

Применение цитизина для лечения табачной зависимости: комментарии к Национальному руководству по профилактике хронических неинфекционных заболеваний

Бельдиев С. Н.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Труфанова Г. Ю.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Медведева И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Березина Е. И.

к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.

д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В Национальном руководстве «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации» (2022) в подразделе «Фармакотерапия табачной зависимости» содержатся недостаточно корректные утверждения о противопоказаниях к применению, эффективности и переносимости цитизина. В настоящей работе представлен подробный разбор этих утверждений.

Ключевые слова: лечение табачной зависимости, цитизин, никотинзаместительная терапия, варениклин

doi:

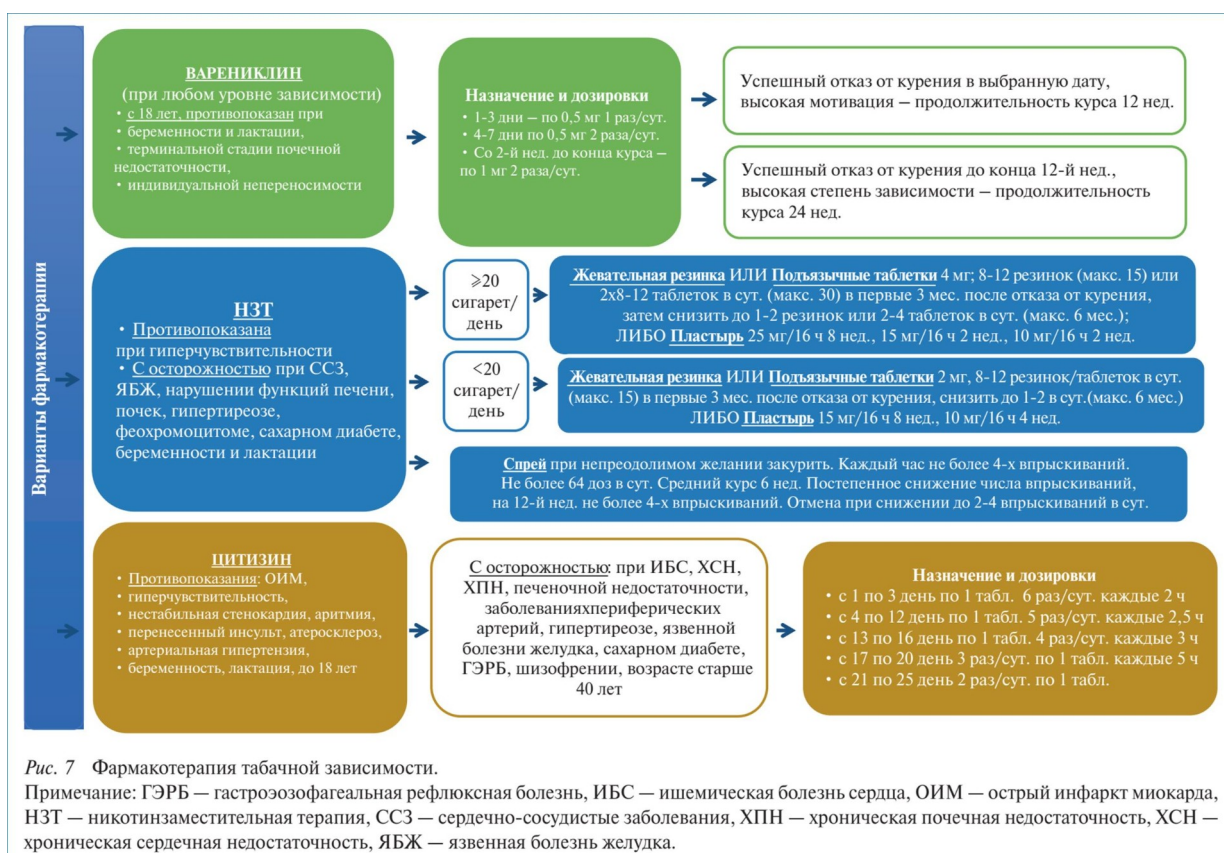
Для цитирования:

Введение

В 2022 г. опубликовано Национальное руководство по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), разработанное экспертами Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) [1]. Значительное место в документе отведено проблеме курения и рекомендациям по отказу от курения, в том числе рекомендациям по медикаментозному лечению табачной зависимости. В

подразделе «Фармакотерапия табачной зависимости» отмечается, что «научно-обоснованные лекарственные вмешательства включают никотинзаместительную терапию (НЗТ), варениклин, цитизин и бупропион (бупропион в России не зарегистрирован как препарат для лечения табачной зависимости)» [1]. Далее в тексте подраздела и на рисунке с одноименным названием подробно представлены НЗТ, варениклин и цитизин. Как следует из рисунка (рис. 1), противопоказаниями к приему цитизина, в отличие от НЗТ и варениклина, являются многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, аритмия, перенесенный инсульт, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) [1].

Рис. 1. Рисунок «Фармакотерапия табачной зависимости» из Национального руководства по профилактике ХНИЗ (2022) [1]



При этом об эффективности и переносимости цитизина в тексте подраздела сообщается следующее:

«У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6-12 мес. продолжительного воздержания от табака на 6 пунктов (95% ДИ: 4-9) по сравнению с плацебо. По данным метаанализа эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями» [1].

Рассмотрим, насколько корректны приведенные утверждения.

Сердечно-сосудистые заболевания, при которых прием цитизина противопоказан

На рисунке и в тексте подраздела нет ссылки на источник, из которого заимствованы перечни противопоказаний к приему цитизина и состояний, при которых цитизин применяется с осторожностью. Вместе с тем, соответствующая ссылка есть в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ – в двух методических пособиях 2019 г. [2,3] и в журнальной статье 2019 г. [4], в которой приведен такой же рисунок, как в Национальном руководстве. В трех этих работах перечни противопоказаний к приему цитизина и состояний, при которых он назначается с осторожностью, сопровождаются ссылками на один источник – инструкцию по медицинскому применению препарата Табекс (международное непатентованное наименование – цитизин), размещенную в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации [5].

Сравнение с инструкцией выявляет, что два из шести ССЗ, при которых прием цитизина противопоказан, представлены на рисунке в Национальном руководстве и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ недостаточно точно. В инструкции к Табексу сообщается, что противопоказанием к его приему является «недавно перенесенный инсульт (в течение 1 месяца перед началом применения препарата)» [5]. В зарубежных инструкциях к препаратам цитизина (Asmoken, Citidaron, Novynta и др.) в разделе «Противопоказания» тоже говорится о недавно перенесенном инсульте (a history of recent stroke) [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве (рис. 1), как и в публикациях 2019 г., в списке противопоказаний к приему цитизина значится просто «перенесенный инсульт» [1-4], без уточнений «недавно» и/или «в течение 1 месяца перед началом применения препарата». В результате у читателя может сложиться впечатление, что инсульт является противопоказанием к назначению цитизина независимо от срока, прошедшего с момента его развития.

В инструкции к Табексу в разделе «Противопоказания» числится «тяжелая артериальная гипертензия», а в разделе «С осторожностью» – «повышенное артериальное давление» (АД) [5]. В инструкции не уточняется, что подразумевается под тяжелой АГ. В некоторых зарубежных инструкциях (например, к препарату Desmoxan) указано, что цитизин не следует принимать при неконтролируемой АГ (систолическом АД >179 мм рт.ст. или диастолическом АД >109 мм рт.ст.) [9]. В других зарубежных инструкциях (например, к препаратам Asmoken, Citidaron и Novynta) АГ не входит в число противопоказаний и включена только в перечень состояний, при которых цитизин следует принимать с осторожностью [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве, как и в трех публикациях 2019 г., в списке противопоказаний фигурирует просто «артериальная гипертензия», без определения «тяжелая», а среди состояний, при которых цитизин назначается с осторожностью, отсутствует «повышенное АД» [1-4]. В результате читатель может прийти к ошибочному заключению о том, что АГ является противопоказанием к применению цитизина независимо от степени повышения АД.

Остальные четыре ССЗ, при которых прием цитизина противопоказан (ОИМ, нестабильная стенокардия, аритмия, атеросклероз), представлены на рисунке в Национальном руководстве и в трех публикациях 2019 г. в соответствии с инструкцией к Табексу. Однако следует учитывать, что в зарубежных инструкциях к препаратам цитизина противопоказанием к его приему считаются «клинически значимые аритмии» (clinically significant arrhythmias) [6-8], тогда как в инструкции к Табексу указана просто «аритмия сердца» [5]. Отсутствие определения «клинически значимая» в отечественной инструкции, в процитированных ее публикациях 2019 г. и на рисунке в Национальном руководстве 2022 г. может способствовать распространению ошибочного представления о том, что противопоказанием к применению цитизина является любая аритмия, в том числе клинически незначимая, например, единичная экстрасистолия.

Еще одна особенность инструкции к Табексу состоит в том, что в ней в перечень противопоказаний входит атеросклероз [5]. И одновременно с этим в перечень состояний, при которых цитизин можно использовать с осторожностью, включены «другие формы ишемической болезни сердца» (ИБС), в частности «стабильная стенокардия» и «бессимптомная (тихая) ишемия миокарда», а также «облитерирующие артериальные заболевания» [5]. В зарубежных инструкциях такого противоречия нет. В них в разделе «Противопоказания» атеросклероз отсутствует и упоминается он только в числе состояний, при которых цитизин назначается с осторожностью (with caution in case of ischemic heart disease, <...>, atherosclerosis and other peripheral vascular diseases <...>) [6-8]. На рисунке в Национальном руководстве (рис. 1), как и в трех публикациях 2019 г., противоречивые сведения из инструкции к Табексу воспроизведены без надлежащей коррекции и атеросклероз включен в перечень противопоказаний, что может препятствовать назначению цитизина пациентам с атеросклеротическими ССЗ (ИБС, заболеваниями периферических артерий), перечисленными в рубрике «С осторожностью».

Необходимо добавить, что согласно ГРЛС, Табекс зарегистрирован в России в начале 2010 г., и с тех пор в инструкции к препарату содержание большинства разделов, включая «Противопоказания» и «С осторожностью» не обновлялось [5]. Начиная с 2020 г. в России зарегистрированы и другие препараты цитизина (Ресигар А, Стопадикс, Табенова и др.) [10-12]. В инструкциях к ним большинство разделов, в том числе «Противопоказания» и «С осторожностью», повторяют по содержанию соответствующие разделы инструкции к Табексу [5,10-12]. Ранее нами неоднократно показано, что отечественные инструкции могут уступать зарубежным по своевременности обновления и/или точности данных [13-17]. В связи с этим использование отечественных инструкций как единственного источника сведений об особенностях применения того или иного лекарственного средства представляется неоправданным.

Эффективность и переносимость цитизина по сравнению с другими препаратами

Утверждение о том, что *«по данным метаанализа эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями»*, подкреплено в Национальном руководстве 2022 г. ссылкой на работу Р. Најек и соавт. [18].

Работа опубликована в 2013 г. и в ней представлены результаты двух метаанализов эффективности цитизина [18]. В первый авторы включили два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования 2008 и 2011 гг. [19,20], а также пять выполненных в 1968-2004 гг. исследований менее высокого методологического качества, в том числе два нерандомизированных, в четырех из которых цитизин сравнивался с плацебо и в одном – с отсутствием медикаментозной терапии [21-25]. Во второй метаанализ вошли только рандомизированные плацебо-контролируемые исследования 2008 и 2011 гг. [19,20].

Согласно результатам первого метаанализа, прием цитизина сопровождался увеличением частоты отказа от курения в 1,57 раза по сравнению с контролем: относительный «риск» (ОР) в пользу цитизина – 1,57; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) – 1,42-1,74 [18]. Согласно результатам второго метаанализа, цитизин повышал частоту отказа от курения в 3,29 раза по сравнению с плацебо: ОР – 3,29, 95% ДИ – 1,84-5,90 [18].

В разделе «Обсуждение» авторы отмечают, что полученные ими значения ОР эффективности цитизина (1,57 и 3,29) не ниже, чем у других препаратов [18]. И в подтверждение этого тезиса приводят данные трех Кокрановских метаанализов 2007-2012 гг. [26-28], продемонстрировавших, что по сравнению с плацебо показатели ОР эффективности НЗТ, бупропиона и варениклина составляют соответственно 1,58 (95% ДИ 1,50-1,66), 1,69 (95% ДИ 1,53-1,85) и 2,27 (95% ДИ 2,02-2,55) [18].

Как видим, с формальной точки зрения, приведенное в Национальном руководстве утверждение о том, что *«эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами»*, соответствует тому, о чем говорится в работе Р. Најек и соавт. Вместе с тем, работа содержит лишь косвенные сравнения, но в ней нет результатов исследований, в которых бы цитизин напрямую сравнивался с НЗТ, бупропионом или варениклином. Поэтому представленные в работе данные не могут рассматриваться как убедительное доказательство того, что эффективность цитизина сопоставима с другими фармакологическими препаратами.

Приведенное в Национальном руководстве утверждение об эффективности цитизина, сравнимой с другими препаратами, завершается фразой *«правда, с большими побочными*

желудочно-кишечными явлениями» [1]. Эта фраза может быть ошибочно воспринята читателем как указание на то, что в работе Р. Најек и соавт. содержатся данные, свидетельствующие о худшей переносимости цитизина по сравнению с другими препаратами. Помимо двух метаанализов эффективности, авторы работы выполнили также метаанализ безопасности цитизина, включив в него два исследования 2008 и 2011 гг. [19,20] и два из шести исследований более раннего периода [23,25]. Согласно результатам метаанализа, цитизин чаще, чем плацебо, вызывал желудочно-кишечные симптомы (преимущественно тошноту): ОР 1,76, 95% ДИ 1,28-2,42 [18]. В разделе «Обсуждение» эти показатели, в отличие от показателей эффективности цитизина, не сравниваются с показателями других препаратов [18].

В период после опубликования работы Р. Најек и соавт. (2013) появились результаты трех рандомизированных исследований, в одном из которых цитизин сравнивался с НЗТ (N. Walker и соавт., 2014) [29], а в двух других – с варениклином (R.J. Courtney и соавт., 2021; N. Walker и соавт., 2021) [30,31].

В исследовании N. Walker и соавт. (2014) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а пациенты группы сравнения – комбинированную НЗТ (никотиновые пластыри в сочетании с жевательной резинкой или леденцами) в течение 8 недель [29]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 21,8% в группе цитизина и 15,2% в группе НЗТ: абсолютная разница в пользу цитизина (21,8% – 15,2% = 6,6%) статистически значима ($p = 0,002$); ОР 1,4, 95% ДИ 1,1-1,8 [29]. Тошнота с рвотой чаще регистрировались в группе цитизина (4,6%), чем в группе НЗТ (0,3%); величины p и/или ОР авторы не приводят [29].

В исследовании R.J. Courtney и соавт. (2021) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а пациенты группы сравнения – варениклин по стандартной схеме (рис. 1) в течение 12 недель [30]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 11,7% в группе цитизина и 13,3% в группе варениклина: абсолютная разница в пользу варениклина (1,6%) статистически значима ($p = 0,03$); величину ОР авторы не приводят [30]. Тошнота реже регистрировалась в группе цитизина (10,9%), чем в группе варениклина (27,2%); величины p и/или ОР авторы не приводят [30].

В исследовании N. Walker и соавт. (2021) пациенты группы цитизина получали препарат по стандартной схеме (рис. 1) в течение 25 дней, а с 26-го дня до конца 12-й недели – в поддерживающей дозе по 1 таблетке (1,5 мг) 2 раза в день. Пациенты группы сравнения принимали варениклин по стандартной схеме (рис. 1) в течение 12 недель [31]. Частота воздержания от курения через 6 месяцев составила 12,2% в группе цитизина и 7,9% в группе варениклина, но абсолютная разница в пользу цитизина (4,3%) не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,17$); ОР 1,55, 95% ДИ 0,97-2,46 [31]. Тошнота реже регистрировалась в группе цитизина (22,5%), чем в группе варениклина (39,1%); величины p и/или ОР авторы не приводят [31].

Таким образом, результаты прямых сравнительных исследований 2014 и 2021 гг. свидетельствуют о том, что стандартная 25-дневная терапия цитизином по эффективности превосходит 8-недельную комбинированную НЗТ и несколько уступает 12-недельной терапии варениклином. При этом нестандартная (продленная до 12 недель) терапия цитизином, по меньшей мере, столь же эффективна как 12-недельная терапия варениклином, а возможно, и превосходит последнюю по эффективности. Тошноту, иногда с рвотой, но, как правило, без рвоты цитизин вызывает чаще, чем комбинированная НЗТ, и реже, чем варениклин.

Эффективность цитизина по сравнению с плацебо

Об эффективности НЗТ и варениклина в Национальном руководстве 2022 г. сообщается следующее:

«Комбинирование разных лекарственных форм НЗТ: например, препаратов медленного и длительного действия (пластыри) с препаратами быстрого и короткого действия (таблетки, жевательная резинка) может увеличить вероятность отказаться от курения от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии. Комбинация разных форм НЗТ более эффективна, чем НЗТ в моноформе... Варениклин может от 2 до 3 раз увеличить шансы курильщика успешно отказаться от курения в течение года» [1].

В отличие от комбинированной НЗТ и варениклина, количественные показатели эффективности цитизина представлены не в относительных величинах, а в неких «пунктах»:

«У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6-12 мес. продолжительного воздержания от табака на 6 пунктов (95% ДИ: 4-9) по сравнению с плацебо» [1].

Данное утверждение подкреплено в руководстве ссылкой на работу Т. Karnieg и X. Wang (2018) [32]. Однако в ней нет таких сведений, но при этом кратко представлены результаты исследования N. Walker и соавт. (2014) [29], свидетельствующие о том, что по эффективности цитизин превосходит комбинированную НЗТ.

Таким образом, литературный источник, на который ссылаются авторы Национального руководства, не только не содержит сведений о «6 пунктах», но и противоречит приведенному в руководстве утверждению о том, что эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами.

Такое же утверждение, как в Национальном руководстве 2022 г., только с уточнением, что речь идет о 6 процентных пунктах, встречается и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ: в упомянутых ранее методических пособиях и журнальной статье 2019 г. [2-4], а также в журнальных статьях 2016 и 2017 гг. [33,34]. В методических пособиях оно сопровождается ссылками на работу K. Cahill и соавт. (2012) [28], в статьях 2019 и 2016 гг. – ссылками на работу D. Vinnikov и соавт. (2008) [19], а в статье 2017 г. – ссылкой на работу P. Bader и соавт. (2009) [35]. Однако ни в одной из указанных работ нет сведений об эффективности цитизина, превышающей эффективность плацебо на 6 процентных пунктов (95% ДИ: 4-9).

Поиск в базах данных PubMed и в системе Google Scholar показывает, что первоисточником этих сведений является работа R. West и соавт. [36]. Хотя работа опубликована в сентябре 2015 г., ее рукопись поступила в редакцию журнала в декабре 2014 г. [36]. Поэтому в ней не нашли отражения результаты прямого сравнительного исследования N. Walker и соавт. «цитизин против комбинированной НЗТ», опубликованные тогда же, в декабре 2014 г. [29].

В работе R. West и соавт. представлены показатели эффективности нелекарственных и лекарственных методов лечения табачной зависимости, для расчета которых авторы использовали данные Кокрановских систематических обзоров [26-28,37-40 и др.]. Показатели представляют собой абсолютную разницу в процентах (процентных пунктах – *percentage points*) между частотой 6-12 месячного воздержания от курения в группах вмешательства и контроля. Для большинства вмешательств, за исключением комбинированной НЗТ, авторы помимо средней величины различий рассчитали также ее 95%-й ДИ.

Согласно расчетам, среди нелекарственных вмешательств наиболее эффективной оказалась групповая поведенческая терапия, которая по сравнению с кратким советом врача или печатными материалами по самопомощи увеличивала частоту непрерывного 6-12 месячного воздержания от курения на 5 (95% ДИ 4-7) процентных пунктов [36]. Из лекарственных вмешательств наибольшую эффективность по сравнению с плацебо продемонстрировали комбинированная НЗТ и варениклин, повышавшие частоту 6-12 месячного воздержания от курения в среднем на 11 и 15 (95% ДИ 13-17) процентных пунктов соответственно [36]. Менее выраженные преимущества перед плацебо показали НЗТ в моноформе и бупропион – 6 (95% ДИ 6-7) и 7 (95% ДИ 6-9) процентных пунктов соответственно [36]. Практически такую же эффективность продемонстрировал и цитизин, о чем в работе сообщается следующим образом:

«При использовании курильщиками 15 или более сигарет в день цитизин, как было обнаружено в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, увеличивает показатели непрерывного воздержания от курения в течение 6-12 месяцев на 6 процентных пунктов (95% ДИ = 4-9) по сравнению с плацебо» [36].

В оригинале: «*When used by smokers of 15 or more cigarettes per day, cytisine has been found in multiple RCTs to increase 6-12-month continuous abstinence rates by 6 percentage points (95% CI = 4-9) compared with placebo*» [36].

Комментируя полученные результаты, R. West и соавт. в разделе «Обсуждение» отмечают, что для прекращения курения наиболее эффективным вмешательством является поведенческая поддержка в сочетании с комбинированной НЗТ или варениклином [36].

Однако результаты прямых сравнительных исследований оказались не такими, как можно было бы ожидать, исходя из данных, приведенных в работе R. West и соавт. Как уже отмечалось в предыдущем разделе, по частоте 6-месячного воздержания от курения цитизин при приеме по стандартной схеме превзошел комбинированную НЗТ на 6,6 процентных пунктов [29] и лишь ненамного (на 1,6 процентных пунктов) уступил варениклину [30]. Причем при продленной схеме приема цитизин продемонстрировал тенденцию к большей (на 4,3 процентных пунктов) эффективности, чем варениклин [31].

Таким образом, первоисточником утверждения об эффективности цитизина по сравнению с плацебо является работа, в которой комбинированная НЗТ и варениклин выделены как наиболее эффективные методы фармакотерапии терапии табачной зависимости. И в Национальном руководстве 2022 г., и в предыдущих публикациях экспертов РОПНИЗ это утверждение снабжено некорректными библиографическими ссылками, но в Национальном руководстве, в отличие от предыдущих публикаций, ссылка ведет к работе, в которой цитизин охарактеризован как более эффективный препарат, чем НЗТ. При этом в Национальном руководстве утверждается, что эффективность цитизина сравнима с другими фармакологическими препаратами. Указанные противоречия остались незамеченными, поскольку утверждение о «6 пунктах», по-видимому, было заимствовано из предыдущих публикаций или иных авторских материалов, а проверка, соответствует ли оно содержанию работы T. Karnieg и X. Wang (2018) [32], не выполнялась. Ранее нами показано, что одна из причин появления в отечественных согласительных документах недостаточно корректных сведений о лекарственных препаратах – использование авторами вторичных библиографических источников без непосредственного обращения к «цитируемым» работам [41,42].

Заключение

Приведенные в Национальном руководстве по профилактике ХНИЗ утверждения о противопоказаниях к приему, эффективности и переносимости цитизина недостаточно корректны, что необходимо учитывать при использовании руководства в практической работе.

Литература

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Защита здоровья женщин от воздействия табачного дыма, профилактика и лечение потребления табака и табачной зависимости у женщин. Воронеж: ООО «Канцтовары»; 2019. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/zashhita-zdorovya-zhenshin-ot-vozdeystviya-tabachnogo-dyma-profilaktika-i-lechenie-potrebleniya-tabaka-i-tabachnoj-zavisimosti-u-zhenshin.pdf> (дата обращения: 13.07.2022).
3. Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шепель Р.Н. Организация и оказание медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака. Воронеж: ООО «Канцтовары»; 2019. Режим доступа: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/organizacziya-i-okazanie-meditsinskoj-pomoshhi-napravlennoj-na-prekrashhenie-potrebleniya-tabaka.pdf> (дата обращения: 13.07.2022).
4. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы оказания помощи курящим в системе здравоохранения. «Позвольте спросить: Вы курите?» *Профилактическая медицина* 2019; 22(3): 57-72, doi: 10.17116/profmed20192203157.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Табекс (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 05.02.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906af015-1acf-44ba-ac8f-c65664a21433&t= (дата обращения: 13.07.2022).
6. Asmoken (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/asmoken/4425544> (дата обращения: 13.07.2022).
7. Citidaron (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/citidaron-15-mg-tablets/4817416> (дата обращения: 13.07.2022).
8. Novynta (international name: cytisine): summary of product characteristics. Режим доступа: <https://myhealthbox.eu/en/novynta-15-mg-tablets/6377180> (дата обращения: 07.13.2022).
9. Desmoxan (international name: cytisine): package insert. Режим доступа: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/Desmoxan.pdf> (дата обращения: 07.13.2022).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ресигар А (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 09.10.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ac7965-0345-4df7-8ce8-4b33fa2d6585 (дата обращения: 13.07.2022).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стопадикс (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 23.08.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aacbd53-bbce-403f-a06d-6eb9a2108623 (дата обращения: 13.07.2022).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Табенова (международное непатентованное наименование: цитизин). Дата государственной регистрации: 25.04.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbb132b9-a14f-47b7-91fb-18a066c98d50 (дата обращения: 13.07.2022).

13. Бельдиев С.Н., Андреева Е.В., Березина Е.И., Егорова И.В., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии. *Медицина* 2020; 8(3): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47
14. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30
15. Петрова Е.Д., Платонова М.Д., Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Описание ulcerогенных эффектов никорандила в европейской и отечественной инструкциях по медицинскому применению препарата. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Тверь, 22 сентября 2018 г.). Тверь, 2019. С. 314-317.
16. Бельдиев С.Н. Взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(1): 101-105, doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-101-105
17. Бельдиев С.Н. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: продолжение темы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(5): 543-547, doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547
18. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(11): 1037-1042, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035
19. Vinnikov D., Brimkulov N., Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation* 2008; 3(1): 57-62, doi: 10.1375/jsc.3.1.57
20. West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200, doi: 10.1056/NEJMoa1102035
21. Paun D., Franze J. Raucherentwöhnung mit cytisinhaltigen "Tabex"-Tabletten. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1968; 23(44): 2088-2091.
22. Scharfenberg G., Benndorf S., Kempe G. Cytisin (Tabex) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1971; 26(10): 463-465.
23. Schmidt F. Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. Bericht über Versuche an über 5000 Rauchern im Doppelblindversuch. *MMW, Münchener medizinische Wochenschrift* 1974; 116(11): 557-564.
24. Маракулин В.С., Комаров В.М., Чуприн В.В. Об опыте лечения никотинизма. *Военно-медицинский журнал* 1984; 1: 55-58.
25. Monova A., Monova D., Petrov V., Peneva E., Todorova M., Petrova M. Final report on double blind, placebo controlled, randomized clinical study for evaluation of efficacy, safety and tolerability of Tabex in patients with chronic nicotine (tabacism): TAB-SPH-04014. Sopharma plc unpublished report, 2004.
26. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD000146, doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3
27. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000031, doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub3
28. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006103, doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub6

29. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362, doi: 10.1056/NEJMoa1407764
30. Courtney R.J., McRobbie H., Tutka P., Weaver N.A., Petrie D., Mendelsohn C.P., et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64, doi: 10.1001/jama.2021.7621
31. Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Parag V., Pokhrel S., et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858, doi: 10.1111/add.15489
32. Karnieg T., Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ* 2018; 190(19): E596, doi: 10.1503/cmaj.171371
33. Гамбарян М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака. Обзор. *Медицинский совет* 2016; (17): 144-152, doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152
34. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Хроническая обструктивная болезнь легких и курение табака: принципы и пути профилактики (обзор). *Профилактическая медицина* 2017; 20(5): 74-82, doi: 10.17116/profmed201720574-82
35. Bader P., McDonald P., Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009; 18(1): 34-42, doi: 10.1136/tc.2008.025635
36. West R., Raw M., McNeill A., Stead L., Aveyard P., Bitton J., et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction* 2015; 110(9): 1388-1403, doi: 10.1111/add.12998
37. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N., Sanchez G., Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000165, doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
38. Hartmann-Boyce J., Lancaster T., Stead L.F. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD001118, doi: 10.1002/14651858.CD001118.pub3
39. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001007, doi: 10.1002/14651858.CD001007.pub2
40. Stead L.F., Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009670, doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub2
41. Платонов Д.Ю., Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Лаздин О.А., Березина Е.И., Андреева Е.В. и др. Первые российские клинические рекомендации по ведению больных с коморбидной патологией: оцениваем уровень доказательности. *Верхневолжский медицинский журнал* 2018; 17(3): 23-32.
42. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11, doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11.

Cytisine Use for Tobacco Addiction Treatment: Comments on the Russian Guidelines for Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases

Bel'diev S. N.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Trufanova G. Yu.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Egorova I. V.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Berezina E. I.

MD, PhD, Associate Professor, Chair of therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, PhD, MPH, Head, Chair of therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: *Bel'diev Sergey; e-mail: sbeldiev@yandex.ru*

Conflict of interest. *Authors have no conflict of interest.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The National guidelines "2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation" in the subsection "Pharmacotherapy of tobacco dependence" contain insufficiently correct statements about contraindications for use, efficacy and tolerability of cytisine. This paper presents a detailed analysis of these statements.

Keywords: tobacco dependence treatment, cytisine, nicotine replacement therapy, varenicline

References

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M., et al. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii. Nacional'noe rukovodstvo 2022 [2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235. (In Russ.)
2. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Zashhita zdorov'ja zhenshhin ot vozdejstvija tabachnogo dyma, profilaktika i lechenie potreblenija tabaka i tabachnoj zavisimosti u zhenshhin [Protecting women's health from exposure to tobacco smoke, preventing and treating tobacco use and tobacco dependence in women]. Voronezh: Kanctovary; 2019. Available at: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/zashhita-zdorovya-zhenshhin-ot-vozdejstvija-tabachnogo-dyma-profilaktika-i-lechenie-potreblenija-tabaka-i-tabachnoj-zavisimosti-u-zhenshhin.pdf>. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
3. Drapkina O.M., Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Shepel R.N. Organizacija i okazanie medicinskoj pomoshhi, napravlennoj na prekrashhenie potreblenija tabaka, lechenie tabachnoj zavisimosti i posledstvij potreblenija tabaka [Organization and provision of medical care aimed at cessation of tobacco consumption, treatment of tobacco dependence and the consequences of tobacco consumption]. Voronezh: Kanctovary; 2019. Available at: <https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/organizacija-i-okazanie-meditsinskoj-pomoshhi-napravlennoj-na-prekrashhenie-potreblenija-tabaka.pdf>. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)

4. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Algoritmy okazaniya pomoshhi kurjashhim v sisteme zdavoohranenija. «Pozvol'te sprosit': Vy kurite?» [Algorithms for smoking-cessation support in health care. «Let me ask You: do You smoke?»]. *Profilakticheskaja medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine]* 2019; 22(3): 57-72, doi: 10.17116/profmed20192203157. (In Russ.).
5. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Tabeks (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 05.02.2010 [Tabex (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: February 5, 2010]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906af015-1acf-44ba-ac8f-c65664a21433&t=. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
6. Asmoken (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/asmoken/4425544>. Accessed: 07.13.2022.
7. Citidaron (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/citidaron-15-mg-tablets/4817416>. Accessed: 07.13.2022.
8. Novynta (international name: cytisine): summary of product characteristics. Available at: <https://myhealthbox.eu/en/novynta-15-mg-tablets/6377180>. Accessed: 07.13.2022.
9. Desmoxan (international name: cytisine): package insert. Available at: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/Desmoxan.pdf>. Accessed: 07.13.2022.
10. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Resigar A (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 09.10.2020 [Recigar A (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: October 9, 2020]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ac7965-0345-4df7-8ce8-4b33fa2d6585. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
11. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Stopadiks (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 23.08.2021 [Stopadix (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: August 23, 2021]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aacbd53-bbce-403f-a06d-6eb9a2108623. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
12. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Tabenova (mezhdunarodnoe nepatentovannoe naimenovanie: citizin). Data gosudarstvennoj registracii: 25.04.2022 [Tabenova (international non-proprietary name: cytisine): summary of product characteristics. Date of state registration: April 25, 2022]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fbb132b9-a14f-47b7-91fb-18a066c98d50. Accessed: 07.13.2022. (In Russ.)
13. Bel'diev S.N., Andreeva E.V., Berezina E.I., Egorova I.V., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Pochemu nikorandil ne rassmatrivaetsja kak antianginal'nyj preparat pervoj linii [Why nicorandil is not considered to be the first-line antianginal drug]. *Medicina [Medicine]* 2020; 8(3): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47. (In Russ.)
14. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Kolbasnikov S.V. Mify o lekarstvennyh vzaimodejstvijah Dzhozamicina [Myths about drug interactions of Josamycin]. *Medicina [Medicine]* 2020; 8(2): 10-30, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30. (In Russ.)
15. Petrova E.D., Platonova M.D., Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Opisanie ul'cerogennyh effektorov nikorandila v evropejskoj i otechestvennoj instrukcijah po medicinskomu primeneniju preparata [Description of nicorandil-induced ulceration in European and Russian instructions for the medical use of the drug]. Molodezh' i medicinskaja nauka: stat'i VI Vserossijskoj mezhdvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (Tver', 22 sentjabrja 2018 g.) [Youth and medical science: articles of VI Russian interuniversity scientific and practical conference of young scientists with international participation (Tver, September 22, 2018)]. Tver', 2019. P. 314-317. (In Russ.)

16. Bel'diev S.N. Vzaimodejstvie rivaroksabana s amiodaronom, verapamilom i diltiazemom u pacientov s fibrillacijej predserdij: terra incognita [Interaction of rivaroxaban with amiodarone, verapamil and diltiazem in patients with atrial fibrillation: terra incognita]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2016; 12(1): 101-105, doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-101-105. (In Russ.)
17. Bel'diev S.N. Prakticheskie aspekty primenenija apiksabana v klinicheskoj praktike: prodolzhenie temy [Practical aspects of apixaban use in clinical practice: continuing the theme]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2015; 11(5): 543-547, doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-543-547. (In Russ.)
18. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(11): 1037-1042, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035
19. Vinnikov D., Brimkulov N., Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation* 2008; 3(1): 57-62, doi: 10.1375/jsc.3.1.57
20. West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200, doi: 10.1056/NEJMoa1102035
21. Paun D., Franze J. Raucherentwöhnung mit cytisinhaltigen "Tabex"-Tabletten [Breaking the smoking habit using cytisin containing "Tabex" tablets]. *Das Deutsche Gesundheitswesen [Dtsch Gesundheitsw]* 1968; 23(44): 2088-2091. (In German).
22. Scharfenberg G., Benndorf S., Kempe G. Cytisin (Tabex) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe [Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking]. *Das Deutsche Gesundheitswesen [Dtsch Gesundheitsw]* 1971; 26(10): 463-465. (In German)
23. Schmidt F. Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. Bericht über Versuche an über 5000 Rauchern im Doppelblindversuch [Medical support of nicotine withdrawal. Report on a double blind trail in over 5000 smokers]. *MMW, Münchener medizinische Wochenschrift [MMW Munch Med Wochenschr]* 1974; 116(11): 557-564. (In German)
24. Marakulin V.S., Komarov V.M., Chuprin V.V. Ob opyte lechenija nikotinizma [Treatment of nicotineism]. *Voенно-медицинский журнал [Journal of Military Medicine]* 1984; 1: 55-58. (In Russ.)
25. Monova A., Monova D., Petrov V., Peneva E., Todorova M., Petrova M. Final report on double blind, placebo controlled, randomized clinical study for evaluation of efficacy, safety and tolerability of Tabex in patients with chronic nicotineism (tabacism): TAB-SPH-04014. Sopharma plc unpublished report 2004.
26. Stead L.F., Perera R., Bullen C., Mant D., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD000146, doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3
27. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000031, doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub3
28. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006103, doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub6
29. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362, doi: 10.1056/NEJMoa1407764
30. Courtney R.J., McRobbie H., Tutka P., Weaver N.A., Petrie D., Mendelsohn C.P., et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64, doi: 10.1001/jama.2021.7621

31. Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Parag V., Pokhrel S., et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858, doi: 10.1111/add.15489
32. Karnieg T., Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ* 2018; 190(19): E596, doi: 10.1503/cmaj.171371
33. Gambaryan M.G. Hronicheskie respiratornye zabolevaniya i potreblenie tabaka. Obzor [Chronic respiratory disease and tobacco consumption. Review]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]* 2016; (17): 144-152, doi: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152. (In Russ.)
34. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i kurenie tabaka: principy i puti profilaktiki (obzor) [Chronic obstructive pulmonary disease and smoking: prevention principles and ways: a review]. *Profilakticheskaya medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine]* 2017; 20(5): 74-82, doi: 10.17116/profmed201720574-82. (In Russ.)
35. Bader P., McDonald P., Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009; 18(1): 34-42, doi: 10.1136/tc.2008.025635
36. West R., Raw M., McNeill A., Stead L., Aveyard P., Bitton J., et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction* 2015; 110(9): 1388-1403, doi: 10.1111/add.12998
37. Stead L.F., Buitrago D., Preciado N., Sanchez G., Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD000165, doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
38. Hartmann-Boyce J., Lancaster T., Stead L.F. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD001118, doi: 10.1002/14651858.CD001118.pub3
39. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001007, doi: 10.1002/14651858.CD001007.pub2.
40. Stead L.F., Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009670, doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub2
41. Platonov D.Yu., Bel'diev S.N., Egorova I.V., Lazdin O.A., Berezina E.I., Andreeva E.V. et al. Pervye rossijskie klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh s komorbidnoj patologiej: ocenivaem uroven' dokazatel'nosti [First Russian clinical recommendations for the management of patients with comorbid pathology: evaluate the evidence level]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2018; 17(3): 23-32. (In Russ.)
42. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoagulantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsy i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11, doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11. (In Russ.)