

# Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность

## Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Иван Иванович Копченков<sup>1</sup>,  
Татьяна Федоровна Гусева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье рассматриваются немедленные и отдаленные преимущества отказа от курения. В течение одного года риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) уменьшается в 2 раза по сравнению с таким риском у курильщика, а через 15 лет риск развития ИБС снижается до уровня риска у некурящего человека. Через 5-15 лет после отказа от курения риск инсульта снижается до уровня риска у некурящего человека. Отказ от курения перед кардиохирургическим вмешательством приводит к снижению частоты осложнений на 41%. Прекращение курения достоверно снижает риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти, транзиторной ишемической атаки, ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, заболеваний периферических артерий, аневризмы брюшного отдела аорты в любом возрасте у лиц обоего пола по сравнению с пациентами, продолжающими курить. Прекращение курения является наиболее экономически выгодной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время наиболее эффективной стратегией работы врача по борьбе с курением является выявление курильщиков и неоднократные советы по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии, прежде всего, варениклина. В статье приведены данные ряда исследований, свидетельствующие о том, что варениклин является эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости, в частности, у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** курение, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, прекращение курения, варениклин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Копченков И.И., Гусева Т.Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):111-121. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121

### Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Ivan I. Kopchjonov<sup>1</sup>, Tatyana F. Guseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

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

The immediate and remote benefits of smoking cessation are considered. Within one year after quitting smoking the ischemic heart disease (IHD) risk will be 2 folds lower than the risk in smoking patient. Within 15 years the IHD risk declines to non-smoking population level. After 5-15 years after quitting smoking the risk of stroke also declines to non-smoker risk. Smoking cessation prior to cardio surgical intervention leads to reduction of complications incidence by 41%. Smoking cessation significantly reduces the risk of developing stable and unstable angina, acute myocardial infarction, cardiovascular death, transient ischemic attack, ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, peripheral arterial diseases, abdominal aortic aneurysm at any age, in both sexes in comparison to patients who continue to smoke. Smoking cessation is the most cost-effective strategy of cardiovascular disease prevention. Today, the most effective smoking cessation strategy is the identification of smokers and continuous advice on smoking cessation, and offer of the appropriate medication, primarily varenicline. The article contains data from a number of studies showing that varenicline is an effective and safe drug for tobacco dependence treatment, in particular, in patients with acute and chronic cardiovascular disease.

**Keywords:** smoking, cardiovascular diseases, stroke, smoking cessation, varenicline.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kopchjonov I.I., Guseva T.F. Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):111-121. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121

Received / Поступила: 31.01.2018  
Accepted / Принята в печать: 08.02.2018

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
ostroumova.olga@mail.ru

## Введение

Преимущества отказа от курения для здоровья всех курильщиков неоспоримы, и бывают незамедлительными и отдаленными [1-5]. Незамедлительные благоприятные изменения в организме после отказа от курения включают [1-5]:

- в течение 15-30 мин уменьшается частота сердечных сокращений и снижается артериальное давление (АД);
- в течение 12 ч содержание угарного газа в крови снижается до нормального уровня;
- в течение 2-12 нед улучшается функция легких;
- в течение 1-9 мес – уменьшается выраженность кашля и одышки.

Среди многообразных отдаленных благоприятных изменений после отказа от курения хотелось бы упомянуть [1-5]:

- в течение 1 года риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) уменьшается в два раза по сравнению с таковым у курильщика;
- через 5-15 лет после отказа от курения риск инсульта снижается до уровня риска у некурящего человека;
- через 10 лет риск развития злокачественного новообразования легких снижается в два раза по сравнению с таким риском для курильщика, снижается также риск развития рака полости рта, горла, пищевода, мочевого пузыря, шейки матки и поджелудочной железы.

Представляет интерес тот факт, что через 10 лет снижается не только риск развития рака легких, рака полости рта, горла, но и рака пищевода, мочевого пузыря, шейки матки и поджелудочной железы [1-5].

## Преимущества отказа от курения

Простой отказ от курения снижает смертность даже больше, чем снижение уровня холестерина или АД (рис. 1) [6]. Отказ от курения снижает также вероятность развития импотенции, проблем с наступлением беременности, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и выкидышей [1-5].

Согласно результатам крупного когортного исследования (около 2 млн пациентов), проведенного в Великобритании [7], прекращение курения статистически значимо снижало риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечно-сосудистой смерти, транзиторной ишемической атаки, ишемического инсульта (ИИ), субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния (ВМК), заболеваний периферических артерий (ЗПА), аневризмы брюшного отдела аорты в любом возрасте у лиц обоего пола по сравнению с пациентами, продолжающими курить. При этом риск развития подавляющего большинства из этих ослож-

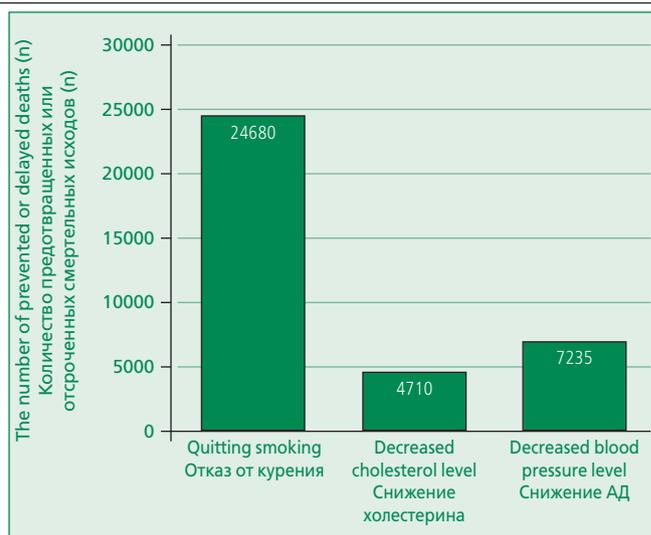


Figure 1. Effect of smoking cessation on mortality (adapted from [6])

Рисунок 1. Влияние отказа от курения на смертность (адаптировано из [6])

нений достигал такого уровня, как у никогда не куривших людей. Повышенными (по сравнению с никогда не курившими) остаются риски развития ЗПА и аневризмы брюшного отдела аорты у мужчин, сердечно-сосудистой смерти – у женщин. Сколько должно пройти времени, чтобы риск развития осложнений у бросивших курить сравнялся с таковым у некурящих? В данном исследовании риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИИ, ВМК у бросивших курить сравнялся с таковым у некурящих в течение первых 2-х лет, субарахноидального кровоизлияния – в промежутке от 2-х до 9-ти лет.

Однако в другом мета-анализе [8], в котором были объединены данные 8 проспективных исследований (в общей сложности почти 270 тысяч человек, период наблюдения 7,2 года у женщин и 8,0 лет у мужчин), у больных, бросивших курить, риск развития ИБС все равно оставался статистически значимо большим по сравнению с никогда не курившими лицами, как у мужчин [относительный риск (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,30], так и у женщин (ОР 1,30; 95% ДИ 1,11-1,5), хотя и стал существенно меньше по сравнению с теми, кто продолжал курить. Интересные данные получены Th.D. Rea и соавт. [9], которые оценивали риск повторных коронарных событий у 2619 больных, госпитализированных с первым ОИМ. Авторы обнаружили, что риск повторных острых коронарных событий у пациентов, которые бросили курить до возникновения первого ОИМ сопоставим с таковым у никогда не куривших (ОР 1,17; 95% ДИ 0,93-1,49). В то же время у пациентов, бро-

сивших курить после первого ОИМ, он выше, чем у никогда не куривших (ОР 1,43; 95% ДИ 1,07-1,93), и только через 3 года риски повторных неблагоприятных событий у них сравнивались.

Также особый интерес представляют результаты E.J. Armstrong и соавт. [10], которые в течение 5 лет после эндоваскулярного вмешательства на нижних конечностях наблюдали 739 больных (423 мужчины; средний возраст  $60 \pm 12$  лет) с ЗПА, в том числе 107 больных с критической ишемией нижних конечностей. На момент операции 28% больных курили. В течение первого года после вмешательства 30% курильщиков успешно бросили курить. Авторы выявили, что общая смертность (14%) и выживаемость без ампутаций (81%) были у них статистически значимо лучше, чем у тех, кто продолжал курить (31% и 60%, соответственно). При этом стаж курения был больше у бросивших курить по сравнению с теми, кто продолжал (44 против 36 лет;  $p=0,04$ ; количество выкуриваемых сигарет статистически значимо не различалось). Относительный риск составил для общей смертности 0,40 (95% ДИ 0,18-0,90), для выживаемости без ампутаций – 0,43 (95% ДИ 0,22-0,86). Эта закономерность сохранялась даже после поправки на возраст, наличие сахарного диабета (СД), ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, скорость клубочковой фильтрации, прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов. Отдельно проанализирована подгруппа больных, имевших на момент включения критическую ишемию: как и в общей группе, те пациенты, которые успешно бросили курить в течение первого года после операции, имели статистически значимо меньшую общую смертность и большую выживаемость без ампутаций [10].

Крайне негативно влияние курения на прогноз пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах [11]. В этой связи очень важны результаты мета-анализа, объединившего данные шести рандомизированных клинических исследований. Его результаты свидетельствуют, что отказ от курения перед оперативным вмешательством приводит к снижению общей частоты осложнений на 41% [12]. При этом отказ от курения как минимум за 4 нед до вмешательства значительно эффективнее, чем за более короткий период времени.

Опыт многих стран, добившихся ощутимых успехов в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ, убедительно доказал, что именно уменьшение распространенности курения оказывает позитивное влияние на показатели здоровья, а борьба с курением является одним из наиболее экономически эффективных направлений в сфере здравоохранения. Наглядный пример, во что обходится курение обществу, дает Великобритания [13]. В Англии в 2006-2007 гг. лече-

ние заболеваний, связанных с курением, ежегодно обходилось Национальной службе здравоохранения в 2,7 млрд. фунтов стерлингов, или 50 млн фунтов стерлингов в нед. Также в Англии в 2009 г. 5% всех госпитализаций среди лиц в возрасте 35 лет и старше (всего 462000 чел.) касались нарушений здоровья, связанных с курением. В британском научном отчете показано, что действия по прекращению курения относятся к наиболее эффективным действиям здравоохранения (от 107 до 3662 фунтов стерлингов на сэкономленный год человеческой жизни) [13]. Программы прекращения курения весьма эффективны, и затраты составляют менее 5000 долларов США на сохраненный год жизни [1, 2], а средства для лечения высокого уровня холестерина могут обойтись от 20000 до 520000 долларов США на год сэкономленной жизни. К тому же отказ от курения имеет явные экономические выгоды и для самого пациента: для 40-летнего курильщика расходы на табак в течение жизни составляют от 20000 до 56000 долл. США (в зависимости от того, выкуривает он меньше одной или больше двух пачек сигарет в день) [1,2].

К середине 2014 г. по данным Минздрава России после принятия закона «Об охране здоровья граждан от окружающего табачного дыма и потребления табака», число курящих россиян снизилось на 16-17% по сравнению с 2010 г. [14]. В августе 2014 г. по данным ВЦИОМ курили 35% россиян, причем 20% из них выкуривали в день одну пачку сигарет или более [15]. С 2009 по 2016 г. по данным Минздрава количество курильщиков сократилось с 41% до 31% [16]. По данным опроса ВЦИОМ, проведенного в 2016 г., 69% россиян не курят, 28% сообщили, что за последний год снизили объемы потребления сигарет (прежде всего, это люди пенсионного возраста, среди которых эта доля достигает 41%). Больше стали курить 16% (среди жителей Москвы и Санкт-Петербурга – 21%) [17]. По данным Комитета Госдумы РФ по охране здоровья с 2009 г. потребление табака снизилось на 6%, а число курильщиков сократилось на 10 млн человек [18]. Успехи налицо, однако количество курильщиков и ситуация с сердечно-сосудистой смертностью в нашей стране по-прежнему требуют наращивания усилий по борьбе с курением.

В европейских рекомендациях (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний подчеркиваются необходимость прекращения курения для снижения сердечно-сосудистого риска (уровень доказанности IA), а также тот факт, что прекращение курения является наиболее экономически выгодной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Примером могут служить данные национальной системы здравоохранения Испании [20]. Было проведено специальное исследование с целью изучения влияния на бюджет возмещения стоимости

варениклина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), СД 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в которое было включено 68684 больных, прекративших курить с помощью варениклина с возмещением его стоимости. Период наблюдения составлял 5 лет. Общее снижение затрат национальной системы здравоохранения Испании за счет предотвращенных за 5 лет расходов на медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ, СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 102 830 000€. В первые два года отмечено увеличение затрат, но, уже начиная с третьего года, наблюдалось устойчивое снижение затрат системы здравоохранения, и кумулятивная частота за 5 лет также демонстрирует экономические выгоды от возмещения стоимости варениклина курильщикам, прекратившим курить. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что возмещение затрат на лечение варениклином с целью прекращения курения является экономически эффективной политикой в области здравоохранения [20].

В настоящее время наиболее эффективной стратегией работы врача по борьбе с курением является выявление курильщиков и неоднократные советы по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии, варениклина, бупропиона в монотерапии или в их сочетании [19]. Установлено, что более 60% курильщиков хотят бросить курить, однако только 5% бросают курить с помощью силы воли, а в среднем каждый курильщик предпринимает 5-7 попыток отказаться от курения [21, 22]. Курение – зависимость не менее сильная, чем пристрастие к морфину и кокаину [2]. Согласно определению ВОЗ «табачная зависимость – это хроническое рецидивирующее состояние... Люди с табачной зависимостью так же, как и с другими хроническими заболеваниями, должны получать эффективное и адекватное лечение» [23]. Поэтому «лечение табачной зависимости включает в себя (самостоятельно или в сочетании) поведенческое и медикаментозное вмешательство, такие как советы и консультации, интенсивная поддержка и прием лекарств, которые ведут к снижению или прекращению табачной зависимости отдельных лиц и населения в целом» [23].

### Механизмы никотиновой зависимости

Никотиновая зависимость имеет двойную природу – физиологическую и психологическую (поведенческую) [24]. Психологическая (поведенческая) зависимость от курения обусловлена тем, что процесс курения становится частью «образа жизни» курящего человека: привычное выкуривание сигареты за чашкой кофе, при приеме алкогольных напитков, на работе, за рулем, во время разговора по телефону.

Процесс курения настолько тесно переплетается с ежедневными рутинными действиями, что у курящего человека возникает мысленное убеждение, что курение является их неразрывной частью [24]. Физиологическая зависимость от курения обусловлена тем, что никотин вызывает привыкание, сходное по характеру с наркотическими веществами [2]. Поэтому очень важно бороться с табачной зависимостью на обоих уровнях, иначе успеха добиться будет практически невозможно [13]. Известно, что одной из главных проблем, препятствующих отказу от курения, является синдром отмены никотина – комплекс физических и психических симптомов, сопровождающих прекращение курения (табл. 1) [25,26].

### Эффективность различных методов отказа от курения

Какова эффективность различных методов отказа от курения? Мета-анализ различных стратегий прекращения курения (2017 г.) свидетельствует о том, что варениклин имеет самые лучшие результаты по сравнению с плацебо (ОР 2,64; 95% ДИ 1,34–5,21), с никотинзаместительной терапией и различными мотивационными психологическими программами по отказу от курения у кардиологических пациентов (рис. 2) [27]. В этот мета-анализ были включены данные 7 рандомизированных исследований по разным медикаментозным стратегиям прекращения курения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=2809) и 17 рандомизированных контролируемых исследований по немедикаментозным программам прекращения курения также у пациентов кардиологического профиля (n=4666). В 2013 г. были опубликованы результаты Кокрейновского обзора и мета-анализа лекарственных препаратов для отказа от курения [28]. Согласно полученным результатам варениклин превосходил по эффективности никотинзаместительную терапию и бупропион (рис. 3). По результатам данного систематического обзора и мета-анализа все формы никотинзаместительной терапии

Table 1. Symptoms of nicotine withdrawal  
Таблица 1. Симптомы отмены никотина

Симптом	Продолжительность
Раздражительность, отчаяние, или гнев	<4 нед
Тревожность	Может усиливаться или уменьшаться при отказе от курения
Беспокойство или нетерпеливость	<4 нед
Бессонница, расстройство сна	<4 нед
Повышенный аппетит	>10 нед
Дисфория или депрессия	<4 нед
Нарушение концентрации внимания	<4 нед

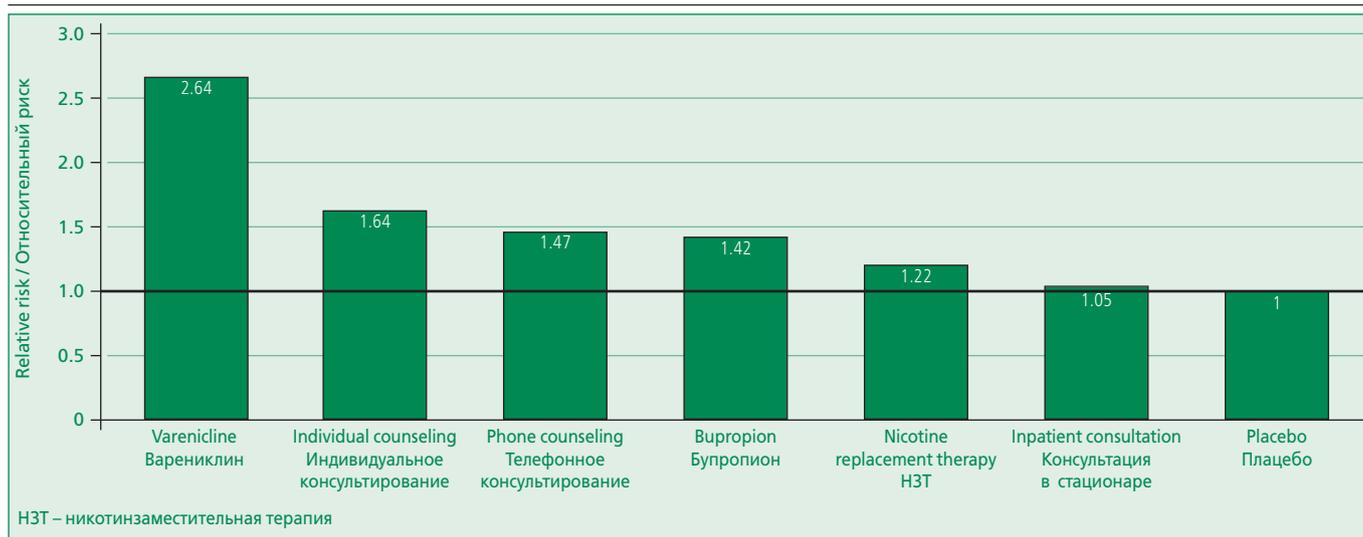


Figure 2. The effectiveness of different smoking cessation strategies in cardiac patients compared with placebo (adapted from [27])

Рисунок 2. Эффективность различных стратегий прекращения курения у кардиологических пациентов по сравнению с плацебо (адаптировано из [27])

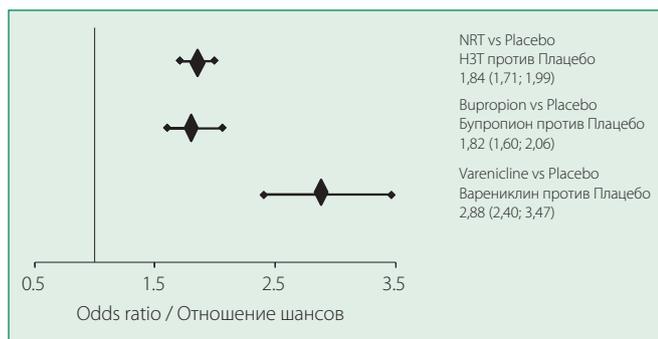


Figure 3. Efficacy of medication for quitting compared with placebo (adapted from [28])

Рисунок 3. Эффективность медикаментозных средств для отказа от курения по сравнению с плацебо (адаптировано из [28])

одинаковы по эффективности, при этом комбинация форм никотинзаместительной терапии была более эффективна, чем никотинзаместительная терапия в моноформе. Бупропион обладал одинаковой эффективностью по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе, но уступал в сравнении с комбинацией форм никотинзаместительной терапии. Варениклин более эффективен по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе и бупропионом, и имеет одинаковую эффективность в сравнении с комбинацией форм никотинзаместительной терапии [28]. Следовательно, терапия варениклином является наиболее эффективной медикаментозной и немедикаментозной стратегией прекращения курения.

Применение варениклина имеет и экономические преимущества [20, 29]. Так, целью исследования K. Bolin и соавт. [29] было оценить и сравнить экономическую эффективность варениклина и никотиновой заместительной терапии для отвыкания от курения в четырех европейских странах (Бельгии, Франции, Швеции и Великобритании). Применив специальные методы математического моделирования (модель BENESCO), авторы учли влияние отказа от курения на четыре связанных с курением заболевания (рак легких, ХОБЛ, ИБС и инсульт). Данные по эффективности были им взяты из рандомизированного открытого исследования длительностью 52 нед, в котором воздержание от курения составляло 26,1% для варениклина и 20,3% – для никотинзаместительной терапии. Анализ выявил, что для указанных стран отказ от курения с помощью варениклина по сравнению с никотинзаместительной терапией ассоциировался со снижением обусловленных курением заболеваемости и смертности. Количество случаев заболеваний, которых удастся избежать, на 1000 курильщиков, пытающихся бросить курить, составляло от 9,7% в Бельгии до 6,5% в Великобритании. Количество качественных лет жизни на 1000 курильщиков составило 23 (Бельгия), 19,5 (Франция), 29,9 (Швеция) и 23,7 (Великобритания). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что финансирование варениклина как средства, облегчающего прекращение курения, является оправданным с медицинской точки зрения распределения ресурсов [29].

В ряде последних европейских и американских рекомендаций подчеркивается эффективность варениклина в отказе от курения [19, 30, 31] и его

преимущества над другими стратегиями отказа от курения [30, 31]. В частности, в европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2016) приведены данные о том, что варениклин в стандартной дозе увеличивает шансы больного на отказ от курения более чем в 2 раза по сравнению с плацебо (14 исследований, n=6166) [19, 28]. Количество людей, отказавшихся от курения при применении варениклина выше, чем при лечении бупропионом (3 исследования, n=1622) [19]. Варениклин помогает на 50-70% большему количеству людей бросить курить, чем никотинзаместительная терапия в различных видах [19, 32]. В американских рекомендациях по профилактике инсульта (2014), в частности, написано, что никотинзаместительная терапия, бупропион и варениклин были статистически значимо лучше по сравнению с плацебо в плане отказа от курения, однако варениклин превосходил две другие медикаментозные стратегии отказа от курения [12, 31]. Также в этих рекомендациях указано, что имеются данные о том, что варениклин может считаться экономически более выгодной стратегией по сравнению с никотинзаместительной терапией [29, 31].

### **Варениклин - ингибитор никотиновых рецепторов**

Варениклин (Чампикс®, Pfizer, США) имеет двойной механизм действия: он одновременно является неполным агонистом и антагонистом альфа-4-бета-2-никотиновых рецепторов головного мозга [24, 33]. Как неполный агонист варениклин стимулирует никотиновые рецепторы, поэтому человек не испытывает негативных ощущений в связи с низким уровнем допамина. Именно вследствие этого и снижается «тяга» к курению. Как антагонист варениклин препятствует связыванию никотина с никотиновыми рецепторами, тем самым он блокирует действие никотина и, тем самым, обеспечивает уменьшение удовольствия от курения [24, 33].

### **Фармакокинетика варениклина**

Абсорбция варениклина практически полная. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3-4 ч после приема внутрь [34-36]. Равновесная концентрация устанавливается в течение 4 дней постоянного приема. Абсорбция практически полная, системная биодоступность высокая, и не зависит от приема пищи и времени приема препарата. Варениклин проникает в ткани, включая головной мозг. Объем распределения в равновесном состоянии составляет в среднем 415 л. Связывание варениклина с белками плазмы низкое. Варениклин подвергается минимальному метаболизму и выводится на 92% в неизмененном виде с мочой, и менее

чем на 10% в виде метаболитов. Период полувыведения варениклина составляет около 24 ч. Почками варениклин выводится, главным образом, путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией с помощью органического транспортировщика катионов (ОСТ2). При выраженном снижении функции почек рекомендуется однократный прием препарата в дозе 0,5 или 1 мг. Препарат выводится при гемодиализе. Заболевания печени не влияют на метаболизм препарата и не требуют коррекции дозы. Варениклин противопоказан при индивидуальной непереносимости. Его не рекомендуется назначать при беременности и в период грудного вскармливания. Варениклин не следует назначать в сочетании с никотинзаместительной терапией, учитывая повышение частоты нежелательных явлений, таких как тошнота, головная боль, диспепсия, головокружение, усталость и др. Клинически выявленных взаимодействий с другими лекарственными средствами нет [34-36].

### **Побочные явления**

У пациентов, получавших варениклин, самым частым нежелательным эффектом является тошнота, в большинстве случаев она развивается в начале лечения, бывает легкой или умеренно выраженной, и редко приводит к отмене препарата [34, 36]. Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций составляет 11,4% в группе варениклина, и 9,7% в группе плацебо. Причинами прекращения лечения чаще всего были тошнота (2,7% и 0,6% в группах варениклина и плацебо), головная боль (0,6% и 1,0%), бессонница (1,3% и 1,2%) и необычные сновидения (0,2% и 0,2%) [34].

### **Способ применения и дозы**

Варениклин предназначен для перорального применения. Прием препарата начинают за нед до предполагаемой даты отказа от курения [34-36]. В течение первых 3 дней доза препарата составляет 0,5 мг 1 р/д, в течение последующих 4 дней – 0,5 мг 2 р/д. На 8-й день дозу увеличивают до 1 мг 2 р/д. Лечение продолжают в течение 12 нед. Считается, что именно в первые 10-12 нед после отказа от курения симптомы абстиненции наиболее выражены. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Для удобства пациентов он выпускается в дозе 0,5 мг и 1 мг в стартовой упаковке, рассчитанной на первые 2 нед. При плохой переносимости возможен прием уменьшенной дозы в течение всего времени лечения. У пациентов, прекративших курение в течение 12 нед, может быть проведен дополнительный 12-нед курс лечения в дозе 1 мг 2 р/д для закрепления эффекта. Если пациенту не удалось бросить курить в течение 12 нед,

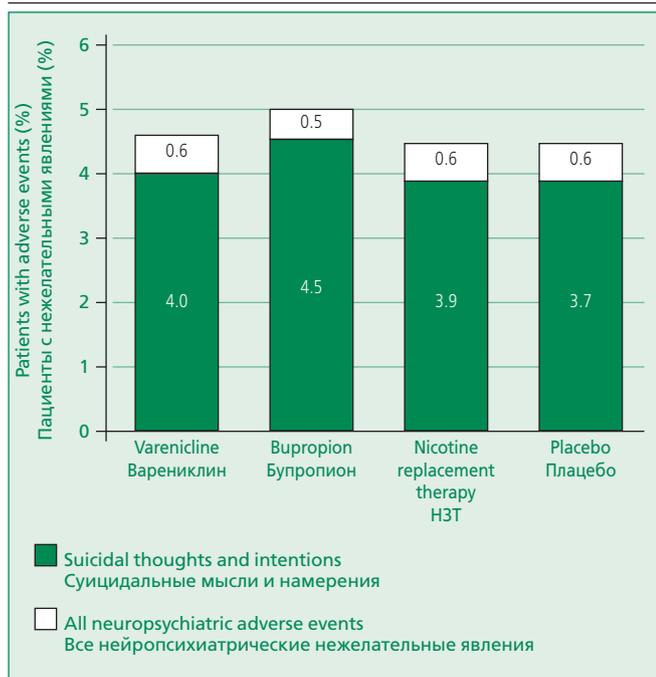


Figure 4. Psychiatric safety of varenicline (adapted from [37])

Рисунок 4. Психиатрическая безопасность варениклина (адаптировано из [37])

или он возобновил курение после лечения, необходимо попытаться провести повторный курс после устранения факторов, которые могли быть причиной неудачного лечения.

### Эффективность и безопасность варениклина

Эффективность и безопасность варениклина в лечении никотиновой зависимости, в том числе, у кардиологических больных доказаны в ряде рандомизированных исследований и мета-анализов [27, 28, 37-43]. Так, исследование EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study – оценка нежелательных явлений в рамках международного исследования средств для борьбы с курением) [37] – крупнейшее международное клиническое исследование препаратов для борьбы с курением. В данном исследовании приняло участие 8144 взрослых курильщика. Дизайн исследования предполагал сравнение нейropsихиатрической безопасности варениклина и бупропиона с плацебо и никотиновым пластырем у взрослых пациентов как с психическими расстройствами в анамнезе, так и без них (психиатрическая и не психиатрическая когорта). Примерно у половины участников исследования были в анамнезе психиатрические расстройства, находившиеся в ремиссии, или в настоящее время в клинически стабильной фазе. В основном, это были депрессивные, биполярные, тревожные и психотические расстрой-

ства. Исследование не показало значительного увеличения числа серьезных нейropsихиатрических нежелательных явлений, являвшихся комбинированной первичной конечной точкой безопасности, при приеме варениклина или бупропиона по сравнению с плацебо и никотиновым пластырем (рис. 4). Психиатрическая безопасность варениклина, включая суицидальные намерения, была сопоставима с плацебо. Разница между числом случаев считалась существенной, если соответствующие 95-процентные доверительные интервалы были полностью выше или ниже нуля.

Исследование EAGLES [37] также имело целью оценить эффективность и сравнить индекс воздержания от курения у пациентов, получающих варениклин («ЧАМПИКС®») или бупропион, и пациентов, получающих плацебо, в последние 4 нед 12-недельного периода терапии. Индекс постоянства воздержания оценивался в сравнении с никотиновым пластырем. Также оценивался индекс долгосрочного воздержания в течение 12-недельного периода последующего наблюдения после окончания терапии (нед 9-24) для всех видов терапии. Результаты показали, что у пациентов с психиатрическими расстройствами в анамнезе и без них, получавших варениклин («ЧАМПИКС®»), наблюдался статистически значимо более высокий индекс постоянства воздержания от курения, чем у пациентов, получавших бупропион или никотиновый пластырь в течение обоих периодов времени (табл. 2). Пациенты, получавшие каждый из препаратов, продемонстрировали более высокий индекс воздержания, чем пациенты, получавшие плацебо. Это первое плацебо-контролируемое исследование такого масштаба, напрямую сравнивающее эффективность варениклина, бупропиона и никотинового пластыря как средств для борьбы с курением.

Риск нейropsихиатрических нежелательных явлений, связанных с варениклином, изучался также в специальном систематическом обзоре и мета-анализе [38]. Для проведения мета-анализа авторы использовали ресурсы данных Medline, Embase, PsycINFO, Кохрейновского Центрального Регистра контролируемых исследований (CENTRAL) и clinicaltrials.gov. Целью данного мета-анализа было определение риска нейropsихиатрических нежелательных явлений, связанных с использованием варениклина в сравнении с плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях. В обзор было включено 39 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 10761 пациентов. Мета-анализ установил, что отсутствуют доказательства повышенного риска суицидов, суицидальных попыток и мыслей, депрессий или смертельных исходов, связанных с варениклином. Варениклин ассо-

**Table 2. Results of the EAGLES study: the comparative effectiveness of different strategies for quitting smoking (adapted from [37])**

**Таблица 2. Результаты исследования EAGLES: сравнительная эффективность различных стратегий отказа от курения (адаптировано из [37])**

Когорта	Частота прекращения курения (%)							
	Нед 9-12				Неделя 9-24			
	Варениклин	Бупропион	НЗТ	Плацебо	Варениклин	Бупропион	НЗТ	Плацебо
Непсихиатрическая	38,0	26,1	26,4	13,7	25,5	18,8	18,5	10,5
Психиатрическая	29,2	19,3	20,4	11,4	18,3	13,7	13,0	8,3

цируется только с бóльшим риском развития нарушений сна, таких как бессонница и необычные сновидения. Однако эти побочные эффекты уже хорошо известны.

Исследование CATS (Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders) [39] является продолжением исследования EAGLES, в котором осуществляли наблюдение пациентов, принявших участие в EAGLES в течение 52 нед от начала лечения. Целью исследования CATS была оценка частоты сердечно-сосудистых нежелательных явлений в разных группах. Анализ полученных результатов позволил констатировать, что частота основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений была очень низкой, риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений при применении варениклина не отличался от плацебо. Также было выявлено, что варениклин в обеих когортах через год наблюдения превосходил по эффективности (устойчивое прекращение курения) бупропион, никотинзаместительную терапию и плацебо [39].

В 2006-2008 гг. было проведено специальное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности варениклина для лечения никотиновой зависимости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильными формами) [40]. В исследовании участвовали 714 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда или реваскуляризация коронарных артерий), АГ, перенесшие инсульт или транзиторные ишемические атаки, а также с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и СД. Участники исследования получали варениклин по стандартной схеме (поддерживающая доза 1 мг 2 р/д) или плацебо на протяжении 12 нед. Период наблюдения составил 52 нед. Эффективность препарата оценивали по частоте отказа от курения, подтвержденной концентрацией выдыхаемого моно-оксида углерода. Через 24 нед от начала лечения частота отказа от курения в группе варениклина составила

34,9%, в группе плацебо – 15,9% [отношение шансов (ОШ) 2,98; 95%ДИ 2,07-4,29;  $p=0,0001$ ]. Через 52 нед частота отказа от курения была 27,9% для варениклина и 15,9% для плацебо (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,45-3,05;  $p=0,0001$ ). При этом сердечно-сосудистая и общая смертность, сердечно-сосудистые осложнения и серьезные нежелательны явления статистически значимо не различались в группах варениклина и плацебо. Частота прекращения терапии из-за побочных явлений составила 9,6% в группе варениклина и 4,3% – в группе плацебо [40]. Среди желудочно-кишечных побочных эффектов на фоне лечения варениклином статистически значимо чаще регистрировали тошноту (29,5%), рвоту (8,2%) и запоры (6,5%) по сравнению с группой плацебо (8,5; 1,1 и 2,0%, соответственно). Для уменьшения вероятности развития данных побочных эффектов препарат рекомендуется принимать после еды, запивая большим количеством воды. Что касается психиатрической безопасности варениклина – по данным цитируемого исследования частота наиболее значимых нежелательных явлений (тревожные депрессивные расстройства, агрессия, сексуальная дисфункция) была невысокой и сопоставимой с группой плацебо [40].

Особый интерес представляют результаты многоцентрового двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post Acute Coronary Syndrome) [41], в котором курящих пациентов (302 больных; 75% мужчин; средний возраст  $55 \pm 9$  лет), госпитализированных в связи с ОКС (56% – пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST, 38% – без подъема сегмента ST, 6% – с нестабильной стенокардией), рандомизировали на прием либо варениклина либо плацебо. На момент госпитализации средний стаж курения составлял  $36 \pm 12$  лет, а количество выкуренных сигарет –  $21 \pm 11$  в/д. Через 24 нед доля пациентов, бросивших курить, в группе варениклина была статистически значимо выше (47,3%;  $p=0,012$ ), чем в группе плацебо (32,5%). Частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений через 30 дней по окончании лечения была сопоставима в обеих

группах: 4,0% в группе варениклина и 4,6% в группе плацебо [41].

Аспекты сердечно-сосудистой безопасности варениклина неоднократно становились предметом углубленного изучения в крупных когортных исследованиях и мета-анализах, при этом не было выявлено повышения риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо или бупропионом [27, 28, 42, 43]. В крупном национальном когортном исследовании в Швеции оценивали использование варениклина для отказа от курения и риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений [42]. Относительный риск их развития, а также относительный риск развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертности статистически значимо не различались в группах варениклина и бупропиона. В системном обзоре и мета-анализе J.J Prochaska и соавт. [43], в который включено 22 исследования (9232 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), оценивали риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, ассоциированных с варениклином, применяемым для отказа от курения. Мета-анализ установил отсутствие статистически значимого повышения сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые были связаны с применением варениклина (рис. 5).

Таким образом, преимущества варениклина у кардиологических пациентов для лечения никотиновой зависимости включают высокую эффективность, подтвержденную в клинических исследованиях и мета-анализах, низкий риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, сопоставимый с плацебо, отсутствие лекарственного взаимодействия с кардиологическими препаратами, возможность применения даже во время острых состояний, а также экономические выгоды.

## Заключение

Во всем мире борьба с табакокурением строится на комплексном, программном и долговременном подходе и включает в себя законодательные, экономические, юридические и медицинские аспекты. Особая роль принадлежит медицинским работникам, именно они должны информировать своих пациентов и общество в целом о последствиях табакокурения и преимуществах для здоровья при отказе от него, быть инициаторами формирования потребности населения жить в обществе, свободном от табака, мотивировать

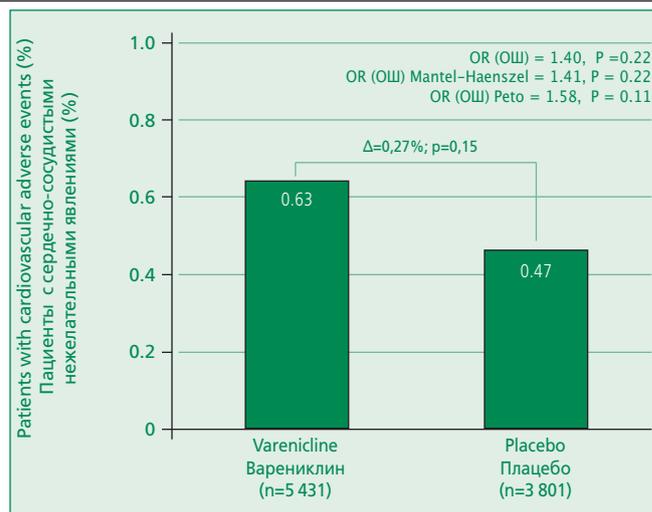


Figure 5. Risk of serious cardiovascular adverse events associated with varenicline for quitting smoking (adapted from [43])

Рисунок 5. Риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, ассоциированных с варениклином для отказа от курения (адаптировано из [43])

своих пациентов на отказ от курения и назначать медикаментозное лечение лицам с высокой степенью никотиновой зависимости.

В настоящее время в арсенале врача имеются эффективные стратегии борьбы с курением, одна из которых основана на применении варениклина. Варениклин является эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости, в частности, у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Более широкое применение варениклина позволит успешно решать одну из важнейших задач профилактической кардиологии – лечение табачной зависимости, и, тем самым, обеспечит снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

**Конфликт интересов:** Помощь в публикации статьи оказана ООО «Пфайзер Инновации». Содержание статьи отражает личное мнение авторов и может не совпадать с позицией компании.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by LLC «Pfizer Innovations». The content of the article reflects the personal opinion of the authors and may not coincide with the position of the company.

## References / Литература

1. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
2. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available at: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/consumer\\_booklet/pdfs/consumer.pdf](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf). Accessed Jan 22, 2018.
3. Mahmud A, Feely J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000047464.66901.60.
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. 1990. Available at: <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/nnbbcv.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519-27. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
6. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ*. 2005;331:614-27. doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F
7. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD, et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(1):129-41. doi: 10.1093/ije/dyu218.
8. Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, et al. Smoking and Risk of Coronary Heart Disease in Younger, Middle-Aged, and Older Adults. *Am J Public Health*. 2014;104:96-102. doi:10.2105/AJPH.2012.301091.
9. Rea TH, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500. doi: 10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00009.
10. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60:1565-71. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.064.
11. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(4):837-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
12. Mills E., Eyawo O., Lockhart I., et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2011;124(2):144-54. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
13. NHS stop smoking services and monitoring guidance 2010/11. Available at: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_109696](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_109696). Checked by Jan 21, 2018.
14. Puzryev D. Year with an anti-smoking law: how Russia refuses to smoke. Available at: <http://www.rbc.ru/business/17/10/2014/543bd587cbb20f6ce4a09fed>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Пузырев Д. Год с антитабачным законом: как Россия отказывается от курения. Доступно на: <http://www.rbc.ru/business/17/10/2014/543bd587cbb20f6ce4a09fed>. Проверено 22.01.2018].
15. The fate of smokers in Russia. Press Release №2643. VTSIOM. Available at: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Судьба курильщиков в России. Пресс-выпуск №2643. ВЦИОМ. Доступно на: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Проверено 22.01.2018].
16. Pronina T. Smoking in Russia and the World: What the Ministry of Health wants to save us from. Available at: [https://health.mail.ru/news/kak\\_kuryat\\_v\\_rossii\\_i\\_v\\_mire/](https://health.mail.ru/news/kak_kuryat_v_rossii_i_v_mire/). Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Пронина Т. Курение в России и мире: от чего нас хочет спасти Минздрав. Доступно на: [https://health.mail.ru/news/kak\\_kuryat\\_v\\_rossii\\_i\\_v\\_mire/](https://health.mail.ru/news/kak_kuryat_v_rossii_i_v_mire/). Проверено 22.01.2018].
17. The share of smoking Russians reached a seven-year low. RIA News. Available at: <https://ria.ru/society/20160531/1441120952.html>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Доля курящих россиян достигла семилетнего минимума. РИА Новости. Доступно на: <https://ria.ru/society/20160531/1441120952.html>. Проверено 22.01.2018].
18. The number of smokers in Russia decreased by 10 million people. Available at: <https://sdelanounas.ru/blogs/91309/>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Число курильщиков в России сократилось на 10 млн человек. Доступно на: <https://sdelanounas.ru/blogs/91309/>. Проверено 22.01.2018].
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
20. Cedillo S, Sicras-Mainar A, Jimenez-Ruiz CA, et al. Budgetary Impact Analysis of Reimbursement Varenicline for the Smoking-Cessation Treatment in Patients with Cardiovascular Diseases, Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Type-2 Diabetes Mellitus: A National Health System Perspective. *Eur Addict Res*. 2017;23(1):7-18. doi: 10.1159/000449098.
21. Foulds J, Burke M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9(1):39-53. doi: 10.1517/eod.9.1.39.32951.
22. Hughes JR. New treatments for smoking cessation. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(3):143-51. doi: 10.3322/canjclin.50.3.143.
23. WHO European Strategy for Smoking Cessation Policy Revision (2004). Available at: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0017/68111/E80056.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/68111/E80056.pdf). Checked by Jan 22, 2018].
24. Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ*. 2004;328:277-9. doi:10.1136/bmj.328.7434.277
25. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV-TR. Washington, DC: APA; 2006.
26. West R, Shiffman S. *Fast Facts: Smoking Cessation*, 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited; 2016.
27. Suijsa K, Larivière J, Eisenberg MJ, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(1):pii: e002458. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458.
28. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
29. Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation: results from four European countries. *Eur J Public Health*. 2009;19:650-4. doi: 10.1093/eurpub/ckp075.
30. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
31. Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
32. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub6
33. Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G., et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;48(10):3474-7. doi: 10.1021/jm050069n.
34. Kukes VG, Marinin VF, Gavrysyuk EV. Varenicline is a new generation drug for the treatment of tobacco dependence. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2009;18(3):66-71. (In Russ.) [Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2009;18(3):66-71].
35. Obach R., Reed-Hagen A., Krueger S., et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective  $\alpha 4 \beta 2$  acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab. Dispos*. 2006;34:121-30. doi:10.1124/dmd.105.006767.
36. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(7):316-25. doi: 10.1016/j.tips.2007.05.003.
37. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
38. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.
39. Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders. (CATS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01574703>. Checked by Jan 22, 2018.
40. Rigotti N.A., Pipe A.L., Benowitz N.L., et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010;121(2):221-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008.
41. Eisenberg M.J., Windle S.B., Roy N., et al. for the EVITA Investigators. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2016;133(1):21-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634.
42. Swanström H., Pasternak B., Hviid A. Use varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7176. doi: 10.1136/bmj.e7176
43. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.

About the Authors:

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Ivan I. Kopchjonov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Tatyana F. Guseva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Копченов Иван Иванович** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Гусева Татьяна Федоровна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И.Евдокимова