

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Варениклин — препарат нового поколения
для лечения табачной зависимости

В.Г.Кукес, В.Ф.Маринин, Е.В.Гаврисюк

ММА им. И.М.Сеченова

Современный курильщик располагает большим арсеналом средств, которые могут ему помочь в борьбе с этой пагубной привычкой. Варениклин — частичный агонист $\alpha_4\beta_2$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР), принципиально новый препарат для лечения табачной зависимости. Он проявляет агонизм в отношении н-АХР, активируя их с более низкой внутренней силой, чем никотин, и одновременно блокирует доступ никотина к н-АХР. Клинические исследования показали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата для лечения никотиновой зависимости. В России варениклин (Чампикс) зарегистрирован в 2008 году.

БОРЬБА С ТАБАЧНОЙ зависимостью привлекает на свою сторону все новых и новых союзников. В настоящее время доступен широкий спектр методов лечения, начиная от гипноза и других психологических воздействий и заканчивая новейшими лекарственными средствами [1,2,9,15,17,20,27]. Современный курильщик располагает большим арсеналом средств, которые могут ему помочь в борьбе с этой пагубной привычкой. Однако, лишь небольшой процент попыток отказа от курения заканчивается успешно [15,43]. Это заставляет ученых всего мира искать новые методы воздействия на людей, зависимых от табака, и разрабатывать новые концепции ведения пациентов с табачной зависимостью [12,13].

Последней разработкой в этой области стал варениклин компании “Pfizer”, выпускаемый под торговым названием Чантиск в США и Чампикс в Европе с 2006 года [25,41]. В России варениклин (Чампикс) был зарегистрирован в 2008 году [44]. Варениклин не содержит никотин и является частичным агонистом $\alpha_4\beta_2$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (н-АХР) головного мозга [1,3,8,14,18,24,35,40].

История создания

Препарат был разработан группой ученых под руководством Jotham W. Sore путем модифицирования молекулы цитизина [8,14,34,45]. Цитизин — растительный алкалоид, обладающий никотиноподобным действием. Он конкурентно связывается с теми же рецепторами, что и никотин. В настоящее время цитизин выпускается болгарскими фармацевтическими компаниями как средство для лечения табачной зависимости под торговыми названиями Табекс, Циперкутен, Цититон [1].

Ученые компании “Pfizer” обнаружили, что структура цитизина очень похожа на структуру алкалоида морфина [8,14,34]. Скелеты обеих молекул, содержащие [3,3,1]-бициклы, различаются лишь положением одного атома азота (рис. 1). Путем сложных химических преобразований была получена молекула варениклина. Она оказалась способной не только частично активировать преимущественно $\alpha_4\beta_2$ н-АХР, но и блокировать доступ никотина к н-АХР [5,8,14,31,34].

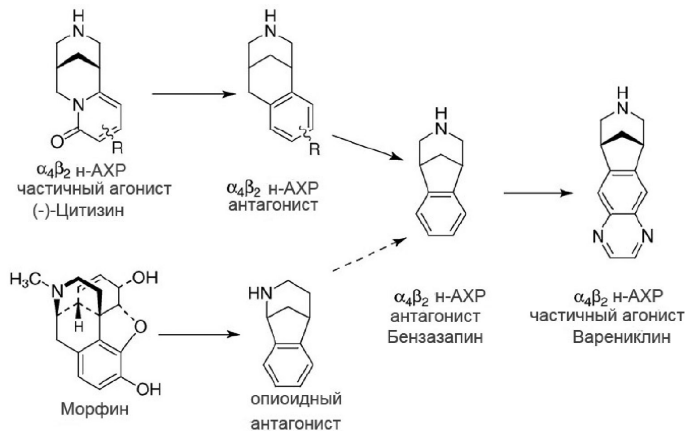


Рис. 1. Схема синтеза варениклина

Роль $\alpha_4\beta_2$ n-AXP в формировании никотиновой зависимости и развитии абстинентного синдрома

Почему же так важно воздействие именно на $\alpha_4\beta_2$ подтип n-AXP? Механизм формирования никотиновой зависимости и даже сам процесс воздействия никотина на организм очень сложен и до сих пор изучен не полностью. Согласно современной концепции, никотин, взаимодействуя с нейрональными n-AXP, вызывает ряд изменений в функционировании ацетилхолиновой системы, играющей важную роль в обеспечении когнитивных процессов в головном мозге [4,7,10]. Вызывая активацию и десенситизацию n-AXP, никотин способствует уменьшению чувствительности рецепторов к их природному активатору ацетилхолину, а также вызывает увеличение числа функционирующих рецепторов в ЦНС путем усиления их синтеза [7,10]. Помимо этого, неоднородность самой ацетилхолиновой системы мозга, основанной на разнообразии подтипов n-AXP и их локализации, определяет многочисленные эффекты никотина и обеспечивает взаимосвязь с различными нейромедиаторными системами ЦНС – дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической и др. [4]. Другими словами, стимуляция или десенситизация n-AXP регулирует не только число и степень активности самих рецепторов, но и высвобождение важнейших нейромедиаторов головного мозга – дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК, β -эндорфина и др. [4,7,10,16]. Все это ведет к тому, что для нормальной работы ЦНС организму необходим никотин, так как эндогенные стимуляторы уже не справляются со своей работой, а без никотина появляются симптомы абстиненции – вялость, раздражительность, трудность концентрации, плохое настроение, плохой сон и др. [4,6,7,10,16,21,22]. Эти симптомы заставляют курильщика снова и снова брать в руки сигарету.

Ведущую роль в закреплении самой привычки табакокурения в ассоциативной памяти человека играет мезокортиколимбическая дофаминовая система мозга (рис. 2), включающая в себя вентральную покрышечную область (VTA), префронтальную кору, миндалевидное тело и хвостатое ядро (*nucleus accumbens*) [4,14,

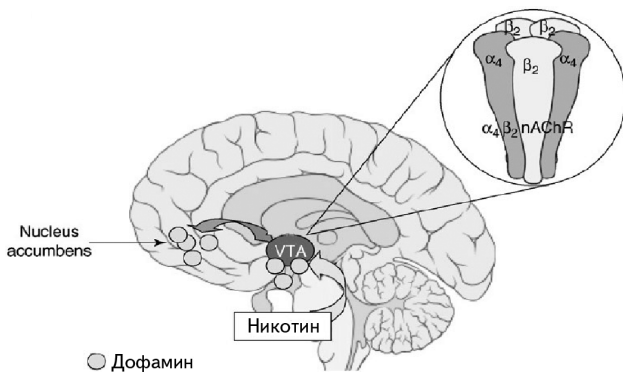


Рис. 2. Воздействие стимуляции $\alpha_4\beta_2$ n-AXP на мезокортиколимбическую дофаминовую систему

16,34]. Высвобождение дофамина в ответ на поступление никотина в мозг играет роль подкрепляющего стимула. Как известно, дофамин – это “нейромедиатор удовольствия”, а его выделение в процессе табакокурения определяет чувство удовлетворения от курения [4,16,34]. Основную роль в регуляции высвобождения дофамина играют именно $\alpha_4\beta_2$ n-AXP, которые локализуются преимущественно в вентральной покрышечной области (рис. 2) [4,14,34,37]. По некоторым данным, α_4 субъединицы определяют высокое сродство рецепторов к никотину [4,10,37], а β_2 субъединицы – взаимодействие с дофаминовой системой [10]. Значение $\alpha_4\beta_2$ рецепторов в закреплении привычки курения подтверждают и опыты, проведенные на лабораторных мышах [34,37].

Механизм действия варениклина

Итак, варениклин является частичным агонистом n-AXP, который обладает высокой аффинностью и селективностью в отношении $\alpha_4\beta_2$ подтипов n-AXP центральной нервной системы ($K_i=0,15$ нМ) по сравнению с другими подтипами n-AXP ($\alpha_3\beta_4$ – $K_i=84$ нМ, α_7 – $K_i=620$ нМ, $\alpha_9\beta_8$ – $K_i=3400$ нМ) или с неникотиновыми рецепторами и транспортёрщиками ($K_i>1$ нМ) [28]. Варениклин дает двойной эффект. Он проявляет агонизм в отношении n-AXP, активируя их с более низкой внутренней силой, чем никотин. При стимуляции рецепторов варениклином высвобождается на 40-60% меньше дофамина, чем при стимуляции никотином. Эта концентрация обеспечивает чувство комфорта, подавляя симптомы абстиненции, с одной стороны, и не приводит к развитию зависимости от препарата, с другой. В присутствии же никотина варениклин проявляет антагонизм, так как обладает большим сродством к рецепторам, нежели никотин [8,9,13,14,16,20,24,28,31,34,35]. При приеме варениклина курение уже не приводит к привычному повышению уровня дофамина, т.е. человек не получает удовольствия от курения. Таким образом, тяга к сигаретам снижается (рис. 3).

Результаты клинических исследований

Эффективность препарата в лечении никотиновой зависимости была подтверждена многочисленными исследованиями [3,5,6,11,18,19,23,24,29,30,33,38-40]. В этих исследованиях изучались краткосрочные результаты – доля пациентов, отказавшихся от курения в течение последних 4 недель (9-12 недель), среднесрочные результаты – сохранение воздержания через 24 недели от начала лечения и долгосрочные результаты – через 40 недель после прекращения приема препарата (через 52 недели от начала лечения). Долю пациентов, отказавшихся от курения, оценивали как долю пролеченных лиц, не куривших (даже одной затяжки сигареты) с 9-й недели по 52-й неделю, у которых концентрация СО в выдыхаемом воздухе не превышала 10 г/л [5,11,12,18,23,29,30,38,40,42].

Эффективность и безопасность варениклина в лечении никотиновой зависимости были подтверждены в клинических исследованиях 2 и 3 фазы. В исследова-

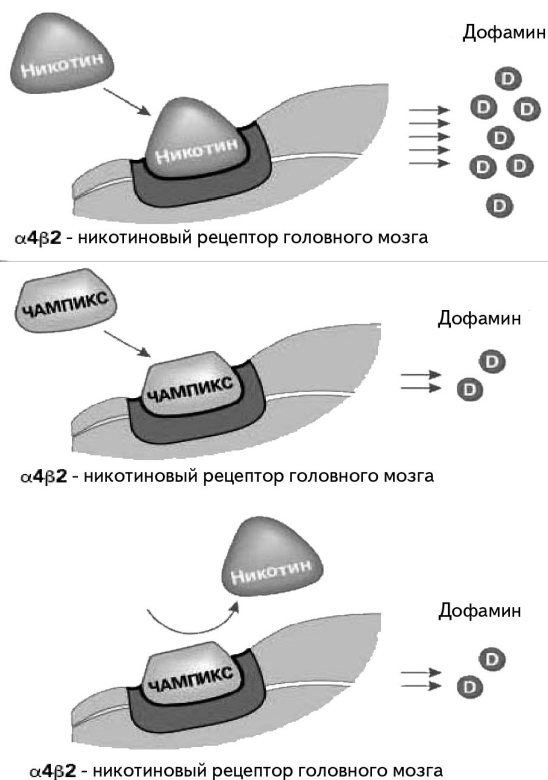


Рисунок 3. Варениклин (Чампикс) - частичный агонист рецепторов [8]. Вверху: воздействие никотина на рецепторы и выброс дофамина, вызывающего удовольствие от курения. В середине: варениклин — неполный агонист рецепторов, вызывающий меньшее выделение дофамина (40-60% от такового при воздействии никотина); в результате уменьшаются тяга к курению и синдром отмены. Внизу: варениклин препятствует взаимодействию никотина с рецепторами и вызывает уменьшение потребности в курении и удовольствия от курения.

ниях 2 фазы были установлены оптимальная доза препарата, режим приема и длительность курса лечения, позволяющие получить оптимальный результаты и свести к минимуму нежелательные реакции [30-33].

В клинических исследованиях 3 фазы эффективность варениклина сравнивали с плацебо и бупропионом [18,19]. Бупропион SR до появления варениклина считали самым эффективным препаратом в лечении нико-

тиновой зависимости. В исследованиях D.Gonzales и соавт. [18] и D.Jorenby и соавт. [23] пациентов рандомизировали на три группы (1:1:1) и назначали варениклин в дозе 1 мг два раза в сутки, бупропион в дозе 150 мг два раза в сутки или плацебо. На всех этапах лечения (9-12 недель, 9-24 недели, 9-52 недели) варениклин по эффективности достоверно превосходил плацебо и бупропион (рис. 4)

Эффективность варениклина сравнивали также с таковой никотинзаместительной терапии (НЗТ) [3,11, 36]. В 6-недельном исследовании эффективность НЗТ составила всего 16,1% (рис. 5) [36], в то время как в двух 12-недельных исследованиях эффективность варениклина достигла 44,0 и 64,1% [18,39]. В прямом сравнительном 52-недельном исследовании варениклин также превосходил НЗТ по эффективности, в том числе в отдаленные сроки наблюдения [3].

В период активного лечения симптомы тяги и отмены у пациентов, получавших варениклин, были менее выражены, чем у пациентов группы плацебо. По сравнению с плацебо варениклин значительно уменьшал стимулирующие эффекты курения. Влияние варениклина на симптомы тяги, отмены и стимулирующие эффекты курения не изучались в период длительного наблюдения без лечения [3,6,18,19,23,42].

S.Tonstand и соавт. изучали пользу дополнительного 12-недельного лечения препаратом для сохранения воздержания от курения. В этом исследовании все пациенты принимали варениклин по 1 мг два раза в день в течение 12 недель. Пациентов, которые прекратили курение к концу этого срока, рандомизировали и продолжали лечение варениклином (1 мг два раза в день) или плацебо в течение еще 12 недель. Общая продолжительность исследования составила 52 недели [39,40].

Способ применения и дозы

Варениклин предназначен для перорального применения. Прием препарата начинают за неделю до предполагаемой даты отказа от курения. В течение первых 3 дней доза препарата составляет 0,5 мг один раз в день, в течение последующих 4 дней — 0,5 мг два раза в день. На 8-й день дозу увеличивают до 1 мг два раза в день.

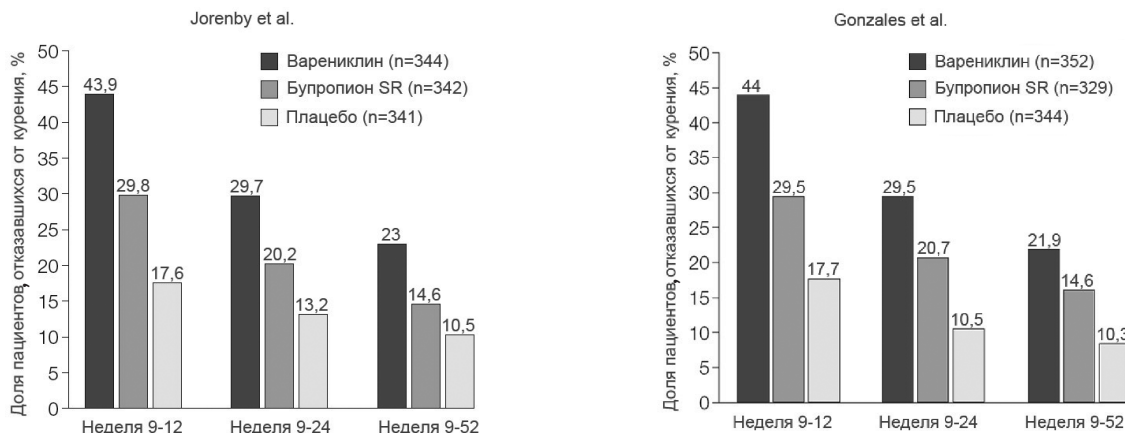


Рис. 4. Сравнительная эффективность варениклина, бупропиона и плацебо [18,23]

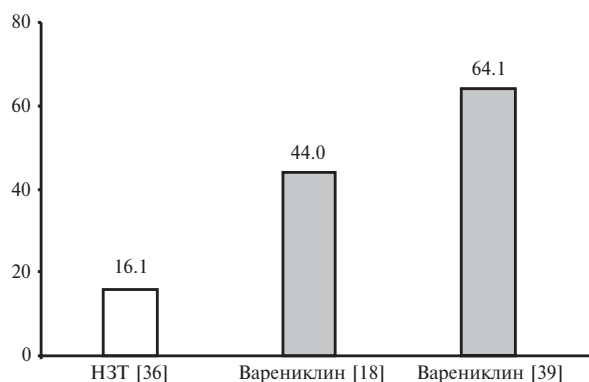


Рис. 5. Эффективность (%) НЗТ и варениклина в 3 клинических исследованиях [18,36,39]

Лечение продолжают в течение 12 недель [30,31,33, 38,46]. Считается, что именно в первые 10-12 недель после отказа от курения симптомы абстиненции наиболее выражены [2,21,22]. Препарат можно принимать независимо от приема пищи [32,46]. Для удобства пациентов он выпускается в дозе 0,5 мг и 1 мг в “стартовой” упаковке, рассчитанной на первые 2 недели [46]. При плохой переносимости возможен прием уменьшенной дозы в течение всего времени лечения [30-32,46].

У пациентов, прекративших курение в течение 12 недель, может быть проведен дополнительный 12-недельный курс лечения в дозе 1 мг два раза в день для “закрепления” эффекта [40,46]. Если пациенту не удалось бросить курить в течение 12 недель, или он возобновил курение после лечения, необходимо попытаться провести повторный курс после устранения факторов, которые могли быть причиной неудачного лечения [2].

Фармакокинетика и фармакодинамика варениклина

Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов после приема внутрь. Равновесная концентрация устанавливается в течение 4 дней постоянного приема. Абсорбция практически полная, системная биодоступность высокая и не зависит от приема пищи и времени приема препарата. Варениклин характеризуется линейными параметрами кинетики при однократном (в дозе от 0,1 до 3 мг/сут) или повторном применении (в дозах от 1 до 3 мг/сут) [14,24,32,34,46].

Варениклин проникает в ткани, включая головной мозг [32]. Видимый объем распределения составляет в среднем 415 л в равновесном состоянии [14,32,34,46]. Связывание варениклина с белками плазмы низкое (<20%) и не зависит от возраста и функции почек [32]. В опытах на животных препарат проникал через плацентарный барьер и в грудное молоко [14,32,34].

Варениклин подвергается минимальному метаболизму и выводится на 92% в неизменном виде с мочой и менее чем на 10% в виде метаболитов. Период полувыведения варениклина составляет приблизительно 24 ч. Почки варениклин выводится главным образом путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией с помощью органического

транспортировщика катионов (ОСТ2) [14,32,34].

При выраженном снижении функции почек рекомендуется однократный прием препарата в дозе 0,5 или 1 мг. Препарат выводится при гемодиализе. Заболевания печени не влияют на метаболизм препарата и не требуют коррекции дозы [32,46]. Варениклин противопоказан при индивидуальной непереносимости. Его не рекомендуется назначать при беременности и в период грудного вскармливания [19,32,46].

Варениклин (1 мг два раза в день) не изменяет фармакокинетику бупропиона (150 мг два раза в день) в стационарном состоянии. Однако варениклин не следует назначать в сочетании с НЗТ, учитывая повышение частоты нежелательных явлений, таких как тошнота, головная боль, диспепсия, головокружение, усталость и др. Безопасность и эффективность варениклина в сочетании с другими видами лечения табакозависимости не изучались [32,46]. Клинически выявленных взаимодействий с другими лекарственными средствами нет [32].

Побочные явления

У пациентов, получавших варениклин, самым частым нежелательным явлением была тошнота (табл. 1) В большинстве случаев она развивалась в начале лечения, была легкой или умеренно выраженной и редко приводила к отмене препарата [14,18,19,22,29,30,34,38,42]. Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций составила 11,4% в группе варениклина и 9,7% в группе плацебо [18,19,22]. Причинами прекращения лечения были тошнота (2,7% и 0,6% в группах варениклина и плацебо), головная боль (0,6% и 1,0%), бессонница (1,3% и 1,2%) и необычные сновидения (0,2% и 0,2%) [11,19].

Прекращение курения ассоциируется с появлением различных симптомов абстиненции. Например, у пациентов, пытавшихся бросить курить, отмечались дисфорическое или депрессивное настроение, бессонница, раздражительность, фрустрация или гнев, тревога, трудности при концентрации, беспокойство, урежение ритма сердца, повышение аппетита или массы тела. Прекращение курения ассоциировалось с обострением психического заболевания [19,46]. В клинических исследованиях попытки различить нежелательные эффекты препарата и симптомы отмены никотина не предпринимались. Следует обращать внимание врачей и пациентов на возможное появление вышеперечисленных симптомов. При их наличии пациенту следует обратиться к врачу. Нежелательные реакции обычно возникают в течение первой недели. Их частота не зависела от возраста, расы или пола [18,19,22,29,38,42]. Отмена варениклина ассоциировалась с увеличением раздражительности, тяги к курению, депрессией и/или бессонницей у 3% пациентов [18,19,22].

Заключение

Курение занимает первое место среди предотвратимых факторов риска многих заболеваний, а распространенность табакокурения в мире просто поражает! Каждые 8

ТАБЛИЦА 1. Частота основных нежелательных явлений при лечении варениклином, бупропионом и плацебо [19]

	Gonzales D. et al. (2006)			Jorenby D. et al. (2006)		
	Варениклин 2 мг/сут (n=349)	Бупропион 300 мг/сут n=329	Плацебо (n=344)	Варениклин 2 мг/сут (n=343)	Бупропион 300 мг/сут (n=340)	Плацебо (n=340)
Тошнота	98 (28,1%)	41 (12,5%)	29 (8,4%)	101 (29,4%)	25 (7,4%)	33 (9,7%)
небольшая	70 (71,4%)	27 (65,9%)	22 (75,9%)	72 (71,3%)	14 (56%)	30 (9,0%)
умеренная	26 (26,5%)	12 (29,3%)	5 (17,2%)	25 (23,8%)	10 (40%)	3 (9,1%)
сильная	2 (2%)	2 (4,9%)	2 (6,9%)	5 (5%)	1 (4%)	0 (0)
Головная боль	54 (15,5%)	47 (14,3%)	42 (12,2%)	44 (12,8%)	27 (7,9%)	43 (12,6%)
Бессонница	49 (14%)	72 (21,9%)	44 (12,8%)	49 (14,3%)	72 (21,2%)	42 (12,4%)
Необычные сновидения	36 (10,3%)	18 (5,5%)	19 (5,5%)	45 (13,1%)	20 (5,9%)	12 (3,5%)
Метеоризм	20 (5,7%)	14 (4,3%)	10 (2,9%)	20 (5,8%)	7 (2,1%)	8 (2,4%)
Запоры	19 (5,4%)	23 (7%)	13 (3,8%)	31 (9%)	22 (6,5%)	5 (1,5%)

секунд из жизни уходит один курильщик табака, примерно за то же время появляется новый [43]. По прогнозам, в ближайшие 50 лет табакокурение унесет около 450 млн жизней [26]. Поэтому так важно появление новых эффективных и безопасных методов лечения. Варениклин – высокоэффективный препарат нового поколения, предназначенный для лечения никотиновой зависимости. Активируя $\alpha_5\beta_2$ н-АХР, расположенные в передней покрышечной области, он способствует высвобождению дофамина, поддерживая состояние комфорта и снижая тягу к курению. Блокируя доступ никотина к рецепторам, препарат уменьшает удовольствие, связанное с курением. Таким образом, лечение никотиновой зависимости становится более эффективным!

- Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Табачная зависимость и ее лечение. Врач, 2009, 4, 4-7.
- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2003, 2, 44-50.
- Aubin H., Bobak A. et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. Thorax, 2008, 1, 1-8.
- Benowitz N. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. Clin. Pharmacol. Ther., 2008, 83, 531.
- Cahill K., Stead L., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. The Cochrane Library, 2008, Issue 3.
- Cappelleri J., Bushmakin A., Baker C. et al. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21 (5), 749-760.
- Citri A., Malenka R. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. Neurosciopharmacology, 2007, 1-24.
- Coe J., Brooks P., Vetelino M. et al. Varenicline: an $\alpha_5\beta_2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J. Med. Chem., 2005, 48, 3474-3477.
- Corelli R., Hudmon K. Pharmacologic interventions for smoking cessation. Crit. Care Nurs. Clin. North Am., 2006, 18(1), 39-51.
- Dani J., Daoyun Ji, Fu-Ming Zhou. Synaptic plasticity and nicotine addiction. Neuron, 2001, 31, 349-352.
- Eisenberg M., Filion K., Yavin D. et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ, 2008, 179, 135-144.
- Etter J.-F. A comparison of the content-, construct- and predictive validity of the cigarette dependence scale and the Fagerstrom test for nicotine dependence. Drug Alcohol Dependence, 2005, 77, 259-268.
- Fagerstrom K., Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. Expert Opin. Investig. Drugs, 2006, 15, 107-116.
- Fagerstrom K., Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. Neuropsychiatric Disease Treatment, 2008, 4 (2), 353-363.
- Foulds J., Steinberg M. et al. Developments in pharmacotherapy for tobacco dependence: past, present and future. Drug Alcohol Rev., 2006, 25, 59-71.
- Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int. J. Clin. Pract., 2006, 60, 571-576.
- Frishman W., Mittle W., Kupersmith A. et al. Nicotine and non-nicotine smoking cessation pharmacotherapies. Cardiol. Rev., 2006, 14 (2), 57-73.
- Gonzales D., Rennard S., Nides M. et al. Varenicline, an $\alpha_5\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA, 2006, 296 (1), 47-55.

- Hays J., Ebbert J., Sood A. Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation. Amer. J. Med., 2008, 121 (4A), 32-42.
- Henningfield J., Fant R., Buchhalter A., Stitzer M. Pharmacotherapy for nicotine dependence. CA Cancer J. Clin., 2005, 55 (5), 281-299.
- Hughes J., Gust S., Skoog K. et al. Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension. Arch. Gen. Psychiatry, 1991, 48, 52-59.
- Hughes J., Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Arch. Gen. Psychiatry, 1986, 43, 289-294.
- Jorenby D., Hays J., Rigotti N. Efficacy of Varenicline, an $\alpha_5\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. JAMA, 2006, 296 (1), 56-63.
- Klesges R., Johnson K., Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. JAMA, 2006, 296 (1), 94-95.
- Kuehn B. FDA speeds smoking cessation drug review. JAMA, 2006, 295 (6), 614.
- Lancaster T., Stead L., Silagy C. et al. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. BMJ, 2000, 321, 355-358.
- Maseeh A., Kwatra G. A review of smoking cessation intervention. www.med-scape.com. 2005.
- Mihalak K., Carroll F., Luetje C. Varenicline is a partial agonist at $\alpha_5\beta_2$ and a full agonist at α_7 neuronal nicotinic receptors. Mol. Pharmacol., 2006, 70, 801-805.
- Nakamura M., Oshima A., Fujimoto Y. et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an $\alpha_5\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. Clin. Ther., 2007, 29 (6), 1040-1056.
- Nides M., Glover E. et al. Varenicline versus bupropion sr or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. Amer. J. Health Behavior, 2008, 32, 664-675.
- Nides M., Oncken C. et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha_5\beta_2$ nicotinic receptor partial agonist. Arch. Intern. Med., 2006, 166, 1561-1568.
- Obach R., Reed-Hagen A., Krueger S. et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha_5\beta_2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. Drug Metab. Dispos., 2006, 34, 121-130.
- Oncken C., Watsky E., Reeves K., Anziano R. Varenicline is efficacious and well tolerated in promoting smoking cessation: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial [POS1-047]. Society for Research on Nicotine and Tobacco 11th Annual Meeting, 20-23 March 2005; Prague.
- Rollema H., Coe J., Chambers L. et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha_5\beta_2$ nACh receptors for smoking cessation. Trends Pharmacol. Sci., 2007, 28, 316-325.
- Rollema H., Guanowsky V., Mineur Y. et al. Varenicline has antidepressant-like activity in the forced swim test and augments sertraline's effect. Europ. J. Pharmacol., 2009, 605, 114-116.
- Shiffman S., Rolf C., Hellebusch S. et al. Real world efficacy of prescription and over-the-counter nicotine replacement therapy. Society for the study of addiction to alcohol and other drugs, 2002, 95, 505-516.
- Tapper A., McKinney S. et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. Science, 2004, 306, 1029-1032.
- Tsai S., Cho H., Cheng H. et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective $\alpha_5\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. Clin. Ther., 2007, 29, 1027-1039.
- Tonstad S., Tonnesen P., Hajek P. et al. Effect of maintenance therapy with Varenicline on smoking cessation. JAMA, 2006, 296 (1), 64-71.
- Tonstad S. Varenicline for smoking cessation. Neurotherapeutics, 2007, 7, 121-127.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation. Press release. 11 May 2006.
- West R., Baker C., Cappelleri J., Bushmakin A. Effect of varenicline and bupropion on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. UK National Smoking Cessation Conference Proceedings, London, June 2007. 2007.
- World Health Organization Tobacco Free Initiative. The tobacco industry's war on public health: tobacco kills – don't be duped. http://www.who.int/tobacco.
- www.regmrd.ru. Реестр лекарственных средств.
- http://www.chemport.ru/datenews.php?news=96 Химики не курят.
- http://www.mednovosti.by. Чампикс – инструкция по применению.