



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2019, 5, 24-28
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

EPIDEMIOLOGIA PALENIA TYTONIU I METODY EFEKTYWNE WSPIERAJĄCE WALKĘ Z UZALEŻNIENIEM OD NIKOTYNY

Wojciech Wahl*¹, Dorota Jędrzejczyk-Okońska², Adam Fronczak¹

¹ Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Jana Nielubowicza 5, Blok F, 02-097 Warszawa

² Pabianickie Centrum Medyczne, ul. Jana Pawła II 68, 95-200 Pabianice

*autor korespondujący, tel: +48 696 155 962, e-mail: wojciechwahl26@gmail.com

Otrzymano 21.03.2019, zaakceptowany 09.04.2019, zamieszczony 18.04.2019

STRESZCZENIE

Palenie wyrobów tytoniowych w Polsce i na świecie stanowi istotny problem epidemiologiczny i zdrowotny. Prowadząc do uzależnienia od nikotyny, osoby palące wchłaniają wraz z dymem tytoniowym wiele toksycznych oraz karcinogennych substancji i cierpią na szereg chorób odtytoniowych wymagających często złożonych interwencji lekarskich. Ze względu na silny charakter uzależnienia zerwanie z nałogiem jest trudne. Na rynku farmaceutycznym w Polsce występują produkty lecznicze pomagające w walce z uzależnieniem od nikotyny. Są to produkty zawierające jako substancje czynne nikotynę, cytyzynę, wareniklinę lub bupropion. Niniejsza praca przeglądowa ma na celu przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat uzależnienia od nikotyny w Polsce, omówienie substancji czynnych pomagających w walce z nałogiem oraz analizę ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

SŁOWA KLUCZOWE: uzależnienie, nikotyna, cytyzyna, wareniklina, bupropion.

ABSTRACT

TOBACCO SMOKING EPIDEMIOLOGY AND EFFECTIVE NICOTINE ADDICTION CESSATION METHODS

Smoking tobacco products in Poland and in the world is a significant epidemiological and health problem. Leading to addiction to nicotine, smokers absorb many toxic and carcinogenic substances and suffer from a number of tobacco-related diseases that often require complex medical interventions. Due to the nature of the addiction, smoking cessation is difficult. On the pharmaceutical market in Poland are present pharmaceutical products that can help in the fight against nicotine addiction. These products contain as active substances nicotine, cytosine, varenicline or bupropion. The review aims to discuss current state of knowledge on nicotine addiction in Poland, present active substance that can help against nicotine addiction and present their clinical efficacy and safety.

KEYWORDS: addiction, nicotine, cytosine, varenicline, bupropion.

1. Wstęp

Uzależnienie od nikotyny stanowi nadal bardzo poważny problem zdrowotny zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Z danych epidemiologicznych wynika, że uzależnienie od wyrobów tytoniowych dotyczy niemal jednej czwartej Polaków. Według badania opublikowanego w 2018 roku przez Główny Inspektorat Sanitarny, w 2017 roku do nałogowego palenia papierosów przyznawało się 24% badanych [1]. Odsetek osób narażonych na szkodliwe działanie dymu papierosowego zwiększa się, gdy wliczymy biernych palaczy.

Niepokojący jest również fakt, że w roku 2017 spadł odsetek osób próbujących rzucić palenie lub osób, którym to się udało [1]. Z przedstawionych danych epidemiologicznych wynika, że palenie wyrobów tytoniowych jest nadal dużym problemem zdrowotnym. Potrzebne są zatem działania mające na celu ograniczenie sięgania po wyroby tytoniowe. Wydaje się, że edukacja dzieci i młodzieży o szkodliwych właściwościach dymu tytoniowego jest najlepszą strategią w celu ograniczenia liczby osób uzależnionych od nikotyny. Przykładowo jedną z takich kampanii jest prowadzona przez Warszawski Uniwersytet Medyczny akcja „Nie spalaj się! #WUModa na niepalenie” [2]. Jednak dla uzależnionych od

nikotyny samo uświadomienie o szkodliwości nałogu jest niewystarczające. Wynika to z faktu silnych właściwości uzależniających nikotyny, braku zauważalnego i widocznego efektu uszkodzeń organizmu, który pojawia i nasila się stopniowo, a także ogólnego przyzwolenia części społeczeństwa na palenie papierosów. Leczenie uzależnienia od nikotyny powinno uwzględniać dwa kierunki: behawioralny i farmakologiczny. Przed włączeniem leczenia należy wykonać Test Fagerströma. Zebranie poniżej siedmiu punktów z testu informuje, że pacjent nie jest najprawdopodobniej uzależniony farmakologicznie od nikotyny i wystarczy w leczeniu odwykowym silna motywacja i wola zostania abstynentem, wsparcie ze strony otoczenia i porada u doświadczonego specjalisty psychologa lub psychiatry [3]. Zebranie powyżej siedmiu punktów w Teście Fagerströma kieruje nas w stronę leczenia farmakologicznego wraz ze wsparciem behawioralnym. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele środków pomagających w rzucaniu palenia, w różnych formach i o różnym mechanizmie działania. Niniejsza praca przeglądowa ma na celu przedstawienie i omówienie dostępnych obecnie na rynku polskim preparatów ułatwiających walkę z uzależnieniem od nikotyny.

2. Nikotyna

Nikotyna jest związkiem występującym w tytoniu odpowiedzialnym za uzależnienie organizmu. Nikotyna działa poprzez stymulację neuronalnych nikotynowych receptorów acetylocholiny (NACHR) w podstawnej części mózgu, co powoduje uwalnianie dopaminy i odpowiada za uczucie satysfakcji. Stosowanie preparatów zawierających jako substancję czynną nikotyne (NRT, ang. *nicotine replacement therapy*) prowadzi do zmniejszenia objawów odstawienia nikotyny u regularnych palaczy, którzy powstrzymują się od palenia [4]. Terapia dostarcza do organizmu nikotyne, dzięki czemu wyroby tytoniowe są mniej satysfakcjonujące. Nie eliminuje całkowicie objawów odstawienia, ponieważ żaden z dostępnych systemów dostarczania nikotyny nie odtwarza szybkich i wysokich poziomów nikotyny tętnicznej uzyskanej po wdychaniu dymu papierosowego [5].

Produkty lecznicze z nikotyną jako substancją czynną są dostępne na polskim rynku w wielu formach: pastylki i tabletki do ssania, guma do żucia, plastry. Zawartość substancji czynnej zależy od drogi podania i waha się od 1,5 mg do 4 mg dla preparatów doustnych oraz 7 mg do 25 mg dla plastrów transdermalnych. Dostępne są również preparaty w formie aerozolu do stosowania w jamie ustnej. Niewątpliwą zaletą tych preparatów jest łatwość użycia i w przypadku plastrów rzadkie dawkowanie (raz dziennie).

Skuteczność terapii NRT jest zbliżona dla wszystkich form produktu i na ogół oscyluje wokół 20% pacjentów z roczną abstynencją [6,7]. Krótsze okresy abstynencji osiągane są przez większy odsetek pacjentów i wynoszą około 30% w okresie 24-tygodniowym [8]. Co ciekawe, skuteczność plastrów nikotynowych stosowanych u niepełnoletnich pacjentów jest niższa niż u dorosłych i wynosi około 5% [9].

Bezpieczeństwo terapii NRT jest względnie wysokie. Nikotyna w niskich dawkach stymuluje, a w wysokich hamuje aktywność neuronów. Nikotyna jest toksyczna w dawkach 40-60 mg oraz śmiertelna w dawce 500 mg [10]. Jednak nie ma dowodów na wzrost zagrażających życiu problemów z NRT przy przepisanych dawkach [11]. Nudności, ślinotok, bóle brzucha, pocenie się, bóle głowy, biegunka, zawroty głowy, opóźnione gojenie się ran i osłabienie są jednymi z objawów przedawkowania nikotyny [12]. W czasie ciąży ryzyko wystąpienia niepożądanych skutków nikotynowej terapii zastępczej wydaje się znacznie niższe niż w przypadku palenia tytoniu [13].

Alternatywą dla produktów leczniczych opartych na nikotynie są elektroniczne papierosy, dla których odnotowano zaskakującą efektywność w leczeniu uzależnienia od nikotyny. W badaniu przeprowadzonym na 886 pacjentach wykazano większą skuteczność elektronicznych papierosów nad produktami leczniczymi zawierającymi nikotyne (forma leku była swobodnym wyborem pacjentów). Po zakończeniu badania okazało się, że roczną abstynencję utrzymało 18% pacjentów stosujących elektroniczne papierosy i 9,9% pacjentów stosujących produkty lecznicze oparte na nikotynie. Działania niepożądane były porównywalne w obu badanych grupach [14]. Należy jednak mieć na uwadze, że badania kliniczne wykonane z użyciem elektronicznych papierosów są nieliczne, oraz brakuje długoterminowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Dlatego rozpatrywanie ich w aspekcie terapii antynikotynowej w obecnej chwili jest nieuzasadnione.

3. Cytyzyna

Cytyzyna to związek organiczny obecny w roślinach z rodziny *Papilionaceae*, między innymi w rosnącym na terenie Polski złotokapie zwyczajnym (*Laburnum anagyroides*). Jest częściowym agonistą nikotyny o wysokim powinowactwie z wieloma różnymi podtypami neuronalnych receptorów nikotynowych, w tym receptorów złożonych z podjednostek $\alpha 4$ i $\beta 2$, które uważa się za kluczowe dla wpływu nikotyny na szlak uczucia satysfakcji [15-17]. Dlatego cytyzyna zapobiega przyłączaniu się do receptorów innych ligandów, takich jak nikotyna. Jednak po przyłączeniu do receptora jego działanie jest znacznie mniejsze niż działanie nikotyny. W rezultacie oczekuje się, że lek zmniejszy satysfakcjonujące działanie nikotyny i zmniejszy pragnienie oraz złagodzi objawy odstawienia nikotyny, ale sam nie będzie uzależniający ani nie zapewni satysfakcji. Pomimo korzystnych właściwości cytyzyny, nie jest ona rozpowszechniona w krajach zachodnich. W Polsce stosowana jest z powodzeniem od przeszło 50 lat z powodu wysokiej skuteczności oraz niskich kosztów terapii [18]. Warte zaznaczenia jest, że cytyzyna stanowi punkt wyjścia dla syntezy nowego leku w leczeniu uzależnienia od nikotyny, warenikliny, która niedawno przeszła pozytywnie badania kliniczne i w 2006 roku została zatwierdzona przez amerykańską agencję FDA [17].

W Polsce dostępne są produkty lecznicze, których substancją czynną jest cytyzyna. Występują one w formie tabletek lub kapsułek o mocy 1,5 mg.

Wykazano, że skuteczność działania cytyzyny jest większa niż terapii NRT. W dużym badaniu przeprowadzonym na 1310 pacjentach uzależnionych od nikotyny po zakończeniu terapii w grupie cytyzyny pozostało 22% abstynentów, gdzie w grupie NRT takich pacjentów było 15% w okresie 6-miesięcznej abstynencji. [19]. Jednak podczas analizy 12-miesięcznego okresu abstynencji odsetek ten jest mniejszy i w zależności od badanej populacji może spaść do 8,4-13,8% [20,21].

Chociaż cytyzyna jest potencjalnie związana z wyższą częstością działań niepożądanych niż terapia NRT, tylko 5% pacjentów przerwało leczenie cytyzyną z powodu działań niepożądanych. Najczęstsze objawy niepożądane, takie jak nudności i wymioty oraz zaburzenia snu były wcześniej obserwowane i odzwierciedlały doświadczenia pacjentów z warenikliną. Jednak w przypadku cytyzyny nie zaobserwowano działań niepożądanych na podłożu psychicznym zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, tak jak to obserwowano w przypadku warenikliny [22,23].

4. Wareniklina

Wareniklina działa jako częściowy agonista receptora nikotynowego w sposób podobny do cytyzyny. Wareniklina działa poprzez blokowanie wpływu nikotyny na mózg [24]. Jest częściowym agonistą i blokuje podtypy nikotynowego receptora acetylocholiny $\alpha 4 \beta 2$. Poprzez częściowy agonizm, wareniklina hamuje aktywację dopaminergiczną wytwarzaną przez palenie tytoniu i zmniejsza zespół głodu i odstawienia, który pojawia się przy próbach zaprzestania palenia. Zapobiega nikotynowej stymulacji mezo limbicznego układu dopaminowego związanego z uzależnieniem od nikotyny [24,25].

Wareniklina jest stosunkowo nowym lekiem, pierwsze badania kliniczne zostały wprowadzone w 2006 roku [25]. W Polsce dostępne są tabletki o mocy 0,5 mg i 1 mg, produkt leczniczy dostępny jest tylko z przepisu lekarza.

Najnowsze badania kliniczne z użyciem warenikliny wykazują bardzo wysoką skuteczność leku w leczeniu pacjentów uzależnionych od nikotyny. W badaniu przeprowadzonym na 484 pacjentów, roczną abstynencję uzyskało 46,5% pacjentów stosujących dzienną dawkę 1 mg oraz 46,4% pacjentów stosujących dawkę 0,5 mg [26]. W innych badaniach klinicznych nie osiągnięto tak wysokiej skuteczności, dochodząc do 32,1% wyleczonych pacjentów przy 24-tygodniowej abstynencji [27]. Choć w wielu innych badaniach klinicznych wykazano podobną skuteczność terapii NRT i terapii warenikliną. Zbliżoną skuteczność obydwu terapii osiągnęto podczas analizy dla 26-tygodniowego okresu abstynencji [28,29] oraz rocznego okresu abstynencji [30].

Działania niepożądanych doświadczają około 15% pacjentów stosujących wareniklinę; nasilenie działań jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze są objawy żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza nudności, a także zaburzenia snu/koszmary senne i bóle głowy [26]. Stosując lek należy również monitorować czynność nerek, ponieważ wareniklina może powodować niewydolność nerek i kamienie nerkowe. Wareniklina może również zwiększać ryzyko zapalenia trzustki, a pacjenci przyjmujący wareniklinę powinni być monitorowani pod kątem objawów zapalenia trzustki w obrębie jamy brzusznej [31].

Wareniklina jest stosunkowo nowym lekiem na rynku, a dane wskazują, że może ona pomóc ludziom w rzuceniu palenia w krótkim czasie; jednak pacjentowi należy również zapewnić wsparcie psychospołeczne w tym samym czasie [32,33].

5. Bupropion

Bupropion to lek przeciwdepresyjny, który jest obecnie również stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Został dopuszczony przez FDA na rynku amerykańskim w 1985 roku [34]. Bupropion jest aminoketonem z mechanizmem działania, który nie jest w pełni poznany. Wydaje się, że bupropion nie wpływa na wychwyty monoamin, ale wiadomo że słabo hamuje wychwyty zwrotny norepinefryny i dopaminy. Uważa się, że wpływ na norepinefrynę i dopaminę odpowiada za efekt kliniczny. Zaobserwowano, że hamowanie wychwyty zwrotnego dopaminy jest bardzo wysokie, podczas gdy wychwyty noradrenaliny jest słabszy. Bupropion działa również w mniejszym stopniu na receptory nikotynowe i serotoninowe [34]. Lek jest dostępny na rynku polskim w postaci tabletek o mocy 150 mg i 300 mg, przepisany tylko z przepisu lekarza. Jednakże skuteczność terapeutyczna bupropionu jest dyskusyjna. W badaniu klinicznym przeprowadzonym na 151 pacjentach z ostrą niewydolnością układu sercowo-naczyniowego bupropion nie wykazał wyższości nad placebo, ale w obydwu grupach osiągnięto wysoki odsetek pacjentów, ponad 30% z roczną abstynencją [35]. Podobne wyniki osiągnięto badając lek na populacji byłych alkoholików [36]. Wykazano również, że bupropion wykazuje istotnie lepszą skuteczność u pacjentów bez problemów psychicznych [37]. W badaniu na zdrowych pacjentach i analizie przy 12-tygodniowym okresie abstynencji bupropion okazał się skuteczniejszy niż placebo i osiągnął wysoki

odsetek wyleczonych pacjentów, osiągając blisko 40% [38]. W innym badaniu dowiedziano, że bupropion wykazuje większą skuteczność kliniczną w dłuższych okresach abstynencji [39]. Z opublikowanych innych badań klinicznych wynika, że skuteczność bupropionu w leczeniu chorych z uzależnieniem od nikotyny jest wątpliwa [40,41]. Potwierdzeniem tego wydaje się być duża liczba badań, gdzie stosowano bupropion w kombinacji z innymi lekami, osiągając lepsze rezultaty [42,43].

Bupropion nie jest lekiem wolnym od działań niepożądanych. Wiele działań niepożądanych występuje u więcej niż 10% osób przyjmujących lek. Obejmują one układ sercowo-naczyniowy (tachykardia), układ oddechowy (nieżyt nosa, zapalenie gardła), centralny układ nerwowy (bezsennaść, ból głowy, pobudzenie, zawroty głowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcie, suchość w ustach, nudności) [34,44,45].

6. Podsumowanie

Problem uzależnienia od nikotyny w Polsce jest nadal duży. Edukacja społeczeństwa uświadamia ludziom o szkodliwości dymu tytoniowego i zachęca do walki z nałogiem. Mimo to walka ta jest trudna, gdyż dotyczy silnego uzależnienia fizycznego i psychicznego. W Polsce są dostępne produkty lecznicze pomagające w leczeniu uzależnienia od nikotyny, dwa z nich dostępne są bez recepty (preparaty oparte na nikotynie i cytyzyna) oraz dwa dostępne z przepisu lekarza (wareniklina i bupropion). W tabeli 1 zestawiono omówione leki pod kątem skomplikowania terapii. Trudno jest wskazać wyższą skuteczność kliniczną dla konkretnej substancji, gdyż wydają się one być zbliżone. Ponadto sukces terapii w największej mierze zależy od woli pacjenta oraz jego stanu zdrowia. Leczenie farmakologiczne winno być w miarę możliwości wsparte metodami behawioralnymi. Preparaty dostępne bez recepty wykazują porównywalną skuteczność kliniczną i wywołują mniej poważnych działań niepożądanych. Ciekawym wydaje się bezpośrednie porównanie różnych leków w badaniach klinicznych. W ostatnich miesiącach zostały ogłoszone badania porównawcze warenikliny i cytyzyny [46,47]. Ze względu na trudną ewaluację skuteczności produktów leczniczych pomagających w walce z uzależnieniem od nikotyny, przeprowadzenie takich badań dostarczy cennych informacji.

7. Wykaz skrótów

FDA	(<i>Food and Drug Administration</i>), Agencja Żywności i Leków
NACHR	(<i>nicotinic acetylcholine receptor</i>), nikotynowe receptory acetocholiny
NRT	(<i>nicotine replacement therapy</i>), terapia zastępcza nikotyną
OTC	(<i>over the counter</i>), produkty lecznicze wydawane bez recepty lekarskiej
Rp.	Recepta

Tabela 1. Substancje czynne dostępne w Polsce stosowane w terapii antynikotynowej.

Substancja czynna	Postać	Dawkowanie	Czas terapii	Dostępność
Nikotyna	plastry tabletki pastylki guma do żucia	raz na dobę, 8-12 dawek na dobę, stopniowo zmniejszając	6 tygodni	OTC
	aerazol	w razie potrzeby; maks. 64 dawek na dobę	min. 6 tygodni	
Cytyzyna	tabletki kapsułki	zmniejszające się; 6 dawek na dobę w początkowych etapach do 2 dawek w ostatnich etapach terapii	25 dni	OTC
Wareniklina	tabletki	zmniejszające się i złożone, polegające na przyjmowaniu dwóch różnych dawek leku, ustalane przez lekarza	min. 12 tygodni, maks. 24 tygodnie	Rp.
Bupropion	tabletki	ustalane przez lekarza	ustalane przez lekarza	Rp.

8. Bibliografia

- Trząsalska A., Staszyńska M., Krassowska U. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu, Kantar Public dla Głównego Inspektora Sanitarnego; 2017.
- WUM. Warszawski Uniwersytet Medyczny | Kampania Nie Spalaj się [Internet], 2018 [cited 12 Mar 2019].
- Samochowiec J., Rogoziński D., Hajduk A., Skrypińska A., Arentowicz G. Diagnostyka, mechanizm uzależnienia i metody leczenia uzależnienia od nikotyny. Alkoholizm i Narkomania, Alkohol Narkom, 2001, 14, 323-340.
- Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects, Toxicol Off J Int Soc Toxicology, 2004, 43, 619-632.
- Molyneux A., Králiková E., Himmerová V. ABC of smoking cessation. Nicotine replacement therapy, Cas Lek Cesk, 2004, 143, 781-783.
- Schnoll RA., Goelz PM., Veluz - Wilkins A., Blazekovic S., Powers L., Leone FT., Gariti P., Wileyto EP., Hitsman B. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial, JAMA Intern Med, 2015, 175, 504-511.
- Ellerbeck EF., Nollen N., Hutcheson TD., Phadnis M., Fitzgerald SA., Vacek J., Sharpe MR., Salzman GA., Richter KP. Effect of Long-term Nicotine Replacement Therapy vs Standard Smoking Cessation for Smokers With Chronic Lung Disease: A Randomized Clinical Trial, JAMA Netw Open, 2018, 1, e181843.
- Koegelenberg CFN., Noor F., Bateman ED., van Zyl-Smit RN., Bruning A., O'Brien JA., Smith C., Abdool-Gaffar MS., Emanuel S., Esterhuizen TM., Iruen EM. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial, JAMA, 2014, 312, 155-161.
- Scherphof CS., van den Eijnden RJJM., Engels RCME., Vollebergh WAM. Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial, Drug Alcohol Depend, 2014, 140, 217-220.
- Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century, Arch Toxicol, 2014, 88, 5-7.
- Moore D., Aveyard P., Connock M., Wang D., Fry-Smith A., Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis, BMJ, 2009, 338, b1024.
- Lavelle C., Birek C., Scott DA. Are nicotine replacement strategies to facilitate smoking cessation safe?, J Can Dent Assoc, 2003, 69, 592-597.
- Osadchy A., Kazmin A., Koren G. Nicotine replacement therapy during pregnancy: recommended or not recommended?, J Obstet Gynaecol Can J OGC J Obstet Gynecol Can J OGC, 2009, 31, 744-747.
- Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D., Pesola F., Myers Smith K., Bisal N., Li J., Parrott S., Sasieni P., Dawkins L., Ross L., Goniewicz M., Wu Q., McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy, N Engl J Med, 2019, 380, 629-637.
- Gopalakrishnan M., Monteggia LM., Anderson DJ., Molinari EJ., Piattoni-Kaplan M., Donnelly-Roberts D., Arneric SP., Sullivan JP. Stable expression, pharmacologic properties and regulation of the human neuronal nicotinic acetylcholine alpha 4 beta 2 receptor, J Pharmacol Exp Ther, 1996, 276, 289-297.
- Sloan JW., Martin WR., Bostwick M., Hook R., Wala E. The comparative binding characteristics of nicotinic ligands and their pharmacology, Pharmacol Biochem Behav, 1988, 30, 255-267.
- Coe JW., Brooks PR., Vetelino MG., Wirtz MC., Arnold EP., Huang J., et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation, J Med Chem, 2005, 48, 3474-3477.
- Zatoński W., Zatoński M. Cytisine versus nicotine for smoking cessation, N Engl J Med, 2015, 372, 1072.
- 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, 371, 2353-2362.
- West R., Zatoński W., Cedzyska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation, N Engl J Med, 2011, 365, 1193-1200.
- Zatoński W., Cedzyska M., Tutka P., West R. An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation, Tob Control, 2006, 15, 481-484.
- Rigotti NA. Cytisine — A Tobacco Treatment Hiding in Plain Sight, N Engl J Med, 2014, 371, 2429-2430.
- Cahill K., Stead LF., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation, Cochrane Database Syst Rev, 2012, CD006103.
- McCarthy DE., Versella M. Quitting Failure and Success With and Without Using Medication: Latent Classes of Abstinence and Adherence to Nicotine Monotherapy, Combination Therapy, and Varenicline, Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob, 2018.
- Singh D., Saadabadi A. Varenicline, StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- Fouz-Rosón N., Montemayor-Rubio T., Almadana-Pacheco V., Montserrat-García S., Gómez-Bastero AP., Romero-Muñoz C., Polo-Padillo J. Effect of 0.5 mg versus 1 mg varenicline for smoking cessation: a randomized controlled trial, Addict Abingdon Engl, 2017, 112, 1610-1619.
- Ebbert JO., Hughes JR., West RJ., Rennard SI., Russ C., McRae TD., Treadow J., Yu C-R., Dutro MP., Park PW. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial, JAMA, 2015, 313, 687-694.
- Baker TB., Piper ME., Stein JH., Smith SS., Bolt DM., Fraser DL., Fiore MC. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial, JAMA, 2016, 315, 371-379.
- Rohsenow DJ., Tidey JW., Martin RA., Colby SM., Swift RM., Leggio L., Monti PM. Varenicline versus nicotine patch with brief advice for smokers with substance use disorders with or without depression: effects on smoking, substance use and depressive symptoms, Addict Abingdon Engl, 2017, 112, 1808-1820.
- Tulloch HE., Pipe AL., Els C., Clyde MJ., Reid RD. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial, BMC Med, 2016, 14, 80.

31. Rollema H., Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data, *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235, 2479-2505.
32. Goulden R., Nguyen QD., Azoulay L. Risk of Bias in Study of Varenicline and Cardiovascular Outcomes, *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198, 690-691.
33. Klemperer EM., Hughes JR., Naud S. Study characteristics influence the efficacy of substance abuse treatments: A meta-analysis of medications for smoking cessation, *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*, 2018.
34. Huecker MR., Saadabadi A. Bupropion, StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
35. Planer D., Lev I., Elitzur Y., Sharon N., Ouzan E., Pugatsch T., Chasid M., Rom M., Lotan C. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome, *Arch Intern Med*, 2011, 171, 1055-1060.
36. Hays JT., Hurt RD., Decker PA., Croghan IT., Offord KP., Patten CA. A randomized, controlled trial of bupropion sustained - release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics, *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*, 2009, 11, 859-867.
37. Schnoll RA., Martinez E., Tatum KL., Weber DM., Kuzla N., Glass M., Ridge JA., Langer C., Miyamoto C., Wileyto EP., Leone F. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients, *Cancer Causes Control CCC*, 2010, 21, 811-820.
38. Sheng L., Tang Y., Jiang Z., Yao C., Gao J., Xu G-Z., Tong X. Sustained-release bupropion for smoking cessation in a Chinese sample: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*, 2013, 15, 320-325.
39. Cox LS., Nollen NL., Mayo MS., Choi WS., Faseru B., Benowitz NL., Tyndale RF., Okuyemi KS., Ahluwalia JS. Bupropion for smoking cessation in African American light smokers: a randomized controlled trial, *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104, 290-298.
40. Zellweger J-P., Boelcskei PL., Carrozzi L., Sepper R., Sweet R., Hider AZ. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals, *Am J Health Behav*, 2005, 29, 240-249.
41. Hatsukami DK., Rennard S., Patel MK., Kotlyar M., Malcolm R., Nides MA., Dozier G., Bars MP., Jamerson BD. Effects of sustained - release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking, *Am J Med*, 2004, 116, 151-157.
42. Evins AE., Culhane MA., Alpert JE., Pava J., Liese BS., Farabaugh A., Fava M. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders, *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28, 660-666.
43. Ebbert JO., Croghan IT., Sood A., Schroeder DR., Hays JT., Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation, *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*, 2009, 11, 234-239.
44. Zhu J., Coppens RP., Rabinovich NE., Gilbert DG. Effects of bupropion sustained release on task-related EEG alpha activity in smokers: Individual differences in drug response, *Exp Clin Psychopharmacol*, 2017, 25, 41-49.
45. Anthenelli RM., Benowitz NL., West R., St Aubin L., McRae T., Lawrence D., Ascher J., Russ C., Krishen A., Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial, *Lancet Lond Engl*, 2016, 387, 2507-2520.
46. Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Kurdziel T., Parag V., Pokhrel S., Bullen C. Cytisine versus varenicline for smoking cessation for Māori (the indigenous people of New Zealand) and their extended family: protocol for a randomized non - inferiority trial, *Addict Abingdon Engl*, 2019, 114, 344-352.
47. Thomas D., Farrell M., McRobbie H., Tutka P., Petrie D., West R., et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytosine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: a study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial, *Addict Abingdon Engl*, 2018.