

# Bezpieczeństwo stosowania warenikliny u chorych psychicznie

Raymond A. Lorenz, PharmD, BCPP, Heather P. Whitley, PharmD, BCPS, CDE,  
Emily K. McCoy, PharmD

- Artykuł jest przeglądem piśmiennictwa na temat bezpieczeństwa stosowania warenikliny, leku wspomagającego zaprzestanie palenia tytoniu, u chorych psychicznie.
- Chociaż związek między warenikliną a psychicznymi zdarzeniami niepożądanymi nie jest jasny, wydaje się, że prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest większe u osób z wyjściową chorobą psychiczną.
- Wiele czynników zakłócających może przyczyniać się do psychicznych zdarzeń niepożądanych wśród chorych psychicznie leczonych warenikliną.
- Rozważając zastosowanie warenikliny u chorego psychicznie, należy zachować ostrożność.
- Każdy chory leczony warenikliną, u którego pojawią się lub zaostrzą objawy psychiczne, powinien natychmiast przerwać leczenie.

## Streszczenie

*Artykuł jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa stosowania u chorych psychicznie warenikliny, leku wspomagającego zaprzestanie palenia tytoniu.. Chociaż w badaniach klinicznych warenikliny wykazano poprawę skuteczności zaprzestania palenia tytoniu i stosunkowo małą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, wiele opisów przypadków sugeruje zwiększone ryzyko psychicznych działań niepożądanych, szczególnie u osób z wyjściową chorobą psychiczną. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) opublikował przegląd poważnych działań niepożądanych związanych z warenikliną, które uzyskał ze zgłoszeń składanych do Food and Drug Administration (FDA). Raport ISMP szczególnie podkreśla psychiczne działania niepożądane u chorych z obecnymi wcześniej zaburzeniami psychicznymi. Stosowanie warenikliny u osób bez zaburzeń psychicznych prawdopodobnie jest bezpieczne, jednak u chorych psychicznie jest kontrowersyjne, a brak danych uniemożliwia obecnie wyciągnięcie stanowczych wniosków. Podczas gdy dalsze badania prospektywne oceniające stosowanie warenikliny u chorych psychicznie mogą być niewskazane, na podstawie dostępnych informacji nie można w pełni wyjaśnić skutków działania warenikliny u chorych psychicznie. Dlatego uzasadniona jest ostrożność przy jej stosowaniu w tej populacji. Zaleca się przerwanie leczenia warenikliną u każdego pacjenta, który zgłasza wystąpienie nowych objawów psychicznych.*

## Wprowadzenie

W Stanach Zjednoczony tytoń pali 45 milionów osób, z których rocznie z tego powodu umiera prawie 440 000. Jest to 20% zgonów w Stanach Zjednoczonych.<sup>1,2</sup> Cierpiący na choroby psychiczne częściej palą tytoń niż inni chorzy (59,0 vs 39,1%).<sup>3</sup> Te dane uwydatniają potrzebę bezpiecznych i skutecznych metod wspomagających zaprzestanie palenia, zwłaszcza u chorych psychicznie. Próby zaprzestania palenia są częstsze, jeżeli są inspirowane przez lekarza i częściej kończą się sukcesem, gdy są wspomagane farmakologicznie.<sup>1,4-8</sup> Wareniklina, najnowszy zatwierdzony przez FDA lek wspomagający zaprzestanie palenia i pierwszy należący do klasy

częściowych agonistów acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych (nAChR)  $\alpha 4\beta 2$ , została wprowadzona na rynek w 2006 r.

Od czasu zatwierdzenia warenikliny przez FDA, w mediach pojawiały się doniesienia o związanych z nią samobójstwach i próbach samobójczych. Na temat bezpieczeństwa warenikliny opublikowano opisy przypadków, raport Institute for Safe Medication Practice (ISMP) oraz nowe ostrzeżenia FDA. Te nowe informacje mogą wywoływać obawy przed jej stosowaniem u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie, mimo lepszej skuteczności i mniejszych kosztów w stosunku do poprzednich terapii. W tym artykule omówiono niedawno ujawnione ryzyko leczenia wa-

Dr Lorenz, assistant clinical professor, Department of Pharmacy Practice, Auburn University Harrison School of Pharmacy, Auburn, Alabama, adjunct assistant professor, Department of Psychiatry, University of South Alabama College of Medicine, Mobile. Dr Whitley, assistant clinical professor, Department of Pharmacy Practice, Auburn University Harrison School of Pharmacy, Department of Community and Rural Medicine, University of Alabama School of Medicine, Tuscaloosa. Dr McCoy, assistant clinical professor, Department of Pharmacy Practice, Auburn University Harrison School of Pharmacy.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

W artykule omówiono stosowanie warenikliny poza wskazaniami w terapii depresji i w celu poprawy funkcji poznawczych u chorych na depresję.

Autorzy dziękują Corze Wiggins, PharmD, która, gdy powstawał ten artykuł, była studentką czwartego roku farmacji, za pomoc w jego przygotowaniu.

Adres do korespondencji: Raymond Lorenz, PharmD, BCPP, University of South Alabama, Technology & Research Park Bldg. 3 Suite 2100, Mobile, AL 36688, Stany Zjednoczone; e-mail: lorenz@auburn.edu

renikliną i sformułowano szczególne zalecenia dotyczące roli warenikliny w zaprzestaniu palenia przez chorych psychicznie.

### Skuteczność warenikliny

W badaniach klinicznych, po których wareniklina weszła na rynek, wykazano, że – w porównaniu z placebo i bupropionem o przedłużonym uwalnianiu (SR) – stosowanie warenikliny wiązało się z większą częstością całkowitego zaprzestania palenia tytoniu.<sup>4,8</sup> Ponadto w metaanalizie porównującej wskaźniki 6-miesięcznej abstynencji osiągniętej po sześciu pierwszorazowych terapiach farmakologicznych oraz placebo wykazano, że szacunkowo wareniklina cechuje się najwyższymi wskaźnikami abstynencji (33,2% wareniklina vs 19,0-26,7% inne aktywne formy leczenia vs 13,8% placebo).<sup>9</sup> Udokumentowana skuteczność warenikliny sprawiła, że w wytycznych Health and Human Services dotyczących postępowania w przypadku używania i uzależnienia od tytoniu zalecono ten lek jako terapię pierwszego rzutu.<sup>9</sup>

Chociaż dane potwierdzają, że na amerykańskim rynku wareniklina jest najskuteczniejszym lekiem wspomagającym zaprzestanie palenia, mogą pojawiać się opinie, że koszt terapii jest wygórowany i przeważa nad korzyściami, jeśli rozważy się zastosowanie alternatywnych leków generycznych.<sup>10</sup> W niedawnej analizie farmakoekonomicznej uwzględniono aspekt finansowy i wykazano, że wareniklina jest najskuteczniejszą pod tym względem metodą zaprzestania palenia tytoniu.<sup>11</sup> W tej analizie ujęto hipotetyczną grupę dorosłych Amerykanów palących tytoń, którzy podejmują jedną próbę zaprzestania palenia. Do celów analizy oszacowano skuteczność, wykorzystując dwa bezpośrednie badania porównawcze z warenikliną, bupropionem SR i placebo oraz metaanalizę nikotynowej terapii zastępczej. Analizowane koszty objęły koszty bezpośrednie w ciągu całego życia (koszty leczenia plus chorobowość związana z paleniem), ale nie koszty pośrednie. W porównaniu z zaprzestaniem palenia bez leków wspomagających, tradycyjną niko-

tynową terapią zastępczą i bupropionem SR wareniklina obniżyła koszty bezpośrednie o odpowiednio: 4,7, 4,1 i 2,4 miliarda USD.<sup>11</sup> Ta oszczędność była bezpośrednim skutkiem zwiększonej skuteczności warenikliny w stosowanych modelach. Ponadto gdyby 25% osób palących tytoń podjęło próbę zaprzestania palenia ze stosowaniem warenikliny, zapobiegłoby to 144 000 dodatkowym zgonom związanym z paleniem tytoniu w porównaniu z zaprzestaniem palenia bez leków wspomagających. Co więcej, w porównaniu do prób zaprzestania palenia bez leków wspomagających, próby zaprzestania palenia z warenikliną spowodowałyby o 261 000 mniej incydentów zaostrzeń astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, choroby niedokrwiennej serca, udaru i raka płuca. Perspektywna ocena wydajności, która objęła kolejne 12 tygodni stosowania warenikliny po początkowej 12-tygodniowej terapii (w sumie 24 tygodnie leczenia), przyniosła podobne rezultaty, nawet mimo większych kosztów.<sup>12</sup>

### Bezpieczeństwo warenikliny

#### Przedrejestracyjne raporty bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych II i III fazy stwierdzono łagodny profil działań niepożądanych warenikliny. Nudności (30%) były najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym leku, chociaż zasadniczo były one łagodne do umiarkowanych i ustępowały z czasem. Nudności występują rzadziej, kiedy leczenie warenikliną rozpocznie się od małych dawek (0,5 mg/24 h) i powoli zwiększa do dawki docelowej (1 mg, dwa razy dziennie), jak zalecono w informacji o leku.<sup>13</sup> Ból głowy (15%), bezsenność (18%) i nietypowe sny (13%) były następnym najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym. W badaniu III fazy wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych warenikliny (11,2-14,3%), bupropionu SR (15,9%) i placebo (9,8%) były podobne, a głównym przyczyną przerwania leczenia warenikliną

były nudności. Podczas badań warenikliną zostały przypisane: epizod migotania przedsionków u jednego pacjenta<sup>8</sup> i epizod nasilenia zawrotów głowy, wzrostu ciśnienia tętniczego i bólu w klatce piersiowej u innego.<sup>4</sup> Chociaż w dwóch badaniach klinicznych<sup>3,7</sup> obserwowano zwiększenie masy ciała badanych, to średnia jego wartość była większa w przypadku placebo (2,92 kg) w porównaniu z warenikliną (2,37 kg) – dlatego uznano to za typowy skutek zaprzestania palenia tytoniu. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic między placebo a warenikliną w zakresie parametrów laboratoryjnych, elektrokardiogramów, występowaniu drgawek i parametrów życiowych.<sup>14</sup> Podczas tych badań klinicznych nie stwierdzono neuropsychicznych zdarzeń niepożądanych i zgonów.

W badaniach klinicznych nie zawsze można zidentyfikować rzadkie poważne działania niepożądane, definiowane jako występujące w jednej na każdą z 3000 ekspozycji, z powodu stosunkowo mało licznej grupy badanych. Do ich wykrycia badania muszą obejmować co najmniej 3000 przyjmujących lek. W badaniach III fazy wareniklinę stosowano u >4500 osób,<sup>13</sup> co sprawiło, że wykrycie tych zdarzeń było mało prawdopodobne. Dlatego aby ocenić rzeczywiste bezpieczeństwo całkowite jakiegokolwiek nowego leku, FDA musi polegać na raportach porejestracyjnych, takich jak te zgłaszane do ISMP. ISMP to organizacja non-profit monitorująca bezpieczeństwo stosowania leków i zalecająca sposoby zapobiegania błędowi z nimi związanym. Ta organizacja odgrywa główną rolę w dokumentowaniu i raportowaniu działań niepożądanych po zatwierdzeniu leku przez FDA. Zgłaszanie działań niepożądanych leków do ISMP jest dobrowolne, a informacje zebrane na temat są ograniczone.

#### Porejestracyjne raporty bezpieczeństwa

Od czasu zatwierdzenia warenikliny przez FDA w maju 2006 r. leczono nią prawie 3,5 miliona pacjentów.<sup>15</sup> Od tego czasu do FDA zgłoszono 6363 przypadki działań niepożądanych, z których 3063 uznano za poważne. Aby lepiej udokumentować ryzyko terapii warenikliną, ISMP zebrał te doniesienia w pojedynczym raporcie (tab. 1).<sup>15</sup> Według ISMP ryzyko stosowania warenikliny zostało niedoszacowane. Najbardziej niepokojące są neuropsychiczne działania niepożądane, takie jak pobudzenie, zmiany nastroju i zachowania oraz myśli samobójcze.<sup>15</sup> W raporcie ISMP opisano również 78 zgonów, w których wareniklina była głównym podejrzanym lekiem. Samobójstwo było przyczyną 28 z tych zgonów, a większość pozostałych była spowodowana incydem sercowo-naczyniowym, arytmicznym lub zakrzepowym.

**TABELA 1**  
Zgłoszenia poważnych neuropsychicznych działań niepożądanych po leczeniu warenikliną

Wybrany rodzaj zdarzenia niepożądanego	Liczba przypadków
Wrogość/agresja	525
Psychoza i zaburzenia psychotyczne	397
Objawy pozapiramidowe	372
Samobójstwo/myśli samobójcze	227
Wypadki i urazy	173
Drgawki	86

Lorenz RA, Whitley HP, McCoy EK. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 9. 2010.

W raporcie opisano również u leczonych warenikliną zwiększoną częstość przypadkowych urazów, takich jak wypadki drogowe, co przypisywano utratom świadomości, skurczom mięśni, zawrotom głowy i zaburzeniom świadomości.<sup>15</sup> W rezultacie Federal Aviation Administration zakazała stosowania warenikliny przez pilotów.<sup>16</sup>

Określenie siły zależności między warenikliną a opisanymi w raporcie ISMP zdarzeniami, dla których sugeruje się związek, komplikuje się dzięki czynnikom zakłócającym, właściwym dla analizy tego typu. W raporcie nie zawarto informacji dotyczących poprzednio stosowanych leków, historii choroby i cech demograficznych chorych. W istocie ISMP stwierdza, że „raport nie ustala przyczynowości, prawie dwie trzecie chorych przyjmowało różne leki, narzędzia klasyfikacji zdarzeń są ograniczone, żeby zidentyfikować potencjalne przypadki, i nie są ostateczne. Zgłaszanie jest dla pacjentów i lekarzy dobrowolne i niewiele wiadomo na temat częstości odnotowanych zdarzeń”.<sup>15</sup>

Chociaż FDA uznaje istnienie wielu czynników zakłócających wpływających na rozwój objawów neuropsychicznych,<sup>17</sup> po raporcie ISMP, w listopadzie 2007 r., opublikowała wczesne ostrzeżenia komunikacyjne na temat pojedynczych doniesień o neuropsychicznych działaniach niepożądanych – w tym myślach samobójczych oraz agresywnych i dziwacznych zachowaniach – związanych z warenikliną.<sup>18</sup> Ostrzeżenie FDA zwraca uwagę, że niektóre z tych zdarzeń mogły być związane z objawami spowodowanymi odstawieniem nikotyny, ale w pewnych przypadkach pacjenci jeszcze nie zaprzestali palenia.<sup>18</sup> Później, w lutym 2008 r., FDA zwróciła się z prośbą do producenta warenikliny, firmy Pfizer, o sformułowanie zaleceń konsumentów i umieszczenie ostrzeżenia na opakowaniu leku, które informowałoby o możliwym ryzyku działań neuropsychicznych.<sup>19</sup> Firma Pfizer przystała na te prośby w maju 2008 r. W lipcu 2009 r. FDA wydała zalecenie umieszczenia ostrzeżenia na opakowaniu warenikliny. Ostrzeżenie to uzasadniono występowaniem „...ryzyka poważnych objawów neuropsychicznych u pacjentów przyjmujących [wareniklinę].”<sup>17</sup> To samo zalecenie dotyczyło umieszczenia ostrzeżenia na opakowaniu bupropionu SR (Zyban); inne postaci bupropionu SR (Wellbutrin SR) oznaczono w ten sposób wcześniej.

### Psychiatryczne bezpieczeństwo warenikliny w porównaniu z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia

Ponieważ chorzy psychicznie zostali wykluczeni ze wstępnych badań klinicznych warenikliny,<sup>4,8</sup> ważne jest uwzględnienie informacji zawartych w raporcie ISMP. Chociaż

raport nie zawiera szczegółowych informacji dotyczących chorych, u których wystąpiły neuropsychiczne działania niepożądane, to dokumentuje czas między włączeniem warenikliny a rozwojem zdarzeń. Podczas gdy u niektórych chorych już po kilku dniach leczenia obserwowano wrogość, agresję, psychozy, myśli samobójcze lub samouszkodzenia, u innych te działania niepożądane nie wystąpiły nawet po tygodniach terapii. Ponadto u części chorych psychiczne działania niepożądane wystąpiły po odstawieniu warenikliny. Dlatego czas między wystąpieniem tych działań niepożądanych a rozpoczęciem lub zakończeniem stosowania warenikliny pozostaje niejasny. Niestety raport ISMP nie zawierał szczegółowych informacji o chorobach psychicznych lub innych występujących u tych pacjentów. Taka informacja mogłaby wyjaśniać przyczyny lub czynniki ryzyka rozwoju psychicznych działań niepożądanych po wareniklinie. Oprócz ISMP jeden opis przypadku<sup>20</sup> udokumentował pojawienie się objawów psychicznych u osoby bez zaburzeń psychicznych wywiadzie, a drugi opis przypadku<sup>21</sup> dotyczył omamów po odstawieniu warenikliny.

Wielka Brytania również ujawniła informacje pochodzące z monitorowania działań niepożądanych. W retrospektywnym badaniu kohortowym<sup>22</sup> poddano analizie częściowej 2682 osoby leczone warenikliną. Psychiczne działania niepożądane, które rozwinęły się u <2% badanej populacji, objęły: zaburzenia snu, depresję, niepokój, nietypowe sny i zmiany nastroju. Wśród badanych, którzy ich doświadczali ( $n=142$ ) u około 65% nie występowały wcześniej zaburzenia psychiczne, a u 31% cierpiało wcześniej na chorobę psychiczną. Stwierdzono sześć epizodów myśli lub prób samobójczych wśród pięciu badanych. Czterech z nich wcześniej chorowało na depresję, a piąty nie miał w wywiadzie choroby psychicznej.

Od czasu wydania ostrzeżeń FDA przeprowadzono kilka badań oceniających częstość występowania psychicznych działań niepożądanych, porównując wareniklinę z innymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia. W jednym dużym badaniu kohortowym ( $n=80\ 660$ )<sup>23</sup> przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii oceniano ryzyko samobójstwa i zachowań samobójczych wśród chorych stosujących wareniklinę ( $n=10\ 973$ ), nikotynową terapię zastępczą (NRT) ( $n=63\ 265$ ) i bupropion SR ( $n=6422$ ). Prawie 48,5% badanych, którzy otrzymywali wareniklinę, aktualnie lub w przeszłości stosowało leki przeciwdepresyjne. Rzadsze było stosowanie leków nasennych lub przeciwpsychotycznych (odpowiednio 37,8 i 17,6%) oraz obecność próby samobójczej w wywiadzie (9,5%). Wareniklina w porównaniu z NRT wiązała się ze zwiększonym o 43% ryzykiem myśli samo-

bójczych, różnica nie była istotna statystycznie (95% PU 47-285%). Ilorazy zagrożeń samouszkodzenia były podobne w przypadku warenikliny i NRT [1,12 (0,68-0,88)] oraz u i NRT [1,17 (0,59-2,32)]. Autorzy<sup>23</sup> uznali, że wareniklina zwiększa ryzyko psychicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi pierwszorazowymi lekami wspomagającymi zaprzestanie palenia.

### Wpływ wcześniejszego występowania choroby psychicznej

Chociaż w populacji ogólnej psychiczne działania niepożądane mogą być rzadkie, u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie lub pacjentów stosujących leki psychotropowe ryzyko ich wystąpienia podczas leczenia warenikliny może być zwiększone. W raporcie ISMP stwierdzono, że wielu pacjentów doświadczających psychicznych działań niepożądanych przyjmuje jednocześnie wareniklinę i inne leki psychotropowe, takie jak leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny i leki przeciwpsychotyczne.<sup>15</sup> Do tej pory nie było żadnych doniesień na temat interakcji lekowych między warenikliną a lekami przeciwdepresyjnymi, benzodiazepinami lub lekami przeciwpsychotycznymi. Te leki są stosowane w terapii częstych chorób psychicznych, który przebieg może być zaostrzony przez wareniklinę, takich jak depresja, lęk i schizofrenia.

Opublikowano dziesięć opisów przypadków (tab. 2),<sup>20,21,24-33</sup> łączących psychiczne działania niepożądane z zastosowaniem warenikliny u osób z różnymi chorobami psychicznymi, obejmującymi depresję,<sup>24-27</sup> zaburzenie afektywne dwubiegunowe,<sup>28-31</sup> zaburzenie schizoaferektywne<sup>32</sup> i schizofrenię.<sup>33</sup>

W 2007 roku retrospektywnie oceniono<sup>34</sup> historię choroby 50 weteranów leczonych warenikliną w celu zaprzestania palenia tytoniu. Badani cechowali się dużą częstością występowania wcześniejszych zaburzeń psychicznych (48%), w tej grupie były cztery osoby, które odstawiły wareniklinę z powodu pogorszenia nastroju i zmiany zachowania. Interesujące, że osdetek osób, które całkowicie zaprzestały palenia, był istotnie mniejszy ( $p < 0,001$ ) wśród chorych psychicznie (27%) niż wśród osób bez zaburzeń psychicznych (57%). Mała liczebność badanej grupy wyklucza ekstrapolację wyników na większą populację, ale są one podstawą do dalszych badań.

W przeciwieństwie do tych wyników w kilku badaniach porejestacyjnych nie wykazano powodowania przez wareniklinę zaostrzenia objawów psychicznych u chorych psychicznie. W małym ( $n=53$ ) badaniu retrospektywnym<sup>35</sup> przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że obecność choroby

**TABELA 2**  
**Zgłoszenia przypadków obejmujące psychiczne objawy niepożądane warenikliny**

Badanie	Wiek, rasa, płeć	Choroba psychiczna	Równocześnie stosowane leki	Początek psychicznych objawów niepożądanych	Rodzaj psychicznych objawów niepożądanych	Leczenie	Czas do ustąpienia objawów psychicznych
Pumariega i wsp. <sup>24</sup>	50-letnia biała kobieta	Depresja	Brak	3 miesiące po włączeniu warenikliny	Mania psychotyczna	Odstawienie warenikliny i włączenie arypiprazolu	4 dni
Pirmoradi i wsp. <sup>25</sup>	33-letni biały mężczyzna	Depresja, nadużywanie alkoholu	Eszopiklon, fluoksetyna, bupropion SR, lizynopril, hydrochlorotiazyd	7 dni	Lęk	Odstawienie warenikliny	3 dni
Lyon <sup>26</sup>	35-letnia kobieta	Depresja, zaburzenia osobowości borderline, nadużywanie amfetaminy	Topiramát, duloksetyna, klonazepam, modafinil	NR	Psychoza	Odstawienie warenikliny	2 tygodnie
Raidoo i Kutscher <sup>27</sup>	61-letni biały mężczyzna	Depresja, zespół stresu pourazowego, nadużywanie alkoholu	Fluoksetyna, nortryptylina, kwetiapina, prazosyna, pramipeksol, terazoasyna, atenolol, spironoloakton	Od rozpoczęcia	Omamy wzrokowe, zmiany zachowania	Odstawienie warenikliny	3 dni
Morstad i wsp. <sup>28</sup>	41-letni biały mężczyzna	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	Bupropion, klonazepam, oksykarbamazepina, kwetiapina, montelukast, pantoprazol	3 dni	Gesty samobójcze, pobudzenie, bezsenność, drażliwość	Odstawienie warenikliny, zwiększenie dawki kwetiapiny, włączenie guanfacyny	3 dni
Kohen i Kremen <sup>29</sup>	63-letni mężczyzna	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	Kwas walproinowy	7 dni	Mania	Odstawienie warenikliny i włączenie olanzapiny	Tydzień
Di Paula i Thomas <sup>30</sup>	45-letnia biała kobieta	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	Lamotrigina, trifluoperazyna, difenhydramina	3 dni	Psychoza	Odstawienie warenikliny	8 dni
Alhateem i Black <sup>31</sup>	37-letni mężczyzna	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	Kwetiapina, amfetamina	Od włączenia	Mania	Odstawienie warenikliny i podanie arypiprazolu i kwasu walproinowego	Wraz z odstawieniem
Liu i wsp. <sup>32</sup>	50-letnia biała kobieta	Zaburzenia schizoafektywne	Klotiapina, lit	3 dni	Mania psychotyczna	Odstawienie warenikliny, zwiększenie dawki litu, dodanie klonazepamu	4 tygodnie
Freedman <sup>33</sup>	42-letnia kobieta	Schizofrenia	Tiotiksen	5 dni	Pogorszenie psychozy	Odstawienie warenikliny	Dzień
Kutscher i wsp. <sup>20</sup>	24-letnia biała kobieta	Brak	Brak	NR	Paranoja, lęk, myśli samobójcze	Odstawienie warenikliny	NR
Laine i wsp. <sup>21</sup>	43-letni mężczyzna	Brak	Brak	Przy odstawianiu warenikliny	Psychoza	Podanie kwetiapiny	10 dni

NR – nie podano, SR – o przedłużonym działaniu.

 Lorenz RA, Whitley HP, McCoy EK. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 9. 2010.

psychicznej nie miała żadnego wpływu na rozwój psychicznych działań niepożądanych podczas stosowania warenikliny. W innej serii przypadków<sup>36</sup> u żadnego z 19 chorych na schizofrenię nie wystąpiły psychiczne działania niepożądane podczas leczenia warenikliną. Również w dwóch osobnych opisach przypadków nie odnotowano takich działań warenikliny u chorego na schizofrenię<sup>37</sup> i chorego z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym.<sup>38</sup> Chociaż dane sugerują, że wcześniejsze występowanie choroby psychicznej nie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia psychicznych działań niepożądanych warenikliny, mała liczebność badanej grupy w każdym z tych doniesień utrudnia wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania warenikliny u chorych psychicznie.

W innym badaniu ( $n=1117$ )<sup>39</sup> porównano różnice w częstości występowania psychicznych działań niepożądanych u leczonych warenikliną chorych z depresją w wywiadzie i niechorujących nigdy na depresję. Nie stwierdzono różnic we wskaźnikach zaprzestania palenia tytoniu i całkowitej częstości występowania działań niepożądanych między tymi dwiema grupami. Chorzy, u których wcześniej rozpoznano depresję, częściej doświadczali psychicznych działań niepożądanych ( $p < 0,01$ ), w tym depresji, niepokoju i drażliwości. Chociaż różnica była istotna statystycznie, autorzy uznali, że nie ma ona znaczenia klinicznego.

W badaniu otwartym<sup>40</sup> dołączono wareniklinę (do 1 mg, dwa razy dziennie) do leku przeciwdepresyjnego stosowanego u palących tytoni chorych na depresję ( $n=18$ ), aby ocenić wpływ na wyniki w skali oceny depresji. Po 8 tygodniach wyniki w skali oceny depresji poprawiły się istotnie ( $p < 0,001$ ), a 44% badanych zaprzestało palenia tytoniu. Jeden badany przerwał leczenie z powodu pogorszenia nastroju; u innych wystąpiły różne psychiczne działania niepożądane (np. drażliwość, koszmary senne, bezsenność).

Wpływ warenikliny na poprawę funkcjonowania poznawczego w kontekście nikotynowych objawów abstynencyjnych oceniano również w badaniu prospektywnym ( $n=67$ ),<sup>41</sup> w którym w porównaniu z placebo wareniklina okazała się skuteczna w poprawie nastroju, funkcjonowania poznawczego i objawów odstawiennych. W obu grupach częstymi psychicznymi działaniami niepożądanymi była bezsenność, nietypowe sny i zmęczenie. Nie odnotowano innych psychicznych działań niepożądanych.

## Omówienie

Wykazano lepszą skuteczność warenikliny w porównaniu z innymi lekami ułatwiającymi zaprzestanie palenia tytoniu, ale od czasu jej

rejestracji wiązano ją również ze wzrostem ryzyka poważnych działań niepożądanych. FDA wymaga teraz ostrzeżenia na opakowaniu leku oraz na ulotce dotyczącego zwiększonego ryzyka psychicznych działań niepożądanych.<sup>17</sup> W badaniach<sup>22,23</sup> wykazano, że w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia psychicznych działań niepożądanych, samych w sobie poważnych, jest stosunkowo niewielkie. Zgodnie z przedstawionymi wcześniej danymi, wydaje się, że ryzyko rozwoju psychicznych działań niepożądanych jest większe u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie. Osoby z zaburzeniami psychicznymi zostały wykluczone z badań III fazy, co zmusiło do wykrywania tych rzadkich działań niepożądanych w okresie porejestracyjnym. Ponieważ znaczny odsetek osób palących tytoni może jednocześnie cierpieć na chorobę psychiczną,<sup>3</sup> wydaje się, że jest to rażące zaniedbanie przy prowadzeniu tych badań.

Jednym z możliwych wyjaśnień tego zwiększonego ryzyka może być wyjątkowy mechanizm działania leku. Nikotynowe receptory są wybiórczo rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Chociaż w OUN jest wiele podtypów receptorów nikotynowych, nikotyna wykazuje najwyższe powinowactwo do podtypu  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, który powoduje uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym. Wyrzut dopaminy wywołany aktywacją nAChR  $\alpha 4\beta 2$  jest odpowiedzialny za przyjemne uczucia wywołane przez nikotynę. Selektywny częściowy agonista tego receptora, taki jak wareniklina, zmniejsza objawy abstynencyjne oraz głodu substancji bez wywołania uzależnienia. Łącząc tą właściwość z długim okresem półtrwania (24 godziny), wareniklina uniemożliwia cząsteczkom nikotyny wiązanie z receptorem i zapobiega powodowanemu przez nią uwolnieniu dopaminy.<sup>12</sup> Ta częściowo agonistyczna aktywność receptorów nikotynowych, która nasila przekazywanie dopaminergiczne w korze mózgowej, mogłaby powodować wzrost występowania psychicznych działań niepożądanych.<sup>42</sup> Postawiono hipotezę, zgodnie z którą dopamina jest zaangażowana w rozwój i przebieg różnych chorób psychicznych, takich jak schizofrenia,<sup>43</sup> zaburzenie afektywne dwubiegunowe<sup>44</sup> i depresja.<sup>45</sup> Wareniklina wiąże się również z receptorem serotoninowym (5-HT<sub>3</sub>), co może przyczyniać się do częstszych nudności doświadczanych przez chorych podczas rozpoczynania terapii.<sup>13</sup> Badania przedkliniczne<sup>46</sup> na mysim modelu depresji wykazały, że powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>3</sub> może potencjalizacji zwiększać skuteczność tradycyjnego leczenia przeciwdepresyjnego. Stąd ta aktywność agonistyczna warenikliny względem 5-HT<sub>3</sub> może przyczyniać się również do psychicznych działań niepożądanych, zaburzając homeostazę serotoniny w mózgu.

Również samo odstawienie nikotyny może przyczyniać się do wystąpienia psychicznych działań niepożądanych. Pobudzenie, drażliwość i spadek koncentracji są możliwymi objawami abstynencyjnymi, które mogą naśladować pewne aspekty chorób psychicznych. Ich mechanizm przyczynowy pozostaje niejasny, ale może on wynikać z braku pobudzenia nAChR, prowadząc do zmniejszenia aktywacji receptorów dopaminowych w jądrze półleżącym, brzusznej obszarze nakrywki i korze przedczołowej. To właśnie zmniejszona aktywacja receptorów dopaminowych w korze przedczołowej może prowadzić do psychicznych działań niepożądanych. Chociaż mechanizm działania warenikliny zmniejsza nasilenie nikotynowych objawów abstynencyjnych, w jednym badaniu<sup>47</sup> wykazano zwiększoną częstość występowania depresji po zaprzestaniu palenia tytoniu. Równoczesne stosowanie leków psychotropowych może również nasilać to działanie niepożądane. W jednym opisie przypadku<sup>48</sup> stwierdzono, że amfetamina, powszechnie używana w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, blokuje działanie warenikliny, zwiększając tym samym nasilenie nikotynowych objawów abstynencyjnych. Ponadto u pacjentów z chorobą psychiczną (rozpoznaną lub nierozpoznaną) często występują objawy neuropsychiczne, identyczne z opisywanymi przez ISMP, wynikające z ich choroby. Dodatkowo u chorych niestosujących się do zaleceń związanych ze stosowaniem leków psychotropowych mogą wystąpić objawy podobne do tych, które obserwowuje się podczas leczenia warenikliną. Podsumowując, te aspekty stresu, które powoduje próba zaprzestania palenia, w tym: nikotynowe objawy abstynencyjne, równoczesne stosowanie leków psychotropowych, leżące u podłoża choroby psychicznej, potencjalne niestosowanie się do zaleceń i inne nieokreślone czynniki, gmatwają i komplikują określenie przyczyn psychicznych działań niepożądanych u chorych psychicznie.

ISMP nie ocenia adekwatnie roli, jaką mogą odgrywać te różne czynniki w wystąpieniu psychicznych działań niepożądanych. Wpływ dodatkowych czynników, takich jak równocześnie stosowane leki, dotychczasowy wywiad psychiatryczny obejmujący myśli samobójcze, wcześniej stosowane metody zaprzestania palenia wymaga dalszych badań. Autorzy zgadzają się z ISMP, który stwierdza, że pewne ryzyko związane ze stosowaniem warenikliny mogło być niedoszacowane, szczególnie u chorych psychicznie. Podczas gdy liczba działań niepożądanych wykrytych przez ISMP wydaje się duża, stanowi ona bardzo mały odsetek całkowitej liczby chorych leczonych warenikliną (3063 z 3,5 miliona ekspozycji, ~0,08%). Ponadto ISMP opisuje 78 zgonów, w których głównym podejrze-

nym lekiem była wareniklina. Ta liczba równa się 0,002% śmiertelności w populacji eksponowanej na wareniklinę, a w porównaniu ze wskaźnikiem rocznej śmiertelności w populacji ogólnej skorygowanym względem wieku (776,4 na 100 000) nadaje pewną perspektywę zgonom przypisywanym wareniklinie.<sup>49</sup> Ponadto odsetek zgonów spowodowanych samobójstwem w populacji ogólnej i u chorych na depresję wynosi odpowiednio 1,3<sup>49</sup> i 2-9%.<sup>50</sup> Porównanie tych wskaźników samobójstw ze wskaźnikiem w populacji narażonej na wareniklinę (0,0008%) umieszcza małą częstość samobójstw spowodowanych warenikliną w dalszej perspektywie. Porównywanie tych odsetków na pierwszy rzut oka może sprawiać wrażenie, że wareniklina właściwie zapobiega popełnieniu samobójstwa przez chorego. Wskaźniki samobójstw dla warenikliny nie mogą być jednak ekstrapolowane na populację ogólną, ponieważ liczba chorych leczonych warenikliną jest mała w porównaniu z populacją Stanów Zjednoczonych. Obliczanie wskaźników samobójstw po wareniklinie ma jedynie charakter ilustracyjny i służy zestawieniu zgonów z powodu warenikliny w świetle ostatnich raportów ISMP i środków masowego przekazu. Nadal nie wiadomo, czy wareniklina zwiększa ryzyko samobójstwa u chorych psychicznie. Chociaż przedstawione tutaj wskaźniki śmiertelności dla warenikliny mogą być zniekształcone z powodu niedostatecznego zgłaszania działań niepożądanych do FDA, różnica między tymi wskaźnikami jest godna uwagi.

Jest niezmiernie trudno, przy stosunkowo słabym materiale dowodowym, sformułować przekonujące wnioski na temat roli, jaką odgrywa wareniklina w powodowaniu psychicznych zdarzeń niepożądanych. Wiele z artykułów uwzględnionych w tym przeglądzie to opisy przypadków, serie przypadków i przeglądy retrospektywne, które obejmują małą liczbę badanych. Ogranicza to zdolność ekstrapolowania wyników na populację ogólną. Ponadto w czterech publikacjach<sup>35-38</sup> nie odnotowano zwiększonej częstości psychicznych działań niepożądanych wśród osób stosujących wareniklinę. W dużym badaniu prospektywnym<sup>39</sup> stwierdzono jednak zwiększone ryzyko psychicznych działań niepożądanych u chorych na depresję. Chociaż bezwzględna liczba psychicznych działań niepożądanych może być mała, a dane z piśmiennictwa są ograniczone, to rodzaj tych objawów wymaga energicznych działań, zwłaszcza u chorych psychicznie.

Pacjenci oczekujący farmakologicznego wspomoczenia próby zaprzestania palenia mają wiele dostępnych opcji. Lek wspomagający zaprzestanie palenia powinien być indywidualnie dobrany do potrzeb każdego pacjenta.<sup>9</sup> W tym procesie podejmowania decyzji powinno się uwzględnić obecność choroby psy-

chicznej, co może przesunąć wybór w innym kierunku niż wareniklina. Osoby bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, które stosują wareniklinę, powinny być uważnie obserwowane pod kątem psychicznych działań niepożądanych, chociaż wydaje się, że prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest nieduże. Jeśli stosuje się wareniklinę u pacjentów z obecną wcześniej chorobą psychiczną, należy zachować ostrożność i przeprowadzić dokładny monitoring umożliwiający wykrycie poważnych działań niepożądanych. Autorzy powtarzają za oświadczeniem FDA zawartym w zaleceniu:

„Świadczeniodawcy usług medycznych powinni kontrolować wszystkich pacjentów przyjmujących [wareniklinę] z powodu oznak poważnych objawów neuropsychicznych... Pacjenci z poważną chorobą psychiczną, taką jak: schizofrenia, zaburzenie afektywne dwubiegunowe i ciężka depresja, mogą doświadczać pogorszenia istniejącej wcześniej choroby psychicznej podczas stosowania [warenikliny].”<sup>51</sup>

Roztropne jest zaangażowanie pacjentów w wybór leku oraz dyskusję na temat częstych reakcji niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i sposobów radzenia sobie z nimi. Zaleca się odstawienie warenikliny u wszystkich pacjentów, którzy zgłaszają występowanie nowych objawów psychicznych lub zaostrzenie istniejącej choroby psychicznej.<sup>51</sup> Lekarze powinni ponownie oszacować ryzyko, korzyści i strategię leczenia nikotynizmu, jeśli wareniklina jest stosowana przez dłuższy czas.

## Podsumowanie

Udowodniono skuteczność warenikliny we wspomaganiu zaprzestania palenia, ale wydaje się, że jej stosowanie jest obciążone poważnym ryzykiem, szczególnie u osób z obecną wcześniej chorobą psychiczną. Dalsze badania prospektywne dotyczące stosowania warenikliny u chorych psychicznie mogą być niewskazane, a dostępne informacje nie wyjaśniają w pełni działania warenikliny u chorych psychicznie. Przedstawione dane uzasadniają co najmniej ostrożne stosowanie warenikliny u chorych psychicznie.

## Piśmiennictwo

- Hays JT, Ebbert JO, Sood AS. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med.* 2008;121(4 suppl 1):S32-S42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Annual Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses—United States, 1997–2001. Available at: [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5425a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5425a1.htm). Accessed July 27, 2010.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population based prevalence study. *JAMA.* 2000;284(20):2606-2610.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, 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. Erratum in: *JAMA.* 2006;296(11):1355.

- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):64-71.
- Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha2 beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1561-1568.
- Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1571-1577.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha2 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55.
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
- Whitley HP, Moorman KL. Varenicline: a review of the literature and place in therapy. *Pharmacy Practice.* 2007;5(2):51-58.
- Howard P, Knight C, Boler A, Baker C. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO simulation model: application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(6):497-511.
- Knight C, Howard P, Baker CL, Marton JP. The cost effectiveness of an extended course (12 +12 weeks) of varenicline compared with other available smoking cessation strategies in the United States: an extension and update to the BENESCO model. *Value Health.* 2010;13(2):209-214.
- Chantix [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; 2009.
- Keating GM, Siddiqui MA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs.* 2006;20(11):945-960.
- ISMP. Strong safety signals seen for new varenicline risks. Available at: [www.ismp.org/docs/vareniclinestudy.asp](http://www.ismp.org/docs/vareniclinestudy.asp). Accessed July 27, 2010.
- Saul S. F.A.A. bans antismoking drug, citing side effects. *New York Times.* May 22, 2008. Available at: [www.nytimes.com/2008/05/22/business/22drug.html](http://www.nytimes.com/2008/05/22/business/22drug.html). Accessed August 4, 2010.
- U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as chantix) and bupropion (marketed as zyban, wellbutrin, and generics). Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm). Accessed July 28, 2010.
- U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review: varenicline (marketed as chantix). Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070765.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070765.htm). Accessed July 28, 2010.
- U.S. Food and Drug Administration. Public health advisory: important information on chantix (varenicline). Available at: [www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/varenicline.htm). Accessed July 28, 2010.
- Kutscher EC, Stanley M, Oehlke K. Chantix-induced mental status changes in a young healthy female. *SD Med.* 2009;62(5):193,195.
- Laine P, Marttila J, Lindeman S. Hallucinations in the context of varenicline withdrawal. *Am J Psychiatry.* 2009;166(5):619-620.
- Kasliwal R, Wilton LV, Shakir SA. Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in England: interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Saf.* 2009;32(6):499-507.
- Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behavior: a cohort study based

- on data from the General Practice Research Database. *BMJ*. 2009;339:b3805.
24. Pumariega AJ, Nelson R, Rotenberg L. Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with a past history of depression. *CNS Spectr*. 2008;13(6):511-514.
  25. Pirmoradi P, Roshan S, Nadeem SS. Neuropsychiatric disturbance after initiation of varenicline in a patient with a history of alcohol abuse and major depression. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1624-1626.
  26. Lyon GJ. Possible varenicline-induced paranoia and irritability in a patient with major depressive disorder, borderline personality disorder, and methamphetamine abuse in remission. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):720-721.
  27. Raidoo BM and Kutscher EC. Visual hallucinations associated with varenicline: a case report. *J Med Case Reports*. 2009;3:7560.
  28. Morstad AE, Kutscher EC, Kennedy WK, Carnahan RM. Hypomania with agitation associated with varenicline use in bipolar II disorder. *Ann Pharmacother*. 2008;42(2):288-289.
  29. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1269-1270.
  30. DiPaula BA, Thomas MD. Worsening psychosis induced by varenicline in a hospitalized psychiatric patient. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):852-857.
  31. Alhatem F, Black JE. Varenicline-induced mania in a bipolar patient. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(2):117-118.
  32. Liu ME, Tsai SJ, Yang ST. Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with schizoaffective disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(7):346.
  33. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1269.
  34. Purvis TL, Mambourg SE, Balvanz TM, Magallon HE, Pham RH. Safety and effectiveness of varenicline in a veteran population with a high prevalence of mental illness. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):862-867.
  35. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction*. 2008;103(1):146-154.
  36. Ewins AE, Goff DC. Varenicline treatment for smokers with schizophrenia: a case series. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):1016.
  37. Fatemi SH. Varenicline efficacy and safety in a subject with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2008;103(1-3):328-329.
  38. Ochoa EL. Varenicline reduced smoking behavior in a mentally ill person. *J Psychopharmacol*. 2009;23(3):340-341.
  39. McClure JB, Swan GE, Jack L, et al. Mood, side effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *J Gen Intern Med*. 2009;24(5):563-569.
  40. Phillip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Whiteley LB, Price LH. Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8 week, open label study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):1026-1031.
  41. Patterson F, Jepson C, Strasser AA, et al. Varenicline improves mood and cognition during smoking abstinence. *Biol Psychiatry*. 2009;65(2):144-149.
  42. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at  $\alpha 4\beta 2$  and a full agonist at  $\alpha 7$  neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;70(3):801-805.
  43. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-645.
  44. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):787-806.
  45. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009;180(3):305-313.
  46. Rollema H, Guanowsky V, Mineur YS, et al. Varenicline has antidepressant-like activity in the forced swim test and augments sertraline's effect. *Eur J Pharmacol*. 2009;605(1-3):114-116.
  47. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, ReusVI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):368-374.
  48. Whitley HP, Moorman KL. Interference with smoking cessation effects of varenicline after administration of immediate release amphetamine-dextroamphetamine. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1440-1445.
  49. Heron MP, Hoyert DL, Xu JQ, Scott C, Tejada-Vera B. Deaths: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56(16). Available at: [www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56\\_16.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_16.pdf). Accessed July 28, 2010.
  50. Centers for Disease Control and Prevention. Suicide. Facts at a Glance. Summer 2009. Available at: [www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/Suicide-DataSheet-a.pdf](http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/Suicide-DataSheet-a.pdf). Accessed August 4, 2010.
  51. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as chantix). Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124818.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124818.htm). Accessed July 28, 2010.