УДК 615.061 DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-19-22

# НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАРЕНИКЛИНА

\* Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Р. Н. Аляутдин, Т. В. Романова, И. И. Снегирева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме. Варениклин — частичный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, используемый для терапии никотиновой зависимости. Эффективность и безопасность применения варениклина при лечении никотиновой зависимости были доказаны в клиническом исследовании EAGLES. В статье представлены сообщения регуляторного органа США (FDA) о риске развития нейропсихических нежелательных реакций на фоне приема варениклина. Так, в одном из последних сообщений, за 2016 г., FDA были представлены сведения о риске развития следующих серьезных психоневрологических нежелательных реакций на фоне приеме варениклина: депрессия, маниакальный синдром, психоз, галлюцинации, бред, гомицидальные идеи, агрессия, возбуждение, тревога, паника, сущидальные идеи, попытки совершения самоубийства. Данные нежелательные реакции наблюдались как у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе, так и без них.

**Ключевые слова**: никотиновая зависимость; варениклин; нарушения психики; депрессия; сущидальные мысли; сущидальное поведение

Для цитирования: Букатина ТМ, Казаков АС, Аляутдин РН, Романова ТВ, Снегирева ИИ. Никотиновая зависимость и нейропсихические эффекты варениклина. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 19–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-19-22

\* Контактное лицо: Букатина Татьяна Михайловна Bukatina@expmed.ru

# NICOTINE DEPENDENCE AND NEUROPSYCHOTIC EFFECTS OF VARENICLINE

\* T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, R. N. Alyautdin, T.V. Romanova, I. I. Snegireva

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Varenicline is a partial agonist of nicotinic acetylcholine receptors for the therapy of nicotine addiction. The efficacy and safety of the use of varenicline in the treatment of nicotine dependence have been demonstrated in clinical trial EAGLES. These studies describe adverse reactions such us mental disorders: depression, suicidal thoughts, suicidal behavior. However, data on the increase in the incidence of these adverse reactions during longer treatment with varenicline was not obtained. In 2016, the FDA has been presented with information about the risk of development the following serious neuropsychiatric adverse reactions on the using of varenicline: depression, manic syndrome, psychosis, hallucinations, delusions, homicidal ideation, aggression, agitation, anxiety, panic, suicidal ideation, attempt of suicide. These adverse reactions were observed in patients with and without psychiatric disorders.

**Key words:** nicotine dependence; varenicline; psychical disorders; depression; suicidal ideation; suicidal behavior

For citation: Bukatina TM, Kazakov AS, Alyautdin RN, Romanova TV, Snegireva II. Nicotine dependence and neuropsychotic effects of varenicline. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(1): 19–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-19-22

st Contact person: Bukatina Tatyana M. Bukatina@expmed.ru

Во всем мире курение остается одной из основных предотвратимых причин заболеваемости и преждевременной смерти. Курение сигарет является фактором риска для различных заболеваний, таких как рак (включая рак легких), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные нарушения [1–3].

Около 1,3 миллиарда человек в мире курят табак. По данным ВОЗ, более 7 миллионов людей ежегодно умирают из-за курения сигарет. При этом более 6 миллионов из этих случаев приходится на непосредственных потребителей и бывших потребителей табака, и около 890 000 — приходится на некурящих людей, подвергшихся вторичному воздействию табачного дыма. Почти 80 % из более чем одного миллиарда курильщиков в мире живет в странах с низким и средним уровнем дохода, на которые и приходится самое тяжелое бремя связанных с табаком болезней и смертности [4, 5].

Лечение различными методами, которое помогает людям успешно бросить курить, оказывает важное влияние на здоровье и продолжительность жизни. Среди медикаментозных средств поддержки отказа от табакокурения достаточно широкую распространенность получила никотиновая заместительная терапия (НЗТ). Несмотря на множество форм выпуска (жевательная резинка, сублингвальные таблетки, пластыри, назальные спреи, ингаляторы) и активную разработку новых лекарственных форм, эффективность НЗТ не превышает 6–8 % [6, 7].

Другой отличимый метод терапии зависимости от табакокурения — использование лекарственных препаратов, механизм действия которых связан с ингибированием никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) [7]. Зависимость от никотина обусловлена влиянием препарата на рецепторы в головном мозге, которые стимулируют высвобождение дофамина. Одним из лекарственных средств, относящегося к группе препаратов первого выбора, является варениклин, проявляющего свойства частичного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Этот препарат обладает высоким сродством и избирательностью (селективностью) к α4β2 нАХР. Варениклин, связываясь с нАХР, препятствует соединению никотина с данными рецепторами, тем самым проявляя свойства антагониста. При этом, в отличие на реакцию на никотин, дофамина выделяется на 40–60 % меньше. Поэтому у людей с никотиновой зависимостью чувство комфорта сопровождается без возникновения симптомов синдрома отмены при прекращении курения. При табакокурении при приеме варениклина не наблюдается дополнительное увеличение концентрации дофамина. Поэтому курильщики не испытывают чувства удовольствия от никотина, и желание в курении снижается [1, 8].

В 2009 г. Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) опубликовало предупреждение о том, что использование варениклина может привести к поведенческим изменениям, таким как враждебность, возбуждение, депрессия, суицидальные мысли и суицидальное поведение [9].

EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study — оценка нежелательных явлений в рамках глобального исследования средств для борьбы с курением) — крупнейшее международное клиническое исследование одобренных препаратов для борьбы с курением, в котором проводилось сравнение нейропсихической безопасности у взрослых пациентов с наличием психических расстройств и при их отсутствии варениклина и бупропиона с группами плацебо и использующих никотиновый пластырь.

Первичной конечной точкой безопасности в исследовании EAGLES являлось фиксирование хотя бы одного случая возникновения побочных реакций, проявлявшихся беспокойством, непривычными (странными) ощущениями, враждебностью, депрессией, бредом, галлюцинациями, маниакальным состоянием, состоянием интенсивного страха, психозом, состоянием чрезмерного эмоционального подъема, возбуждением, сопровождавшимся сильным чувством тревоги или страха, склонностью к самоубийству или завершенным самоубийством.

Частота встречаемости нежелательных реакций, включенных в первичную конечную точку эффективности и безопасности, у пациентов, не имевших в анамнезе нарушений со стороны психики, составляла:

- для варениклина 1,3%;
- для бупропиона 2,2 %;
- для никотинового пластыря 2,5 %;
- для группы плацебо 2,4 % .

Частота встречаемости данных нежелательных явлений у пациентов с нарушениями психики в анамнезе составляла:

- для варениклина 6.5 %;
- для бупропиона 6.7 %;
- для никотинового пластыря 5,2%;
- в группе плацебо 4.9 %.

Разность между рисками у пациентов без наличия в анамнезе нарушений психики была следующей: для групп варениклин — плацебо и бупропион — плацебо в первичной конечной точки эффективности и безопасности — −1,28 (95 % ДИ-2,40  $\kappa$  -0,15) и -0,08 (-1,37  $\kappa$  1,21); для варениклин — никотиновый пластырь и бупропион — никотиновый пластырь — -1,07 (-2,21 $\kappa$  0,08) и 0,13 (-1,19  $\kappa$  1,45), соответственно. У исследуемых пациентов с расстройствами психики в анамнезе разность между рисками составила: для варениклин — плацебо и бупропион — плацебо — 1,59 (-0,42 к 3,59) и 1,78 (-0,24 и 3,81); для варениклин — никотиновый пластырь и бупропион — никотиновый пластырь — 1,22 (-0,81 к 3,25) и 1,42 (-0,63 к 3,46), соответственно. В обеих группах пациентов 95 % ДИ, связанный с этой разностью рисков, был ниже нуля или включал ноль. Из всех терапевтических групп пациентов, включая группу плацебо, количество нейропсихических нежелательных эффектов было выше в когорте пациентов с нарушениями психики в анамнезе по сравнению с группой пациентов без наличия в анамнезе психических расстройств [10].

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями в данном исследовании, были: у пациентов, принимавших варениклин, — тошнота (25 %); пациентов, принимавших бупропион, — бессонница (12 %); пациентов с никотиновым пластырем — необычные сновидения (12 %) и в группе плацебо — головная боль (10 %) [10].

Несмотря на то что данное исследование не показало значительного увеличения числа серьезных нейропсихических нежелательных явлений при приеме варениклина по сравнению с плацебо и никотиновым пластырем в 2016 г. FDA опубликовало сообщение о риске развития серьезных психоневрологических нежелательных реакций при приеме варениклина: смена настроения (депрессия, маниакальный синдром), психоз, галлюцинации, бред, гомицидальные идеи, агрессия, возбуждение, тревога, паника,

суицидальные идеи, попытки совершения самоубийства. Данные нежелательные реакции наблюдались у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе и без них [11].

Зависимость от табакокурения — хроническое состояние, характерное для многих людей, которое требует повторных вмешательств для достижения и поддержания стойкого отказа от курения. Основная причина этого состояния заключается в наличие в табаке никотина, зависимость от которого и приобретается в течение длительного употребления табачных изделий. Никотин обладает свойством изменять состояние психики человека, а также влияет на многие органы и системы организма.

Одним из препаратов с доказанной фармакологической эффективностью в качестве лечения никотиновой зависимости является варениклин [12, 13]. Снижение тяги к курению и поддержание комфортного состояния курильщика происходит за счет активации варениклином а4β2 нАХР, тем самым способствуя высвобождению дофамина. Блокируя связывание никотина с данными рецепторам, лекарственный препарат снижает чувство удовольствия, связанное с курением. Таким образом, лечение зависимости от табакокурения становится более эффективным. Однако в связи с тем, что применение данного препарата связано с риском развития нейропсихических нежелательных реакций необходимо это учитывать при назначении варениклина [13, 14].

Авторы не заявили о конфликте интересов The authors did not declare a conflict of interest

## **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- 1. Crawford P, Cieslak D. Varenicline for Smoking Cessation. Am. Fam. Physician 2017; 96(5): online.
- 2. Hayato A, Shinji O, Akio N, Kousuke O, Shigeru O, Naoko I, et al. Assessment of the Risk of Suicide-Related Events Induced by Concomitant Use of Antidepressants in Cases of Smoking Cessation Treatment with Varenicline and Assessment of Latent Risk by the Use of Varenicline. PLoS One 2016; 11(9): 1–12.
- 3. Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2015; (2): 20–24. (In Russ.)]

- 4. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, et al. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. BMJ 2015; 350.
- 5. Tobacco Fact sheet. WHO; [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/.
- Neil M Davies, Taylor G, Amy E Taylor, et al. What are the effects of varenicline compared with nicotine replacement therapy on long-term smoking cessation and clinically important outcomes? Protocol for a prospective cohort study. BMJ Open 2015; 5(11): e009665.
- 7. Родионов АВ. Новые возможности лечения никотиновой зависимости у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: эффективность и безопасность варениклина. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология 2016; 42(2): 2–5. [Rodionov AV. New Opportunities of Treatment of Nicotine Addiction in Patients with Cardiovascular Disease: Efficacy and Safety of Varenicline. Effective pharmacotherapy. Cardiology and Angiology 2016; 42(2): 2–5. (In Russ.)]
- 8. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J. Med. Chem. 2005; 48(10): 3474–3477.
- 9. FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban (1 July 2009) [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ DrugSafetyPodcasts/ucm170906.htm.
- 10. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline,

#### ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик научно-методического отдела Управление экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научнометодического отдела Управление экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Аляутдин Ренад Николаевич. Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук

Романова Татьяна Владимировна. Аналитик первой категории научно-аналитического отдела Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Статья поступила 08.12.2017 Article was received 8 December 2017

- bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. The Lancet 2016; 387(10037): 2507–2520.
- 11.Drug Safety Labeling Changes (SLC). CHANTIX (VARENICLINE TARTRATE) (16 December 2016) [Internet]. 2017 (cited 10 May 2017). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=388.
- 12. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
- 13. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
- 14. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]

### **AUTHORS**

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation.

Bukatina Tatyana M. Senior Analyst of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

Kazakov Alexander S. Head of the Research and Methodology Department of the DEMPS. PhD

Alyautdin Renad N. Head of the DEMPS. MD, PhS, DSc, prof.

 $Romanova\ Tatyana\ V.$  Analyst of the 1st category of the Department of Science and Analysis Department of the DEMPS

Snegireva Irina I. Head of the Department for Evaluation of MIBPs-associated Adverse Effects. PhD

Принята к печати 22.01.2018 Accepted for publication 22 January 2018