

# ВАРЕНИКЛИН У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – ДРУГ ИЛИ ВРАГ?

Ю.В. Лукина<sup>1\*</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова.  
101991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Обсуждают проблему применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты крупных клинических исследований с варениклином, данные их мета-анализов, доказали высокую эффективность препарата при лечении никотиновой зависимости у взрослых и малое число нежелательных явлений. В связи с высокой эффективностью варениклина и пользой отказа от курения, превышающей многие возможные риски лекарственной терапии, препарат остается главным средством при медикаментозном лечении никотиновой зависимости. Однако таким больным необходим тщательный мониторинг побочных эффектов препарата.

**Ключевые слова:** варениклин, сердечно-сосудистые осложнения, табачная зависимость, курение, безопасность лекарственных препаратов.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):455-458**

## Varenicline in patients with cardiovascular diseases – friend or enemy?

Yu.V.Lukina<sup>1\*</sup>, S.Yu.Martsevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

The problem of varenicline use in patients with cardiovascular diseases is discussed. Results of large clinical trials and meta-analyses with varenicline have proven its high efficacy for treatment of nicotine addiction in adults and a small number of side events. Varenicline is the main agent for pharmacotherapy of nicotine addiction due to its high efficacy and advantages of smoking cessation. However careful monitoring of its side effects is needed in these patients.

**Key words:** varenicline, cardiovascular complications, tobacco dependence, smoking, drug safety.

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):455-458**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuvlu@mail.ru

## Введение

Курение табака является основной предотвратимой причиной смерти: от болезней, вызванных курением, ежегодно умирает около 5 миллионов человек, к 2030 г. количество смертей, обусловленных табачной эпидемией, по прогнозам экспертов достигнет 8 миллионов ежегодно, а к 2100 г. от болезней, вызванных курением, погибнет до 100 миллионов жителей нашей планеты [1,2]. Согласно рекомендациям ВОЗ по отказу от курения каждый медицинский работник несет ответственность за проведение мероприятий по борьбе с табакокурением, причем выполнение этих мероприятий следует рассматривать как врачебные назначения при лечении пациентов с различными хроническими заболеваниями, в развитии которых важную роль играет курение табака [3].

ВОЗ был предложен комплекс мер по борьбе с табачной эпидемией – MPOWER, включающий в себя следующие позиции: контролирование потребления табака (Monitor), защита людей от табачного дыма (Protect), оказание помощи с целью прекращения употребления табака (Offer), предупреждение об опасности, связанной с курением табака (Warn), стимулирование запретов на

спонсорство, поощрение продажи и рекламу табачных изделий (Enforce), повышение налогов на табачные изделия (Raise). Согласно данным ВОЗ существует два способа помощи в отказе от курения: 1) консультирование, осуществляемое врачами и другими работниками здравоохранения в рамках обычного медико-санитарного обслуживания или местных программ по оказанию помощи бросающим курить и 2) обеспечение доступного фармакологического лечения [4].

Табачная зависимость по классу V МКБ-10, адаптированной для использования в РФ, включена в раздел [F10-F19] – «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные (вызванные) употреблением психоактивных веществ», рубрики (F1x.2) – «Синдром зависимости», (F17.3x) – «Синдром отмены табака» и (F17.0x) – «Острая интоксикация, вызванная употреблением табака (острая никотиновая интоксикация)» [5]. Лечение никотиновой, как и другой зависимости, является проблемой сложной и многокомпонентной.

При наличии выраженной никотиновой зависимости, определяемой тестом Фагерстрема [6], пациенту для отказа от курения, скорее всего, потребуется назначение лекарственной терапии.

С целью отказа от курения и предотвращения симптомов абстиненции применяют следующую медикаментозную терапию: никотинзаместительные препараты, антидепрессанты бупропион и нортриптилин, агонисты никотиновых рецепторов варениклин и ци-

Сведения об авторах:

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

тизин. К препаратам, зарегистрированным в РФ, имеющим наибольшую доказательную базу в эффективном и безопасном лечении табачной зависимости у курящих, относятся никотинзамещающая терапия и варениклин.

### Варениклин – самый эффективный препарат при лечении никотиновой зависимости

Варениклин (Чампикс, Pfizer, США) на сегодняшний день является самым эффективным препаратом для предупреждения никотиновой абстиненции. Молекула варениклина была получена путем сложных химических преобразований из цитизина – растительного алкалоида, обладающего никотиноподобным эффектом. Варениклин повышает вероятность успешного отказа от курения в 2,5 раза. С 2006 г. препарат выпускается в США и в Европе, в России варениклин выведен на рынок в 2008 г [7,8].

Механизм действия варениклина связан с воздействием на Н (никотиновые) холинорецепторы (НХР). Варениклин имеет большое сродство к НХР, активирует их (агонист), и при конкурентном воздействии блокирует доступ никотина к этим рецепторам (антагонист). Связывание варениклина с НХР сопровождается выбросом дофамина, который на 40-60% меньше, чем при воздействии никотина, однако достаточен для профилактики симптомов отмены. Антагонистическое действие варениклина приводит к невозможности получения удовольствия от курения [9-11].

Высокая эффективность варениклина в сравнении с другими антитабачными средствами была подтверждена результатами целого ряда исследований [12-14]. В многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании изучалась эффективность варениклина (в дозе 1 мг, принимаемом дважды в/д на протяжении 12 нед) с никотинсодержащим пластырем (используемым в снижающейся дозе от 21 мг/сут до 7 мг/сут в течение 10 нед). Результаты исследования выявили большую эффективность варениклина в предупреждении синдрома отмены  $p < 0,001$  и в более успешном отказе от курения по сравнению с никотинзаместительной терапией ( $p = 0,056$ ) [12].

До появления варениклина самым эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости считался бупропион МВ – препарат, обладающий антидепрессантным эффектом, не зарегистрированный в России. В рандомизированных сравнительных исследованиях D.Gonzales и соавт., а также D.Jorenby и соавт. изучалась эффективность варениклина, бупропиона и плацебо при отказе от курения [13,14]. Как через 12, так через 24 и 52 нед наблюдения варениклин превосходил по эффективности препараты сравнения [13,14].

### Варениклин – угроза для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Казалось бы, непоколебимые позиции варениклина как не только самого эффективного, но и безопасного препарата для отказа от курения, несколько пошатнулись, когда в 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США – FDA (The U.S. Food and Drug Administration) в новом сообщении по безопасности препарата опубликовало результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности варениклина, в котором приняли участие 700 курящих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). При несомненном преимуществе варениклина над плацебо в отношении длительного и стойкого отказа от курения на срок не менее 1 года, препарат оказался скомпрометированным по незначительному, но явному увеличению сердечно-сосудистых событий [15]. К такому же выводу пришли Singh S. и соавт., которые по результатам мета-анализа, выполненного в том же 2011 г. и ряда клинических исследований с варениклином обнаружили возможное повышение риска сердечно-сосудистых событий при использовании этого препарата для отказа от курения. Данный мета-анализ имел ряд существенных ограничений в связи с недостаточной мощностью включенных в него исследований, их различной продолжительностью и применением различных доз варениклина. Среди возможных патогенетических механизмов повышения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий авторы называют сосудосуживающий эффект варениклина, являющегося агонистом НХР, и повышение АД на фоне приема препарата [16].

Haas J.T. в комментарии к мета-анализу Singh S. и соавт. подчеркнул, что выводы авторов должны быть очень сдержанными, т.к. абсолютная разница между частотой серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ССНЯ) составило лишь 0,24%, а различие между группами варениклина и плацебо не достигло статистически значимой разницы [17]. Кроме того, автор отмечает, что в большинстве исследований, включенных в мета-анализ Singh S. и соавт., количество пациентов, потерянных на этапе отслеживания ССНЯ было значительно больше в группе плацебо, чем в группе варениклина, а исследование, в котором оценивались ССНЯ, было лишь одно, к тому же не выявившее статистически значимого отличия между варениклином и плацебо [18]. Разница в частоте ССНЯ в группе варениклина, по сравнению с плацебо – менее 1% – была подтверждена результатами 13 рандомизированных клинических исследований с участием более 8200 пациентов. Поэтому Haas J.T. делает заключение, что врачи должны продолжать использовать варениклин с соответствующими предосторожностями, чтобы снизить

риск развития нежелательных явлений и максимально извлекать выгоду от прекращения курения [17].

В комитете Европейского управления по контролю лекарственных препаратов (ЕМЕА) посчитали, что сделать окончательные выводы по результатам мета-анализа Singh S. и соавт. не представляется возможным, и требуется дальнейшее отслеживание информации по безопасности варениклина. Однако на сегодняшний день польза от применения препарата и отказа от курения существенно превышает риск незначительного повышения сердечно-сосудистых событий при лечении варениклином [19].

### Так друг или враг?

Для получения более полной информации о возможных рисках нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении варениклина FDA поручило компании-производителю препарата выполнить крупный мета-анализ клинических исследований с варениклином. В декабре 2012 г. результаты этого анализа были опубликованы на сайте FDA. В мета-анализ были включены данные 15 рандомизированных клинических исследований варениклина, в которых приняли участие 7002 пациента: 4190 из них принимали варениклин, а 2812 – плацебо. Сердечно-сосудистая безопасность варениклина оценивалась по числу и времени возникновения так называемых крупных ССНЯ, к которым относили сердечно-сосудистую смерть, нефатальные инфаркты миокарда и мозговые инсульты. Процент зарегистрированных крупных сердечно-сосудистых событий был чрезвычайно мал – 0,31% и 0,21% в группах варениклина и плацебо соответственно (относительный риск (ОР) 1,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79 - 4,82). Следует подчеркнуть, что в результате небольшого числа зарегистрированных сердечно-сосудистых событий различия между группами варениклина и плацебо были статистически не значимы. Необходимо так же отметить, что общая и сердечно-сосудистая смертность были ниже в группе варениклина - 0,14% и 0,05% против 0,25% и 0,07% - в группе плацебо, однако эти события были очень редки, и различия между основной и контрольной группами также не достигли статистической значимости [20].

Тем не менее, после публикации сообщения FDA о небезопасности варениклина в отношении ССНЯ, ни в одном клиническом исследовании и мета-анализе не было доказано статистически значимое влияние варениклина на риск развития ССНЯ.

В крупном когортном исследовании Svanström H. и соавт., проведенном в Дании с 2007 по 2010 гг., приняли участие 35852 пациента, половина из которых принимала варениклин, а другая половина – бупропион.

Было показано, что варениклин в сравнении с бупропионом повышает успешность попытки отказа от курения, не увеличивая число сердечно-сосудистых осложнений и смертей даже у пациентов с хроническими ССЗ [21].

Prochaska J.J. и Hilton J.F. выполнили систематический обзор по оценке ССНЯ при лечении варениклином. В данный обзор были включены результаты всех опубликованных к 2012 г. исследований по варениклину: 22 двойных слепых плацебо контролируемых исследования, в 2 из которых участвовали больные с клиническими проявлениями (обострение) ССЗ и в 11 – пациенты с ССЗ в анамнезе (вне обострения). Были проанализированы данные 9232 больных, 5431 из которых принимали варениклин, а 3801 – плацебо. Авторы подчеркивают основные отличия их работы от мета-анализа Singh S. и соавт.: одинаковые периоды наблюдения пациентов из групп варениклина и плацебо (в мета-анализ Singh S. и соавт. были включены исследования, в которых пациенты, принимавшие варениклин, наблюдались дольше, что закономерно привело к регистрации большего числа нежелательных явлений, связанных, скорее всего, с течением болезни, а не с действием препарата) и различные методы статистического анализа. Ни один из используемых статистических методов не выявил значимого увеличения ССНЯ в группе варениклина: 95% ДИ различия рисков не выявил повышения частоты ССНЯ более 0,63% для больных группы варениклина [22].

### Заключение

Варениклин на сегодняшний день остается самым эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости и надежного длительного отказа от курения, которое, в свою очередь, остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Польза в отказе от курения многократно превышает все возможные риски, связанные с лекарственной терапией, помогающей побороть никотиновую зависимость. Следовательно, варениклин остается важным оружием в арсенале борьбы с табакокурением, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, однако таким больным необходим тщательный мониторинг побочных эффектов препарата.

**Конфликт интересов:** Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Лукина Ю.В. проводит исследовательскую работу для компаний MSD, Genzyme, Servier, Novartis.

## Литература

- World Health Organization Tobacco Free Initiative. The tobacco industry's war on public health: tobacco kills – don't be duped. Available at: <http://www.who.int/tobacco>. Date of access: 30.07.2013.
- Tobacco Could Kill One Billion By 2100, WHO Report Warns Science Daily. Available at: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080210092031.htm>. Date of access: 30.07.2013.
- WHO Framework Convention on Tobacco Control. Available at: [http://www.who.int/fctc/text\\_download/ru/index.html](http://www.who.int/fctc/text_download/ru/index.html). Date of access: 30.07.2013.
- MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. World Health Organization, 2008. Available at: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html>. Date of access: 30.07.2013.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Date of access: 30.07.2013.
- Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. Available at: [http://ndri.curtin.edu.au/btftp/documents/Fagerstrom\\_test.pdf](http://ndri.curtin.edu.au/btftp/documents/Fagerstrom_test.pdf). Date of access: 30.07.2013.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation. Press release. 11 May 2006. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108651.htm>. Date of access: 30.07.2013.
- The state register of medical products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=варениклин>. Date of access: 30.07.2013. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=варениклин>. Дата доступа: 30.07.2013.
- Mihalak K., Carroll F., Luetje C. Varenicline is a partial agonist at  $\alpha 4\beta 2$  and a full agonist at  $\alpha 7$  neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 801-805.
- Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Varenicline. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 571-576
- Fant RV, Buchhalter AR, Buchman AC, Henningfield JE. Pharmacotherapy for tobacco dependence. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):487-510
- Aubin H., Bobak A., Britton J.R. et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. *Thorax* 2008; (1): 1-8
- Gonzales D., Rennard S., Nides M. et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296 (1): 47-55.
- Jorenby D., Hays J., Rigotti N. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296 (1): 56-63
- FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm259161.htm>. Date of access: 30.07.2013.
- Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66
- Hays JT. Varenicline for smoking cessation: is it a heartbreaker? *CMAJ* 2011;183:1346-7
- Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
- European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for Champix. Available on: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/07/news\\_detail\\_001314.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001314.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true). Date of access: 30.07.2013.
- FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>. Date of access: 30.07.2013.
- Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;345:e7176
- Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e2856.

Поступила: 24.07.2013

Принята в печать: 31.07.2013