

# Фармакодинамические эффекты никотинового спрея для ротовой полости и таблеток цитизина: исследование у взрослых здоровых курильщиков

Victoria McCaffrey<sup>1</sup>, Anna Hansson<sup>2</sup>, Roland Perfekt<sup>3</sup><sup>1</sup>Медицинское подразделение, «Подразделение потребительских товаров Джонсон & Джонсон EMEA», Майденхед, Великобритания;<sup>2</sup>Глобальная клиническая фармакология, «МакНейл АБ», Хельсинборг, Швеция;<sup>3</sup>Количественные науки, «МакНейл АБ», Хельсинборг, Швеция✉ [ahansson@its.jnj.com](mailto:ahansson@its.jnj.com)**Аннотация**

Важнейшим аспектом для увеличения частоты успешных попыток бросить курить является ослабление тяги к сигаретам. Временное облегчение тяги к сигаретам является терапевтическим показанием к применению никотин-заместительной терапии, а доставка никотина путем распыления раствора в ротовой полости обеспечивает более быстрое наступление эффекта. Цитизин представляет собой растительный алкалоид, который также показан для лечения никотиновой зависимости. В этом открытом рандомизированном перекрестном исследовании с однократным введением препарата проводилось сравнение позывов к курению у 59 пациентов, воздерживающихся от употребления табака в течение 12 ч, после использования двух последовательных доз никотинового спрея для ротовой полости (1 мг никотина/распыление) или одной таблетки цитизина 1,5 мг в разные дни лечения, разделенные отмывочным периодом не менее 36 ч. Позывы к курению оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты данного исследования показали, что после использования спрея для ротовой полости с никотином (2 дозы × 1 мг) отмечается существенное и статистически значимое более быстрое ослабление позывов к курению по сравнению с таблетками цитизина 1,5 мг.

**Ключевые слова:** никотин-заместительная терапия, отказ от курения, позывы к курению, ослабление тяги.

**Для цитирования:** McCaffrey V., Hansson A., Perfekt R. Фармакодинамические эффекты никотинового спрея для ротовой полости и таблеток цитизина: исследование у взрослых здоровых курильщиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190254

Original Article

## Pharmacodynamic effects of nicotine mouth spray and cytisine tablet. A study in adult healthy smokers

Victoria McCaffrey<sup>1</sup>, Anna Hansson<sup>2</sup>, Roland Perfekt<sup>3</sup><sup>1</sup>Consumer Health Products Department, "Consumer Products Department Johnson & Johnson EMEA", Maidenhead, Great Britain;<sup>2</sup>Global Clinical Pharmacology, "McNeil AB", Helsingborg, Sweden;<sup>3</sup>Quantitative Sciences, "McNeil AB", Helsingborg, Sweden✉ [ahansson@its.jnj.com](mailto:ahansson@its.jnj.com)**Abstract**

The relief of cigarette craving is crucial to increase the success rate of attempts to quit smoking. Temporary relief of cigarette cravings is the therapeutic indication of nicotine replacement therapy. Cytisine is a plant-based alkaloid that is specifically indicated in the management of nicotine dependence. The aim of this open-label, single-dose, randomized, crossover study was to compare the urge-to-smoke in 59 abstinent smokers, who followed an overnight 12-hour nicotine abstinence period, following two consecutive sprays of nicotine mouth spray 1 mg nicotine/spray or one 1.5 mg cytisine tablet on separate treatment days, separated by a washout period of at least 36 hours. Urges to smoke were scored on a visual analogue scale. The results of this study indicate that the onset of relief of urges to smoke following use of nicotine mouth spray 2×1 mg is substantially and statistically significantly faster than that of cytisine tablet 1.5 mg.

**Key words:** nicotine replacement therapy, smoking cessation, urges to smoke, craving relief.

**For citation:** McCaffrey V., Hansson A., Perfekt R. Pharmacodynamic effects of nicotine mouth spray and cytisine tablet. A study in adult healthy smokers. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190254

**Введение**

Описываемые пациентом позывы или тяга к курению – это самый чувствительный и стабильный прогностический фактор привычки к курению и ее рецидива [1–3]. Сообщалось, что данные проявления связаны с никотиновой зависимостью [4] и являются одним из ключевых препятствий к успешному отказу от курения [5, 6]. К настоящему времени уже проведено несколько клинических исследований, подтверждающих тот факт, что тяга или позывы к курению – это тот механизм, посредством которого фармакологическое лечение может оказывать влияние на отказ от курения [7–10]. Таким образом, важнейшим аспектом для увеличения частоты успешных попыток бросить курить является ослабление тяги к сигаретам.

Помимо общепризнанных симптомов отмены табака временное облегчение тяги к сигаретам является терапевтическим показанием к применению никотин-заместительной терапии (НЗТ) и рассматривается в качестве основного механизма действия НЗТ при отказе от курения [7, 11]. Использование НЗТ удваивает частоту успешных попыток бросить курить по сравнению с плацебо [12], однако долговременная польза от этой методики оказалась умеренной [13]. Препараты НЗТ выпускаются в разных

формах [14], а в недавнем Кокрановском обзоре (2018 г.) был сделан вывод, что все лекарственные формы НЗТ могут увеличивать вероятность успеха при попытке пациента бросить курить [12].

Вместе с тем доза никотина в составе любой лекарственной формы также имеет критическое значение для оценки эффективности и безопасности использования НЗТ при воздержании от курения и в случае прекращения курения [15–17]. Важными проблемами, которые приводят к преждевременному прекращению лечения и возобновлению курения, являются использование недостаточной дозы, неприятные вкусовые ощущения и медленное начало действия препаратов НЗТ, используемых без ограничений [18]. Показано, что доставка никотина путем распыления раствора в ротовой полости обеспечивает более быстрое наступление эффекта по сравнению с другими формами НЗТ [19].

По аналогии с запатентованным препаратом НЗТ, цитизин представляет собой растительный алкалоид, который показан для лечения никотиновой зависимости [20]. Единственное опубликованное исследование фармакокинетики цитизина у человека показало, что препарат очень быстро всасывается с достижением измеримых плазменных кон-

центраций уже через 15 мин, а также с резким увеличением концентрации через 30 мин после однократного применения [21].

Исследование цитизина и препаратов НЗТ (например, спрея для ротовой полости с никотином) с однократным введением препарата характеризуется подходящим дизайном для оценки скорости, степени и продолжительности ослабления тяги к курению. Множество опубликованных примеров исследований с однократным введением препарата, спланированных для оценки ослабления тяги, показало хорошую изученность данного подхода [22, 23]. Учитывая скорость, с которой тяга к курению может прогрессировать до возобновления курения, скорость ослабления тяги также является важным аспектом эффективности препаратов для профилактики рецидива [24]. Настоящее исследование фармакодинамических эффектов с однократным введением препарата провели для сравнения спрея для ротовой полости с никотином и таблеток цитизина через 12 ч ночного воздержания от курения с точки зрения снижения позывов к курению после однократного применения.

## Методы

### Дизайн исследования

В этом открытом рандомизированном перекрестном исследовании с однократным введением препарата проводилось сравнение позывов к курению у курильщиков, воздерживающихся от употребления табака, после использования 2 последовательных доз спрея для ротовой полости с никотином (1 мг никотина на распыление) или 1 таблетки цитизина 1,5 мг в различные дни лечения, разделенные отмывочным периодом не менее 36 ч. Утром после ночного 12-часового периода воздержания от курения, подтвержденного тестом на монооксид углерода, участники получали исследуемый препарат, после чего в течение 2 ч оценивались позывы к курению. Протокол исследования был одобрен местным независимым этическим комитетом (Лунд, Швеция), а также Шведским агентством по контролю за лекарственными препаратами. Исследование провели в соответствии с действующими принципами руководства Международной конференции по гармонизации по надлежащей клинической практике. Применение лечения контролировал персонал исследования в компании «МакНейл АБ» (Лунд, Швеция) за период с 27 июня по 7 октября 2016 г.

При помощи рекламы в газетах, социальных сетях и плакатов в исследование набрали здоровых взрослых курящих добровольцев мужского и женского пола. Под здоровьем понимали отсутствие клинически значимых нарушений по результатам анализа медицинского анамнеза, оценки артериального давления и частоты пульса. Участники были в возрасте 19–55 лет; они курили не менее 10 сигарет в день на протяжении 1 года и были согласны воздерживаться от курения в течение 12 ч перед и во время визитов. Соответствующие критериям участники должны были весить не менее 50 кг и иметь индекс массы тела (ИМТ) от 17,5 до 32,0 кг/м<sup>2</sup>. Способные к деторождению участницы должны были использовать эффективные формы контрацепции. Перед включением в исследование все участники предоставили письменное информированное согласие. Участники получали оплату за свое участие в исследовании.

Участников случайным образом в равных долях распределяли по двум последовательностям лечения. Два исследуемых препарата включали никотиновый спрей для ротовой полости 1 мг на распыление (Никоретте®, «МакНейл АБ», Швеция, серия №AD193) и таблетки цитизин 1,5 мг (Табекс®, «Софарма», Польша, серия №12115), которые вводили в два различных визита. По причине различного внешнего вида препаратов исследование было открытым.

### Измерение и анализы позывов к курению

Для сбора данных участникам предоставляли электронные дневники. Позывы к курению оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм (тяжесть варьировалась от «позывы к курению отсутствуют» до «крайне выраженные позывы к курению») до лечения, а затем повторно через 2 ч. На исходном уровне позывы к курению также оценивали при помощи шкалы 4 степеней (отсутствуют, легкие, умеренные и тяжелые). Кроме того, изучались отрицательные эффекты, связанные с симптомами отмены никотина (результаты в настоящем документе не представлены). В конце второго визита участников спросили, какой исследуемый препарат они предпочитают с точки зрения ослабления тяги (результаты в настоящем документе не представлены).

Первичной целью исследования было сравнение использования 2 последовательных доз спрея для ротовой полости с никотином (1 мг никотина на распыление) и 1 таблетки цитизина (1,5 мг цитизина) с точки зрения изменения от исходного уровня индекса позывов к курению через 30, 45, 60 с, 3 и 5 мин. Вторичные цели включали сравнение каждого варианта лечения с точки зрения данных о позывах к курению, симптомов отмены, а также переносимости и безопасности исследуемого лечения.

Первичные конечные точки включали среднее снижение индексов позывов к курению через 30, 45, 60 с, 3 и 5 мин. Вторичные конечные точки включали:

- расчетное время до достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня;
- долю участников с достижением этих уровней снижения в течение 30, 45, 60 с, 3, 5 и 10 мин;
- профили позывов к курению при использовании исследуемого лечения на протяжении первых 2 ч после применения препарата;
- индексы позывов к курению у определенной доли участников, которые сообщали о «тяжелых» позывах к курению на исходном уровне;
- переносимость и безопасность вариантов исследуемого лечения.

Расчетное время до достижения 75% и 90% снижения индексов позывов к курению от исходного уровня также включали в качестве вторичной конечной точки, хотя результаты в данном документе не сообщались.

### Статистические методы

Все статистические тесты были двусторонними с уровнем значимости  $\alpha$ , равным 5%. Соответствующие показатели интервала были двусторонними с номинальным уровнем достоверности 95%.

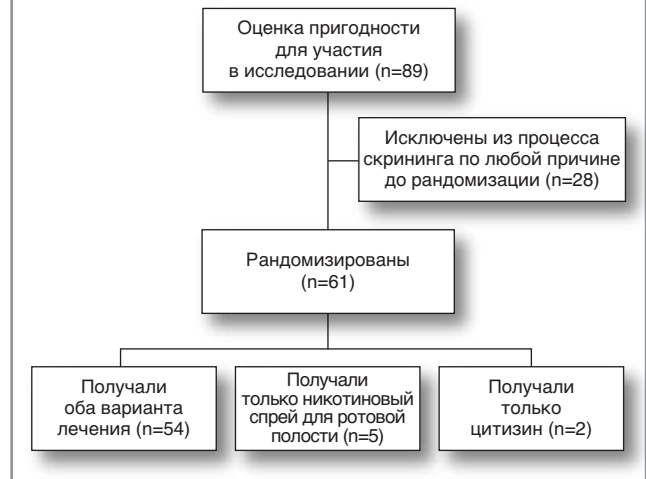
Расчет размера выборки основывался на цели показать более выраженное среднее снижение от исходного уровня индекса ВАШ позывов к курению через 45 с после введения 2 доз спрея для ротовой полости с никотином по 1 мг на распыление в сравнении с 1 таблеткой цитизина 1,5 мг. На основании исторических данных по ослаблению тяги при использовании спрея для ротовой полости с никотином предполагалось, что стандартное отклонение различий лечения в пределах одного участника не превышало 30 мм, а среднее снижение показателя ВАШ от исходного уровня через 45 с составило 18 мм. Совместно с ожидаемым соответствующим средним снижением от исходного уровня индекса позывов к курению ВАШ для препарата сравнения, равным 5 мм, для достижения 90% статистической мощности при выявлении различий с использованием двустороннего теста при уровне значимости 5% в данных перекрестных условиях потребуется 58 поддающихся оценке участников. С учетом частоты выбывания 10% в исследование следует включить 64 участника.

Сравнение вариантов лечения с точки зрения среднего снижения от исходного уровня индекса позывов к курению

Таблица 1. Характеристики участников на исходном уровне Table 1. Baseline participants characteristics	
Переменная	Все рандомизированные участники (n=61)
<b>Возраст, лет</b>	
• среднее ± SD	32,3±10,8
• диапазон	19–54
<b>Раса</b>	
• европеоидная	60 (98,4%)
• прочие	1 (1,6%)
<b>Пол</b>	
• мужчины	28 (45,9%)
• женщины	33 (54,1%)
<b>FTND</b>	
• среднее ± SD	5,6±1,3
• диапазон	2–9
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	
• среднее ± SD	24,1±3,3
• диапазон	18,4–31,5
<b>Продолжительность курения, годы</b>	
• среднее ± SD	15,1±10,5
• диапазон	2–40
<b>Количество сигарет в день</b>	
• среднее ± SD	16,4±4,4
• диапазон	10–30
Примечание. SD – стандартное отклонение, FTND – тест Фагерстрема на никотиновую зависимость.	

нию ВАШ во все временные точки на протяжении 5 мин основывалось на смешанной линейной модели, включающей последовательность, лечение и период в качестве фиксированных эффектов, а также участников, сгруппированных в пределах последовательности, в качестве случайного эффекта. В качестве параллельно изменяющегося фиксированного эффекта включали индекс позывов к курению ВАШ на исходном уровне в нулевой момент времени (начало введения). Снижение индекса позыва к куре-

Рис. 1. Блок-схема исследования.  
Fig. 1. Block diagram of the study.



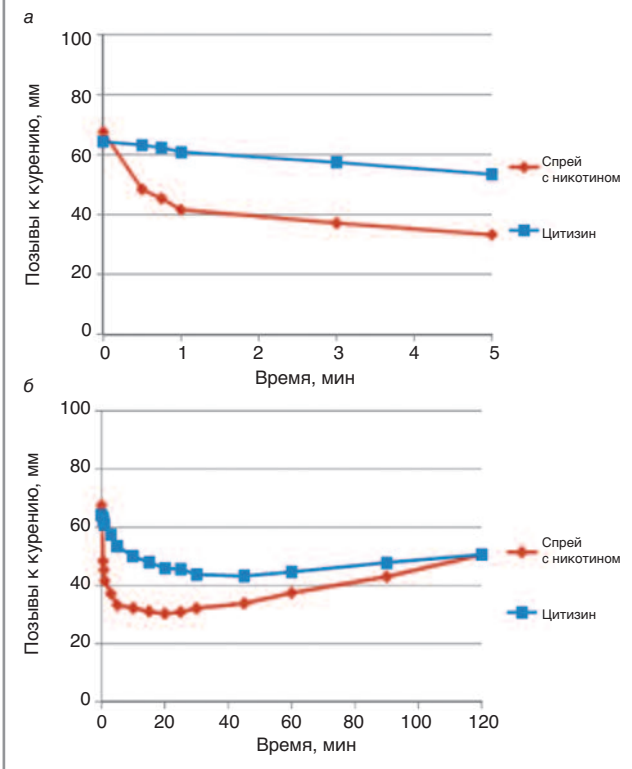
нию в целевой момент времени получали при помощи линейной интерполяции наблюдений, отклоняющихся от целевого времени оценки.

Время достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня рассчитывали при помощи линейной интерполяции. Расчетное время до развития событий для выбывших участников или время до развития событий, превышающее 120 мин, подвергали цензурированию справа. Распределение расчетного времени до снижения индекса позывов к курению на 25% и 50% от исходного уровня описывали и обобщали для каждого варианта лечения при помощи уравнения Каплана–Мейера. Сравнение вариантов лечения по времени достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению ВАШ от исходного уровня основывалось на показателе доли участников с более коротким расчетным временем до развития событий при использовании спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с эталонным препаратом (знаковый критерий).

Попарное сравнение лечения по доле участников с достижением 25% и 50% снижения от исходного уровня индекса позывов к курению в течение 30, 45 и 60 с, а также 3, 5 и 10 мин соответственно оценивали при помощи теста МакНемара для каждой временной точки.

Таблица 2. Расчетное среднее изменение индекса позывов к курению (мм) в зависимости от лечения и соответствующие сравнения между вариантами лечения у всех поддающихся оценке участников, а также в подгруппе участников с тяжелым индексом позывов к курению на исходном уровне. Table 2. Calculated mean change of desire to smoke index (mm) depending on treatment and corresponding comparison of treatment options in all evaluable participants and in subgroup of participants with severe index of desire to smoke at baseline			
Время	Никотиновый спрей*	Цитизин*	Никотиновый спрей в сравнении с цитизином**
Все поддающиеся оценке участники – спрей для ротовой полости с никотином (n=59), цитизин (n=56)			
30 с	-15,9±2,0	-1,8±2,1	-14,0 [-19,7, -8,3], p<0,001
45 с	-21,8±2,4	-1,8±2,4	-20,0 [-26,4, -13,5], p<0,001
1 мин	-24,3±2,4	-3,1±2,5	-21,2 [-27,7, -14,7], p<0,001
3 мин	-29,8±2,6	-7,4±2,6	-22,4 [-28,7, -16,2], p<0,001
5 мин	-33,8±2,7	-11,5±2,7	-22,3 [-28,4, -16,1], p<0,001
Участники с тяжелым индексом позывов к курению на исходном уровне – спрей для ротовой полости с никотином (n=29), цитизин (n=21)			
30 с	-17,7±3,4	-0,72±3,9	-18,4 [-29,5, -7,4], p=0,003
45 с	-24,9±4,1	-0,07±4,7	-24,9 [-38,3, -11,4], p=0,001
1 мин	-28,6±4,1	-1,9±4,7	-26,8 [-39,7, -13,8], p<0,001
3 мин	-38,7±4,2	-8,3±4,8	-30,4 [-41,3, -19,5], p<0,001
5 мин	-45,3±4,1	-13,2±4,6	-32,0 [-40,1, -24,0], p<0,001
*Расчетные средние значения (LS <sub>среднее</sub> ± SE); **расчетное различие лечения [95% ДИ] и основанное на модели значение p.			

**Рис. 2.** Кривые среднего значения позывов к курению от исходного уровня: а – до 5 мин; б – до 120 мин.  
Fig. 2. Average value curves of desire to smoke from baseline: a – before 5 min; b – up to 120 min.



## Результаты

### Участники исследования

Из 89 здоровых взрослых добровольцев, которых подвергали скринингу в течение 28 дней перед первым лечением, 61 (28 мужчин, 33 женщины, средний возраст 32,3 года, среднее значение ИМТ 24,1 кг/м<sup>2</sup>) случайным образом распределили в одну из двух последовательностей лечения. В общей сложности 7 из 61 участника были исключены из исследования после рандомизации (1 – отзыв согласия участником, 4 – утрата для последующего наблюдения, 2 – исключение по другим причинам); они получи-

ли только один из вариантов лечения. Таким образом, 54 участника завершили оба визита лечения в рамках исследования; при этом несоответствия между схемой рандомизации и схемой реального лечения не наблюдалось (рис. 1).

Всех рандомизированных участников включили в популяцию данных полного анализа, а также популяцию анализа безопасности. Все характеристики на исходном уровне (табл. 1) соответствовали критериям включения и требованиям протокола, включая прием сопутствующих препаратов (контрацептивов, парацетамола, ибупрофена) 11 участниками в течение периода от 14 дней перед визитом скрининга и до визита последнего лечения.

### Фармакодинамические эффекты

После использования никотинового спрея для ротовой полости наступление эффекта ослабления позывов к курению происходило значительно быстрее, чем при использовании цитизина. Профили среднего значения индексов позывов к курению от исходного уровня (время 0) до 5 мин, а также до 120 мин представлены на рис. 2.

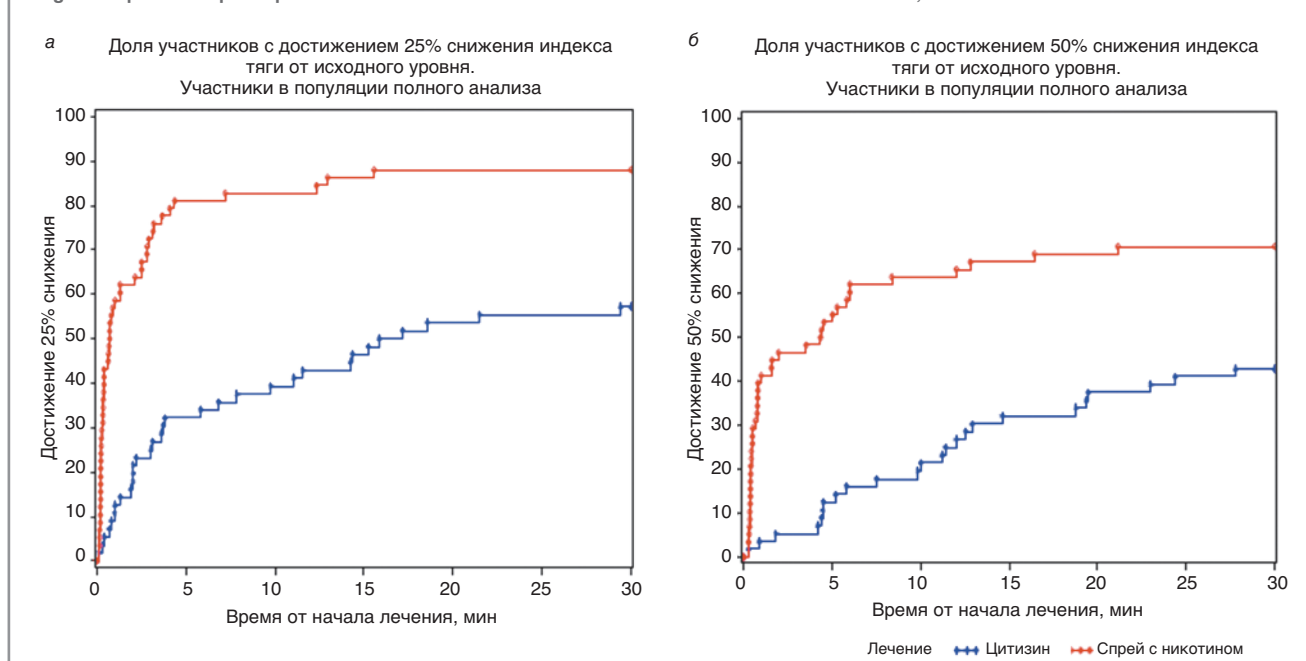
В табл. 2 представлены расчетные средние изменения индексов позывов к курению в зависимости от лечения, а также соответствующие сравнения вариантов лечения через 30, 45 с, 1, 3 и 5 мин после введения. Сравнение расчетных средних изменений индекса позывов к курению при использовании никотинового спрея для ротовой полости (n=59) и таблеток цитизин (n=56) оказалось статистически значимым для всех изученных временных точек ( $p < 0,001$ ).

Соответствующий анализ в подгруппе участников, которые оценивали свои позывы к курению на исходном уровне в качестве тяжелых, также показал преимущество спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с цитизином. Тяжелые позывы к курению на исходном уровне регистрировались у 21 из 56 участников (37,5%), использовавших цитизин, а также у 29 из 59 участников (49,2%), использовавших никотиновый спрей для ротовой полости. Кроме того, в данной подгруппе участников при использовании никотинового спрея для ротовой полости отмечалось значимо более выраженное среднее снижение индекса позывов к курению по сравнению с цитизином (см. табл. 2).

У 53 участников в обеих группах лечения с наличием поддающихся оценке данных сравнение расчетного време-

**Рис. 3.** Доля участников с достижением снижения индекса тяги от исходного уровня: а – 25%; б – 50%.

Fig. 3. Proportion of participants with achieved decrease of desire to smoke from baseline: a – 25%; b – 50%.





**Таблица 3. НЯ, имеющие возможную, вероятную или очень вероятную связь с использованием спрея для ротовой полости с никотином и цитизина**  
**Table 3. Adverse effects with possible, probable or highly probable association with the use of oral spray with nicotine and cytisine**

Системно-органный класс	Спрей для ротовой полости с никотином	Цитизин
Нарушения со стороны сердца	2	1
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	2	–
Нарушения со стороны глаз	12	–
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	36	6
Общие расстройства и нарушения в месте введения	2	1
Нарушения со стороны нервной системы	3	6
Нарушения психики	3	1
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	38	2
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	4	2
Нарушения со стороны сосудов	–	1

ни достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня показало, что при использовании спрея для ротовой полости с никотином расчетное время оказалось статистически значимо более коротким ( $p < 0,001$ ), чем при использовании цитизина. При использовании спрея для ротовой полости с никотином 25% снижение ощущаемых позывов к курению было достигнуто через 43 с (медиана с 95% доверительным интервалом – ДИ 0,38–2,1) по сравнению с 16,5 мин (медиана с 95% ДИ 7,87–44,5) при использовании цитизина. При использовании спрея для ротовой полости с никотином 50% снижение ощущаемых позывов к курению было достигнуто через 4,4 мин (медиана и 95% ДИ 0,8–8,4) по сравнению с 54 мин (медиана и 95% ДИ 19,5, не поддается оценке) при использовании цитизина. Доля участников с достижением снижения индекса на 25% и 50% при использовании спрея для ротовой полости с никотином в течение первых 30, 45, 60 с, 3, 5 и 10 мин после введения оказалась выше, чем при использовании цитизина ( $p < 0,001$ ); рис. 3.

#### Безопасность и переносимость

В анализ безопасности включили всех рандомизированных участников, которые получили по крайней мере один вариант лечения: 59 участников получили никотиновый спрей для ротовой полости с никотином, а 56 участников – цитизин.

В общей сложности отмечено 163 развившихся во время лечения нежелательных явления (НЯ). Из этих НЯ 155 имели возможную, вероятную или очень вероятную связь с лечением. Ни одно из связанных с лечением НЯ не было серьезным; 41 НЯ было умеренной тяжести, 114 – легкой степени тяжести. Серьезных НЯ не отмечалось; ни один из участников не прекратил участие в исследовании по причине НЯ. Спрей для ротовой полости с никотином и цитизин хорошо переносились. Все отмеченные НЯ согласовывались с известным профилем безопасности обоих препаратов.

У 52 из 59 участников (88,1%) отмечали по крайней мере одно связанное с лечением НЯ при использовании спрея для ротовой полости с никотином, тогда как при применении цитизина данный показатель составил 11 (19,6%) из 56 участников (табл. 3). При использовании спрея для ротовой полости с никотином НЯ чаще всего относились к классу систем органов (КСО) «Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения». Самые часто регистрируемые НЯ включали раздражение в горле, икоту и кашель. НЯ, связанные со спреем для ротовой полости с никотином, чаще всего относились к КСО «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта»; самые частые из них включали тошноту, гиперсекрецию слюны, а также дискомфорт в ротовой полости. С другой стороны,

при использовании цитизина самые часто регистрируемые НЯ относились к КСО «Нарушения со стороны нервной системы» и «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта». В этих двух КСО самые часто регистрируемые НЯ включали головную боль, боль в животе, сухость во рту и тошноту.

#### Обсуждение

Первичная цель исследования заключалась в оценке скорости развития и степени ослабления тяги при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с цитизином после ночного воздержания от курения. Тяга к никотину – это ключевой фактор возобновления лечения. Таким образом, время достижения ослабления тяги при использовании препаратов для отказа от курения – это важный аспект, определяющий эффективность препаратов для профилактики возобновления курения.

Результаты данного исследования показали, что после использования спрея для ротовой полости с никотином (2 дозы по 1 мг) отмечается существенное и статистически значимое более быстрое ослабление позывов к курению по сравнению с таблетками цитизина 1,5 мг. Среднее снижение индекса позывов к курению от исходного уровня во время первых 5 мин после применения препарата составило 33 мм по 100-миллиметровой ВАШ при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с 6 мм при использовании таблеток цитизина. Среднее снижение данного индекса при использовании спрея для ротовой полости с никотином согласуется с результатами предыдущего исследования (29 мм), в котором спрей для ротовой полости с никотином (2 дозы по 1 мг) сравнивали с таблетками для рассасывания с никотином [19].

Ранее было показано, что спрей для ротовой полости с никотином показал эффект в отношении позывов к курению через 60 с [19], т.е. при первом времени оценки в данном исследовании. Это исследование показало статистически значимо более выраженное снижение индекса ВАШ (среднее снижение на 16 мм) при использовании спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с таблетками цитизина (среднее снижение на 1,8 мм) уже через 30 с после применения препарата. Кроме того, более быстрое начало эффекта при использовании спрея для ротовой полости с никотином подтверждалось расчетным медианным временем достижения 25% снижения позывов к курению, составляющим менее 1 мин (43 с), а также соответствующим временем достижения 50% снижения позывов к курению, составляющим 4,4 мин, по сравнению с 17 и 54 мин при использовании таблеток цитизина соответственно.

Анализ данных в подгруппе участников, которые оценили свои позывы к курению на исходном уровне в качестве «тяжелых», вновь показал статистически значимое более

быстрое развитие эффекта при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с цитизином. Таким образом, спрей для ротовой полости с никотином также оказался эффективным и при тяжелых или «жестких» позывах к курению.

Оба исследуемых препарата хорошо переносились, не ставя под сомнение безопасность применения. Отмеченные НЯ согласовывались с имеющимися данными о профиле безопасности спрея для ротовой полости с никотином и цитизина. Как и ожидалось на основании характера лекарственной формы, спрей для ротовой полости с никотином приводил к развитию большего количества НЯ.

Следует отметить несколько недостатков настоящего исследования. Различие механизма действия двух форматов препаратов обозначает, что цитизин в виде таблетированной лекарственной формы не будет обеспечивать развитие фармакологического эффекта в раннем периоде после лечения. Однако с учетом отсутствия опубликованных данных по фармакодинамике цитизина исследование было также направлено на изучение эффектов самого цитизина в отношении ослабления тяги. Исследуемые препараты обладают сходством: понятно, что цитизин воздействует на никотиновые рецепторы в качестве частичного агониста; на эти же рецепторы воздействуют лекарственные препараты НЗТ. Исследование с однократным введением препарата имеет наиболее подходящий дизайн для оценки скорости, степени и продолжительности ослабления тяги. Следует также считать ограничениями данного исследования открытый дизайн и отсутствие плацебо как контроля.

Итак, результаты настоящего исследования показали, что ослабление позывов к курению после использования дозы спрея для ротовой полости с никотином развивается существенно и статистически значимо быстрее, чем при применении цитизина. Среднее снижение индекса позывов к курению от исходного уровня во время первых 5 мин после применения оказалось выше при использовании спрея для ротовой полости с никотином. С учетом важности быстрого купирования тяги для успешного отказа от курения, а также доказанной эффективности спрея для ротовой полости с никотином в отношении этого симптома указанные свойства могут быть полезными для курильщиков, стремящихся бросить курить.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Раскрытие финансовой информации.** Данное исследование проведено при спонсорской поддержке компании «МакНейл АБ», Швеция. А. Hansson и R. Perfekt – штатные сотрудники компании «МакНейл АБ», Швеция. V. McCaffrey – штатный сотрудник компании «Джонсон & Джонсон EMEA Консьюмер Сервисез», Великобритания.

**Financial disclosure.** This study was funded by McNeil AB company, Sweden. A. Hansson and R. Perfekt are staff mem-

bers at McNeil AB, Sweden. McCaffrey is a staff member at Johnson & Johnson Consumer Services EMEA, UK.

#### Литература/References

1. Taggar JS, Lewis S, Docherty G et al. Do cravings predict smoking cessation in smokers calling a national quit line: secondary analyses from a randomised trial for the utility of "urges to smoke" measures. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2015; 10: 15.
2. Piasecki T. Relapse to smoking. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 196–215.
3. Swan G, Ward MM, Jack LM. Abstinence effects as predictors of 28-day relapse in smokers. *Addict Behav* 1996; 21 (4): 481–90.
4. Shiffman S. Refining models of dependence: Variations across persons and situations. *Br J Addict* 1991; 86: 611–5.
5. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA et al. Individual differences in the context of smoking lapse episodes. *Addict Behav* 1997; 22 (6): 797–811.
6. Fidler JA, West R. Enjoyment of smoking and urges to smoke as predictors of attempts and success of attempts to stop smoking: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 115 (1–2): 30–4.
7. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (4): 531–41.
8. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE et al. Using medication models to explore the nature of tobacco motivation and tobacco treatment effects. *J Abnorm Psychol* 2008; 117: 94–105.
9. McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL et al. Psychological Mediators of Bupropion SR Treatment for Smoking Cessation. *Addiction (Abingdon, England)* 2008; 103 (9): 1521–33.
10. Ferguson SG, Shiffman S, Gwaltney CJ. Does reducing withdrawal severity mediate nicotine patch efficacy? A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74 (6): 1153–61.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013; p. 571–7.
12. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146.
13. Etter J, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006; 15 (4): 280–5.
14. Wadgave U, Nagesh L. Nicotine Replacement Therapy: An Overview. *Int J Health Sci* 2016; 10 (3): 425–35.
15. Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL et al. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 53–63.
16. Shiffman S. Use of more nicotine lozenges leads to better success in quitting smoking. *Addiction* 2007; 102: 809–14.
17. Tønnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Collaborative European Anti-Smoking Evaluation*. *European Respiratory Society, Eur Respir J* 1999; 13 (2): 238–46.
18. Balmford J, Borland R, Hammond D, Cummings KM. Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. *Nic Tob Res* 2011; 13: 94–102.
19. Hansson A, Hajek P, Perfekt R, Kraiczi H. Effects of nicotine mouth spray on urges to smoke, a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2012; 2: e001618.
20. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013; 347: f5198.
21. Jeong SH, Newcombe D, Sheridan J, Tingle M. Pharmacokinetics of cytosine, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal* 2015; 7 (6): 475–82.
22. Rawva P, Gastonguay MR, Faessel HM et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of varenicline on nicotine craving in adult smokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17 (1): 106–13.
23. Hansson A, Rasmussen T, Kraiczi H. Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Nicotine 6 mg Gum. *Nicotine Tob Res* 2017; 19 (4): 477–83.
24. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA et al. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64 (5): 993–1002.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**McCaffrey Victoria** – Медицинское подразделение, «Подразделение потребительских товаров Джонсон & Джонсон EMEA»

**Hansson Anna** – Глобальная клиническая фармакология, «МакНейл АБ». E-mail: ahansson@its.jnj.com

**Perfekt Roland** – Количественные науки, «МакНейл АБ»

**McCaffrey Victoria** – Consumer Health Products Department, «Consumer Products Department Johnson & Johnson EMEA»

**Hansson Anna** – Global Clinical Pharmacology, «McNeil AB». E-mail: ahansson@its.jnj.com

**Perfekt Roland** – Quantitative Sciences, «McNeil AB»

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019