

УДК 613.846

Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака

О.В. ФилипповаПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Partial agonists of nicotinic receptors in treatment of dependence on tobacco

O.V. Filippova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health

© О.В. Филиппова, 2015 г.

Резюме

Для облегчения отказа от курения используются различные методы. Несмотря на широкое распространение никотинзаместительной терапии, применение частичных агонистов никотиновых рецепторов (варениклина и цитизина) представляется более перспективным. Варениклин и цитизин имеют ряд различий по фармакокинетике, фармакодинамике, ограничениям по применению. Прямое сравнение цитизина и варениклина не проводилось. В обзоре обсуждаются фармакологические свойства препаратов и их возможное влияние на терапевтические эффекты.

Ключевые слова: курение, зависимость, никотиновые рецепторы, варениклин, цитизин

Summary

Various methods are used for smoking cessation. To facilitate refusal of smoking, various methods are used. Despite a wide circulation a nicotine replacement therapy, application of partial agonists of nicotinic receptors (varenicline and cytisine) is represented to more perspective. Varenicline and cytisine have a series of differences on a pharmacokinetics, a pharmacodynamics, restrictions on application. Direct comparison of cytisine and varenicline wasn't carried out. Pharmacological properties of preparations and their possible influence on therapeutic effects are discussed.

Keywords: smoking cessation, nicotinic receptors, varenicline, cytisine

Согласно данным ВОЗ (2015) табак убивает до половины употребляющих его людей. Табакокурение является одним из четырех основных факторов риска, которые лежат в основе глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний — рака, сердечно-сосудистых болезней, болезни легких и диабета. Ежегодно табак приводит почти к 6 миллионам случаев смерти, из которых более 5 миллионов случаев происходит среди потребителей и бывших потребителей табака, и более 600 000 — среди некурящих людей, вынужденных курить пассивно [1].

Подавляющее большинство курильщиков (68–87%) признают, что никотин оказывает пагубное влияние на здоровье [2]. Семьдесят процентов курильщиков сообщают, что хотели бы отказаться от своей привычки, и каждый год 40% действительно пытаются не курить в течение, по крайней мере, 1 дня [3]. Вместе с тем приблизительно 80% людей, которые пытаются бросить курить, в течение 1 мес возвращаются к табаку [3]. По данным Американского онкологического общества, «лишь от 4 до 7% людей способны бросить курить с одной попытки без лекарств или иной помощи» [4].

Причина проблем с отказом от курения в том, что никотиновая зависимость является как психологической, так и физической, и по степени приверженности не уступает кокаину и героину [4]. В преамбуле Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (WHO Framework Convention on Tobacco Control) отмечается, что «...сигареты и некоторые другие изделия, содержащие табак, являются высокотехнологичными изделиями, разработанными таким образом, чтобы создавать и поддерживать зависимость» [5]. Физическая зависимость связана с действием никотина на организм и проявляется, как правило, у тех, кто курил в течение нескольких недель или дольше [4].

Никотин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и распространяется по ткани мозга с высокой концентрацией в гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, стволе и коре головного мозга. Он взаимодействует с никотиновыми холинергическими рецепторами, активация которых вызывает высвобождение катехоламинов, включая норадреналин, дофамин, а также ацетилхолина, серотонина, бета-эндорфинов и глутамата. Человек ощущает наслаждение, повышение работоспособности, снижение тревоги, уменьшение голода. Никотиновая зависимость большей частью связана с высвобождением дофамина [6]. При прекращении или сокращении потребления табака в течение нескольких часов после последней сигареты проявляются симптомы отмены [4], которые достигают максимума через 48 ч после отказа и длятся до 12 нед. Признаками синдрома отмены являются беспокойство, раздражительность, плохое настроение, повышение аппетита, затруднение концентрации внимания и страстное желание закурить [6].

Для облегчения отказа от курения используются различные методы. В России наиболее популярным из них является фармакотерапия: пятая часть тех (20,1%), кто предпринимает попытки бросить курить, используют лекарственные препараты, помогающие избавиться от никотиновой зависимости. Гораздо меньшая доля курильщиков, пытавшихся отказаться от своей привычки, использовали психологические консультации (3,5%) или немедикаментозные методы (3,7%) [7].

Одним из наиболее распространенных методов прекращения курения табака является никотинзаместительная терапия (НЗТ). В основе НЗТ лежит идея о необходимости поддержать силу воли в процессе отказа от курения путем облегчения симптомов отмены. Применение низких доз никотина устраняет проявления синдрома отмены без вредного воздействия остальных компонентов табака. Последнее достаточно важно, так как в табачном дыме присутствует более 4000 химических веществ, из которых по меньшей мере 250 известны как вредные, а более 50 — как канцерогены [1].

К препаратам НЗТ, содержащим медицинский никотин, относятся [4]:

- 1) трансдермальные никотиновые пластыри, способствующие поддержанию постоянного уровня никотина в крови при постепенном отказе от табака или прекращении курения;
- 2) жевательные резинки;
- 3) ингаляторы;
- 4) спреи для носа и ротовой полости;
- 5) капли;
- 6) таблетки;
- 7) леденцы.

Кокрановский обзор показал, что наилучшие результаты применения НЗТ отмечены у лиц, выкуривающих небольшое количество сигарет в день (до 10–15 сигарет в сутки). Более эффективно использование комбинации разных форм НЗТ [8]. НЗТ безопасна для взрослых курильщиков, но беременным женщинам и людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо наблюдение врача.

Вместе с тем НЗТ не лишена недостатков. Имеются многочисленные побочные эффекты, связанные с действием никотина, часто развиваются симптомы раздражения в месте введения препарата, однако серьезные побочные эффекты редки. Возможна передозировка никотина [4]. Известны случаи, когда вместо курения пациент начинал зависеть от никотинсодержащей жевательной резинки, поэтому не рекомендуется использовать этот вид лечения более 6 мес [4].

Кроме того, НЗТ устраняет только проявления физической зависимости. У курильщиков психологическая зависимость выражена достаточно сильно, даже при отсутствии симптомов отмены пациент испытывает желание покурить. Если на фоне приема никотинсодержащих препаратов курильщик поддастся соблазну, эффекты препарата НЗТ и никотина табака будут суммироваться. В результате передозировки никотина возможно развитие отравления. FDA не рекомендует использовать НЗТ при продолжающемся курении [4]. Если суммарная доза никотина будет ниже токсической, никотиновые рецепторы в мозге пациента получат достаточную стимуляцию при курении. Как следствие потребления табака станет основным «триггерным моментом» удовольствия, что отрицательно повлияет на результаты лечения.

Более успешной стратегией является использование частичных агонистов никотиновых рецепторов, к которым относятся цитизин и варениклин.

Цитизин — частичный агонист никотиновых рецепторов, алкалоид растения *Cytisus laburnum*, был описан в 1818 году [9]. Цитизин достаточно широко использовался как дыхательный аналептик. Препарат цитизина Табекс активно применялся для отказа от курения в СССР, странах Центральной и Восточной

Европы, начиная с 1960-х годов [8]. Достоинством цитизина является его низкая себестоимость [8, 10, 11].

Более изученным средством является вещество, созданное путем модифицирования молекулы цитизина, — варениклин (Чампикс). Препарат разработан группой ученых под руководством J.W. Сое как средство для лечения табакозависимости. Долгое время попытки внести изменения в молекулу цитизина приводили к улучшению фармакокинетики, но при этом вещества являлись полными антагонистами никотина: их применение препятствовало эффектам табака, что способствует у курильщиков развитию симптомов абстиненции. Для цитизина же в 1994 г. было установлено, что он является частичным агонистом никотиновых рецепторов. Изменение молекулы цитизина с сохранением холиномиметической активности привело к созданию варениклина [12].

Соединяясь с рецептором, варениклин работает как агонист, стимулируя высвобождение допамина в мозге, что облегчает абстиненцию при прекращении курения. При этом одновременно варениклин выполняет функцию антагониста никотина, блокируя его действие на уровне рецепторов, что приводит к уменьшению получаемого от курения удовольствия. Пациенты, пытающиеся курить на фоне приема варениклина, отмечают появление индифферентности к акту закуривания сигареты, уменьшение вкусовых ощущений курения, появление отвращения к запаху табачного дыма. Благодаря своим свойствам, варениклин был одобрен более чем в 100 странах во всем мире и включен в ряд рекомендаций по прекращению курения как средство первой линии, в том числе в Китае (China Smoking Cessation Guideline) и США [4, 13, 14]. Клинические данные позволили сделать вывод, что варениклин является более предпочтительным вариантом для лечения зависимости от табака, чем цитизин [15].

Вместе с тем вопрос сравнительной эффективности и экономической целесообразности при выборе между варениклином и цитизином продолжает оставаться спорным. Кокрановский метаанализ [16] включает результаты лечения обоими препаратами, но для цитизина разброс данных был значительным, что не позволяет сделать однозначный вывод. Не смог дать однозначный ответ и анализ Leaviss и соавт. [17], объединивший данные 10 610 участников, так как прямые сравнения цитизина и варениклина отсутствуют.

Несмотря на значительное сходство фармакологических эффектов цитизина и варениклина [18], имеются существенные различия между этими лекарственными средствами. Рассмотрим ключевые фармакокинетические и фармакодинамические параметры этих препаратов более подробно.

Клиническая эффективность вещества для лечения зависимости определяется прежде всего его кон-

центрацией в головном мозге и взаимодействием с целевым рецептором в терапевтических дозах.

Известно, что цитизин уступает варениклину по способности проникать в ЦНС [12, 15, 19]. Из-за более низкой липофильности и коэффициента разделения между органическим растворителем и водой цитизин хуже проникает через гематоэнцефалический барьер, чем никотин и варениклин, и оказывает более слабый эффект [12]. При оценке концентраций свободных фракций, не связанных с белком, оказалось, что варениклин действует преимущественно в ЦНС: AUC_{0-6h} для варениклина в мозге в 3,9 раза выше, чем в плазме, в то время как для цитизина AUC_{0-6h} в мозге всего 11% от показателей плазмы [15]. Цитизин проникает в экстрацеллюлярную жидкость головного мозга в значительно меньшей степени, чем варениклин (таблица). Подобные различия фармакокинетики могут приводить не только к отличиям в эффективности, но и к более высокому риску нежелательных эффектов, связанных с действием цитизина вне ЦНС.

Варениклин имеет больший период полувыведения [15], поэтому для достижения той же концентрации цитизин требуется принимать чаще (см. таблицу).

Фармакологическое действие цитизина и варениклина, как и никотина, реализуется за счет стимуляции никотиновых рецепторов. Н-холинорецепторы (nAChRs) относятся к суперсемейству лиганд-зависимых ионных каналов. По структуре они являются гликопротеинами и состоят из нескольких субъединиц, среди которых могут быть десять α -субъединиц у позвоночных и семь неальфа-подгрупп (субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, γ , δ , и ϵ). Виды nAChRs различаются по составу входящих в них субъединиц. Несмотря на существование большого количества нейронных подтипов nAChRs, в мозге преобладают рецепторы $4\beta 2^*$, $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 7$ [20, 21].

Активация мезолимбической допаминовой системы, ответственной за ощущение удовольствия при курении, происходит при стимуляции Н-холинорецепторов $\alpha 4\beta 2$, на долю которых приходится более 80% высокоаффинных центров связывания никотина в мозге [18, 20]. Варениклин и цитизин являются частичными агонистами $\alpha 4\beta 2$ nAChR, активируя их и в то же время уменьшая действие никотина на эти рецепторы. За счет активации $\alpha 4\beta 2$ nAChR препараты способствуют высвобождению дофамина, устраняют эффекты абстиненции, поддерживают состояние комфорта, в то же время их эффект значительно слабее, чем у никотина. При попытке закурить на фоне лечения никотин не может связаться с рецепторами, которые заняты лекарственным веществом, поэтому удовольствия от курения пациент не испытывает. Соответственно, устраняется причина тяги к табаку. В отличие от НЗТ, частичные агонисты помогают бороться не только с

Таблица

Фармакокинетика и фармакодинамика никотина, варениклина и цитизина

Показатель	Никотин	Варениклин	Цитизин
Фармакокинетика у крыс			
Связывание с белками (свободные фракции, f_u)			
f_u плазма	0,81	0,55	1,00
f_u мозг	1,00	0,67	1,00
Воздействие вещества, не связанного с белком (AUC_{0-6h}), h·ng·mL⁻¹			
Плазма _{свободный}	512	397	702
Мозг _{свободный}	1070	1570	80
Цереброспинальная жидкость (CSF)	639	495	190
Экстрацеллюлярная жидкость	495	380	36
Мозг _{свободный} AUC/Плазма _{свободный} AUC	2,10	3,90	0,11
CSF AUC/Плазма _{свободный} AUC	1,25	1,25	0,27
ECF AUC/Плазма _{свободный} AUC	0,97	0,96	0,05
Фармакокинетика у человека			
Доза, мг	–	2 × 1	4 × 1,5
Клиренс, CL, mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	–	2,3	5,2
Период полувыведения, $t_{1/2}$, ч	–	31,5	3,6
Средняя стационарная концентрация при длительном введении $C_{ss,avg}$, нМ	–	33	36
Концентрация в мозге $[B_u]_{predicted}$, нМ	–	32–131	2–10
Связывание с рецепторами <i>in vitro</i>			
$\alpha 4\beta 2$, K_i , means±SEM, нМ	16,1±4,9	0,4±0,1	2,0±0,2
$\alpha 7$, K_i , means±SEM, нМ	2110±852	125±18	5890±1250
$\alpha 3\beta 4$, K_i , means±SEM, нМ	520±120	86±16	480±63
$\alpha 6/\alpha 4\beta 4$, K_i , means±SEM, нМ	270±75	110±13	329±33
$\alpha 1\beta 1\gamma\delta$, K_i , means±SEM, нМ	2090±620	8200±1530	492±11
Агонистическая активность по сравнению с ацетилхолином относительно $\alpha 4\beta 2$ nAChRs, %	100±1	22±2,5	6,5±0,2

Примечание: в таблице приведены данные исследования [15].

физической, но и с психологической зависимостью от табака.

Аффинитет варениклина к рецепторам $\alpha 4\beta 2$ примерно в 3 раза больше, чем у цитизина, и в 16 раз больше, чем у никотина ($K_i = 0,06; 0,17$ и $0,95$ нмоль/л соответственно) [22, 23]. Аналогичные данные получены

Rollema [15] (см. таблицу). В то же время часть исследователей считают, что цитизин и варениклин оказывают схожее действие на рецепторы $\alpha 4\beta 2$ [24]. Некоторое противоречие выводов объясняется использованием различных методов исследования и тем, что, несмотря на схожие характеристики связывания с рецепторами

$\alpha 4\beta 2$, у цитизина имеется дополнительная неконкурентная антагонистическая активность [24], роль которой в лечении зависимости от табака неизвестна.

Кроме того, существуют две формы рецепторов $\alpha 4\beta 2$: HS и LS. При оценке влияния варениклина и цитизина на рецепторы $\alpha 4\beta 2$ в ооцитах *X. Laevis* установлено, что относительно LS-формы у цитизина и варениклина эффекты *in vitro* были схожими, относительно HS-формы $\alpha 4\beta 2$ nAChR-агонизм варениклина был выражен значительно сильнее [21].

При анализе влияния веществ на нейроны бокового коленчатого ядра и гиппокампа установлено, что оба типа клеток были чувствительны к варениклину в субмикромольных концентрациях и оба типа нейронов были приблизительно в 10 раз менее чувствительны к цитизину [21].

Преимущественное участие рецепторов подтипа $\alpha 4\beta 2^*$ в развитии зависимости от курения не подвергается сомнению большинством исследователей. В то же время генетические исследования показали, что за формирование никотиновой зависимости отвечают и другие подтипы рецептора, такие как $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ и $\beta 4$ [25–27]. Важной частью мезолимбического пути, участвующего в системе вознаграждений, формировании удовольствия, смеха, зависимости, агрессии, страха и эффекта плацебо, является прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) [28], в котором многочисленны $\alpha 7$ nAChR. Активация рецепторов $\alpha 7$, представленных в прилежащем ядре, может уменьшить тягу к курению [29]. С активацией $\alpha 7$ nAChRs в мозге связывают надежды на лечение болезни Альцгеймера [30]. Относительно рецепторов $\alpha 7$ варениклин является полным агонистом, демонстрируя большую активность, чем цитизин [18, 21].

При изучении влияния препаратов на обмен дофамина в мозге установлено, что максимально возможное высвобождение дофамина при использовании частичных агонистов было меньше, чем при использовании никотина. Варениклин действует на высвобождение дофамина в 20 раз сильнее, чем цитизин. Следовательно, варениклин должен эффективнее устранять дисфорию при отказе от курения [15].

Нейрофармакологические механизмы обуславливают различия влияния варениклина и цитизина на поведение.

В исследовании Igarí (2014) установлено, что у крыс варениклин, но не цитизин потенцирует функцию мозга, связанную с вознаграждением, и снижает порог получения удовольствия в мозге. Оба препарата уменьшали дисфорические расстройства, связанные с отказом от никотина [31].

Интересные результаты были получены в исследовании Jutkiewicz [32] по распознаванию лекарственных средств на крысах, обученных различать солевой раствор и растворы никотина: если влияние

никотина в малых дозах на поведение реализовывалось через рецепторы $\alpha 4\beta 2^*$, то в эффектах никотина в более высоких дозах были задействованы и другие типы никотиновых рецепторов. Варениклин по своему профилю активности несколько отличался от цитизина, что авторы связывали с его большей эффективностью как агониста рецепторов $\alpha 4\beta 2^*$ [32].

В другом схожем исследовании установлено, что варениклин оказывал дозозависимое антагонистическое действие на распознавание никотина, в то время как цитизин демонстрировал только антагонизм в высоких дозах. Авторы делают вывод о более слабом действии цитизина как антагониста никотина [33].

Цитизин также способен взаимодействовать с $\alpha 1$ -nAChRs, содержащимся в мышцах ($K_i = 430$ нмоль), с которым никотин связывается плохо ($K_i = 2$ мкмоль), в то время как варениклин не связывается с этим подтипом рецепторов (K_i values > 8 μ M) [15]. Меньшая селективность, как правило, сопровождается более высокой частотой побочных эффектов, связанных с эффектами возбуждения «нецелевых» рецепторов.

Как следует из приведенных данных, цитизин и варениклин, несмотря на схожие механизмы, имеют ряд отличий, позволяющих предположить, что варениклин обладает большей эффективностью и большей безопасностью. Рассмотрим клиническую эффективность препаратов.

Поскольку цитизин создавался достаточно давно, он не проходил все стадии клинических исследований. Так, в инструкции по применению Табекса указано, что отсутствуют данные по фармакокинетике препарата [34]. Имеющиеся плацебоконтролируемые исследования эффективности цитизина демонстрируют его эффективность в лечении никотиновой зависимости. Однако в них, как правило, отсутствуют объективные подтверждения прекращения курения (анализ на угарный газ; контроль котинина мочи) [9, 24].

Согласно систематическому обзору Кокрановского сообщества цитизин по сравнению с плацебо доказал свою эффективность при лечении никотиновой зависимости (отношение риска [RR] 3,98, 95% доверительный интервал [confidence interval, CI] 2,01–7,87). Данные получены по результатам двух исследований с общим количеством пациентов 937 человек. В этом же обзоре для оценки эффективности варениклина отобрано 15 оригинальных испытаний, включавших 12 223 участника. Варениклин продемонстрировал большую эффективность по отношению к плацебо (RR 2,27, 95% CI 2,02–2,55) и никотинзаместительной терапии (RR 1,13, 95% CI 0,94–1,35) [16]. Также варениклин был эффективен и в низких дозах (RR 2,09, 95% CI 1,56–2,78) [35].

Систематический обзор Hajek (2013) включает два метаанализа лечения зависимости от табака цитизином [36]. В первый метаанализ вошло 7 исследований,

содержавших строгое определение результата как отказ от курения и долгое наблюдение. Отношение риска (RR) составило 1,57 (95% CI 1,42–1,74). Второй метаанализ объединял результаты исследований с биохимически подтвержденным воздержанием и наблюдением 6 мес или дольше. Отношение риска (RR) составило 3,29 (95% CI 1,84–5,90). Пациенты, принимавшие цитизин, сообщали о большем количестве нежелательных желудочно-кишечных симптомов, чем пациенты на плацебо (RR=1,76, 95% CI 1,28–2,42). Таким образом, цитизин продемонстрировал высокую активность как средство лечения табакокурения [36].

Следует помнить, что контролируемые исследования могут показывать несколько иные результаты, чем реальная практика, так как существует проблема комплаенса. Цитизин (Табекс) имеет достаточно сложную схему приема: первые три дня по 6 таблеток в день (каждые два часа), затем количество приемов в сутки постепенно сокращается, но не позднее 5-го дня от начала лечения должен наступить полный отказ от курения. Лечение препаратом и продолжение курения может привести к усилению побочных действий никотина (никотиновая интоксикация) [34]. Соответственно, высока вероятность, что пациент не сможет отказаться от табака в назначенный срок вследствие наличия психологической зависимости и прекратит лечение.

На фоне приема варениклина (Чампикса) пациенты рекомендуют прекратить курение в период с 8 по 35-й день лечения [37]. Поскольку все это время варениклин уменьшает чувство удовольствия от курения, пациент имеет возможность отказаться от своей привычки более свободно. Схема приема препарата: 1–2 раза в день в зависимости от периода лечения — также способствует большей приверженности пациентов к терапии.

Так, например, проблема комплаентности пациентов при приеме цитизина прослеживается в одном из исследований [38], направленном на сравнение эффективности цитизина и НЗТ: в первую неделю после начала лечения получили назначенные таблетки цитизина 4% пациентов (26 из 600); в группе НЗТ препарат получили 66% (392 из 596) участников. В группе цитизина в первую неделю после начала лечения должны были быть получены по рецепту 63 таблетки, но участники сообщили о взятии в среднем (\pm SD) 49 ± 24 таблеток. В первый месяц после даты прекращения курения (в соответствии с инструкцией к препарату 5-й день лечения) должны были быть получены 100 таблеток, но участники взяли в среднем 72 ± 34 таблетки. При этом только 21% пациентов заявили, что не смогли отказаться от курения в этот срок (в группе НЗТ — 34%). В целом назначенное количество препарата из аптеки получили 53% (344 из 655) участников (т. е. они взяли 80 или более таблеток цитизина из 100 назначенных;

количество принятых таблеток при этом неизвестно). Через месяц назначенное лечение продолжали 22% участников группы цитизина и 55% — в группе НЗТ. При этом 19 участников, которые использовали цитизин, одновременно получали НЗТ.

Вернулись к курению в течение 6 мес 348 участников группы, получавшей цитизин, против 389 участников группы заместительной НЗТ. Однако авторы отмечают, что в работе могут быть погрешности, в том числе связанные с оценкой результатов по итогам опроса, а не по объективным данным. В заключение авторы подчеркивают необходимость проведения прямого сравнения цитизина и варениклина [38].

Сообщения о побочных эффектах поступали чаще из группы цитизина (288 событий, о которых сообщили 204 участника), чем НЗТ (174 события, о которых сообщили 134 участника), отношение риска 1,7 (95% CI 1,4–2,0; $p < 0,001$). Как правило, это были рвота, тошнота, расстройство сна [38].

Это отличается от данных исследования Leaviss и соавт. [17], в котором число побочных эффектов при приеме цитизина оказалось не отличимым от плацебо. Однако в двух других исследованиях количество побочных реакций при приеме цитизина составляло 29 и 61% соответственно, а число пациентов, отказавшихся от лечения из-за непереносимости терапии, — 6 и 15,5% [19]. Вместе с тем за 50 лет использования цитизина для лечения зависимости от табака не поступало ни одного сообщения о серьезных нежелательных реакциях при применении препарата в терапевтических дозах [19].

Существует множество исследований, показавших эффективность варениклина. Кокрановский метаанализ продемонстрировал, что курильщики, принимавшие варениклин, отказывались от своей привычки в 2,88 раза чаще, чем при приеме плацебо, в 1,59 раза чаще, чем при использовании бупропиона, в 1,57 раза чаще, чем при использовании одного вида НЗТ. Количество нежелательных реакций при лечении варениклином было сопоставимо с плацебо [16].

Одно из последних исследований — Ebbert (2015), рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое, мультинациональное и многоцентровое, оценивало применение варениклина в течение 24 нед и включало 1510 участников [39]. Отобраны пациенты, которые не желали или не были в состоянии бросить курить в течение следующего месяца, но были готовы уменьшить курение и предпринять попытку бросить в течение следующих 3 мес. При оценке воздержания от курения с 15 по 24-ю неделю в группе, получавшей варениклин, результаты были достоверно лучше: 32,1% для группы варениклина против 6,9% для группы плацебо; различие в риске (RD) 25,2% [95% CI 21,4–29,0%]; отношение риска (RR) 4,6 [95% CI 3,5–

6,1]. Также хороший результат был получен при оценке количества пациентов, полностью не куривших в интервале 21–52 нед (27,0% для группы варениклина против 9,9% для группы плацебо; RD 17,1% [95% CI, 13,3–20,9%]; RR 2,7 [95% CI, 2,1–3,5]) [39].

Вследствие проблем с приверженностью пациентов к лечению и ограничений по дате прекращения курения назначение цитизина оправдано у пациентов с высокой мотивацией на отказ от табака. Однако подобные пациенты, как правило, приходят к выводу о необходимости отказа от своей привычки вследствие наличия различных заболеваний, связанных с курением. Цитизин (Табекс) имеет значительные ограничения по применению в таких ситуациях. Так, применение Табекса противопоказано при аритмиях, нестабильной стенокардии, атеросклерозе, тяжелой артериальной гипертензии, остром инфаркте миокарда, недавно перенесенном инсульте. Оговаривается, что необходима осторожность при назначении препарата пациентам с рядом других сердечно-сосудистых патологий, облитерирующими артериальными заболеваниями, заболеваниями желудка, сахарным диабетом и гипертиреозом, а также пациентам, имеющим длительный стаж курения, и лицам старше 40 лет (после 65 лет Табекс противопоказан) [34]. Как следствие, Табекс может быть рекомендован ограниченному контингенту пациентов.

Несмотря на то что варениклин был создан значительно позже, он является более изученным лекарственным средством, с хорошей доказательной базой. Его применение не требует жесткой установки пациента на одномоментное прекращение курения табака. Среди пациентов, которые не собирались отказываться от курения немедленно, более четверти не курили в конце лечения и в течение года, что подтверждает высокую эффективность препарата [39].

Препарат достаточно безопасен: он противопоказан при беременности, лактации, в терминальной стадии почечной недостаточности. Также варениклин не рекомендуется лицам до 18 лет (недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе). Наиболее частым побочным эффектом является тошнота, вероятность появления которой можно уменьшить, если запивать таблетку достаточным количеством холодной воды [37].

Ограничения для применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями отсутствуют [37]. Метаанализ 15 клинических исследований с продолжительностью лечения ≥ 12 нед, включающих 7002 пациентов, показал снижение общей смертности и смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих варениклин. В то же время возможно развитие тахикардии (менее чем у 1% пациентов), пациентам с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы рекомендуется внимательно относиться к своим симптомам [37].

В ряде исследований получены интересные данные о снижении потребления курильщиками алкоголя при наличии двух зависимостей одновременно [11, 40].

Из проанализированных данных следует, что частичные агонисты никотиновых рецепторов цитизин и варениклин являются эффективными средствами для лечения зависимости от табака. Они имеют определенные различия в фармакодинамике и фармакокинетике, клиническая значимость которых до конца неизвестна. Как уже отмечалось выше, к сожалению, прямое сравнение цитизина и варениклина не проводилось. Leaviss и соавт. пришли к выводу о целесообразности прямого сравнения цитизина и варениклина с числом пациентов не менее 1000 курильщиков в группе для получения адекватного результата [17].

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 339 «Табак» (май 2015) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru>.
2. Обзор государственных и общественных инициатив в области борьбы с табакокурением в России // Врач скорой помощи. — 2010. — № 12. — С. 49–51.
3. Benowitz N.L. Nicotine addiction // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 2295–2303.
4. Guide to Quitting Smoking. URL: <http://www.cancer.org/healthy/stayawayfromtobacco/guidetoquittingsmoking/guide-to-quitteing-smoking-success-rates> (дата обращения — 01.11.2015).
5. Рамочная конвенция ВОЗ. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf.
6. Андрющенко И. В., Малинина Е. В. Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости // Лечащий врач. — 2012. — № 1. <http://www.lvrach.ru/2012/01/15435336/> (дата обращения — 01.11.2015).
7. Россия присоединяется к борьбе с табакокурением // Справочник врача общей практики. — 2012. — № 1. — С. 18–23.
8. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — N 3.
9. Maity N., Chand P., Murthy P. Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation // Indian J. Psychiatry. — 2014. — Jan; Vol. 56(1). — P. 17–23. doi: 10.4103/0019-5545.124709.
10. Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M. Cytisine for smoking cessation: a research agenda // Drug Alcohol Depend. — 2008. — Jan 1; Vol. 92(1–3). — P. 3–8. Epub 2007 Sep 6.
11. Fucito L.M., Toll B.A., Wu R., Romano D.M., Tek E., O'Malley S.S. A preliminary investigation of varenicline for heavy drink-

- ing smokers // *Psychopharmacology* (Berl.). — 2011. — Vol. 215. — P. 655–663.
12. *Rollema H., Coe J.W., Chambers L.K., Hurst R.S., Stahl S.M., Williams K.E.* Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation // *Trends Pharmacol Sci.* — 2007. — Jul; Vol. 28(7). — P. 316–325. Epub 2007 Jun 18.
 13. *Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В.* Варениклин — препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2009. — Т. 18(3). — С. 1–5.
 14. *Xiao D., Chu S., Wang C.* Smoking cessation in Asians: focus on varenicline // *Patient Prefer Adherence.* — 2015. — Apr 13; Vol. 9. — P. 579–584. doi: 10.2147/PPA.S60785. eCollection 2015.
 15. *Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M., Tingley F.D. 3rd, Coe J.W., O'Neill B.T., Tseng E., Wang E.Q., Mather R.J., Hurst R.S., Williams K.E., de Vries M., Cremers T., Bertrand S., Bertrand D.* Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — May; Vol. 160(2). — P. 334–345. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x. Epub 2010 Mar 22.
 16. *Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T.* Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — May 31; Vol. 5. — CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
 17. *Leaviss J., Sullivan W., Ren S., Everson-Hock E., Stevenson M., Stevens J.W., Strong M., Cantrell A.* What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2014. — May; Vol. 18(33). — P. 1–120. doi: 10.3310/hta18330.
 18. *Mihalak K.B., Carroll F.I., Luetje C.W.* Varenicline Is a Partial Agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a Full Agonist at $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Receptors // *Molecular Pharmacology* September 2006. — Vol. 70, N 3. — P. 801–805. <http://molpharm.aspetjournals.org/content/70/3/801.long>.
 19. *Tutka P., Zatoński W.* Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy // *Pharmacol Rep.* — 2006. — Nov-Dec. — Vol. 58(6). — P. 777–798.
 20. *Millar N.S., Gotti C.* Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacology.* — 2009. — Jan; Vol. 56(1). — P. 237–246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.041. Epub 2008 Aug 5.
 21. *Peng C., Stokes C., Mineur Y.S., Picciotto M.R., Tian C., Eibl C., Tomassoli I., Guendisch D., Papke R.L.* Differential modulation of brain nicotinic acetylcholine receptor function by cytisine, varenicline, and two novel bispidine compounds: emergent properties of a hybrid molecule // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2013. — Nov; Vol. 347(2). — P. 424–437. doi: 10.1124/jpet.113.206904. Epub 2013 Aug 19.
 22. *Jimenez-Ruiz C., Berlin I., Hering T.* Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1319–1338.
 23. *Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W., Glowa J., Hurst R.S., Lebel L.A., Lu Y., Mansbach R.S., Mather R.J., Rovetti C.C., Sands S.B., Schaeffer E., Schulz D.W., Tingley F.D., Williams K.E.* Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid // *Neuropharmacology.* — 2007. — Vol. 52. — P. 985–994.
 24. *Papke R.L., Trocmé-Thibierge C., Guendisch D., Al Rubaiy S.A., Bloom S.A.* Electrophysiological perspectives on the therapeutic use of nicotinic acetylcholine receptor partial agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — May; Vol. 337(2). — P. 367–379. doi: 10.1124/jpet.110.177485. Epub 2011 Feb 1.
 25. *Improgo M.R., Scofield M.D., Tapper A.R., Gardner P.D.* The nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster: dual role in nicotine addiction and lung cancer // *Prog. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 92. — P. 212–226.
 26. *Russo P., Cesario A., Rutella S., Veronesi G., Spaggiari L., Galletta D., Margaritora S., Granone P., Greenberg D.S.* Impact of genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors on nicotine addiction and smoking cessation treatment // *Curr Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 91–112.
 27. *Sherva R., Kranzler H.R., Yu Y., Logue M.W., Poling J., Arias A.J., Anton R.F., Oslin D., Farrer L.A., Gelernter J.* Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — P. 1921–1931.
 28. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А.* Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // *Медицинский академический журнал.* — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 68–76.
 29. *Brunzell D.H., McIntosh J.M.* Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* — 2012. — Apr; Vol. 37(5). — P. 1134–1143. doi: 10.1038/npp.2011.299. Epub 2011 Dec 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169946/>
 30. *Ni R., Marutle A., Nordberg A.* Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 33(3). — P. 841–851. doi: 10.3233/JAD-2012-121447.
 31. *Igari M., Alexander J.C., Yue Ji, Qi X., Papke R.L., Buijnzeel A.W.* Varenicline and Cytisine Diminish the Dysphoric-Like State Associated with Spontaneous Nicotine Withdrawal in Rats // *Neuropsychopharmacology.* — 2014. — Jan; Vol. 39(2). — P. 455–465.
 32. *Jutkiewicz E.M., Brooks E.A., Kynaston A.D., Rice K.C., Woods J.H.* Patterns of nicotinic receptor antagonism: nicotine discrimination studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Oct; Vol. 339(1). — P. 194–202. doi: 10.1124/jpet.111.182170. Epub 2011 Jul 5.
 33. *LeSage M.G., Shelley D., Ross J.T., Carroll F.I., Corrigan W.A.* Effects of the nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine on the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* — 2009. — Jan; Vol. 91(3). — P. 461–467.
 34. Инструкция по медицинскому применению препарата ТАБЕКС® П N016219/01.
 35. *Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T.* Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews // *Addiction.* — 2013. — Oct; Vol. 108(10). — P. 1711–1721. doi: 10.1111/add.12291. Epub 2013 Aug 14.
 36. *Hajek P., McRobbie H., Myers K.* Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis // *Thorax.* — 2013. — Nov; Vol. 68(11). — P. 1037–1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035. Epub 2013 Feb 12.
 37. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс ЛСР-006439/08.

38. Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec. 18; Vol. 371(25). — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
39. *Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J., Rennard S.I., Russ C., McRae T.D., Treadow J., Yu C.R., Dutro M.P., Park P.W.* Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial // *JAMA.* — 2015. — Feb. 17; Vol. 313(7). — P. 687–694. doi: 10.1001/jama.2015.280.
40. *Mitchell J.M., Teague C.H., Kayser A.S., Bartlett S.E., Fields H.L.* Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2012. — Vol. 223. — P. 299–306.
41. Амиров Н. Б., Андреева Т. И. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4, № 3. — С. 28а–33.
42. *Aubin H.J., Luquiens A., Berlin I.* Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2014. — Feb; Vol. 77(2). — P. 324–336. Published online 2014 Jan 22.
43. *Elrashidi M.Y., Ebbert J.O.* Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update // *Expert Opin Emerg Drugs.* — 2014. — Jun; Vol. 19(2). — P. 243–260. doi: 10.1517/14728214.2014.899580. Epub 2014 Mar 22.
44. *Etter J.F.* Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166(15). — P. 1553–1559.
45. *Nashmi R., Xiao C., Deshpande P. et al.* Chronic nicotine cell specifically upregulates functional $\alpha 4^*$ nicotinic receptors: basis for both tolerance in midbrain and enhanced long-term potentiation in perforant path // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 8202–8218.
46. *Potts L.A., Garwood C.L.* Varenicline: the newest agent for smoking cessation // *Am. J. Health Syst Pharm.* — 2007. — Jul. 1; Vol. 64(13). — P. 1381–1384.
47. *Radchenko E.V., Dravolina O.A., Bepalov A.Y.* Agonist and antagonist effects of cytisine in vivo // *Neuropharmacology.* — 2015. — Mar 31; Vol. 95. — P. 206–214. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.019. [Epub ahead of print]
48. *Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., Parag V., Bassett B., Bullen C.* Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec 18; Vol. 371(25) — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
7. *Rossiia prisoedinyaetsya k borbe s tabakokurenium* // *Spravochnik vracha obshhej praktiki.* — 2012. — N 1. — S. 18–23. (rus)
8. *Cahill K., Stead L.F., Lancaster T.* Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — N 3.
9. *Maity N., Chand P., Murthy P.* Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation // *Indian J. Psychiatry.* — 2014. — Jan; Vol. 56(1). — P. 17–23. doi: 10.4103/0019-5545.124709.
10. *Etter J.F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M.* Cytisine for smoking cessation: a research agenda // *Drug Alcohol Depend.* — 2008. — Jan 1; Vol. 92(1–3). — P. 3–8. Epub 2007 Sep 6.
11. *Fucito L.M., Toll B.A., Wu R., Romano D.M., Tek E., O'Malley S.S.* A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2011. — Vol. 215. — P. 655–663.
12. *Rollema H., Coe J.W., Chambers L.K., Hurst R.S., Stahl S.M., Williams K.E.* Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation // *Trends Pharmacol Sci.* — 2007. — Jul; Vol. 28(7). — P. 316–325. Epub 2007 Jun 18.
13. *Kukes V.G., Marinin V.F., Gavrisky E.V.* Vareniklin — preparat novogo pokoleniya dlya lecheniya tabachnoj zavisimosti // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* — 2009. — T. 18(3). — S. 1–5. (rus)
14. *Xiao D., Chu S., Wang C.* Smoking cessation in Asians: focus on varenicline // *Patient Prefer Adherence.* — 2015. — Apr 13; Vol. 9. — P. 579–584. doi: 10.2147/PPA.S60785. eCollection 2015.
15. *Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M., Tingley F.D. 3rd, Coe J.W., O'Neill B.T., Tseng E., Wang E.Q., Mather R.J., Hurst R.S., Williams K.E., de Vries M., Cremers T., Bertrand S., Bertrand D.* Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — May; Vol. 160(2). — P. 334–345. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x. Epub 2010 Mar 22.
16. *Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T.* Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — May 31; Vol. 5. — CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
17. *Leaviss J., Sullivan W., Ren S., Everson-Hock E., Stevenson M., Stevens J.W., Strong M., Cantrell A.* What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2014. — May; Vol. 18(33). — P. 1–120. doi: 10.3310/hta18330.
18. *Mihalak K.B., Carroll F.I., Luetje C.W.* Varenicline Is a Partial Agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a Full Agonist at $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Receptors // *Molecular Pharmacology* September 2006. — Vol. 70, N 3. — P. 801–805. <http://molpharm.aspetjournals.org/content/70/3/801.long>
19. *Tutka P., Zatoński W.* Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy // *Pharmacol Rep.* — 2006. — Nov-Dec. — Vol. 58(6). — P. 777–798.
20. *Millar N.S., Gotti C.* Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors // *Neuropharmacology.* — 2009. — Jan; Vol. 56(1). — P. 237–246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.041. Epub 2008 Aug 5.

Bibliography

1. Информационный бюллетень ВОЗ N 339 «Табак» (май 2015) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru>. (rus)
2. Обзор государственной и общественной инициатив в области борьбы с табакотреблением в России // *Врач скорой помощи.* — 2010. — N 12. — S. 49–51. (rus)
3. *Benowitz N.L.* Nicotine addiction // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 2295–2303.
4. Guide to Quitting Smoking. URL: <http://www.cancer.org/healthy/stayawayfromtobacco/guidetoquittingsmoking/guide-to-quitting-smoking-success-rates> (data obrashheniya — 01.11.2015).
5. Ramochnaya konvenciya VOZ. http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9789244591017_rus.pdf. (rus)
6. *Andryushhenko I.V., Malinina E.V.* Kompleksnyj podhod k lecheniyu tabakokurenija i nikotinovoj zavisimosti // *Lechashhij vrach.* — 2012. — N1. <http://www.lvrach.ru/2012/01/15435336/> (data obrashheniya — 01.11.2015). (rus)

21. Peng C., Stokes C., Mineur Y.S., Picciotto M.R., Tian C., Eibl C., Tomassoli I., Guendisch D., Papke R.L. Differential modulation of brain nicotinic acetylcholine receptor function by cytisine, varenicline, and two novel bispidine compounds: emergent properties of a hybrid molecule // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2013. — Nov; Vol. 347(2). — P. 424–437. doi: 10.1124/jpet.113.206904. Epub 2013 Aug 19.
22. Jimenez-Ruiz C., Berlin I., Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1319–1338.
23. Rollema H., Chambers L.K., Coe J.W., Glowa J., Hurst R.S., Lebel L.A., Lu Y., Mansbach R.S., Mather R.J., Rovetti C.C., Sands S.B., Schaeffer E., Schulz D.W., Tingley F.D., Williams K.E. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid // *Neuropharmacology.* — 2007. — Vol. 52. — P. 985–994.
24. Papke R.L., Trocmé-Thibierge C., Guendisch D., Al Rubaiy S.A., Bloom S.A. Electrophysiological perspectives on the therapeutic use of nicotinic acetylcholine receptor partial agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — May; Vol. 337(2). — P. 367–379. doi: 10.1124/jpet.110.177485. Epub 2011 Feb 1.
25. Improgo M.R., Scofield M.D., Tapper A.R., Gardner P.D. The nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster: dual role in nicotine addiction and lung cancer // *Prog. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 92. — P. 212–226.
26. Russo P., Cesario A., Rutella S., Veronesi G., Spaggiari L., Galotta D., Margaritora S., Granone P., Greenberg D.S. Impact of genetic variability in nicotinic acetylcholine receptors on nicotine addiction and smoking cessation treatment // *Curr Med. Chem.* — 2011. — Vol. 18. — P. 91–112.
27. Sherva R., Kranzler H.R., Yu Y., Logue M.W., Poling J., Arias A.J., Anton R.F., Oslin D., Farrer L.A., Gelernter J. Variation in nicotinic acetylcholine receptor genes is associated with multiple substance dependence phenotypes // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — P. 1921–1931.
28. Shabanov P.D., Lebedev A.A. Neiroximicheskie mexanizmy prilozhashhego yadra, realizuyushhie podkrepilyayushhie efekty samostimulyacii lateralnogo gipotalamusa // *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* — 2012. — T. 12, N 2. — S. 68–76. (rus)
29. Brunzell D.H., McIntosh J.M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* — 2012. — Apr; Vol. 37(5). — P. 1134–1143. doi: 10.1038/npp.2011.299. Epub 2011 Dec 14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169946/>
30. Ni R., Marutle A., Nordberg A. Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 33(3). — P. 841–851. doi: 10.3233/JAD-2012-121447.
31. Igari M., Alexander J.C., Yue Ji, Qi X., Papke R.L., Buijnzeel A.W. Varenicline and Cytisine Diminish the Dysphoric-Like State Associated with Spontaneous Nicotine Withdrawal in Rats // *Neuropsychopharmacology.* — 2014. — Jan; Vol. 39(2). — P. 455–465.
32. Jutkiewicz E.M., Brooks E.A., Kynaston A.D., Rice K.C., Woods J.H. Patterns of nicotinic receptor antagonism: nicotine discrimination studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Oct; Vol. 339(1). — P. 194–202. doi: 10.1124/jpet.111.182170. Epub 2011 Jul 5.
33. LeSage M.G., Shelley D., Ross J.T., Carroll F.I., Corrigan W.A. Effects of the nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine on the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* — 2009. — Jan; Vol. 91(3). — P. 461–467.
34. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata TABEKS® P N016219/01. (rus)
35. Hartmann-Boyce J., Stead L.F., Cahill K., Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews // *Addiction.* — 2013. — Oct; Vol. 108(10). — P. 1711–1721. doi: 10.1111/add.12291. Epub 2013 Aug 14.
36. Hajek P., McRobbie H., Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis // *Thorax.* — 2013. — Nov; Vol. 68(11). — P. 1037–1042. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035. Epub 2013 Feb 12.
37. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Champiks LSR-006439/08. (rus)
38. Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec. 18; Vol. 371(25). — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
39. Ebbert J.O., Hughes J.R., West R.J., Rennard S.I., Russ C., McRae T.D., Treadow J., Yu C.R., Dutro M.P., Park P.W. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial // *JAMA.* — 2015. — Feb 17; Vol. 313(7). — P. 687–694. doi: 10.1001/jama.2015.280.
40. Mitchell J.M., Teague C.H., Kayser A.S., Bartlett S.E., Fields H.L. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers // *Psychopharmacology (Berl).* — 2012. — Vol. 223. — P. 299–306.
41. Amirov N. B., Andreeva T. I. Tabachnaya epidemiya: farmakologicheskie vozmozhnosti borby // *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* — 2011. — T. 4, N 3. — S. 28a–33. (rus)
42. Aubin H.J., Luquiens A., Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2014. — Feb; Vol. 77(2). — P. 324–336. Published online 2014 Jan 22.
43. Elrashidi M.Y., Ebbert J.O. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update // *Expert Opin Emerg Drugs.* — 2014. — Jun; Vol. 19(2). — P. 243–260. doi: 10.1517/14728214.2014.899580. Epub 2014 Mar 22.
44. Etter J.F. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166(15). — P. 1553–1559.
45. Nashmi R., Xiao C., Deshpande P. et al. Chronic nicotine cell specifically upregulates functional $\alpha 4^*$ nicotinic receptors: basis for both tolerance in midbrain and enhanced long-term potentiation in perforant path // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 8202–8218.
46. Potts L.A., Garwood C.L. Varenicline: the newest agent for smoking cessation // *Am. J. Health Syst Pharm.* — 2007. — Jul. 1; Vol. 64(13). — P. 1381–1384.
47. Radchenko E.V., Dravolina O.A., Beshpalov A.Y. Agonist and antagonist effects of cytisine in vivo // *Neuropharmacology.* — 2015, Mar 31; Vol. 95. — P. 206–214. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.019. [Epub ahead of print]
48. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., Parag V., Bassett B., Bullen C. Cytisine versus nicotine for smoking cessation // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Dec 18; Vol. 371(25) — P. 2353–2362. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.

Поступила в редакцию 14.12.2015 г.