

VARENIKLÍN – NOVÁ MOŽNOSŤ V LIEČBE NIKOTÍNOVEJ ZÁVISLOSTI

Elena Kavcová

Klinika tuberkulózy a pľúcnych chorôb JLF a MFN, Martin

Fajčenie cigariet patrí vo svete medzi hlavné preventabilné rizikové faktory morbidity a predčasnej úmrtnosti. Viac ako 70 % fajčiarov chce prestať fajčiť, ale len 3 – 5 % to dokáže bez liečby. Rastúce vedomosti o hlavných neurochemických mechanizmoch nikotínovej závislosti sú využívané aj v liečbe. Vareniklín tartrát (Champix) je liek vyvinutý cielene len pre liečbu nikotínovej závislosti. Vareniklín je parciálnym agonistom $\alpha_4\beta_2$ nikotín acetylcholíkových receptorov. Naviazaním sa na tieto receptory vykazuje agonistickú aktivitu, s účinkom na mezolimbický dopaminergný systém. Parciálnou stimuláciou uvoľňovania dopamínu vyvoláva efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinnok agonistu). Zároveň prednostným obsadením $\alpha_4\beta_2$ receptorov však bráni nikotínu (pri zapálení si cigarety), aby sa na receptory naviazal, a tak stimuloval uvoľňovanie dopamínu – antagonistická aktivita, čo vedie k zmierneniu pocitu pôžitku pri fajčení, podporuje vyhasínanie okruhu odmeny. Vareniklín je v súčasnosti najefektívnejší liek v liečbe tabakovej závislosti, je trikrát účinnejší v dlhodobej úspešnosti zanechania fajčenia v porovnaní s placebo. Autorka popisuje terapeutické indikácie, kontraindikácie, špeciálne upozornenia, vedľajšie účinky, interakcie a klinickú účinnosť vareniklínu.

Kľúčové slová: vareniklín, zanechanie fajčenia, nikotínová závislosť, liečba.

VARENICLINE – NEW OPTION IN TREATMENT OF NICOTINE ADDICTION

Smoking is the main preventable cause worldwide of morbidity and premature death. More than 70% of smokers want to stop smoking but only 3 – 5 % it reaches without treatment. There is a growing understanding of the neurochemical basis of nicotine addiction, that was used in new drug – varenicline tartrate. Varenicline is described as a partial agonist, causing moderate activation of the $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), with partial stimulation of dopamine releasing may mitigate craving and withdrawal symptoms, while its antagonist properties in blocking nicotine binding may reduce smoking satisfaction and psychological reward in those who continue to smoke while taking the drug. Varenicline appears to be the most effective smoking cessation treatment available, increasing quit success rates three-fold when compared with placebo. The author describes its therapeutic indications, the main adverse effect, contraindications, special warnings and precautions for use, interaction and clinical efficacy of varenicline.

Key words: varenicline, smoking cessation, nicotine addiction, treatment.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 308–312

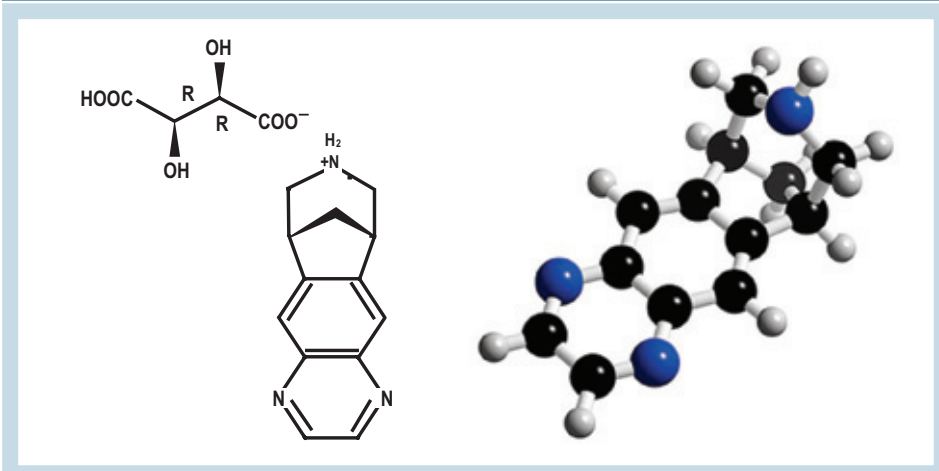
Úvod

V posledných rokoch sa nielen vo svete, ale aj v Slovenskej republike, mení verejná mienka smerom k podpore nefajčenia. Z hľadiska prevencie civilizačných ochorení vôbec, ako aj ich priebehu a komplikácií zvlášť, je dôležitý aspekt ovplyvnenia globálneho, celkového rizika osôb a aj pacientov. Napríklad u chorých s vysokým krvným tlakom alebo s dyslipidémiou si nevieme predstaviť, že by neužívali antihypertenzíva, respektíve statíny, u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc bronchodilatanciá, v protiklade s tým však fajčiarsku závislosť ako **chronické recidivujúce ochorenie** a súčasne **silný rizikový faktor mnohých ochorení** lieči len nepatrný zlomok lekárov. Je to alarmujúce o to viac, že podľa epidemiologických výskumov zhruba 70 % fajčiarov chce prestať fajčiť (1, 2, 3). A len 3 – 5 % fajčiarov prestane fajčiť bez farmakoterapie, na základe silnej motivácie s využitím svojej pevnej vôle (4).

Moderná koncepcia liečby fajčenia vychádza z definície, že fajčenie je psychosociálna a fyzická (drogová) závislosť. Podľa definície SZO (2001) táto liečba zahŕňa (jednotlivo alebo v kombinácii) **behaviorálne a farmakologické intervencie**, ktoré je potrebné implementovať súbežne a dostatočne

Obrázok 1. Molekula vareniklínu

(varenicline-8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino(2,3-h)(3)benzazepine – $C_{13}H_{13}N_3$).



dlho. Medzi používané farmaká patria náhradné **nikotínové preparáty** a **bupropión** (Zyban), ku ktorým sa zaradil najnovší liek, vyvinutý cielene na liečbu fajčenia, **vareniklín** (varenicline tartrate – Champix®).

Charakteristika vareniklínu

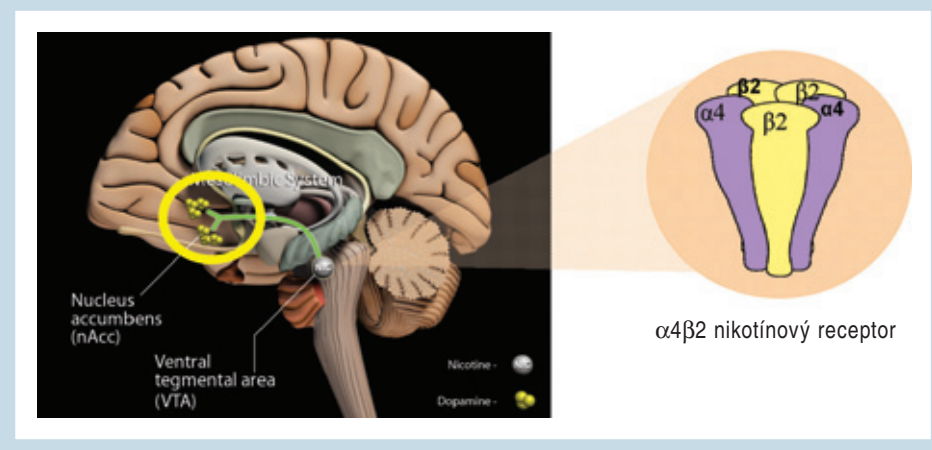
Vareniklín (varenicline, Champix) je prvý liek, ktorý bol **cielene vyvinutý len pre liečbu tabakovej závislosti** (obrázok 1) (5, 6). Je parciálnym agonistom $\alpha_4\beta_2$ nikotín acetylcholíkových receptorov.

Ďalej pôsobí na subtypy receptorov $\alpha_3\beta_4$ a slabo na $\alpha_3\beta_2$ a α_6 . Je plným agonistom α_7 -receptorov (7, 8). Jedna tableta obsahuje 0,5 alebo 1,0 mg vareniklínu vo forme tartrátu. V EU bol registrovaný v roku 2006 pod názvom Champix, v USA pod názvom Chantix (5).

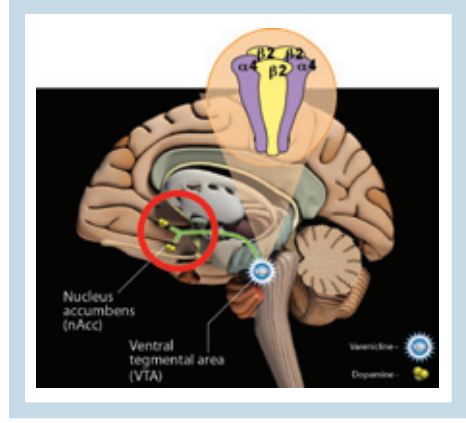
Mechanizmus účinku nikotínu v CNS

Mechanizmus účinku nikotínu, ktorý je súčasťou nikotínovej závislosti, možno veľmi stručne

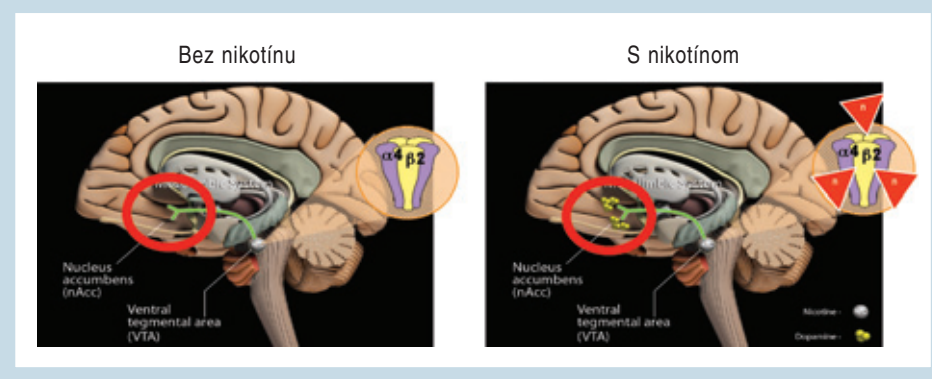
Obrázok 2. $\alpha 4\beta 2$ nikotínový receptor.



Obrázok 4. Vareniklín – parciálny agonista acetylcholin-nikotínových $\alpha 4\beta 2$ receptorov.



Obrázok 3. Mechanizmus účinku nikotínu v CNS.



načtrnúť nasledovne: nikotín sa preferenčne viaže na neurálne nikotínové acetylcholinové (nACh) receptory v CNS; hlavne na $\alpha 4\beta 2$ nikotínové receptory v mozgu vo ventrálnej tegmentálnej oblasti (VTA) (obrázok 2) (6, 8, 9). Primárny je subtyp $\alpha 4\beta 2$ receptorov vo ventrálnej tegmentálnej oblasti mozgu, kde stimuluje aktivitu sprostredkovanú týmito receptormi **s účinkom na mezolimbický dopaminergný systém** s následným vyplavením neurotransmiterov, hlavne dopamínu. Väzba nikotínu na $\alpha 4\beta 2$ receptory vedie k uvoľneniu dopamínu v *nucleus accumbens*, a práve dopamínu sa pripisuje hlavná úloha a zodpovednosť za určitý **pocit odmeny, blaha, slasti** u fajčiara po vyfajčení cigarety. Ide o neurálny mechanizmus, ktorý je podkladom pre upevnenie návyku fajčenia a pocit odmeny pociťovaný po vyfajčení cigarety (obrázok 2) (6, 8, 9).

Mechanizmus účinku vareniklínu

Vareniklín má **duálny mechanizmus účinku**. S vysokou afinitou a selektivitou sa viaže na neurálne nikotínové acetylcholinové receptory – na $\alpha 4\beta 2$ subtyp receptorov a stimuluje aktivitu zprostredkovanú týmito receptormi, ale na významne nižšej úrovni než nikotín (obrázok 4) (6, 7). Naviazaním sa na tieto receptory preukazuje **agonistickú aktivitu**, s účinkom na mezolimbický dopaminergný systém. Parciálnou stimuláciou uvoľňovania dopamínu vyvoláva efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinkov agonistu)

(5, 6, 10, 11). Zároveň však prednostným obsadením $\alpha 4\beta 2$ receptorov bráni nikotínu (pri zapálení si cigarety), aby sa na receptory naviazal, a tak stimuloval uvoľňovanie dopamínu – **antagonistickú aktivitu**, čo vedie k zmierneniu posilňovania návyku a pocitu blaha pri fajčení (obrázok 5).

Obrázok 5. Duálny mechanizmus účinku vareniklínu.

Mechanizmus účinku nikotínu

$\alpha 4\beta 2$ nikotínový receptor = Dopamín

Plný agonizmus

- Nikotín sa viaže na $\alpha 4\beta 2$ nikotínové acetylcholinové receptory v mozgu, čo je kľúčové pre vznik závislosti
- Nikotín stimuluje uvoľňovanie dopamínu (je čistý agonista).

CHAMPIX mechanizmus účinku

$\alpha 4\beta 2$ nikotínový receptor = Dopamín

Čiastočný agonistický účinok

- Champix sa viaže na $\alpha 4\beta 2$ nikotínové acetylcholinové receptory, len čiastočne stimuluje uvoľňovanie dopamínu (parciálny agonistický efekt).

CHAMPIX aj s nikotínom

Antagonistický účinok

- Naviazaním Champixu na $\alpha 4\beta 2$ nikotínové acetylcholinové receptory blokuje schopnosť nikotínu stimulovať uvoľňovanie dopamínu (antagonistický efekt).

Vareniklín teda na jednej strane **zabraňuje abstinenčným príznakom** z nedostatku nikotínu (uvoľní sa určité množstvo dopamínu), na strane druhej **znemožní obvyklý pocit odmeny** po vyfajčenej cigarete, teda podporuje vyhasinanie okruhu odmeny, pretože (po zapálení cigarety nedochádza k pocitu pôžitku, spokojnosti (5, 7, 10, 11, 12).

Klinická účinnosť vareniklínu

Účinnosť vareniklínu pri odvykaní od fajčenia sa preukázala **v štyroch klinických štúdiách**.

Dve identické dvojito zaslepené klinické štúdie trvali 52 týždňov, pričom pacienti dostávali liečbu počas 12 týždňov, po ktorých nasledovala 40 týždňová fáza bez liečby. V štúdiách bola primárne hodnotená najprv 4-týždňová dlhodobá abstinencia (*4-week continuous quit rate, 4W-CQR*), od 9. do 12. týždňa, validizovaná oxidom uhľoňatým (CO) vo vydychovanom vzduchu. Do skúšok boli zarade-

Tabuľka 1. Miera štvortýždňovej (4W – CQR) a trvalej abstinencie (CA) po farmakoterapii.

	1. štúdia (n : 1 022) Gonzales a spol. (10)		2. štúdia (n : 1 023) Joremy a spol. (11)	
	4W – CQR	CA 9. – 52. týždeň	4W – CQR	CA 9. – 52. týždeň
Vareniklín	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropión	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR vareniklín vs placebo	3,91 P < 0,0001	3,13 P < 0,0001	3,85 P < 0,0001	2,66 P < 0,0001
OR vareniklín vs bupropión	1,96 P < 0,0001	1,45 P = 0,0640	1,89 P < 0,0001	1,72 P = 0,0062

Tabuľka 2. Trvalá abstinencia po liečbe vareniklínom (12).

	Vareniklín n = 602	Placebo n = 604	Rozdiel (95 % CI)	OR (95 % CI)
CA týž. 13 – 24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA týž. 13 – 52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

ní chronickí fajčiari cigariet (≥ 10 cigariet za deň). Spolu 2 619 fajčiarov užívalo vareniklín v dávke 2 x 1 mg/deň (titrovanej počas 1. týždňa), 669 pacientov užívalo bupropión 2 x 150 mg (tiež titrovani) a 684 pacientov užívalo placebo. Vareniklín bol v oboch štúdiách štatisticky **významne účinnejší ako bupropión a placebo**. Po 40 týždňoch bez liečby bol kľúčovým sekundárnym cieľom podiel trvalo abstinujúcich jedincov zo všetkých liečených, ktorí nefajčili (dokonca ani jedno potiahnutie z cigarety) od 9. do 52. týždňa (Continuous Abstinence Rate, CA) v 52. týždni a u ktorých neprekročil CO vo vydychovanom vzduchu > 10 ppm. Údaje o 4W CQR (v 9. až 12. týždni) a podiele CA (v 9. až 52. týždni) z 1. a 2. štúdie sú zhrnuté v tabuľke 1 (10, 11). V uvedených oboch štúdiách sa počas aktívnej liečby významne znížila v porovnaní s placebom túžba po cigarete aj abstinencia príznaky u pacientov, ktorí brali vareniklín.

Tretia štúdia (Tonstad a spol., 2006) hodnotila prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby vareniklínom (CHAMPIX) na udržanie abstinencie. Pacienti v tejto otvorenej štúdií (n = 1 927) dostávali vareniklín 2 x 1 mg denne počas 12 týždňov. Pacienti, ktorí prestali fajčiť do 12. týždňa, boli potom randomizovaní

buď na podávanie vareniklínu (2 x 1 mg/deň) alebo placebo počas ďalších 12 týždňov, štúdia trvala 52 týždňov. Výsledky (tabuľka 2) preukázali prínos doplnkovej 12-týždňovej liečby vareniklínom **na udržanie nikotínovej abstinencie** v porovnaní s placebom (12). Nezvýsky vysoká abstinencia u placebovej skupiny súvisí s uvedeným zostavením štúdie – táto skupina zahŕňala aj pacientov, ktorí 3 mesiace užívali vareniklín a potom až 3 mesiace placebo a s intenzívnou psychobehaviorálnou podporou pre všetkých (viac ako 30 návštev za rok trvania štúdie).

V štvrtej štúdií Aubin a spolupracovníci (13) porovnávali priamo účinnosť a bezpečnosť 12-týždňovej liečby vareniklínom v obvyklom dávkovaní s 10 týždňov trvajúcou **nikotínovou substituálnou liečbou** (NSL) formou náplasti, a to v postupne klesajúcom dávkovaní z 21 mg denne na 7 mg denne. Do štúdie bolo zaradených spolu 747 fajčiarov. V posledných 4 týždňoch liečby prestalo fajčiť (CAR = Continuous Abstinence Rate) pri liečbe Champixom 55,9 % pacientov vs. 43,2 %, ktorí boli liečení NSL náplastami (p < 0,001). Vareniklín tak preukázal v sledovanom období **signifikantne vyššiu účinnosť**. Champix v porovnaní s NSL významne znižoval túžbu po cigarete (p < 0,001), symptómy

z vynechania (p < 0,001), pocit uspokojenia súvisiaci s fajčením (ak si pacient počas liečby zapálil cigaretu) (p < 0,001).

Dávkovanie a spôsob podania vareniklínu

Vareniklín je indikovaný na liečbu tabakovej závislosti dospelých. Fajčiar si stanoví dátum, keď chce prestať fajčiť, pretože užívanie vareniklínu by malo začať 1–2 týždne pred týmto dátumom. **Dávkovanie** je nasledovné – I. týždeň titrácia: 1.–3. deň **0,5 mg jedenkrát denne**; 4.–7. deň **0,5 mg dvakrát denne**; nasledovné dni: 8. deň až 12. týždeň **1 mg dvakrát denne** (obrázok 6). Tablety sa prehltávajú celé a zapíjajú sa vodou. Večernú dávku je vhodné užiť zavčasu večer. Fajčiarom s nežiaducimi účinkami je možné dočasne alebo trvale znížiť dávku na 0,5 mg dvakrát denne.

Liečba by mala trvať **12 týždňov**. Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti ďalšej 12-týždňovej liečby u fajčiarov, ktorým sa nepodarilo prestať fajčiť počas úvodnej liečby alebo u tých, ktorí po nej začali znovu fajčiť. Počas liečby sa odporúčajú **týždenné kontroly** v ambulancii lekára.

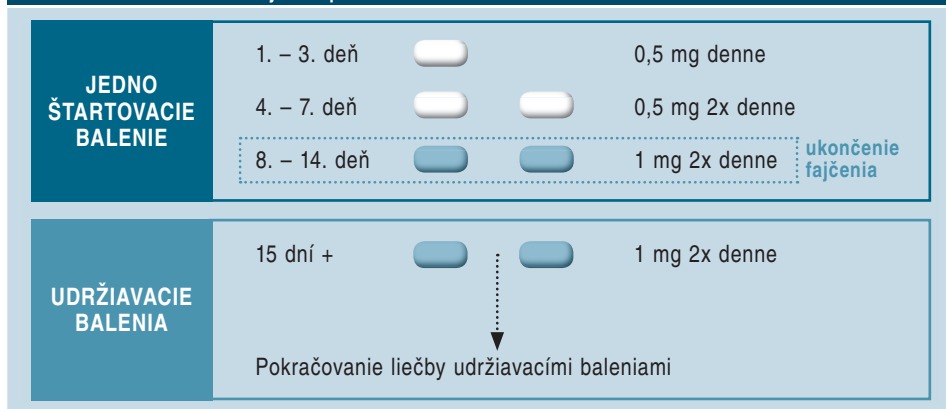
Na konci liečby bolo vysadenie vareniklínu spojené so zvýšenou podráždenosťou, túžbou po fajčení, depresiou a/alebo nespavosťou len u 3 % pacientov. Pacientom s chronickou renálnou insuficienciou (RI) je potrebné dávku znížiť podľa clearance kreatinínu.

Nežiaduce účinky, kontraindikácie, interakcie

Nežiaduce účinky. Štúdie s vareniklínom sa nezamerali na rozlíšenie medzi nežiaducimi účinkami (NÚ) spojenými so študovaným liekom a tými, ktoré môžu byť spôsobené nedostatkom nikotínu. Odvykanie od fajčenia býva spojené s abstinencia príznakmi, ku ktorým patria zlá nálada, dysfória či depresívna nálada, nespavosť, frustrácia, podráždenosť, hnev, úzkosť, nepokoj, problémy s koncentraciou, spomalená srdcová frekvencia, zvýšená chuť do jedla s možným zvýšením hmotnosti. Depresie, vrátane myšlienok na samovraždu a samovražedný pokus, boli hlásené u fajčiarov, ktorí sa pokúšali ukončiť fajčenie bez liekov, ale tieto príznaky boli tiež hlásené u fajčiarov, ktorí užívali Champix. Lekári musia byť vedomí **možnej naliehavosti významnej depresívnej symptomatológie** u fajčiarov, ktorí sa pokúšajú skončiť s fajčením, a majú ich vhodne počuť a sledovať (**Upozornenie Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, 2008**).

Medzi **najčastejšie nežiaduce účinky** (klinicky hodnotených bolo približne 4000 osôb liečených vareniklínom počas 1 roka s priemernou expozíciou 84 dní) patrili: **nevoľnosť, nauzea, bolesť hlavy,**

Obrázok 6. Dávkovanie a balíčky Champixu.



nespavosť, neobvyklé abnormálne sny, závrat, somnolencia, agitovanosť, nervozita, zhoršenie depresie (5, 10, 14). Pre NÚ prerušilo liečbu 11,4 % osôb s vareniklínom oproti 9,7% pri užití placebo (5). Zvýšenie hmotnosti bolo pri liečbe vareniklínom nižšie ako v placebovej skupine (10). V ostatnom čase boli hlásené prípady infarktu myokardu, depresie a samovražedných myšlienok u pacientov užívajúcich vareniklín.

Kontraindikácie. Podávanie vareniklínu sa neodporúča u tehotných a dojčiacich žien, ako ani u detí a mladistvých do 18 rokov veku, pri hypersenzitivitě na liečivú látku alebo na pomocné látky prípravku, u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, dialyzovaných pacientov (5). U psychicky chorých osôb je možné podávať len po konzultácii so psychiatrom a pri podrobnom sledovaní pacienta. Ukončenie fajčenia bolo spojené so zhoršením základných psychiatrických ochorení (napr. depresie!), v ostatnom čase boli popísané i suicidálne pokusy (5). Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím vareniklínu u pacientov s epilepsiou a ani poznatky o interakciách medzi alkoholom a vareniklínom!

U starších pacientov je potrebné poznať renálne funkcie. Pri liečbe vareniklínom sa môžu vyskytnúť závraty a somnolencia, preto sa pacientom neodporúča šoférovať a ovládať zložité zariadenia alebo sa venovať iným potenciálne nebezpečným činnostiam (10).

Osobitné upozornenia a opatrenia. Fyziologické zmeny vyvolané len samotným ukončením fajčenia, bez ohľadu na eventúalnu farmakoterapiu, môžu samé o sebe ovplyvniť farmakokinetiku alebo farmakodynamiku niektorých liečiv, ktorých dávkovanie bude potrebné upraviť (napr. teofylín, warfarín a inzulín). Pretože fajčenie indukuje CYP1A2, môže jeho ukončenie spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií substrátov CYP1A2.

Liekové interakcie. Pri súčasnom podávaní vareniklínu a náhradnej nikotínovej liečby transdermálnou cestou fajčiarom došlo k poklesu priemerného systolického tlaku krvi a výskytu nauzey, bolesti hlavy, vracania, závratov, dyspepsie a únavy, ktoré sa vyskytli častejšie pri kombinovanej liečbe než pri samotnej NRT (5). Vareniklín nemenil farmakokinetiku digoxínu, metformínu, bupropiónu, warfarínu, aj keď samotné ukončenie fajčenia môže spôsobovať zmeny farmakokinetiky warfarínu (5). Je potrebné sa vyvarovať súčasnej liečbe vareniklínu s cimetidínom u pacientov so závažným poškodením obličiek. Klinické údaje o akýchkoľvek možných interakciách medzi alkoholom a vareniklínom sú obmedzené. V ostatnom čase bol popísaný prípad diabetika s výskytom hypoglykémii, ktoré vymizli po ukončení liečby vareniklínom.

Psychologická a behaviorálna podpora pri liečbe vareniklínom

Fajčenie je psychosociálna a fyzická (drogová) závislosť, a preto liečba by mala pozostávať nielen z farmakologických, ale aj z behaviorálnych intervencií, sociálno-psychologického poradenstva. Na takúto pomoc slúži tzv. individualizovaný program – Podpora nového života (Life REWARDS). Behaviorálny program Life REWARDS je dostupný len pre pacientov, ktorým bol predpísaný Champix – ako súčasť odvykacej liečby. Dostupný je na stránke www.liferewards.sk.

Záver

- Vareniklín (Champix) je prvým liekom cielene vyvinutým na liečbu tabakovej závislosti. Je to liek len na lekársky predpis, a preto by mal byť každý fajčiar vyšetrený ako aj pravidelne sledovaný. I keď nie sú k dispozícii dlhodobé skúsenosti s liečbou vareniklínom, doterajšie výsledky sú nádejné najmä u fajčiarov so silnou nikotínovou závislosťou, pretože liek znižuje abstinenčné príznaky a potrebu fajčiť (15, 16). Psychobehaviorálna podpora šitá na mieru fajčiara zvyšuje účinnosť liečby tabakovej závislosti (17, 18).
- Rámcový dohovor na kontrolu tabaku SZO (ratifikovala ho aj SR), ako aj EÚ odporúčajú,

aby každý zdravotnícky systém poskytol **liečbu tabakovej závislosti založenú na vedeckých dôkazoch** (17, 18, 19, 20). Behaviorálna a farmakologická liečba by sa mali stať štandardnou súčasťou poskytovania zdravotnej starostlivosti s čo najširšou dostupnosťou.

- V každom prípade by sa mala prijať skutočnosť, že **farmakoterapia tabakovej závislosti** je bežným liečebným postupom, ktorý rozhodne nie je vyhradený špecializovaným centráram, ale ktorý by naopak, mal mať v rukách lekár v každodennej praxi – **praktický lekár, internista, kardiológ, pneumológ, onkológ, lekár verejného zdravotníctva a ďalší** (3, 16, 17, 19).
- V niektorých krajinách sveta štát aj zdravotné poisťovne (nie slovenské poisťovne) finančne podporujú liečbu nikotínovej závislosti, pretože táto liečba predstavuje extrémne výhodný aj **ekonomicky efektívny spôsob zníženia výskytu chorôb a predĺženia života** nielen pacientov ale aj zdravých ľudí.



MUDr. Elena Kavcová, PhD.

Klinika TaPCH, UK JLF a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: kavcova@jfmed.uniba.sk

Literatúra

1. Rozšírenosť užívania drog na Slovensku a názory občanov spojené s drogovou závislosťou. Bratislava ŠU SR 2002: 93 s.
2. Rozšírenosť užívania drog na Slovensku a názory občanov spojené s drogovou závislosťou. Bratislava ŠU SR 2004: 97 s.
3. Kavcová E, Kocan, I, Squier Ch. Tobacco control and the role of the medical community in the Slovak republic In: European Journal of Dental Education. 2004; 8 (S4): 46–50.
4. Nicotine Addiction in Britain, Report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London, Royal College of Physicians, 2000. (September 2006) dostupné na internete: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/nicotine/index.htm>.
5. Champix SPC, European Medicines Agency (EMA), Dostupné na Internete: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-Pl-sk.pdf>.
6. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J Med Chem 2005; 48 (10): 3474–3477.
7. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW (2006). Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. Mol Pharmacol 70 (3): 801–805. doi:10.1124/mol.106.025130. PMID 16766716.
8. Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. Nature Neuroscience 2005; 8 (11): 1465–1470.
9. Jarvis MJ. ABC of smoking cessation Why people smoke. BMJ 2004; 328 (7434): 277–279 <http://www.bmj.com/cgi/content/full/328/7434/277>.
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, et al. Varenicline, an alpha2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA 2006 296n (1): 47–55.
11. Jorenby DE, Taylor Hays J, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. JAMA 2006; 296 (1): 56–63.
12. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 64–71.
13. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken Ch, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised, open-label trial. Thorax 2008; 63: 717–724.
14. 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: 1571–1577.
15. Králiková E. Nový liek závislosti na tabáku: vareniclin, parciálny agonista alpha2 acetylcholin-nicotinových receptorů. Čas Lék Čes 2006; 145: 832–834.
16. Klesges RC, Johnson KC, Somes C. Varenicline for smoking cessation. Definite promise but no panacea. JAMA 2006; 296: 94–95.
17. Kavcová E. Nikotínová závislosť a jej liečba: so zameraním na pneumológiu a smernice. Martin; Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského 2002: 115 s.
18. Kavcová E, Ondrejka I a spol. Intervencia a liečba tabakovej závislosti v ordinácii všeobecného praktického lekára: odporúčany diagnostický a liečebný postup pre všeobecných praktických lekárov. Martin; Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského 2006: 23 s.
19. Rovný I, Ochaba R, Bielik I. Kontrola tabaku v Európskej únii. In: XXXI. Stodolove dni. Bratislava; ÚVZ SR 2004: 115–118.
20. Ochaba R. Návrh Národného programu kontroly tabaku a jeho východiská. Alkoholizmus a drogové závislosti 2004; 39 (2): 105–116.