

Т. П. Островская

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ АНТИНИКОТИНОВЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК**Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава  
Российской Федерации, Москва

Курение является одним из основных факторов риска ишемической болезни сердца [3, 5, 6], а также оказывает неблагоприятное влияние на состояние органов дыхания [6] среди населения всего мира. По данным ВОЗ, в последние десятилетия потребление сигарет увеличилось: курят от 40 до 70 % мужчин и от 10 до 50 % женщин в различных странах [4], среди молодежи курят 30—40 %. Особенно много курящих в слабо развитых и развивающихся странах, где реклама табачных изделий, с одной стороны, и слабая профилактическая разъяснительная деятельность органов здравоохранения, с другой, привели к почти 100 % курению среди молодежи. В то же время в развитых странах Запада, в первую очередь в США, наметилась четкая тенденция к снижению потребления табака. Проблемы экологии, идеи здорового образа жизни постепенно формируют в обществе отрицательное отношение к курению. Вместе с тем отказ от этой привычки труден и в большинстве случаев требует применения медикаментозных средств [1].

Имеется ряд препаратов для облегчения отвыкания от курения, которые обладают неодинаковой эффективностью. По данным различных авторов, проводивших испытания этих препаратов, она колеблется от 15 до 80 %. Наиболее известные препараты для борьбы с курением применяются в основном в виде таблеток для перорального приема и содержат цитизин, анабазин гидрохлорид или их смеси («табекс», «лобесил» и др.). Недостатком таких таблеток являются их сравнительно малая эффективность и выраженные побочные действия, что связано со способом их введения в организм. Попадая в пищеварительный тракт, они подвергаются деактивирующему действию желудочно-кишечных сред, что снижает эффективность препаратов, при этом сами препараты оказывают на органы пищеварения весьма нежелательное воздействие. Антиникотиновые препараты оказывают местные побочные действия (раздражение слизистой, кровотечение из десен и др.), а также вызывают общую реакцию со стороны всего организма (аллергические проявления, носовые кровотечения, обострения язвенной болезни желудка, тяжесть и боли в области сердца, экстрасистолии, головокружения и др.). Все это диктует необходимость совершенствования антиникотиновых препаратов и способов их введения.

Одним из удачных решений в создании высокоэффективных терапевтических антиникотиновых средств являются полимерные пленки, состоящие из биоразлагаемого нетоксичного носителя и включенного в него оптимизированного количества антиникотиновой субстанции. Пленки обладают хорошей адгезией к слизистой полости рта и, будучи нанесены на десну, постепенно рассасываются, обеспечивая поступление основного количества препарата через слизистую непосредственно в кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт. Разработанные во Всероссийском научно-исследовательском и испытательном институте медицинской техники (ВНИИИМТ) — НПО «Экран» антиникотиновые пленки прошли клинико-популяционное изучение в отделе профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ) Минздрава РФ (руководитель — проф. В. И. Метелица).

Задачи исследования — оценить эффективность пленок, определить их местное действие и побочные эффекты. Исследование проводили как на пациентах, страдающих хроническим никотинизмом без сопутствующих заболеваний, так и на больных с различной сопутствующей патологией: ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом.

Материал и методы. Пленки, содержащие анабазин, цитизин или их смесь в равном соотношении, в виде пластинок овальной формы размером 9,5×4,5×0,5 мм помещали на десну под верхнюю губу. Количество препарата в одной пленке 1,5 мг.

Исследование включало три раздела: острые фармакодинамические исследования; курсовое лечение антиникотиновыми препаратами в клинических условиях, курсовое лечение антиникотиновыми препаратами в популяции.

В первом разделе проводились фармакодинамические исследования (ФДИ) с разовым приемом препарата с целью изучения действия на сердечно-сосудистую систему и углеводный обмен, определения местного действия препаратов и побочных эффектов при разовом приеме в сравнении с плацебо. При этом измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали ЭКГ в 12 отведениях. АД и ЧСС определяли до применения препаратов, через 5, 10, 15, 30, 60 мин и через 2, 3, 4 и 5 ч после аппликации препарата. ЭКГ регистрировали исходно и через 2 ч после аппликации препарата. Учитывали частоту приступов стенокардии.

Во втором и третьем разделах при курсовом лечении антиникотиновыми препаратами оценивали антиникотиновый эффект, побочные эффекты, а также влияние этих препаратов на сердечно-сосудистую систему. Для оценки действия на углеводный обмен проводили гликемические кривые, суточные профили гликемические и глюкозурические.

Схема курсового лечения: первые 5 дней больные принимали пленки 4—6 раз в день. При положительном эффекте продолжали дальнейшее лечение: 5—8-й день — по одной пленке 3 раза в день, 9—12-й день — по одной пленке 2 раза в день, 13—15-й день — по одной пленке 1 раз в день.

Больному с первого дня лечения пленками рекомендовали прекратить курение.

Эффект лечения оценивали как полный положительный при отказе от курения, как частичный — при уменьшении (в 2 раза и более) число выкуриваемых сигарет. Исследование проводили с учетом «Методических указаний по клиническому изучению антиникотиновых препаратов» [2].

Результаты исследований. Было обследовано 74 человека (61 мужчина и 13 женщин) в возрасте от 20 до 69 лет с хроническим никотинизмом, твердо решивших прекратить курение. Длительность курения по анамнезу от 3 лет до 41 года (в среднем 24,6 года), количество выкуриваемых сигарет от 5 до 30 штук в день (в среднем 17,5 сигареты).

Фармакодинамические исследования проведены у 78 человек, из них пленки с анабазинном получили 15 человек, пленки с цитизином — 20, пленки с анабазинном и цитизином — 8, анабазин в таблетках по 0,003 г — 5, плацебо — 30. У 62 больных проведено курсовое лечение антиникотиновыми пленками.

Продолжительность рассасывания пленок с различными препаратами значимо не отличалась и составляла около 1,5 ч. Время рассасывания плацебо также составило в среднем около 1,5 ч.

Не отмечено никаких повреждающих или раздражающих действий пленок на слизистую оболочку рта.

В одном случае пленка с цитизином вызвала неприятное ощущение во рту, в одном случае при применении тех же пленок отмечено кратковременное онемение губы, в 3 случаях были жалобы на кратковременную тяжесть в голове. Анабазин не вызывал никаких побочных эффектов.

Разовое применение антиникотиновых пленок не вызывало подъема АД и учащения ЧСС ни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (1-я группа), ни у лиц без этих заболеваний (2-я группа). Напротив, через 10 и 15 мин после аппликации пленок у больных 1-й группы выявилось достоверное снижение диастолического АД (ДАД) по сравнению с получавшими плацебо ( $82,5 \pm 3,4$  и  $90,6 \pm 3,7$ ;  $81,3 \pm 3,8$  и  $88,7 \pm 3,3$  мм рт. ст. соответственно;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе снижение систолического АД (САД) выявилось через 5 и 15 мин ( $107,6 \pm 2,6$  и  $117,5 \pm 4,5$ ;  $106,2 \pm 2,5$  и  $116,8 \pm 4,5$  мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,05$ ), снижение ДАД выявилось через 15 и 120 мин после аппликации антиникотиновых пленок по сравнению с плацебо ( $68,8 \pm 1,8$  и  $73,6 \pm 2,0$ ;  $67,4 \pm 2,0$  и  $72,3 \pm 2,3$  мм рт. ст. соответственно;  $p < 0,05$ ).

Тенденции в изменении АД для пленок с анабазинном и цитизином аналогичны, однако при применении пленок

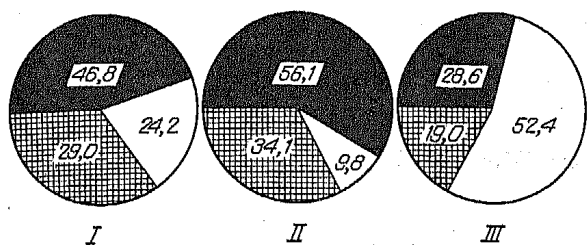


Рис. 1. Эффективность (в %) курсового лечения антеникотинновыми пленками в течение 15 дней.

I — по группе в целом; II — в клинических условиях; III — в популяции. Сектор темный — полный эффект; сектор со штриховкой в клетку — частичный эффект; светлый сектор — отсутствие эффекта.

с анабазином САД и ДАД снижались через 3 и 5 ч соответственно, в то время как при применении пленки с цитизином это снижение начинается уже через 15 мин после аппликации пленок.

Не выявлено динамики приступов стенокардии. При анализе ЭКГ ни в одном случае не было отмечено динамики ее показателей в ходе ФДЦ.

**Курсовое лечение.** Из 62 больных, получавших курсовое лечение антеникотинновыми пленками, у 23 человек применялись пленки с анабазином, у 23 человек — с цитизином и у 16 человек — с анабазином и цитизином.

На рис. 1 представлены данные об антеникотинновом эффекте изучаемых препаратов в процессе их применения в течение 15 дней.

Эффективность антеникотинновых пленок была выше в клинических условиях у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем в популяции ( $p < 0,05$ ). В целом по группе полный или частичный эффект получен у 75,8% больных, причем у половины больных эффект был полным, лишь у 1/4 больных, принимавших антеникотинновые пленки, лечение было неэффективным. И в клинических условиях, и в популяции пленки с цитизином либо с цитизином в сочетании с анабазином более эффективны.

Применение пленок с анабазином вызывало полный или частичный эффект у 65,2% больных. Ни в одном случае не отмечено отрицательного влияния пленок на слизистую оболочку рта.

При применении антеникотинновых пленок у 15 (24,2%) из 62 человек побочные реакции были незначительными (см. таблицу).

У 2 больных с ишемической болезнью сердца проводили 24-часовое ЭКГ-мониторирование. Не выявлено динамики нарушений ритма или депрессии интервала ST при применении пленок в сравнении с контролем.

У 4 больных сахарным диабетом проведены специальные исследования углеводного обмена, при этом не выявлено влияния этих препаратов на показатели углеводного обмена.

Не обнаружено обострений у больных с сердечно-сосудистыми нарушениями и только в одном случае обострился хронический холецистит, не выявлено влияния изучаемых препаратов на состояние углеводного обмена больных сахарным диабетом, не было также других нежелательных побочных эффектов.

На рис. 2 представлены данные о сохранении эффекта лечения антеникотинновыми пленками через 6—14 мес после окончания лечения. Видно, что из группы больных, имевших положительные результаты непосредственно после лечения, только 20% из полностью прекративших курение и

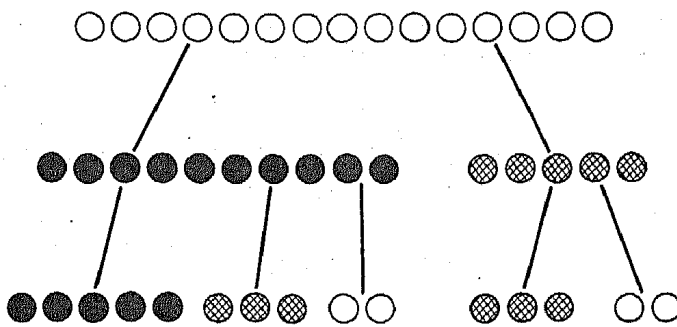


Рис. 2. Отдаленные результаты лечения антеникотинновыми препаратами.

Сверху вниз: 1-й ряд кружков — до лечения; 2-й ряд — непосредственные результаты лечения; 3-й ряд — отдаленные результаты лечения.

Кружки темные — полный эффект (прекратили курить); кружки со штриховкой в клетку — частичный эффект (уменьшили количество сигарет в 2 раза и более); светлые кружки — отсутствие эффекта.

40% имевших частичный эффект (т. е. не прекративших курение, а уменьшивших количество выкуриваемых сигарет в 2 раза и более) возобновили курение в прежнем количестве. У остальных больных эффект лечения сохранялся.

#### Выводы

1. Антеникотинновые пленки на основе биоразлагаемого полимерного носителя являются удобным для применения и достаточно эффективным терапевтическим средством для борьбы с табакокурением.

2. Антеникотинновые пленки, содержащие анабазин (0,0015 г), цитизин (0,0015 г) либо оба эти препарата в дозе по 0,00075 г, оказывали эффект у 75,8% больных никотинизмом, в том числе полностью прекратили курение 46,8% больных. Наиболее эффективными являются пленки, содержащие комбинацию цитизина и анабазина, либо пленки только с цитизином.

3. Выраженных побочных эффектов, требовавших отмены препаратов, при применении антеникотинновых пленок не отмечено. Препарат хорошо переносится больными ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Метелица В. И. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.— 1987.— № 1.— С. 112—112.
2. Методические указания по клиническому изучению антеникотинновых лекарственных препаратов.— М., 1986.
3. Hermanson B., Omenn G., Kroonmal R. et al. // New Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 319, N 21.— P. 1365—1368.
4. Ledermaier O. // Wien. med. Wschr.— 1988.— Bd 138, N 6/7.— S. 138—139.
5. Schützenberger W., Herbing W. // Ibid.— S. 130—132.
6. WHO. Report of WHO Expert Committee. Community Prevention and Control of Cardiovascular Diseases.— Geneva, 1984.— P. 14.

Поступила 01.09.93

#### ANTINICOTINIC THERAPEUTICAL FILMS: RESULTS OF CLINICAL TRIALS. T. P. Ostrovskaya

**Summary.** The paper gives the results of clinical trials of antinicotinic therapeutical films containing anabasinum, cytisinum or their combination in equal ratios. They were used in 74 patients with chronic nicotinism. The level of the drug in a film was 1.5 gm. The mode of its application was to apply it to the gingiva beneath the upper lip. The biosoluble polymer carrier-based antinicotinic films are easy-to-use and rather effective in the control of smoking. The films produced effects in 75.8% of patients, including a full effect, i.e. a full refusal of smoking in 46.8%. The films in combination with cytisinum and anabasinum, or those with cytisinum alone was the most effective. There were no adverse reaction when the films were applied. The drug is well tolerated by patients with coronary heart disease, arterial hypertension, and diabetes mellitus.

#### Побочные реакции при применении антеникотинновых пленок

Побочные реакции	Пленки с анабазином	Пленки с цитизином	Пленки с анабазином и цитизином
Сухость во рту	2	—	2
Неприятный привкус во рту	1	1	1
Горечь во рту	1	—	2
Тошнота	1	2	—
Однократная рвота	—	1	—
Слюнотечение	1	—	—
Обострение хронического холецистита	1	—	—
Головокружение	1	1	—
Головная боль	1	—	—