин) при лечении табачной зависимости // Вопросы наркологии. – 2010. – № 4. – С. 67–75. [Levshin VF. Otdalennye rezul'taty kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti preparata tabeks (tsitizin) pri lechenii tabachnoy zavisimosti. *Voprosy narkologii*. 2010;(4):67-75. (In Russ.)]
3. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
4. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
5. Ashare RL, Tang KZ, Mesaros AC, et al. Effects of 21 days of varenicline versus placebo on smoking behaviors and urges among non-treatment seeking smokers. *J Psychopharmacol*. 2012;26(10):1383-1390. doi: 10.1177/0269881112449397.
6. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63(8):717-724. doi: 10.1136/thx.2007.090647.
7. Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(4):371-379. doi: 10.1001/jama.2015.19284.
8. de Bejczy A, Lof E, Walther L, et al. Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2189-99. doi: 10.1111/acer.12854.
9. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):622-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397.
10. Bidwell LC, Karoly HC, Hutchison KE, Bryan AD. ADHD symptoms impact smoking outcomes and withdrawal in response to Varenicline treatment for smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 2017;179:18-24. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.020.
11. Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, et al. Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2011;33(4):465-477. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.04.013.
12. Brandon TH, Drobes DJ, Unrod M, et al. Varenicline effects on craving, cue reactivity, and smoking reward. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(2):391-403. doi: 10.1007/s00213-011-2327-z.
13. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
14. Carson KV, Smith BJ, Brinn MP, et al. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). *Nicotine Tob Res*. 2014;16(11):1495-1502. doi: 10.1093/ntr/ntu112.
15. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, Walker N. The effectiveness of Cytisine versus Nicotine Replacement Treatment for smoking cessation in the Russian Federation. *Int J Drug Policy*. 2018;58:121-125. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.05.012.
16. Chengappa KN, Perkins KA, Brar JS, et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(7):765-772. doi: 10.4088/JCP.13m08756.
17. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):522-533. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
18. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacol Berl*. 1992;107(2-3):285-289. doi: 10.1007/BF02245149.
19. Cui Q, Robinson L, Elston D, et al. Safety and tolerability of varenicline tartrate (Champix((R)))/Chantix((R)) for

- smoking cessation in HIV-infected subjects: a pilot open-label study. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(1):12-19. doi: 10.1089/apc.2011.0199.
20. de Dios MA, Anderson BJ, Stanton C, et al. Project Impact: a pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers. *J Subst Abuse Treat*. 2012;43(3):322-330. doi: 10.1016/j.jsat.2012.01.004.
21. Ebbert JO, Croghan IT, Hurt RT, et al. Varenicline for Smoking Cessation in Light Smokers. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(10):2031-2035. doi: 10.1093/ntr/ntw123.
22. Ebbert JO, Croghan IT, Severson HH, et al. A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(9):820-826. doi: 10.1093/ntr/ntn078.
23. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 2014;311(2):155-163. doi: 10.1001/jama.2013.283185.
24. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):687-694. doi: 10.1001/jama.2015.280.
25. Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(2):145-154. doi: 10.1001/jama.2013.285113.
26. Evins AE, Hoepfner SS, Schoenfeld DA, et al. Maintenance pharmacotherapy normalizes the relapse curve in recently abstinent tobacco smokers with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2017;183:124-129. doi: 10.1016/j.schres.2016.11.018.
27. Faessel H, Rawa P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2009;31(1):177-189. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.01.003.
28. Fagerstrom K, Gilljam H, Metcalfe M, et al. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6549. doi: 10.1136/bmj.c6549.
29. Fatemi SH, Yousefi MK, Kneeland RE, et al. Antismoking and potential antipsychotic effects of varenicline in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind placebo and bupropion-controlled study. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):376-378. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.015.
30. Foa EB, Asnaani A, Rosenfield D, et al. Concurrent varenicline and prolonged exposure for patients with nicotine dependence and PTSD: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(9):862-872. doi: 10.1037/ccp0000213.
31. Fouz-Roson N, Montemayor-Rubio T, Almadana-Pacheco V, et al. Effect of 0.5 mg versus 1 mg varenicline for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017;112(9):1610-1619. doi: 10.1111/add.13855.
32. Fucito LM, Toll BA, Wu R, et al. A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;215(4):655-663. doi: 10.1007/s00213-010-2160-9.
33. Garza D, Murphy M, Tseng LJ, et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry*. 2011;69(11):1075-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.005.
34. Glover ED, Rath JM, Sharma E, et al. A multicenter phase 3 trial of lobeline sulfate for smoking cessation. *Am J Health Behav*. 2010;34(1):101-109. doi: 10.5993/AJHB.34.1.12.
35. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(3):390-396. doi: 10.1038/clpt.2014.124.
36. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):47-55. doi: 10.1001/jama.296.1.47.
37. Granatowicz J. Smoking cessation through the use of cytidine and other therapy. *World Smok Health*. 1976;1:8-11.
38. Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, et al. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(2):234-239. doi: 10.1093/ntr/ntn130.
39. Gray KM, McClure EA, Baker NL, et al. An exploratory short-term double-blind randomized trial of varenicline versus nicotine patch for smoking cessation in women. *Addiction*. 2015;110(6):1027-1034. doi: 10.1111/add.12895.
40. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytidine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(11):1037-1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
41. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, et al. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):266-271. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6916.
42. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:140. doi: 10.1186/1741-7015-11-140.
43. Heggen E, Svendsen M, Klemsdal TO, Tonstad S. Low Carbohydrate and Moderately Fat-Reduced Diets Similarly Affected Early Weight Gain in Varenicline-Treated Overweight or Obese Smokers. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(6):1440-1448. doi: 10.1093/ntr/ntv164.
44. Heydari G, Talischi F, Tafti SF, Masjedi MR. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(2):268-272. doi: 10.5588/ijtld.11.0183.
45. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

46. Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI, et al. Efficacy of the nicotine vaccine 3'-AmNic-rEPA (NicVAX) co-administered with varenicline and counselling for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2014;109(8):1252-1259. doi: 10.1111/add.12573.
47. Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, et al. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(10):955-964. doi: 10.1093/ntr/ntr103.
48. Hurt RT, Croghan IT, Schroeder DR, et al. Combination Varenicline and Lorcaserin for Tobacco Dependence Treatment and Weight Gain Prevention in Overweight and Obese Smokers: A Pilot Study. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(8):994-998. doi: 10.1093/ntr/ntw304.
49. Hurt RT, Ebbert JO, Croghan IT, et al. Varenicline for tobacco-dependence treatment in alcohol-dependent smokers: A randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2018;184:12-17. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.11.017.
50. Ikonomidis I, Marinou M, Vlastos D, et al. Effects of varenicline and nicotine replacement therapy on arterial elasticity, endothelial glycocalyx and oxidative stress during a 3-month smoking cessation program. *Atherosclerosis*. 2017;262:123-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.012.
51. Jain R, Jhanjee S, Jain V, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of varenicline for smokeless tobacco dependence in India. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(1):50-57. doi: 10.1093/ntr/ntt115.
52. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1411-1420. doi: 10.1093/eurheartj/ehu051.
53. Jeon DW, Shim JC, Kong BG, et al. Adjunctive varenicline treatment for smoking reduction in patients with schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):206-211. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.016.
54. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63. doi: 10.1001/jama.296.1.56.
55. Kempe G. Observation about the bulgarian medicine for smoking withdrawal Tabex produced by Pharmachim-Sofia. *Sav Med*. 1967;18:355-356.
56. Kirchhoff VD, Nguyen HT, Soczynska JK, et al. Discontinued psychiatric drugs in 2008. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1431-1443. doi: 10.1517/13543780903184591.
57. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):155-161. doi: 10.1001/jama.2014.7195.
58. Laude JR, Bailey SR, Crew E, et al. Extended treatment for cigarette smoking cessation: a randomized control trial. *Addiction*. 2017;112(8):1451-1459. doi: 10.1111/add.13806.
59. Leaviss J, Sullivan W, Ren S, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(33):1-120. doi: 10.3310/hta18330.
60. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):131-138. doi: 10.1016/s2213-2600(14)70294-2.
61. Littlewood RA, Claus ED, Wilcox CE, et al. Moderators of smoking cessation outcomes in a randomized-controlled trial of varenicline versus placebo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(23-24):3417-3429. doi: 10.1007/s00213-017-4721-7.
62. Maliszewski L, Straczynski A. Therapeutic use of Tabex. *Wiad Lek*. 1972;25(24):2207-2210.
63. Marakulin VS, Komarov VM, Chuprin VV. Treatment of nicotineism. *Voen Med Zh*. 1984(1):55-58.
64. McClure EA, Saladin ME, Baker NL, et al. Smoking topography and abstinence in adult female smokers. *Addict Behav*. 2013;38(12):2833-2836. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.08.004.
65. McClure EA, Vandrey RG, Johnson MW, Stitzer ML. Effects of varenicline on abstinence and smoking reward following a programmed lapse. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):139-148. doi: 10.1093/ntr/nts101.
66. McClure JB, Swan GE, Jack L, et al. Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *J Gen Intern Med*. 2009;24(5):563-569. doi: 10.1007/s11606-009-0926-8.
67. Mercie P, Arsandaux J, Katlama C, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV*. 2018;5(3):e126-e135. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30002-X.
68. Meszaros ZS, Abdul-Malak Y, Dimmock JA, et al. Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(2):243-247. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182870551.
69. Metelitsa VI. Pharmacological agents in controlling smoking. *Biull Vsesoiuznogo Kardiolog Nauchn Tsentra AMN SSSR*. 1987;10(1):109-112.
70. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, et al. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;223(3):299-306. doi: 10.1007/s00213-012-2717-x.
71. Nahvi S, Ning Y, Segal KS, et al. Varenicline efficacy and safety among methadone maintained smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2014;109(9):1554-1563. doi: 10.1111/add.12631.
72. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetyl-

- choline receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther.* 2007;29(6):1040-1056. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.012.
73. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):1931-1941. doi: 10.1185/03007990802177523.
74. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1561-1568. doi: 10.1001/archinte.166.15.1561.
75. O'Malley SS, Zweben A, Fucito LM, et al. Effect of Varenicline Combined With Medical Management on Alcohol Use Disorder With Comorbid Cigarette Smoking: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):129-38. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3544.
76. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1571-1577. doi: 10.1001/archinte.166.15.1571.
77. Ostrovskaja TP. Results of clinical investigation of anti-nicotine drug patches. *Med Tekh.* 1994;(3):42-43.
78. Park ER, Japuntich S, Temel J, et al. A smoking cessation intervention for thoracic surgery and oncology clinics: a pilot trial. *J Thorac Oncol.* 2011;6(6):1059-1065. doi: 10.1097/JTO.0b013e318215a4dc.
79. Paun D, Franze J. Breaking the smoking habit using cytidine containing "Tabex" tablets. *Dtsch Gesundheitsw.* 1968;23(44):2088-2091.
80. Poling J, Rounsaville B, Gonsai K, et al. The safety and efficacy of varenicline in cocaine using smokers maintained on methadone: a pilot study. *Am J Addict.* 2010;19(5):401-8. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00066.x.
81. Rabin RA, Ashare RL, Schnoll RA, et al. Does cannabis use moderate smoking cessation outcomes in treatment-seeking tobacco smokers? Analysis from a large multi-center trial. *Am J Addict.* 2016;25(4):291-296. doi: 10.1111/ajad.12382.
82. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med.* 2014;12:172. doi: 10.1186/s12916-014-0172-8.
83. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(3):343-350. doi: 10.1093/ntr/ntr220.
84. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation.* 2010;121(2):221-229. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008.
85. Roche DJ, Bujarski S, Hartwell E, et al. Combined varenicline and naltrexone treatment reduces smoking topography intensity in heavy-drinking smokers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;134:92-98. doi: 10.1016/j.pbb.2015.04.013.
86. Rohsenow DJ, Tidey JW, Martin RA, et al. Varenicline versus nicotine patch with brief advice for smokers with substance use disorders with or without depression: effects on smoking, substance use and depressive symptoms. *Addiction.* 2017;112(10):1808-1820. doi: 10.1111/add.13861.
87. Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):860-867. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070919.
88. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry.* 2014;171(11):1199-1205. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
89. Rose JE, Behm FM. Combination Varenicline/Bupropion Treatment Benefits Highly Dependent Smokers in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(8):999-1002. doi: 10.1093/ntr/ntw283.
90. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking. *Dtsch Gesundheitsw.* 1971;26(10):463-465.
91. Schmidt F. Medical support of nicotine withdrawal. Report on a double blind trial in over 5000 smokers (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr.* 1974;116(11):557-564.
92. Shelley D, Tseng TY, Gonzalez M, et al. Correlates of Adherence to Varenicline Among HIV+ Smokers. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(8):968-974. doi: 10.1093/ntr/ntv068.
93. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):CD000124. doi: 10.1002/14651858.CD000124.pub2.
94. Stein MD, Caviness CM, Kurth ME, et al. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):486-493. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.07.005.
95. Steinberg MB, Randall J, Greenhaus S, et al. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized, controlled, pilot trial using varenicline. *Addict Behav.* 2011;36(12):1127-1132. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.07.002.
96. Steinberg ML, Lu SE, Williams JM. Varenicline for smoking reduction in smokers not yet ready to quit: A double-blind, proof-of-concept randomized clinical trial. *Addict Behav.* 2018;84:20-26. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.03.026.
97. Stoyanov S, Yanachkova M. Tabex – therapeutic efficacy and tolerance. *Savr Med.* 1972;23(6):31-33.
98. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest.* 2011;139(3):591-599. doi: 10.1378/chest.10-0865.
99. Tonnesen P, Mikkelsen K. Varenicline to stop long-term nicotine replacement use: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(2):419-427. doi: 10.1093/ntr/nts146.

100. Tonstad S, Holme I, Tonnesen P. Dianicline, a novel alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, for smoking cessation: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(1):1-6. doi: 10.1093/ntr/ntq191.
101. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):64-71. doi: 10.1001/jama.296.1.64.
102. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther.* 2007;29(6):1027-1039. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.011.
103. Tseng TY, Krebs P, Schoenthaler A, et al. Combining Text Messaging and Telephone Counseling to Increase Varenicline Adherence and Smoking Abstinence among Cigarette Smokers Living with HIV: A Randomized Controlled Study. *AIDS Behav.* 2017;21(7):1964-1974. doi: 10.1007/s10461-016-1538-z.
104. Tsukahara H, Noda K, Saku K. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study). *Circ J.* 2010;74(4):771-778.
105. Tuisku A, Salmela M, Nieminen P, Toljamo T. Varenicline and Nicotine Patch Therapies in Young Adults Motivated to Quit Smoking: A Randomized, Placebo-controlled, Prospective Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119(1):78-84. doi: 10.1111/bcpt.12548.
106. Tulloch HE, Pipe AL, Els C, et al. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2016;14:80. doi: 10.1186/s12916-016-0626-2.
107. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *J Smok Cessat.* 2008;3:57-62.
108. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2353-2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
109. Wang C, Xiao D, Chan KP, et al. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study. *Respirology.* 2009;14(3):384-392. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01476.x.
110. Weiner E, Buchholz A, Coffay A, et al. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr Res.* 2011;129(1):94-5. doi: 10.1016/j.schres.2011.02.003.
111. West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction.* 2005;100(3):299-303. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00995.x.
112. West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2011;365(13):1193-1200. doi: 10.1056/NEJMoa1102035.
113. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir Med.* 2015;109(11):1416-1422. doi: 10.1016/j.rmed.2015.07.017.
114. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(5):654-60. doi: 10.4088/JCP.11m07522.
115. Williams KE, Reeves KR, Billing CB, Jr., et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):793-801. doi: 10.1185/030079907X182185.
116. Windle SB, Dehghani P, Roy N, et al. Smoking abstinence 1 year after acute coronary syndrome: follow-up from a randomized controlled trial of varenicline in patients admitted to hospital. *CMAJ.* 2018;190(12):E347-E354. doi: 10.1503/cmaj.170377.
117. Wong J, Abrishami A, Riazi S, et al. A Perioperative Smoking Cessation Intervention with Varenicline, Counseling, and Fax Referral to a Telephone Quitline Versus a Brief Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2017;125(2):571-579. doi: 10.1213/ANE.0000000000001894.
118. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control.* 2006;15(6):481-484. doi: 10.1136/tc.2006.016097.
119. Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, et al. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology.* 2012;78(8):545-550. doi: 10.1212/WNL.0b013e318247cc7a.

♦ Информация об авторах

Елена Владимировна Радченко — аспирант, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: lena.radchenko@gmail.com.

Ольга Анатольевна Суховская — д-р биол. наук, руководитель центра, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ktc01@mail.ru.

♦ Information about the authors

Elena V. Radchenko – PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lena.radchenko@gmail.com.

Olga A. Sykhovskaya – Head of the Center, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ktc01@mail.ru.

♦ Информация об авторах

Тимофей Леонидович Галанкин — канд. мед. наук, зав. лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: galankint@gmail.com.

Алексей Сергеевич Колбин — заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор, кафедра фармакологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; Президент Санкт-Петербургского отделения ISPOR (международное общество фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов), Санкт-Петербург. E-mail: alex.kolbin1971@gmail.com.

Мария Александровна Смирнова — врач-терапевт. ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург E-mail: ktcniif@mail.ru.

♦ Information about the authors

Timofey L. Galankin – MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiology and Pharmacokinetics. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: galankint@gmail.com.

Aleksei S. Kolbin. – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; President of ISPOR Russia St. Petersburg Chapter, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alex.kolbin1971@gmail.com.

Maria A. Smirnova – Therapist. Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ktcniif@mail.ru.