

Захарова Л.А., Ибатов А.Д.

Эффективность медикаментозного и немедикаментозного метода лечения табачной зависимости среди медицинских работников

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», 119991, Москва

Введение. Статья посвящена оценке эффективности медикаментозного и немедикаментозного метода лечения табачной зависимости среди медицинских работников.

Материал и методы. В исследование включен 621 медицинский работник, работающий в медицинском учреждении г. Москвы, средний возраст составил $48,3 \pm 5,6$ года, из них было 237 мужчин и 384 женщины, 207 врачей и 414 медицинских сестёр. Медицинские работники были разделены на 2 группы в зависимости от используемой антитабачной программы. В первую группу вошли 316 медицинских работников, которые получали немедикаментозные методы лечения: психосоциальную поддержку, использующую когнитивные аспекты; психотерапию; дыхательную гимнастику; иглорефлексотерапию; увеличение физической активности. Во вторую группу вошли 305 медицинских работников, которые, кроме немедикаментозных методов (описанных выше), получали лечение варениклином (препарат Чампикс® – таблетки) и при необходимости никотинзаместительную терапию.

Результаты. Во 2-й группе 195 (64%) человек из 305 человек полностью отказались от курения, в 1-й группе медицинских работников, получающих немедикаментозную терапию, 177 (56%) человек из 316 человек полностью отказались от курения; (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,01–1,93; $p = 0,0423$). Через 6 мес после окончания лечебной программы опять начали курить в 1-й группе 26,7% (84 медицинских работника), во 2-й группе – 10,2% (31 медицинский работник) (ОШ 3,02, 95% ДИ 2,05–5,02; $p < 0,00001$).

Заключение. Таким образом, антитабачная программа, включающая медикаментозное лечение варениклином и при необходимости никотинзаместительную терапию, а также немедикаментозные воздействия, в том числе психосоциальную поддержку, психотерапию, дыхательную гимнастику, иглорефлексотерапию, увеличение физической активности, показала более высокую эффективность по сравнению с антитабачной программой без варениклина, более того, высокая эффективность сохранялась и после проведённого лечения на протяжении 6 мес.

К л ю ч е в ы е с л о в а : табакокурение; медицинские работники; антитабачная программа.

Для цитирования: Захарова Л.А., Ибатов А.Д. Эффективность медикаментозного и немедикаментозного метода лечения табачной зависимости среди медицинских работников. Гигиена и санитария. 2020; 99 (4): 390–393. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-4-390-393>

Для корреспонденции: Захарова Лариса Александровна, ассистент кафедры сестринского дела Института психолого-социальной работы ФГАОУ ВО «Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)», 119991, Москва. E-mail: gsnd9@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Ибатов А.Д., Захарова Л.А.

Поступила: 12.12.2018

Принята к печати: 23.07.2019

Опубликована: 26.05.2020

Zakharova L.A., Ibatov A.D.

Effectiveness of drug and non-drug treatment of tobacco dependence among physicians and nurses

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. The article is devoted to assessing the effectiveness of drug and non-drug treatment of tobacco dependence in health care workers.

Material and methods. The study included 621 medical workers (237 men and 384 women) working in hospitals in Moscow, at the average age of 48.3 ± 5.6 years, including 207 doctors and 414 nurses. The medical workers were divided into 2 groups depending on the anti-smoking program used. The first group consisted of 316 medical workers who received non-drug methods of treatment: psychosocial support, using cognitive aspects; psychotherapy; breathing exercises; acupuncture; increase physical activity. The second group consisted of 305 medical workers who, in addition to non-drug methods (described above), received Varenicline treatment (Champix® - tablets) and, if necessary, nicotine replacement therapy.

Results. In medical workers from the 2nd group, besides non-pharmacological therapy, received the drug Varenicline, 195 out of 305 (64%) persons completely stopped smoking; In the 1st group of Medical workers receiving non-drug therapy, 177 out of 316 (56%) cases completely quit smoking (OR= 1.40; 95% CI: 1.01-1.93; $p=0.0423$). 6 months after the end of the treatment program, in the first group 84 (26.7%) medical workers) in the 2nd group - 31 medical workers (10.2%) restarted smoking, (OR=3.02, 95% CI: 2.05-5.02; $p<0.00001$).

Conclusion. Thus, the antismoking program, including drug Varenicline and, if necessary, nicotine-replacement therapy, as well as non-drug effects, including psycho-social support; psychotherapy; breathing exercises; acupuncture; an increase in physical activity showed higher

efficacy compared with the antismoking program without Varenicline, moreover, high efficacy remained even after the treatment carried out for 6 months.

Key words: smoking; medical workers; antismoking program.

For citation: Zakharova L.A., Ibatov A.D. Effectiveness of drug and non-drug treatment of tobacco dependence among physicians and nurses. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99(4): 390-393. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-4-390-393>

For correspondence: Larisa A. Zakharova, MD, assistant of the Department of Nursing, Institute of Psychological and Social Work of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: gsnd9@mail.ru

Information about the authors: Ibatov A.D., <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>; Zakharova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-3479-3753>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: research concept and design, collection and processing of material, statistical treatment, writing the text, editing. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: December 12, 2018

Accepted: July 23, 2019

Published: May 26, 2020

Введение

Курение является одной из самых распространённых вредных привычек в мире, ВОЗ сообщает о глобальной табачной эпидемии [1–4].

В то же время в результате проведения Глобального опроса взрослого населения о потреблении табачных изделий – Global Adult Tobacco Survey (GATS) в Российской Федерации установлено, что в период с 2009 по 2016 г. произошло значимое снижение распространённости потребления табака, уменьшилось пассивное курение, снизилось воздействие рекламы табака, а также доступность табачных изделий [1]. В этот же период возрос показатель успешных попыток отказа от курения с помощью медикаментозного лечения, увеличилось восприятие информации, направленной против курения [5]. Этот прогресс можно объяснить принятием в 2013 г. в Российской Федерации Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Результаты опросов GATS показали, что в Российской Федерации были достигнуты целевые ориентиры, определённые в национальной стратегии по борьбе против табака (Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы). Следует отметить, что, несмотря на снижение потребления табака в Российской Федерации за период с 2009 г., на 2016 г. более 30% россиян всё ещё продолжали употреблять табак [1].

Распространённость табакокурения среди медицинских работников в последние десятилетия достигла пиковых значений. Это особенно актуально в свете осуществления утверждённой в сентябре 2010 г. Концепции государственной политики противодействия потреблению табака в России. Медицинским работникам в ней отводится особая роль. Она касается не только организации и проведения лечения лиц с табачной зависимостью, но и участия в пропаганде здорового образа жизни. О том, что повлиять на ситуацию с табакокурением медицинских работников вполне реально, убедительно свидетельствует и опыт развитых стран. Там именно среди врачей в результате проведения антитабачной политики достигнуто наиболее значимое снижение числа потребителей табака. В 2008 г. среди врачей США 1% курящих (в России – около 46%), среди медицинских сестёр – от 13 до 20% (в России – более 50%), среди студентов медицинских факультетов менее 10% (в России – около 50%), что само по себе является индикатором отношения к проблеме курения табака в обществе в целом [6]. Указанное выше обуславливает актуальность разработки и оценки эффективности антитабачных программ среди медицинских работников.

Материал и методы

В исследование включен 621 медицинский работник, работающий в медицинском учреждении г. Москвы, средний возраст которых составил $48,3 \pm 5,6$ года, из них было 237 мужчин и 384 женщины, 207 врачей и 414 медицинских сестёр. Медицинские работники были разделены на 2 группы в зависимости от используемой антитабачной программы. В первую группу вошли 316 медицинских работников, которые получали немедикаментозные методы лечения: психосоциальную поддержку, использующую когнитивные аспекты, психотерапию, дыхательную гимнастику, игло-рефлексотерапию, увеличение физической активности. Во вторую группу вошли 305 медицинских работников, которые, кроме немедикаментозных методов (описанных выше), получали лечение варениклином (препарат Чампикс® – таблетки) и при необходимости никотинзаместительную терапию.

После предварительного тестирования на наличие мотивации была применена длительная лечебная программа с целью полного отказа от курения, которая состояла из:

1. консультаций врача (более частых в первые 2 мес);
2. выработки стратегии поведения пациента (с первых дней лечения пациент должен изменить своё поведение так, чтобы отказаться от курения);
3. медикаментозной терапии, которая включала применение варениклина в таблетках 1 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед и поддерживающей терапии в течение 12 нед. При необходимости (если пациент не прекратил курение) назначалась никотинзаместительная терапия (препарат Никоретте – пластырь в дозе в 25 или 15 мг применялся в течение двух недель или более длительно, но не более полугодом).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0, Statsoft (США) и статистического пакета анализа данных Excel 2013. Достоверность различий между выборками оценивали с применением двустороннего *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0, Statsoft (США) и статистического пакета анализа данных Excel 2013. Достоверность различий между выборками оценивали с применением двустороннего *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Во 2-й группе 195 (64%) человек из 305 человек полностью отказались от курения, в 1-й группе медицинских работников, получающих немедикаментозную терапию, 177 (56%) человек из 316 человек полностью отказались от курения (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,01–1,93; $p = 0,0423$). Через 6 мес после окончания лечебной программы опять начали курить в 1-й группе 84 (26,7%) медицинских работников, во 2-й группе – 31 (10,2%) медицинский работник (ОШ 3,02; 95% ДИ 2,05–5,02; $p < 0,00001$).

Таким образом, через 6 мес во 2-й группе число медицинских работников, полностью отказавшихся от курения, составило 164 (53,8%), в 1-й группе — 93 (29,4%) (ОШ 2,80; 95% ДИ 2,01–3,90; $p < 0,00001$).

Варениклин на сегодняшний день обладает наибольшей эффективностью в лечении табачной зависимости [5]. Варениклин с высокой аффинностью и селективностью связывается с $\alpha 4\beta 2$ -никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга, в отношении которых он является как частичным агонистом (но в меньшей степени, чем никотин), так и антагонистом в присутствии никотина. Электрофизиологические исследования *in vitro* и нейрохимические исследования *in vivo* показали, что варениклин связывается с $\alpha 4\beta 2$ -никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами и стимулирует их, но в значительно меньшей степени, чем никотин. Никотин конкурентно связывается с тем же участком рецептора, к которому варениклин обладает более высоким сродством. Таким образом, варениклин эффективно блокирует способность никотина стимулировать $\alpha 4\beta 2$ -рецепторы и активировать мезолимбическую дофаминовую систему — нейрональный механизм, который лежит в основе реализации механизмов формирования никотиновой зависимости (получение удовольствия от курения). Эффективность варениклина как средства для лечения никотиновой зависимости обусловлена его частичным агонизмом в отношении $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых рецепторов, связывание с которыми уменьшает тягу к курению и облегчает проявление синдрома отмены, одновременно приводя к снижению чувства удовольствия от курения (антагонизм в присутствии никотина). Эффективность препарата в лечении никотиновой зависимости была подтверждена многочисленными исследованиями [7–15]. Были показаны эффективность и безопасность варениклина в лечении никотиновой зависимости, установлены оптимальная доза препарата, режим приёма и длительность курса лечения, позволяющие получить оптимальный результат и свести к минимуму нежелательные реакции [15].

Обсуждение

По данным С. Silagy, L.F. Stead (2001), после консультации врача отказывается от курения 2,5% пациентов [16]. С целью отказа от курения и предотвращения симптомов абстиненции применяют следующую медикаментозную терапию: никотинзаместительные препараты, антидепрессанты бупропион и норптиллин, агонисты никотиновых рецепторов варениклин и цитизин. К препаратам, зарегистрированным в Российской Федерации и имеющим наибольшую доказательную базу в эффективном и безопасном лечении табачной зависимости, относятся никотинзаместительные препараты и варениклин. Эффективность широко распространённой никотинзаместительной терапии составляет 6–8% [17]. Эффективность бупропиона — антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и дофамина (не зарегистрированного в Российской Федерации) — при лечении никотиновой зависимости составила 11% [18]. При сочетании бупропиона и никотинзаместительной терапии эффективность отказа от курения составила 13–19% [19]. Новый этап в лечении никотиновой зависимости наступил с появлением современного класса препаратов частичного агониста (агониста-антагониста) никотиновых ацетилхолиновых рецепторов — варениклина [20]. В лечении никотиновой зависимости эффективность в группе варениклина составила через 1 год соответственно 23% и 10,3% в группе плацебо [21], а также 21,9% и 8,4% в группе плацебо [22]. В настоящее время это лучший показатель в лечении табачной зависимости. Помимо общей популяции курильщиков варениклин изучали у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, провели многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности варениклина у данной категории больных. В исследовании включены 714 больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недоста-

точностью. Пациенты принимали варениклин на протяжении 12 нед. Период наблюдения составил 52 нед. Через 24 нед от начала лечения частота отказа от курения в группе варениклина составила 34,9%, в группе плацебо — 15,9% (ОШ 2,98, 95% ДИ 2,07–4,29; $p = 0,0001$). Частота отказа от курения через 52 нед составила 27,9% для варениклина и 15,9% для плацебо (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,45–3,05; $p = 0,0001$). Группы варениклина и плацебо достоверно не различались в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности, сердечно-сосудистых осложнений. Частота прекращения терапии из-за побочных явлений составила 9,6% в группе варениклина и 4,3% в группе плацебо [23]. В других исследованиях — метаанализах — также не выявили прироста неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, применявших варениклин [24, 25].

В некоторых исследованиях сравнивали варениклин с бупропионом и плацебо, лечение продолжалось в течение 12 нед с последующим 52-недельным наблюдением [21, 22]. Оба исследования имели сходные результаты: отказ от курения через 12 нед составил 44% в группе варениклина, 30% — в группе бупропиона и 18% — в группе плацебо. Через 1 год наблюдения 22–23% пациентов оставались некурящими в группе варениклина, 15–16% — в группе бупропиона и 8–10% — в группе плацебо [21, 22]. В ходе другого исследования были пролечены 1927 курильщиков в течение 12 нед с использованием варениклина, по 1 мг два раза в день [26]. Шестьдесят три процента ($n = 1210$) курильщиков, которые не курили в течение 12 нед, были рандомизированы на варениклин или плацебо для двойного слепого исследования еще в течение 12 нед. Отказ от курения от 12 до 24 нед был значительно выше в группе варениклина по сравнению с плацебо (70% против 49,6%; ОШ 2,48; $p < 0,001$); эта разница сохранялась в течение 1 года (43,6% против 36,9%; ОШ 1,34; $p = 0,02$).

Несколько исследований было посвящено оценке так называемой комбинированной терапии, при которой совмещали применение варениклина с другими препаратами, например, никотинзаместительной терапией по сравнению с монотерапией. Так, С.Ф. Koegelenberg и соавт. (2014) показали, что комбинированная терапия никотиновым пластырем и варениклином улучшила показатели отказа от курения по сравнению с одним варениклином [27]. В группе комбинированной терапии число пациентов, прекративших курить, на 24-й неделе исследования составило 49% против 32,6% (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,25–3,14; $p = 0,002$), чем в группе монотерапии. В другом исследовании комбинированная терапия с варениклином и никотиновым пластырем не улучшила показатели отказа от курения по сравнению с варениклином в монотерапии [28]. Вместе с тем анализ подгруппы этого исследования показал, что участники, курящие > 29 сигарет в день, были более склонны воздерживаться от курения на 24-й неделе (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,2–2,8), если они получали комбинированную терапию [28]. Chang P.H. и соавт (2015) в метаанализе также показали более высокую эффективность комбинированной терапии (варениклин и никотинзаместительная терапия) по сравнению с монотерапией варениклином [29]. В исследовании, посвящённом курильщикам, которые не собирались бросать курить, но были готовы уменьшить своё курение, было показано, что варениклин статистически значимо способствует снижению потребления табака по сравнению с плацебо [30].

Заключение

Таким образом, антисмокинговая программа, включающая медикаментозное лечение варениклином и при необходимости никотинзаместительную терапию, а также немедикаментозные воздействия, включающие психосоциальную поддержку, психотерапию, дыхательную гимнастику, иглорефлексотерапию, увеличение физической активности, показала более высокую эффективность по сравнению с антисмокинговой программой без варениклина, более того, высокая эффективность сохранялась и после проведённого лечения на протяжении 6 мес.

Литература

(пп. 7–30 см. References)

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS) в Российской Федерации 2016 года. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867.
2. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. Предупреждение об опасностях табака. ВОЗ (Женева); 2017. 164 с. (NLM classification: WM 290). Available at: <http://www.who.int/fctc/mediacentre/press-release/wntd-2017/en/>.
3. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. Обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий. ВОЗ (Женева); 2013. 213 с.
4. Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы. Available at: <https://rg.ru/2011/02/08/antitabak-site-dok.html>.
5. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009; 18 (3): 1–5.
6. Левшин В., Ладан Б., Кутушев О., Лыков В. Готовность врача к оказанию помощи пациенту в отказе от курения. *Врач*. 2011; 12: 40–3.

References

1. Global Adult Tobacco Survey – GATS in Russian Federation, 2016. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867. (in Russian)
2. WHO report on the global tobacco epidemic. Monitoring tobacco use and prevention policies. WHO; Geneva. 2017. 164 p. (NLM classification: WM 290). Available at: <http://www.who.int/fctc/mediacentre/press-release/wntd-2017/en/>. (in Russian)
3. WHO report on the global tobacco Epidemic, 2013: warning about the dangers of tobacco. 2013. 213 p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85380/9789244505878_rus.pdf;jsessionid=3239462D07680690FD8CCD3D87229C07?sequence=7. (in Russian)
4. The concept of implementation of the state policy of combating tobacco consumption for 2010–2015. Available at: <https://rg.ru/2011/02/08/antitabak-site-dok.html>. (in Russian)
5. Kukes V.G., Marinin V.F., Gavrisyuk E.V. Vareniklin – preparat novogo pokoleniya dlya lecheniya tabachnoj zavisimosti. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2009; 18 (3): 1–5. (in Russian)
6. Levshin V., Ladan B., Kutushev O., Lykov V. Gotovnost' vracha k okazaniyu pomoshchi pacientu v otkaze ot kureniya. *Vrach*. 2011; 12: 40–3. (in Russian)
7. Cahill K., Stevens S., Perera R. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5: CD009329. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
8. Hurt R.D., Ebbert J.O., Hays J.T. et al. Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59 (5): 314–26.
9. Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K. et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014; 109 (9): 1414–25.
10. Králíková E., Češka R., Pánková A. et al. Tobacco dependence treatment guidelines. *Vnitř Lek*. 2015; 61 (5 Suppl 1): 1S4–1S15.
11. Králíková E., Kmetova A., Stepankova L. et al. Fifty-two-week continuous abstinence rates of smokers being treated with varenicline versus nicotine replacement therapy. *Addiction*. 2013; 108 (8): 1497–502.
12. John R. Hughes varenicline as a cause of suicidal outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2016; 18 (1): 2–9.
13. Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2005 (or later) (update March 2012). Oxford: Oxford University Press. Available at: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>.
14. The New Zealand Guidelines to Help People to Stop Smoking. Update September 14, 2014. ISBN 978–0–478–42809–4 (print), 978–0–478–42810–0 (online).
15. Zwar N., Richmond R., Borland R. et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. The Royal Australian College of General Practitioners: Melbourne; 2011.
16. Silagy C., Stead L.F. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2: CD000165.
17. Silagy C., Lancaster T., Stead L. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 4: CD000146.
18. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1: CD000031.
19. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax*. 2000; 55 (12): 987–99.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Mills E.J., Thorlund K., Eapen S., Wu P., Prochaska J.J. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014; 129 (1): 28–41.
26. Tonstad S., Tonnesen P., Hajek P., Williams K.E., Billing C.B., Reeves K.R. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296 (1): 64–71.
27. 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 (2): 155–61.
28. Ramon J.M., Morchon S., Baena A., Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med*. 2014; 12: 172.
29. 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.
30. Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J. et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313 (7): 687–94.