

## Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения

Сергей Руджерович Гиляревский\*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В обзоре литературы рассматриваются современные проблемы, обусловленные высокой распространенностью курения, а также фармакологические подходы, облегчающие отказ от курения. Приводятся данные о механизмах формирования никотиновой зависимости, которые определяют выбор медикаментозных вмешательств, направленных на увеличение вероятности отказа от курения. Приводятся фармакологические характеристики наиболее часто применяемых препаратов для облегчения отказа от курения. Особое внимание уделяется данным о механизмах действия варениклина и доказательствам его клинической эффективности и безопасности, в том числе, у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом, и у больных, перенесших острый коронарный синдром. Приводятся доказательные данные об эффективности сочетанного применения варениклина и никотинзамещающей терапии.

**Ключевые слова:** курение, варениклин, никотинзамещающая терапия.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р. Фармакологические основы клинической эффективности варениклина, применяемого с целью облегчения прекращения курения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):95-104. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-95-104

### Pharmacological Basis of the Clinical Efficacy of Varenicline Used to Facilitate Smoking Cessation

Sergey R. Gilyarevskiy\*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

Modern problems caused by the high prevalence of smoking, as well as pharmacological approaches that facilitate quitting smoking are discussed in the review. Data on the mechanisms of formation of nicotine addiction, which determine the choice of drug interventions aimed at increasing the probability of quitting smoking are presented. The pharmacological characteristics of the most commonly used drugs used to facilitate smoking cessation are given. Special attention is paid to data on the mechanisms of action of varenicline and evidence of its clinical efficacy and safety, including in patients with concomitant cardiovascular diseases, as well as in patients with a history of acute coronary syndrome. Evidence on the effectiveness of the combined use of varenicline and nicotine replacement therapy are presented.

**Keywords:** smoking, varenicline, nicotine replacement therapy.

**For citation:** Gilyarevskiy S.R. Pharmacological basis of the clinical efficacy of varenicline used to facilitate smoking cessation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):95-104. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-95-104

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

### Проблема высокой распространенности курения в современном мире

В мире курят около 1 млрд человек, потребляя в течение года триллионы сигарет [1]. Причем особенно высока распространенность курения в развивающихся странах, где у мужчин и женщин она достигает 49 и 11%, соответственно [2]. Несмотря на усилия по ограничению распространенности курения, подсчитано, что при сохранении современных тенденций оно приведет к смерти в XXI веке примерно 1 млрд человек, причем, в основном в странах со средним и низким доходом на душу населения [3]. Примерно 50% из таких смертельных исходов будут среди лиц моложе 70 лет [4,5]. В то же время в XX веке курением

было обусловлено около 100 млн смертей, большинство из которых приходилось на экономически развитые страны [4,6].

Результаты недавно выполненного мета-анализа 141 когортного исследования свидетельствовали о том, что выкуривание даже 1 сигареты в день приводит к увеличению риска развития коронарной болезни сердца (КБС) у мужчин на 48% (относительный риск [ОР] 1,48, при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,30 до 1,69), а при увеличении числа выкуриваемых сигарет в день до 20 риск возрастает почти в 2 раза (ОР 2,04 при 95% ДИ от 1,86 до 2,24) [7]. У женщин выкуривание 1 и 20 сигарет в день в целом приводит к увеличению ОР развития КБС на 57 и 284%, соответственно. В год в мире 1,69 млн человек умирают от рака легких, обусловленного курением [8,9]. Причем, установлено, что курение является при-

Received / Поступила: 28.01.2019

Accepted / Принята в печать: 29.01.2019

чиной примерно 90% случаев смерти, вызванной раком легкого [10].

Несмотря на то, что у отдельного человека риск смерти, обусловленный курением, увеличивается достаточно медленно, эффект от прекращения курения отмечается намного быстрее [11-13]. У лиц, которые начали курить в очень молодом возрасте, но прекратили курение до 40 лет по сравнению с продолжающими курить имеется возможность на 90% избежать риска, связанного с предшествующим курением в течение нескольких десятилетий последующей жизни; более того, даже прекращение курения в 50 лет позволяет примерно на 50% избежать последствий курения, несмотря на сохранение существенного риска [11-13].

Таким образом, отказ от курения представляется одним из важных подходов к профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ; в первую очередь, КБС), рака легкого и ряда других заболеваний. Имеются данные о том, что большинство курящих сигареты беспокоятся по поводу отрицательно влияния курения на состояние их здоровья, проявляют интерес к прекращению курения и предпринимают попытки отказаться от него [14]. По данным обсервационного исследования Health Survey for England, выполненного в 2013 и 2014 гг., 26% курящих хотели бы сократить число выкуриваемых сигарет, но не пытались прекратить курение, а 40-41% курящих указали на сокращение выкуриваемых сигарет в течение предшествующего года [15]. Причем доля курящих 1-5 сигарет в день постоянно увеличивалась в период с 2009 по 2014 гг. с 18,2 до 23,6%. В США в период с 2005 по 2014 гг. число курящих, которые выкуривают менее 10 сигарет в день, возросло с 16 до 27% [16].

Почему же так трудно полностью отказаться от курения табака? Для ответа на такой вопрос следует обратиться к данным об особенностях действия никотина и ответной реакции на курение.

### **Особенности действия никотина, определяющие трудность прекращения курения**

Слово «никотин» происходит от латинского названия табака *Nicotiana tabacum* и придумано в честь посла Франции при португальском дворе Жана Нико, который в 1560 г. отправил немного табака королеве Екатерине Медичи, порекомендовав его как средство от мигрени [17].

Никотин представляет собой третичный амин, состоящий из пиридинового и пирролидинового кольца [18]. (S)-никотин, содержащийся в табаке, стереоселективно связывается с никотиновыми холинергическими рецепторами, или ацетилхолиновыми никоти-

новыми рецепторами (АНР). (R)-никотин, в небольших количествах содержащийся в сигаретном дыме, вследствие рацемизации в процессе пиролиза представляет собой слабый агонист АНР.

При вдыхании сигаретного дыма никотин выделяется за счет сухой перегонки из табака, и в виде частиц сигаретного дыма попадает в легкие, где он быстро абсорбируется в легочный венозный кровоток [18]. Затем никотин попадает в большой круг кровообращения и быстро достигает головного мозга. Никотин легко проникает в ткань головного мозга, где он связывается с АНР, которые представляя собой лиганд-зависимые ионные каналы. После связывания агониста холинергических рецепторов с внешней частью канала канал открывается, позволяя катионам входить в каналы, включая катионы натрия и кальция. Вход указанных катионов в каналы такого типа приводит к дальнейшей активации зависимых от потенциала кальциевых каналов, обуславливая дальнейший вход ионов кальция.

Установлено, что комплекс АНР состоит из 5 субъединиц, которые присутствуют как в периферической, так и центральной нервной системе [19]. В головном мозге человека имеется наибольшее число рецепторов, относящихся к подтипам  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  и  $\alpha 7$ . Причем, наиболее распространен рецептор  $\alpha 4\beta 2$ . Считается, что именно такой подтип рецептора преимущественно отвечает за формирование никотиновой зависимости. У мышей отсутствие гена, необходимого для синтеза субъединицы  $\beta 2$ , исключает развитие поведенческих эффектов никотина, поскольку в таких случаях никотин не приводит к высвобождению дофамина в головном мозге [20]. В то же время введение таким мышам субъединицы  $\beta 2$  в вентральную область покрышки восстанавливает поведенческую ответную реакцию на никотин [21]. Считается, что субъединица  $\alpha 4$  отвечает за чувствительность к никотину, а субъединица  $\alpha 3\beta 4$  АНР связана с сердечно-сосудистыми эффектами никотина [22].

Результаты исследований с визуализацией головного мозга свидетельствуют о том, что никотин быстро приводит к увеличению активности префронтальной коры, таламуса и зрительной системы, что соответствует активации кортикобазальных ганглио-таламических путей головного мозга [23]. Стимуляция центральных АНР никотином приводит к высвобождению различных нейротрансмиттеров в головном мозге, наиболее важным из которых считается дофамин. Никотин приводит к выделению дофамина в мезолимбической области, полосатом теле и лобной коре. Особую роль играют дофаминергические нейроны в вентральной области покрышки среднего мозга и высвобождении дофамина в скорлупе прилежащего ядра, так как такой путь считается основным в «системе

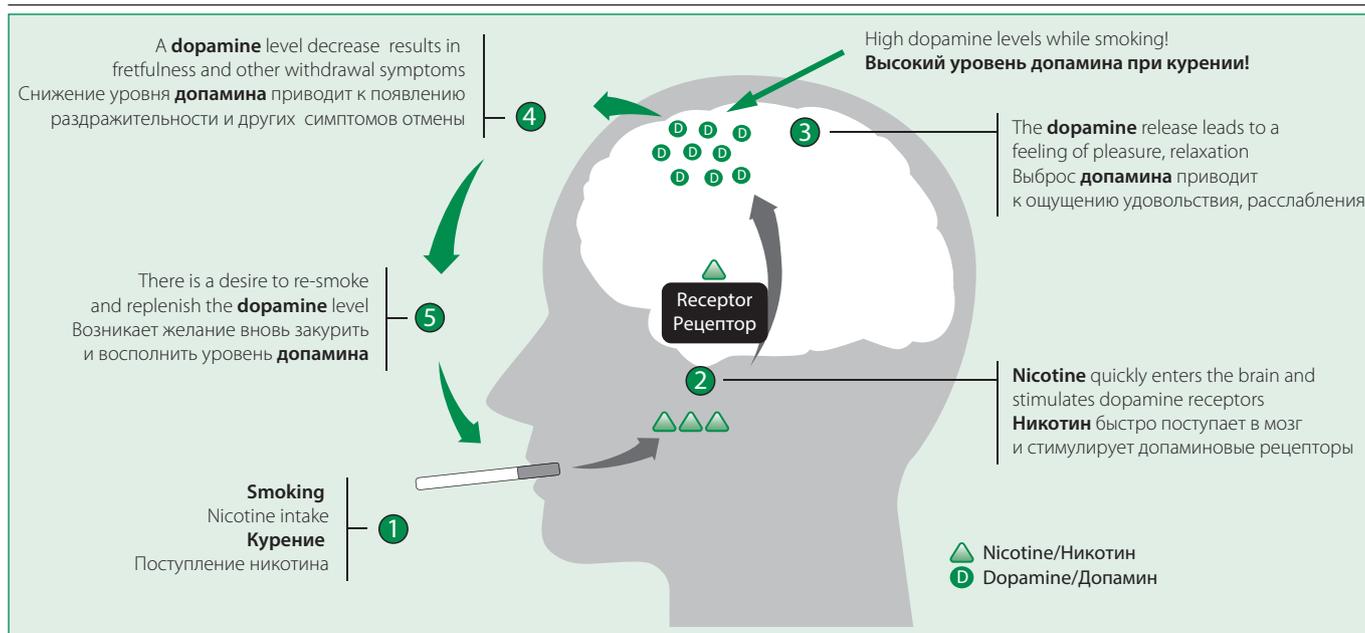


Figure 1. The mechanism of development of nicotine addiction  
Рисунок 1. Механизм развития никотиновой зависимости

вознаграждения» при применении наркотических веществ [24,25]. Другие нейротрансмиттеры, включая норадреналин, ацетилхолин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, глутамат и эндорфины, также выделяются и обуславливают различные эффекты никотина.

Высвобождение дофамина сопровождается чувством удовольствия и становится фактором, усиливающим эффекты никотина и наркотических средств (рис. 1) [25, 26]. Известно, что химическое или анатомическое повреждение допаминовых нейронов в головном мозге предотвращает самостоятельное употребление никотина крысами. При моделировании внутричерепной «системы вознаграждения» с помощью самостимуляции никотин быстро снижал порог самостимуляции [27]. Таким образом, за счет влияния на выделение дофамина острое назначение никотина приводит к активации «системы вознаграждения» мозга. Соответственно, прекращение потребления никотина сопровождается статистически значимым увеличением внутричерепного порога самостимуляции «системы вознаграждения», что связано с уменьшением высвобождения дофамина и снижением «вознаграждения» [28]. Снижение функции «системы вознаграждения» мозга, отмечаемое в период прекращения потребления никотина, считается важным компонентом никотиновой зависимости и ключевым фактором, препятствующим отказу от потребления никотина.

Прекращение потребления никотина сопровождается плохим настроением, включая повышенную тревожность и ощущение повышенного эмоционального

напряжения, что может становиться мощным стимулом к возобновлению использования табака [18]. Имеются данные о том, что активация рецепторов кортикотропин-релизинг фактора – КТРФ (кортиколиберина), которые расположены вне гипоталамуса, также участвует в формировании отрицательных эффектов прекращения курения. В период быстрого прекращения потребления никотина, которое связано с тревожно-подобным поведением у крыс, фармакологическая блокада рецепторов КТРФ 1-го типа подавляет тревогу, обусловленную прекращением потребления никотина. Известно, что прекращение потребления алкоголя, кокаина, опиатов и каннабиноидов также связано с активацией рецепторов КТРФ, расположенных вне гипоталамуса, что позволяет предположить универсальность такого механизма реакций на прекращение применения определенного вещества, к которому развилась зависимость [18]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что как пониженная активность дофаминергической системы, так и активация системы КТРФ обуславливают развитие синдрома отмены, который часто способствует возобновлению курения.

### Психотропные эффекты никотина и прекращения его потребления у человека

У человека потребление никотина в виде табака оказывает стимулирующее действие и вызывает чувство удовольствия, а также сопровождается уменьшением эмоционального напряжения и тревоги [18]. Курящие люди используют никотин для изменения

уровня возбуждения и регулирования настроения в повседневной жизни. Курение может повысить концентрацию внимания, улучшить время реакции и результаты выполнения определенных тестов. У человека, прекратившего курить, развиваются симптомы, обусловленные отменой никотина: повышенная раздражительность, сниженное настроение, беспокойство, тревога, ухудшение отношений с друзьями и членами семьи, трудности концентрации внимания, повышенное чувство голода и потребление больших количеств пищи, бессонница, а также тяга к табаку [29]. В случае отсутствия определенных вмешательств отказ от курения приводит к нарушениям настроения, выраженность которых сопоставима с таковой у амбулаторных больных с психическими нарушениями [19]. Гедоническая дисрегуляция, т.е. чувство того, что в жизни мало удовольствий, а вещи, которые раньше приносили удовольствие, больше не привлекательны, отмечается при прекращении потребления никотина и других веществ, от использования которых развилась зависимость [30]. Считается, что относительный дефицит выделения дофамина, обусловленный длительным потреблением никотина, становится причиной развития многих расстройств настроения и агедонии, а также вызывает потребность в табаке, сохраняющуюся у курильщиков в течение многих лет после прекращения курения.

Таким образом, фармакологические основы, определяющие зависимость от никотина, могут состоять в таких положительных подкреплениях, как улучшение настроения или когнитивного функционирования при его потреблении. Однако помимо прямых фармакологических механизмов важную роль в развитии зависимости от потребления табака играет условно-рефлекторное поведение [18].

### **Роль условно-рефлекторного поведения в развитии зависимости от никотина**

С одной стороны, зависимость от никотина, как указывалось ранее, связана с развитием последовательных фармакологических эффектов. С другой стороны, курящий человек начинает связывать определенное настроение, ситуации или окружающие факторы с «вознаграждающими» эффектами курения. Чувствительные сигналы от органов дыхания, связанные с курением табака, также представляют собой определенный тип условно-рефлекторных факторов, оказывающих дополнительное влияние на подкрепляющее курение поведение, а также играют важную роль в регуляции вдыхания табачного дыма, поддержании потребности в курении и в формировании «вознаграждающих» эффектов курения [31,32].

Таким образом, курение сигарет в определенной степени поддерживается, по крайней мере, отчасти,

указанными условно-рефлекторными факторами. У многих курящих людей формируется привычка курить сигарету в определенных ситуациях, например, после еды, во время питья кофе или употребления алкогольных напитков, а также при общении с друзьями. Повторяемая многократно связь между курением и определенной повседневной активностью становится сильным фактором, поддерживающим привычку к курению [18].

### **Фармакологические подходы к облегчению отказа от курения**

В настоящее время с целью облегчения отказа от курения во многих странах мира одобрены к применению препараты, относящиеся к трем классам:

1) препараты, замещающие никотин («никотинзаместительная» терапия [НЗТ] в виде пластыря, жвачки, спрея, ингалятора и леденцов);

2) бупропион (антидепрессант, который применяют во многих странах для отказа от курения, не одобрен по данному показанию для медицинского применения в Российской Федерации);

3) частичный агонист АНР  $\alpha 4\beta 2$  варениклин.

Кроме того, имеются данные клинических исследований об эффективности применения нортриптилина и клонидина для отказа от курения [33]. Однако такие препараты не одобрены регуляторными органами как средства для отказа от курения, и могут рассматриваться только как дополнительные.

Рассмотрим доказательные данные об эффективности и безопасности препаратов для каждой группы вмешательств.

#### **Препараты, замещающие никотин («никотинзаместительная» терапия в виде пластыря, жевательной резинки, спрея, ингалятора и леденцов**

Результаты недавно выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) [34], в который было включено 136 исследований (в целом включавших 64640 участников), свидетельствовали о том, что в целом применение любой формы НЗТ по сравнению с контролем приводило к увеличению вероятности отказа от курения (ОР 1,55 при 95%ДИ от 1,49 до 1,61). ОР для отказа от курения при использовании определенных форм НЗТ для жвачки с никотином достигал 1,49 (при 95%ДИ от 1,40 до 1,60; 56 исследований, 22581 участников); для пластыря с никотином – 1,64 (при 95%ДИ от 1,53 до 1,75; 51 исследование, 25754 участников); для таблеток/леденцов, содержащих никотин – 1,52 (при 95%ДИ от 1,32 до 1,74; 8 исследований, 4439 участников), для ингалятора с никотином 1,90 (при 95%ДИ от 1,36 до 2,67; 4 исследования, 976 участников) и для назаль-

ного спрея с никотином – 2,02 (95%ДИ 1,49 до 2,73; 4 исследования, 887 участников). Отношение шансов для развития болей в грудной клетке и сердцебиения в группах НЗТ и группах контроля составляло 1,88 (при 95%ДИ от 1,37 до 2,57; 15 исследований, 11074 участников). В целом частота развития болей в грудной клетке была небольшой в обеих группах, а тяжелые нежелательные явления отмечались очень редко. Следует, однако, отметить, что использование препаратов НЗТ часто приводит к развитию небольшого раздражения в месте их применения.

Считается, что НЗТ облегчает отказ от курения за счет нескольких механизмов. Основной механизм действия состоит в уменьшении выраженности симптомов отмены никотина у лиц, прекративших использование табака [35]. Причем, уменьшение выраженности таких симптомов отмечается при относительно низких концентрациях никотина в крови. Во-вторых, использование НЗТ сопровождается положительным подкреплением, и, особенно, достижением активирующего действия и уменьшением выраженности эмоционального напряжения [18]. Положительное подкрепление обеспечивается быстрой абсорбцией никотина из соответствующих препаратов и быстрым достижением максимальной концентрации никотина в артериальной крови. Такое преимущество в наибольшей степени присуще таким лекарственным формам, обеспечивающим очень быстрое высвобождение никотина, как назальный спрей с никотином и, в меньшей степени, жевательная резинка с никотином, ингалятор и леденцы. С другой стороны, постоянное применение замещающих средств, содержащих никотин, может поддерживать никотиновую зависимость. В ряде клинических ситуаций никотин-заместительная терапия противопоказана или может применяться с осторожностью, то есть под наблюдением врача – при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек.

### **Бупропион**

Учитывая, что бупропион не имеет соответствующего показания для медицинского применения в Российской Федерации, мы не будем подробно останавливаться на его роли, но следует отметить, что бупропион появился на фармацевтическом рынке до начала его использования с целью облегчения отказа от курения. Получение информации о случаях спонтанного прекращения курения при применении бупропиона по поводу депрессии стало основанием для его изучения с целью облегчения отказа от курения [18]. Прием бупропиона приводит к увеличению концентрации дофамина и норадреналина в крови, симулируя влияние никотина на уровень таких нейротрансмиттеров [36]. Кроме того, бупропион проявляет

некоторое блокирующее действие на АНР, что также способствует уменьшению положительного подкрепления при выкуривании сигареты у лиц, решивших прекратить курение [37].

Результаты мета-анализа 44 РКИ [38] по оценке эффективности отказа от курения с помощью применения бупропиона по сравнению с плацебо или альтернативной терапией, включавших в целом 13728 больных, свидетельствовали о статистически значимом увеличении вероятности отказа от курения при изолированном применении бупропиона по сравнению с контролем (ОР=1,62 при 95% ДИ от 1,49 до 1,76). В то же время результаты анализа указывали на то, что добавление бупропиона к НЗТ (12 исследований; 3487 участников) не приводит к дополнительному статистически значимому увеличению вероятности отказа от курения по сравнению с изолированной НЗТ (ОР 1,9 при 95%ДИ от 0,94 до 1,51). Обобщенные результаты 4 РКИ по сравнительной оценке бупропиона и варениклина, включавших в целом 1810 участников, свидетельствовали о статистически значимо меньшей частоте прекращения курения при использовании бупропиона по сравнению с варениклином (ОР 0,68 при 95%ДИ от 0,56 до 0,83). В целом в ходе выполнения мета-анализа не отмечалось статистически значимого увеличения частоты развития тяжелых нежелательных явлений при применении бупропиона, но выявлялась тенденция к увеличению таких явлений (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,00 до 1,69). У 1 из 1000 участников, принимавших бупропион, развивались судороги. Кроме того, отмечалась связь между приемом бупропиона и риском суицида, однако, остается неизвестным, насколько такая связь была причинно-следственной.

### **Частичные агонисты ацетилхолиновых никотиновых рецепторов $\alpha 4\beta 2$**

Прежде чем перейти к рассмотрению характеристик препаратов, относящихся к классу АНР  $\alpha 4\beta 2$ , коротко напомним историю создания таких лекарственных средств.

Ацетилхолин как нейротрансмиттер был идентифицирован в 1921 г. [39], причем, было установлено наличие двух типов рецепторов ацетилхолина – мускариновых и никотиновых. Следует отметить, что история разработки варениклина, наиболее часто применяемого препарата, относящегося к классу АНР  $\alpha 4\beta 2$ , отражает старую традицию создания лекарственных препаратов, которая состоит в синтезе новых молекул на основе веществ, полученных из растений.

Почти 50 лет назад, еще до широкого осознания в мире необходимости отказа от курения, цитизин использовался в станах Восточной и Центральной Европы

для помощи людям, которые хотят отказаться от курения [40]. Цитизин – алкалоид, имеющий высокое сродство к АНР  $\alpha 4\beta 2$ , содержащийся в растении *Cytisus laburnum*, был открыт в 1818 г. и впервые выделен в 1885 г. [41]. При изучении цитизина в 1912 г. было сделано заключение о том, что он «качественно неотличим от никотина» [42]. Растение *Cytisus laburnum* использовалось как замена табака во время II Мировой войны, а также вскоре после ее завершения в странах Восточной Европы в условиях табачного дефицита [43]. В 1964 г. цитизин стал доступен на фармацевтическом рынке как препарат, облегчающий отказ от курения. Однако цитизин остается недостаточно изученным, а его оптимальные дозы и продолжительность лечения не установлены, так как не были выполнены фармакокинетические исследования у человека [40]. Первые данные клинических исследований по оценке эффективности применения цитизина для отказа от курения были получены в конце 60-х – начале 70-х годов XX века, но не были опубликованы на английском языке, и размещены только в журналах, выпускавшихся в странах Восточной Европы. Несмотря на положительные результаты исследований, которые свидетельствовали об отказе от курения в 41-65% случаях к концу периода приема препарата и в 21-30% случаях в течение 6 мес наблюдения, методологическое качество исследований явно не соответствовало требованиям, принятым в западных странах [40]. Лишь в 2011 г. в журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты спланированного и выполненного РКИ по оценке эффектов цитизина [44]. Результаты мета-анализа клинических исследо-

ваний цитизина [45] свидетельствовали о статистически значимом эффекте приема цитизина, который был сопоставим с таковым у бупропиона, нортриптилина и клонидина, ОР для отказа от курения составлял 1,57 (при 95%ДИ от 1,42 до 1,74). По данным мета-анализа, выполненного в рамках Кокрановского сотрудничества и ограниченного лишь 2 РКИ с высоким методологическим качеством (в целом 937 участников), ОР для отказа от курения достигал 3,98 (при 95%ДИ от 2,01 до 7,87) [46]. Однако абсолютная частота прекращения курения при длительном наблюдении была лишь умеренной (через 1 год такая частота для цитизина и плацебо составляла 8,5 и 2,1%, соответственно).

Варениклин представляет собой наиболее изученный частичный агонист АНР  $\alpha 4\beta 2$ , который в большинстве стран мира одобрен для медицинского применения как средство, облегчающее отказ от курения. В период абстиненции свойства частичного агониста варениклина обеспечивают никотиноподобный эффект, и за этот счет уменьшают тягу к курению и выраженность симптомов отмены никотина. Когда человек закуривает сигарету, статистически значимо более высокая аффинность  $\alpha 4\beta 2$  АНР у варениклина по сравнению с никотином предотвращает доступ никотина к таким рецепторам и уменьшает подкрепляющий эффект курения (рис. 2) [26, 47-54].

В отличие от цитизина эффективность и безопасность применения варениклина изучена очень хорошо. Варениклин был синтезирован в лаборатории фармацевтической компании Пфайзер, и был запатентован как новая молекула, обеспечивающая более

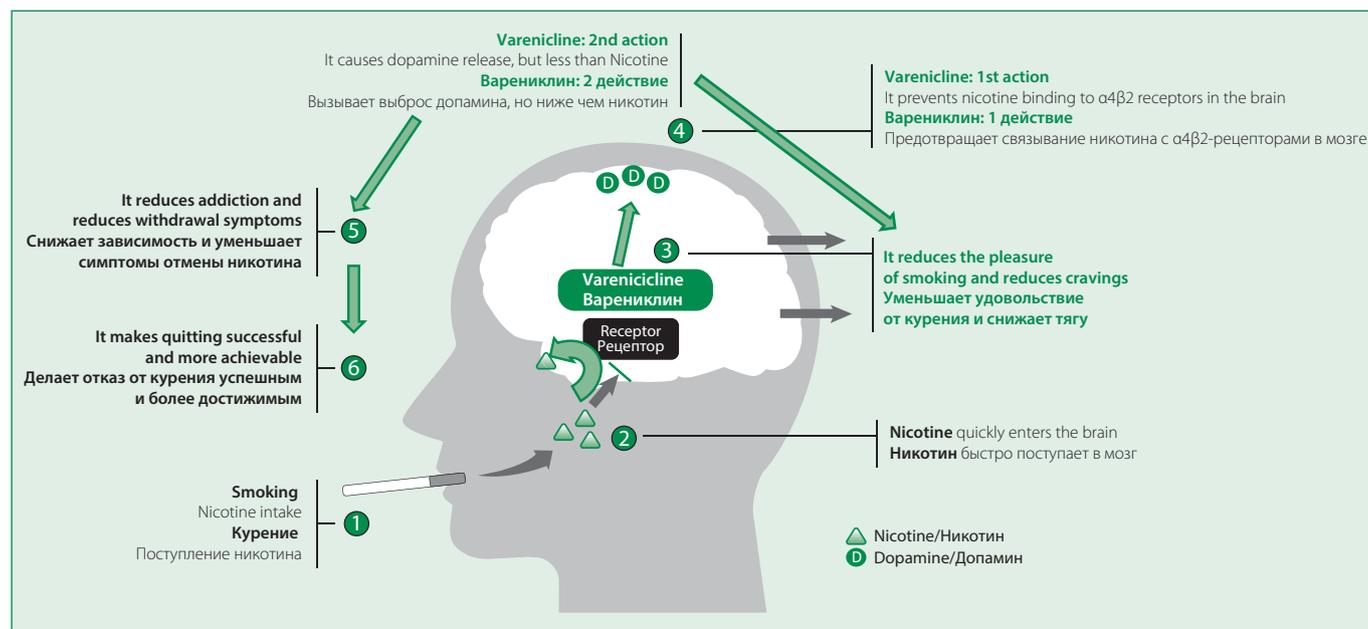


Figure 2. The mechanism of action of varenicline during smoking  
Рисунок 2. Механизм действия варениклина при курении

высокую эффективность и переносимость по сравнению с имевшимися средствами, облегчающими отказ от курения [52]. Несмотря на то, что применение варениклина одобрено к применению экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов еще в 2006 г., эффективность и безопасность его продолжала изучаться в постмаркетинговых исследованиях.

В мета-анализ РКИ по оценке эффектов применения частичных агонистов АНР  $\alpha 4\beta 2$  [46] было включено 39 исследований, в которых изучался варениклин (в целом 25290 участников, из которых 11801 принимали варениклин). В 27 из 39 РКИ эффекты приема варениклина сравнивали с плацебо. Причем, в 5 РКИ одновременно оценивали эффекты приема бупропиона, а в 8 РКИ – НЗТ. Следует также отметить, что в ходе выполнения 9 РКИ проверяли эффекты применения разных доз варениклина, и в 13 РКИ оценивали эффективность и безопасность его применения в подгруппах участников с определенными заболеваниями. Результаты обобщенного анализа свидетельствовали о том, что ОР для длительного или устойчивого прекращения курения через 6 мес или более при приеме варениклина по сравнению с плацебо достигало 2,24 (при 95%ДИ от 2,06 до 2,43; 27 РКИ, включавших в целом 12625 участников; доказательства высокого качества). В ходе выполнения исследований по сравнительной оценке приема варениклина и бупропиона были установлены преимущества применения варениклина (ОР 1,39 при 95%ДИ от 1,56 до 2,78; 4 РКИ, в целом включавших 5877 участников; доказательства высокого качества). Результаты анализа РКИ по сравнительной оценке эффективности варениклина и НЗТ также свидетельствовали о преимуществах применения варениклина (ОР для отказа от курения через 24 нед после рандомизации достигало 1,25 при 95%ДИ от 1,14 до 1,37; 8 РКИ, в целом включавших 6264 участников; доказательства среднего качества). В ходе выполнения 4 РКИ по оценке эффектов применения варениклина в течение более 12 нед (т.е. в течение периода, превышающего стандартный) была подтверждена хорошая переносимость длительного приема варениклина. В целом 11 участников (95% ДИ от 9 до 11) должны были принимать варениклин по сравнению с применением вмешательства в группе сравнения для прекращения курения 1 участником, что свидетельствует о высокой клинической эффективности варениклина. Наиболее частым побочным эффектом при приеме варениклина была тошнота, которая в большинстве случаев была слабовыраженной или умеренной, и обычно со временем существенно уменьшалась.

Несмотря на очевидные и убедительные доказательства эффективности и безопасности применения

варениклина как при сравнении с плацебо, так и с другими вмешательствами, применяемыми для облегчения отказа от курения, представляется важным привести данные, которые уточняют возможность приема варениклина в тех случаях, когда, с одной стороны, отказ от курения представляется особенно важным, а с другой стороны, нежелательные явления, обусловленные терапией, могут становиться особенно чувствительными.

### **Эффективность применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Действительно, несмотря на убедительность данных об эффективности и безопасности приема варениклина с целью облегчения отказа от курения в целом, его эффективность и безопасность у больных с ССЗ в течение длительно периода не была подтверждена. Важным источником информации о безопасности применения варениклина у больных с установленным диагнозом ССЗ можно считать относительно недавно выполненный сетевой мета-анализ плацебо-контролируемых РКИ по оценке влияния фармакологических и поведенческих вмешательств на частоту прекращения курения [55]. В мета-анализ было включено 7 РКИ по оценке влияния фармакотерапии на частоту прекращения курения (в целом 2809 больных с ССЗ), и 17 РКИ по оценке эффективности поведенческих вмешательств (в целом 4666 больных с ССЗ). Результаты мета-анализа свидетельствовали о том, что прием варениклина был эффективен для увеличения вероятности отказа от курения у больных с ССЗ (ОР 2,64 при 95%ДИ от 1,34 до 5,21); причем такое влияние было существенно более выраженным, чем у бупропиона, для которого ОР 1,42 (при 95%ДИ от 1,01 до 2,01). Применение НЗТ у больных с ССЗ в целом статистически значимо не отличалось от применения плацебо (ОР 1,22 при 95%ДИ от 0,72 до 2,06). В то же время в ходе мета-анализа были получены данные об эффективности вмешательств, основанные на телефонном контакте с больными (ОР 1,47 при 95%ДИ от 1,15 до 1,88) или их индивидуальном консультировании (ОР 1,64 при 95%ДИ от 1,17 до 2,28). Таким образом, результаты сетевого мета-анализа, позволяющего оценить относительное влияние определенных вмешательств на интересующий показатель, свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ применение варениклина было наиболее эффективным по сравнению с другими вмешательствами. Следует отметить, что относительно небольшое число РКИ, включенных в мета-анализ, в отчете которых сообщалось о безопасности вмешательств, не позволило более или менее надежно оценить ее.

## **Эффективность применения варениклина у больных с острым коронарным синдромом**

Проблема отказа от курения больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), по понятным причинам представляется особенно актуальной. Известно, что лишь 30% больных, куривших до развития ОКС, не возобновляют курение после выписки из стационара [56-58]. В то же время вопросы безопасности применения препаратов, облегчающих отказ от курения, представляются особенно актуальными. Для ответа на вопрос об эффективности и безопасности применения варениклина у больных с ОКС было выполнено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) [59]. В исследование было включено 302 пациента с ОКС (средний возраст  $55 \pm 9$  лет; 75% мужчины; у 56% больных острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; среднее число выкуриваемых сигарет к моменту госпитализации  $21 \pm 11$  в день; средняя продолжительность курения  $36 \pm 12$  лет), которых распределяли в группу приема варениклина или плацебо в течение 12 нед. Через 24 нед в группе варениклина по сравнению с группой плацебо отмечалась статистически значимо более высокая частота прекращения или уменьшения интенсивности курения (47,3 и 32,5% больных, соответственно;  $p=0,012$ ; число больных, которых необходимо было лечить для достижения такого показателя, составляло всего 6,8). Частота развития нежелательных явлений, послуживших причиной прекращения приема исследуемого препарата в течение 30 дней после рандомизации, была сходна в группе варениклина и группе плацебо (частота тяжелых нежелательных явлений достигала 11,9 и 11,3%, соответственно, тяжелых осложнений ССЗ – 4 и 4,6%, соответственно).

## **Безопасность препаратов, применяемых для облегчения отказа от курения, которая оценивалась по влиянию на нервную систему и психическое состояние**

В течение ряда лет оставались сомнения в безопасности применения варениклина и бупропиона по влиянию на нервную систему и психическое состояние, в частности, в возможности увеличения риска суицидальных мыслей и агрессии [60]. Несмотря на то, что в ходе выполнения мета-анализов РКИ и крупных обсервационных исследований такие сомнения в безопасности не подтверждались, еще до того, как их результаты стали доступны, регуляторные органы требовали подтверждения безопасности применения варениклина и бупропиона по влиянию на нервную

систему и психическое состояние. В связи с этим было предпринято международное многоцентровое двойное-слепое тройное плацебо-контролируемое исследование EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) [61]. В исследование было включено в целом 8144 курящих участника, из которых формировали 2 когорты: когорта больных с психическими заболеваниями ( $n=4074$ ) и когорта участников без таких заболеваний ( $n=4028$ ). Участников распределяли в соотношении 1:1:1 в группу применения пластыря с никотином (21 мг/сут с постепенным уменьшением дозы, группу приема варениклина (по 1 мг/сут) и группу бупропиона (по 150 мг 2 р/сут) в течение 12 нед с 12-недельным периодом наблюдения после прекращения применения исследуемых препаратов. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимого увеличения частоты развития нежелательных явлений, обусловленных поражением нервной системы или отрицательным влиянием на психическое состояние при применении варениклина или бупропиона по сравнению пластырем с никотином или плацебо. Результаты исследования также свидетельствовали о том, что в группе варениклина частота прекращения курения была выше по сравнению с группой плацебо (отношение шансов [ОШ] 3,61 при 95%ДИ от 3,07 до 4,24), по сравнению группой применения пластыря с никотином (ОШ 1,68 при 95%ДИ от 1,46 до 1,93) и по сравнению с группой бупропиона (ОШ 1,75 при 95%ДИ от 1,52 до 2,01). Наиболее частыми побочными эффектами была тошнота (в группе варениклина у 25% участников), бессонница (в группе бупропиона у 12% больных), патологические сновидения (в группе пластыря с никотином у 12% участников) и головные боли (в группе плацебо у 10% участников). Эффективность терапии не зависела от когорты.

## **Эффекты сочетанного применения варениклина и никотинзаместительной терапии**

Результаты небольшого ( $n=117$ ) РКИ по оценке эффектов сочетанного применения варениклина и НЗТ по сравнению с изолированным приемом варениклина не выявили преимуществ сочетанного применения препаратов [62]. Однако результаты выполненного впоследствии более крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 446 здоровых курящих лиц [63], свидетельствовали о том, что сочетанное применение варениклина и пластыря с никотином приводит к статистически значимому увеличению частоты воздержания от курения через 12 нед и 6 мес после начала терапии по сравнению с изолированным приемом варениклина (ОШ для 12 нед 1,85 при 95% ДИ от 1,19 до 2,89;  $p=0,007$

и ОШ для 6 мес 2,13 при 95%ДИ от 1,32 до 3,43;  $p=0,002$ ). Следует отметить, что в группе сочетанной терапии отмечалось больше участников, у которых была тошнота, нарушения сна, кожные реакции, запоры и депрессия, но статистическая значимость различий между группами была достигнута только для частоты развития кожных реакций в месте наложения пластыря (14,4 и 7,8% соответственно;  $p=0,03$ ).

В последующем сходные данные были получены в ходе выполнения мета-анализа 3 РКИ по сравнительной оценке сочетанного применения варениклина и НЗТ по сравнению с изолированным приемом варениклина (для результатов в ранние сроки наблюдения ОШ 1,50 при 95%ДИ от 1,14 до 1,97; для результатов в отдаленные сроки наблюдения ОШ 1,62 при 95%ДИ от 1,18 до 2,23) [64]. Очевидно, что такие данные расширяют возможности применения варениклина в клинической практике, в том числе, и за счет сочетанного использования с НЗТ при необходимости – например, у госпитализированных пациентов при строгом соблюдении некурящего режима в лечебном учреждении.

## References / Литература

1. Eriksen M., Mackay J., Schluger N. et al. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
2. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M. et al. GATS Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet*. 2012;380:668-79. doi:10.1016/S0140-6736(12)61085-Xpmid:22901888.
3. Jha P., Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014;370:60-8. doi:10.1056/NEJMr1308383.
4. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:655-64.
5. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization; 2013.
6. Peto R., Lopez A.D. The future world-wide health effects of current smoking patterns. In: Koop E., Pearson CE, Schwarz MR, eds. *Critical issues in global health*. San Francisco: Jossey-Bass; 2001:154-61.
7. Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855. doi:10.1136/bmj.j5855.
8. World Health Organization. Tobacco fact sheet [cited by Feb 01, 2019]. Available from: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs339/en/>.
9. World Health Organization. Cancer fact sheet [cited by Feb 01, 2019]. Available from: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/en/>.
10. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health; 2014.
11. Pirie K., Peto R., Reeves G.K. et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381:133-41.
12. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V. et al. 21st Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341-50.
13. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D. et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:351-64.
14. Gottlieb S., Zeller M.A. Nicotine-Focused Framework for Public Health. *N Engl J Med*. 2017;377:1111-1114. doi:10.1056/NEJMp1707409.
15. NHS Digital. Health Survey for England. [cited by Feb 01, 2019]. Available from: [https://data.gov.uk/dataset/health\\_survey\\_for\\_england](https://data.gov.uk/dataset/health_survey_for_england).
16. Jamal A., Homa D.M., O'Connor E. et al. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1233-40. doi:10.15585/mmwr.mm6444a2pmid:26562061.
17. Myers R.L. The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide. Westport, CT: Greenwood Press; 2007.

## Закключение

Таким образом, имеющиеся доказательные данные свидетельствуют о том, что применение варениклина можно считать наиболее эффективным и наиболее изученным фармакологическим вмешательством, повышающим вероятность отказа от курения у широкого круга лиц. Безопасность и эффективность варениклина подтверждена у больных ССЗ, включая больных, перенесших ОКС. Кроме того, подтверждена эффективность и безопасность использования варениклина в сочетании с НЗТ, что также расширяет возможности его использования в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

**Disclosures.** The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors can not coincide with the opinion of the company.

18. Benowitz N.L. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
19. Gotti C., Zoli M., Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:482-91. doi:10.1016/j.tips.2006.07.004.
20. Picciotto M.R., Zoli M., Rimondini R. et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature*. 1998;391:173-7. doi:10.1038/34413.
21. Maskos U., Molles B.E., Pons S. et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*. 2005;436:103-7. doi:10.1038/nature03694.
22. Aberger K., Chitravanshi V.C., Sapru H.N. Cardiovascular responses to microinjections of nicotine into the caudal ventrolateral medulla of the rat. *Brain Res*. 2001;892:138-46. doi:10.1016/S0006-8993(00)03250-9.
23. Brody A.L. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res*. 2006;40:404-18. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.04.012.
24. Dani J.A., De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;70:439-46. doi:10.1016/S0091-3057(01)00652-9.
25. Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005;8:1445-9. doi:10.1038/nn1578.
26. Jarvis M.J. Why people smoke. *BMJ*. 2004;328:277-9. doi:10.1136/bmj.328.7434.277.
27. Cryan J.F., Buijzeel A.W., Skjei K.L., Markou A. Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 2003;168:347-58. doi:10.1007/s00213-003-1445-7.
28. Epping-Jordan M.P., Watkins S.S., Koob G.F., Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature*. 1998;393:76-9. doi:10.1038/30001.
29. Hughes J.R., Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:289-294.
30. Koob G.F., LeMoal M. Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997;278:52-58. doi:10.1126/science.278.5335.52.
31. Rose J.E., Behm F.M., Levin E.D. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;44:891-900. doi:10.1016/0091-3057(93)90021-K.
32. Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C., Johnson M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;67:71-81. doi:10.1016/S0091-3057(00)00301-4.
33. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008. A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med*. 2008;35:158-76. doi:10.1016/j.amepre.2008.04.009.
34. Hartmann-Boyce J., Chepkin S.C., Ye W. et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5.
35. Henningfield J.E. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1995;333:1196-7.

36. Paterson N.E., Balfour D.J., Markou A. Chronic bupropion attenuated the anhedonic component of nicotine withdrawal in rats via inhibition of dopamine reuptake in the nucleus accumbens shell. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3099-108. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05546.x.
37. Slemmer J.E., Martin B.R., Damaj M.I. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:321-7.
38. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4.
39. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1936: Henry Hallett Dale (1875-1968) and Otto Loewi (1873-1961). *Lancet.* 1999;353:416. doi:10.1016/S0140-6736(05)75000-5.
40. Prochaska J.J., Das S., Benowitz N.L. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ.* 2013;347:f5198. doi:10.1136/bmj.f5198.
41. Husemann A., Marme W. Vorläufige Mittheilung über Cytisin und Laburnin, zwei neue Pflanzenbasen in Cytisus Laburnum. *Zeitschr f Chemie.* 1865;1:161.
42. Dale H.H., Laidlaw P.P. The physiological action of cytisine, the active alkaloid of laburnum (Cytisus laburnum). *J Pharmacol Exp Ther.* 1912;3:205-21.
43. Seeger R. Cytisine as an aid for smoking cessation. *Med Monatsschr Pharm.* 1992;15:20-1. (In German).
44. West R., Zatonski W., Cedzynska M. et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2011;365:1193-200. doi:10.1056/NEJMoa1102035.
45. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013;68:1037-42. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
46. Cahill K., Lindson-Hawley N., Thomas K.H. et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7.
47. Fachinformation CHAMPIX®. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: [https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/009995\\_freigabe.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/009995_freigabe.pdf).
48. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):56-63. doi:10.1001/jama.296.1.56.
49. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47.
50. European Public Assessment Report (EPAR). CHAMPIX®: Scientific discussion. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000699/WC500025254.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000699/WC500025254.pdf).
51. West R., Baker C.L., Cappelleri J.C., Bushmakin A.G. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychopharmacology.* 2008;197(3):371-7. doi:10.1007/s00213-007-1041-3.
52. 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;48:3474-7. doi:10.1021/jm050069n.
53. Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W. et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology.* 2007;52:985-94. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.10.016.
54. Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M. et al. Preclinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol.* 2010;160:334-45. doi:10.1016/j.bcp.2009.05.033.
55. Suissa K., Larivière J., Eisenberg M.J. 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:e002458. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458.
56. Eisenberg M.J., Grandi S.M., Gervais A. et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:524-32. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1030.
57. Planer D., Lev I., Elitzur Y. et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med.* 2011;171:1055-60. doi:10.1001/archinternmed.2011.72.
58. Rigotti N.A., Thorndike A.N., Regan S. et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med.* 2006;119:1080-7. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.024.
59. Eisenberg M.J., Windle S.B., Roy N. et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2016;133:21-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634.
60. Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch: monitoring FDA MedWatch reports. Sept 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2 and 3. 2014. [cited by Feb 1, 2019]. Available from: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q3.pdf>.
61. Anthenelli R.M., Benowitz N.L., 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.
62. Hajek P., Smith K.M., Dhanji A.R., McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? a randomised controlled trial. *BMC Med.* 2013;11:140. doi:10.1186/1741-7015-11-140.
63. Koegelenberg C.F., Noor F., Bateman E.D. et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:155-61. doi:10.1001/jama.2014.7195.
64. Chang P.H., Chiang C.H., Ho W.C. et al. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health.* 2015;15:689. doi:10.1186/s12889-015-2055-0.

*About the Author:*

**Sergey R. Gilyarevskiy** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторе:*

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАПО