

SERGIEL, Natalia, MAJ, Patrycja, WŁODARCZYK-CYBULSKA, Karolina, KANIA, Agata, GONET, Malwina, MISZCZYK, Karolina, SERWIK-TRANDASIR, Aleksandra, MOZER, Piotr, MATERNIA, Jakub and LAZAR, Michal. The tobacco epidemic – pharmacological interventions for smoking cessation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):340-351. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.024>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45348>
<https://zenodo.org/record/8285261>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 26.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

The tobacco epidemic – pharmacological interventions for smoking cessation

Epidemia tytoniowa – farmakologiczne interwencje w rzucaniu palenia

Natalia Sergiel

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Poland

natalia.sergiel@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3253-4800>

Patrycja Maj

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Poland

patym2381@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-4867-1715>

Karolina Włodarczyk-Cybulska

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Poland

kwlodarczykybulaska@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-8600-0040>

Agata Kania

University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

agata.kania95@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-2685-5126>

Malwina Gonet

Poznan University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Poznań, Poland.

malwina.k.gonet@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-8254-8681>

Karolina Miszczyk

Nowodworskie Medical Centre in Nowy Dwór Mazowiecki, Nowy Dwór Mazowiecki,
Poland

karolinamiszczk23@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-4210-489X>

Aleksandra Serwik-Trandasir

University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

a.serwiktrandasir@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7671-889X>

Piotr Mozer

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Poland

piotrmozer23@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-2529-4117>

Jakub Maternia

Provincial Clinical Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland

jj.maternia@onet.pl

<https://orcid.org/0009-0004-4535-7211>

Michał Lazar

Provincial Clinical Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland

lazamicha@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-9470-1955>

Abstract

Introduction: One of the biggest public health threats in the world is tobacco epidemic. According to WHO in the world cigarette smoking is the most common form of tobacco use. In the 2018 report of the World Health Organization (WHO), smoking was recognized as one of the main risk factors responsible for premature mortality due to non-communicable diseases. According to the Global Burden of Disease, estimates smoking causes almost 8 million deaths in 2019 worldwide. In Poland about one-quarter of adults smoke cigarettes. As a result, scientists are constantly looking for medications that could help people quit smoking.

The aim of the study: The aim of our study is to present medication which are used for treating nicotine dependence nowadays. Moreover, we give attention to social and economic consequences of tobacco use.

Materials and methods: The literature available on PubMed and Google Scholar was reviewed using the words: “smoking”, “smoking cessation”, “nicotine”, “nicotine replacement therapy”.

Description of the state of knowledge: Exposure to tobacco smoke is a dominant factor in the incidence of many cancers as well as cardiovascular and respiratory diseases. Therefore, improving smoking cessation interventions is critical to reducing tobacco use and helping to minimize the burden of cancer and other diseases for example chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusions: Smoking cessation has a positive effect on health. Nicotine replacement therapy, Bupropion, Varenicline and Cytisine are used to reduce nicotine withdrawal symptoms in regular smokers who abstain from smoking.

Keywords: Smoking; Tobacco; Nicotine; Smoking cessation.

Wstęp

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 1,3 miliarda osób na świecie używa wyrobów tytoniowych, do których zaliczamy między innymi papierosy, papierosy elektroniczne, cygara, tytoń bezdymny, woreczki nikotynowe [1],[2]. Najpowszechniejszą formą jest palenie papierosów. W 2003 r. państwa członkowskie WHO przyjęły Ramową Konwencję Światowej Organizacji Zdrowia o Ograniczeniu Użycia Tytoniu [1]. W Polsce

według raportu Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) z 2021 roku jedna czwarta dorosłych Polaków jest konsumentem nikotyny. W latach 2018 - 2020 obserwowano trend spadkowy, ale w czasie pandemii Covid-19 został on zahamowany [3]. Dzięki wprowadzonej w 2010 roku ustawie antynikotynowej, która zakazała palenia w miejscach publicznych, zauważono spadek tolerancji społeczeństwa na palenie w otoczeniu innych osób. Badania pokazują, że częściej palą osoby o gorszej sytuacji materialnej, a także z niższym poziomem wykształcenia [4].

Palenie papierosów uważa się za jedno z największych zagrożeń dla zdrowia publicznego, ponieważ na skutek chorób odtytoniowych rocznie umiera ponad 8 milionów ludzi [5]. Używanie wyrobów tytoniowych wpływa także na zwiększanie się ubóstwa, ze względu na wydatkowanie pieniędzy na tytoń zamiast na zaspokajanie podstawowych potrzeb życiowych. Leczenie chorób odtytoniowych powoduje znaczące koszty opieki zdrowotnej oraz utratę kapitału ludzkiego wynikającą z wysokiej chorobowości i śmiertelności związanej z paleniem tytoniu [1]. Używanie tytoniu jest jedną z głównych przyczyn możliwych do zapobiegnięcia złego stanu zdrowia oraz przedwczesnej śmierci [6]. Palenie papierosów stanowi udowodniony czynnik ryzyka między innymi przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, a także raka płuc [7]. Palenie papierosów jest również czynnikiem ryzyka infekcji dróg oddechowych, zaburzeń rozrodu, wrzodów dwunastnicy i żołądka, opóźnionego gojenia się ran, osteoporozy. Choroba wywołana paleniem jest konsekwencją narażenia na toksyny zawarte w dymie tytoniowym [6]. Uważa się, że w dymie tytoniowym znajdują się 73 związki chemiczne, które mają działanie rakotwórcze [8]. Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych takich jak: rak płuca, rak piersi, rak szyjki macicy, rak krtani, rak jamy ustnej, rak przełyku, rak jelita grubego, rak nerek, rak pęcherza, rak trzustki, rak wątroby, rak żołądka [9]. Ze względu na to poprawa interwencji związanych z rzucaniem palenia ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia używania tytoniu i pomocy w minimalizowaniu obciążenia wyżej wymienionymi chorobami [10]. Celem tej pracy jest przedstawienie dostępnych środków farmakologicznych wykorzystywanych w leczeniu uzależnienia od nikotyny.

Mechanizm uzależnienia od nikotyny

Działanie farmakologiczne nikotyny powoduje uzależnienie od tytoniu [11]. Ze względu na to bardzo istotne jest poznanie mechanizmu działania nikotyny, żeby móc wykorzystać to

w leczeniu nałogu. Nikotyna rozpuszczalna jest w lipidach, w $\leq 5\%$ wiąże się z białkami osocza oraz łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. W ciągu 2–20 s wchłonięta z płuc nikotyna dociera do mózgu i wiąże się z nikotynowymi receptorami acetylocholin (nAChR) obecnymi w połączeniach nerwowo-mięśniowych oraz zwojach autonomicznych. Nikotynowy receptor acetylocholin $\alpha_4 \beta_2$ jest związany z uzależnieniem od nikotyny [12]. Uzależnienie od nikotyny powoduje regulację w górę nAChR. Wiązanie się nikotyny z nAChR skutkuje uwalnianiem neuroprzekaźnika – dopaminy. Przewlekła ekspozycja na nikotynę może skutkować zmniejszeniem reaktywności nAChR w mózgu oraz zmienić wrażliwość na dopaminę. [13]. Podczas wiązania nikotyny z nAChR mogą być uwalniane także inne neuroprzekaźniki takie jak: noradrenalina, acetylocholina, serotonina, glutaminian i kwas γ -aminomasłowy [12],[13].

Leczenie farmakologiczne

Zaprzestanie palenia tytoniu ma wymierne korzyści. Przykładowo, brytyjscy lekarze w swojej wieloletniej obserwacji odnotowali, że zaprzestanie palenia w wieku 25–34 lat wiąże się z wydłużeniem życia o 10 lat w stosunku do osób nadal palących. Skłania to do wykorzystywania dostępnych metod farmakologicznych do pomocy pacjentom w zwalczaniu nałogu. Jedną z nich jest stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) [14]. W trakcie rzucania palenia pojawiają się objawy odstawienia. Należą do nich: obniżony nastrój, niepokój, drażliwość, trudności z koncentracją, zwiększony apetyt, bezsenność. Stosowanie NTZ pozwala na zmniejszenie niepożądanych objawów odstawiennych [11]. Dostępne postaci NTZ zostały wymienione w tabeli poniżej.

Dostępne postaci NTZ
Plastry przyklejane na skórę
Aerozol do stosowania w jamie ustnej
Aerozol donosowy
Gumy do żucia
Pastyłki/ tabletki
Inhalatory

Tab. 1 Dostępne postaci NTZ

NTZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z poważnymi zaburzeniami rytmu serca, z niestabilną chorobą wieńcową z oraz u osób, u których w przeciągu ostatnich 2 tygodni wystąpił udar mózgu lub zawał serca [15]. Badania naukowe potwierdzają zwiększenie szans

na rzucenie palenia przy stosowaniu NTZ. Niepożądane działania NTZ zależą od postaci, w przypadku gum jest to najczęściej podrażnienie jamy ustnej, czkawka, dyspepsja, natomiast w przypadku plastrów są to podrażnienia skóry [15],[16]. Stosowanie plastrów nikotynowych wraz z innym rodzajem NTZ (tj. guma lub pastylka do ssania) zwiększa prawdopodobieństwo długotrwałego zaprzestania palenia w porównaniu do monoterapii [17].

Bupropion

Kolejnym lekiem stosowanym w przypadku uzależnienia od nikotyny jest bupropion. Lek ten należy do atypowych leków przeciwdepresyjnych, strukturalnie podobny jest do dietylopropionu. Bupropion hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jest niekompetycyjnym antagonistą receptora nikotynowego, a w dużych stężeniach hamuje pobudzenie neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym [18]. Lek ten zmniejsza objawy zespołu abstynencji po zaprzestaniu palenia. Ze względu na działanie bupropionu na OUN oraz to, że wchodzi w interakcję z dużą liczbą leków, należy ściśle przestrzegać przeciwwskazań do stosowania bupropionu oraz poinformować pacjenta o objawach ubocznych [15],[19]. Do przeciwwskazań do stosowania bupropionu zaliczamy: organiczne uszkodzenie OUN; stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni inhibitorów monoaminooksydazy (MAO); żarłoczność psychiczna; jadłowstręt psychiczny; napady drgawkowe; uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin, barbituranów. Do objawów niepożądanych zaliczamy: suchość w ustach, bezsenność, pobudzenie, drgawki, zmiany zachowania, nastrój depresyjny, myśli i próby samobójcze. Bupropion można bezpiecznie stosować u osób z chorobą sercowo-naczyniową [15],[19]. Lek stosowany razem z intensywnym wsparciem behawioralnym jest tak samo skuteczny jak nikotynowa terapia zastępcza [18]. Przyjmowanie bupropionu ogranicza przyrost masy ciała występujący często po zaprzestaniu palenia. Sprawia to, że można go stosować u osób, u których przybranie na masie miałyby niekorzystny wpływ na zdrowie. Zgodnie z wytycznymi leczenia uzależnienia od nikotyny zaleca się przyjmowanie bupropionu u wszystkich osób palących z wyjątkiem kobiet w ciąży [14].

Częściowi agoniści receptora nikotynowego

Do grupy tych leków zaliczamy cytyzynę oraz wardeniklinę. Leki te wykazują działanie antagonistyczne poprzez blokowanie wiązania nikotyny z receptorem $\alpha 4\beta 2$ [19]. Jednocześnie ich działanie agonistyczne polega na pobudzaniu tego receptora i dzięki utrzymaniu w układzie mezolimbicznym odpowiedniego stężenia dopaminy zmniejszają głód nikotynowy

oraz łagodzą objawy odstawienne nikotyny. Uważa się, że receptor $\alpha 4\beta 2$ ma związek z uzależniającym działaniem nikotyny [19],[20].

Cytyzyna, to alkaloid pochodzenia roślinnego. Od ponad 50 lat jest dopuszczona do użytku w niektórych krajach Europy Wschodniej i Środkowej oraz Azji Środkowej [22]. Cytyzyna to częściowy agonista nikotynowego receptora acetylocholino $\alpha 4 \beta 2$, osiąga maksymalne stężenie dwie godziny po podaniu doustnym, wydalana jest w niezmienionej postaci przez nerki bez metabolizmu w wątrobie, co zmniejsza ryzyko interakcji lekowych. Do przeciwwskazań do stosowania należy: zaawansowana miażdżyca tętnic, nadciśnienie tętnicze, ciąża lub karmienie piersią. Niepożądane działania cytyzyny głównie dotyczą przewodu pokarmowego oraz zaburzeń snu, które ustępują samoistnie [22]. Pacjenci często decydują się na ten lek

ze względu na jego korzystną cenę. Schemat leczenia jest krótszy niż dla pozostałych leków, wynosi 25 dni terapii, przy wydłużeniu czasu terapii wzrasta szansa na uzyskanie długotrwałej abstynencji. Pacjenci, u których pojawią się objawy odstawienne w trakcie zmniejszania dawki cytyzyny, mogą kontynuować najniższą skuteczną dawkę leku dłużej niż zalecane 25 dni i następnie zmniejszać dawkę po 2-3 tygodniach [14].

Wareniklina jest analogiem cytyzyny i częściowym agonistą receptora nikotynowego. [11],[15] Przeciwwskazaniami do stosowania tego leku są: schyłkowa niewydolność nerek oraz ciąża. Najczęstsze działania niepożądane to: nudności o miernym nasileniu, zawroty głowy, bezsenność, ból głowy, niezwykle marzenia senne, wzmożone łaknienie, senność, zmęczenie, zaburzenia smaku, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, suchość w jamie ustnej [15]. Wareniklina blokuje działanie jakiegokolwiek nikotyny dodanej do organizmu. Badania kliniczne wykazały, że wareniklina jest lepsza od bupropionu w promowaniu rzucania palenia, a przedłużone podawanie warenikliny zmniejsza nawroty u palaczy, którzy byli abstynentami 12 tygodni po początkowej terapii [11]. Wareniklina nie wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami. Stosowanie terapii tym lekiem jest stosunkowo kosztowne, dlatego należy o tym poinformować chorego. Podczas stosowania warenikliny pacjenci często zgłaszają nudności. Celem zapobiegania tym objawom lek powinno się popijać sporą ilością wody i nie stosować go na czczo [14].

Nortryptylina

Nortryptylina jest to trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny wskazany w leczeniu depresji. Może być również stosowany poza wskazaniami jako lek drugiego rzutu w sytuacji zaprzestania palenia. Potencjalne działania niepożądane obejmują suchość w ustach, nudności, zaparcia, bóle głowy, zwiększenie ryzyka arytmii u pacjentów cierpiących na choroby układu krążenia [23]. Dane naukowe z przeglądów Cochrane wskazują, że nortryptylina jest skutecznym środkiem wspomagającym rzucanie palenia w porównaniu z placebo [24]. Nortryptylina nie jest dostępna w Polsce.

Naukowcy poszukują nowych leków mogących mieć pozytywny wpływ na leczenie nałogu. Ciekawym pomysłem zdają się być szczepionki nikotynowe. Przyjęcie szczepionki skutkuje wytworzeniem przez organizm przeciwciał, które wiążą nikotynę i zmieniają jej dostęp do mózgu. Wpływ szczepionki na farmakokinetykę nikotyny jest ściśle skorelowany z ilością powstałych przeciwciał. Szczepionki po podaniu wywołują odpowiedź immunologiczną przeciwko czynnikowi [20]. Przeciwciała antynikotynowe wytworzone przez szczepionkę wiążą się z cząsteczkami nikotyny, uniemożliwiając jej w ten sposób przekroczenie bariery krew-mózg. Zapobiega to zwiększonej produkcji neuroprzekaźnika - dopaminy, który jest odpowiedzialny za tworzenie uczucia przyjemności u palacza. Szczepienia są ciągle w trakcie badań. Badania kliniczne II fazy szczepionek nikotynowych sugerują jedynie niewielką ich skuteczność we wspomaganiu rzucania palenia [25].

Wnioski

Palenie papierosów czynne, a także bierne narażenie na dym tytoniowy ma niekorzystny wpływ na zdrowie, a także sytuację ekonomiczną w wielu krajach. Spadek liczby osób uzależnionych spowoduje zmniejszenie kosztów leczenia, poprawę długości i jakości życia. W 2019 r. palenie i spożywanie tytoniu przyczyniło się do 83 tys. zgonów w Polsce według szacunków Global Burden of Disease [5]. Z uwagi na udowodniony niekorzystny wpływ dymu tytoniowego na organizm istotne jest edukowanie społeczeństwa w tym zakresie. Zgodnie z wytycznymi leczenia uzależnienia od nikotyny z 2022 roku zaleca się udzielanie porady o zaprzestaniu palenia wszystkim osobom palącym [14]. Leczenie farmakologiczne może być pomocne w przypadku chęci rzucenia palenia ze względu na to, że pozwala na zmniejszenie objawów odstawiennych nikotyny. Należy jednak pamiętać, że samo leczenie farmakologiczne nie jest

wystarczające, jeśli pacjent nie jest odpowiednio zmotywowany do rzucenia nałogu. Istotnym problemem jest nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich, co przyczynia się do obniżenia wskaźników rzucania palenia [26]. Leczeniu farmakologicznemu powinno towarzyszyć wsparcie behawioralne.

Materiały dodatkowe

Tabela S1: Dostępne postaci Nikotynowej Terapii Zastępczej.

Disclosures

Author's contribution:

Conceptualization: Sergiel N.; Methodology: Maj P. and Włodarczyk-Cybulska K.; Software: Kania A., Miszczyk K. and Serwik-Trandasir A.; Check: Mozer P. and Maternia J.; Form analysis: Gonet M. and Lazar M.; Investigation: Miszczyk K. and Maternia J.; Resources: Sergiel N. and Maj P.; Data curation: Miszczyk K., Kania A. and Serwik-Tandasir A.; Writing -rough preparation: Sergiel N.; Writing - review and editing: Włodarczyk-Cybulska K. and Maj P.; Visualization: Mozer P., Gonet M.; Supervision: Włodarczyk-Cybulska K.; Project administration: Sergiel N.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement: No funding received.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. WHO, News room: Tobacco. [Online] 2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (dostęp 11.07.2023)
2. Gentzke AS, Wang TW, Cornelius M, Park-Lee E, Ren C, Sawdey MD, Cullen KA, Loretan C, Jamal A, Homa DM. Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students - National Youth Tobacco Survey, United States, 2021. *MMWR Surveill Summ.* 2022 Mar 11;71(5):1-29. doi: 10.15585/mmwr.ss7105a1

3. CBOS. Konsumpcja Nikotyny. Raport z badań ilościowych dla Biura do Spraw Substancji Chemicznych. Warszawa, 2021.
4. CBOS. Komunikat z badań. Palenie papierosów. Sierpień 2019 (oprac. K. Świerczewski) https://cbos.pl/SPISKOM.POL/2019/K_104_19.PDF
5. Balwicka - Szczyrba M, Balwicki Ł, Hanke W, Miller M, Tyrańska-Fobke A. Redukcja używania tytoniu i innych produktów zawierających nikotynę, szczególnie wśród młodego pokolenia Polaków. Polska Akademia Nauk, Warszawa, 2023, https://pan.pl/wp-content/uploads/2023/03/PolskieZdrowie2.0_II.3_REDUKCJA-UZYWANIA-TYTONIU-I-INNYCH-PRODUKTOW-ZAWIERAJACYCH-NIKOTYNE-SZCZEGOLNIE-WSROD-MLODEGO-POKOL.pdf
6. Benowitz NL. Nicotine addiction. *The New England journal of medicine*. 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890
7. Jankowski M, Ostrowska A, Sierpiński R, Skowron A, Sytnik-Czterwertyński J, Giermaziak W, Gujski M, Wierzba W, Pinkas J. The Prevalence of Tobacco, Heated Tobacco, and E-Cigarette Use in Poland: A 2022 Web-Based Cross-Sectional Survey. *International journal of environmental research and public health*. 2022 Apr 18;19(8):4904. doi: 10.3390/ijerph19084904.
8. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *International journal of cancer*. 2012 Dec 15;131(12):2724-32. doi: 10.1002/ijc.27816.
9. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Choroby odytoniowe. Warszawa, lipiec 2021.
10. Toll BA, Rojewski AM, Duncan LR, Latimer-Cheung AE, Fucito LM, Boyer JL, O'Malley SS, Salovey P, Herbst RS. "Quitting smoking will benefit your health": the evolution of clinician messaging to encourage tobacco cessation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014 Jan 15;20(2):301-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2261. Epub 2014 Jan 16.
11. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2009;49:57-71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.

12. Nagano T, Katsurada M, Yasuda Y, Kobayashi K, Nishimura Y. Current pharmacologic treatments for smoking cessation and new agents undergoing clinical trials. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2019 Jan-Dec;13. doi: 10.1177/1753466619875925.
13. McGrath-Morrow SA, Gorzkowski J, Groner JA, Rule AM, Wilson K, Tanski SE, Collaco JM, Klein JD. The Effects of Nicotine on Development. *Pediatrics*. 2020 Mar;145(3):e20191346. doi: 10.1542/peds.2019-1346. Epub 2020 Feb 11.
14. Bała M, Cedzyńska M, Balwicki Ł, Czajkowska-Malinowska M, Jankowska-Zduńczyk A, Jassem J, Korycińska D, Lewandowska D, Mejza F, Pazik J, Puścińska E, Szymański J, Zając J, Jankowski P, Wytyczne leczenia uzależnienia od nikotyny, 2022, https://ptlipid.pl/wp-content/uploads/2022/05/art_1653901298_wytyczne-zun.pdf
15. Mejza F, Cedzyńska M, Bała M, Górecka D, Uzależnienie od tytoniu, *Medycyna Praktyczna*, 2022 [Online] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.23>. (dostęp 12.07.2023)
16. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5
17. Theodoulou A, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hajizadeh A, Lindson N. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 19;6(6):CD013308. doi: 10.1002/14651858.CD013308.pub2
18. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):509-11. doi: 10.1136/bmj.328.7438.509.
19. Górecka D, Bała M. Leczenie uzależnienia od tytoniu. *Medycyna Praktyczna*, 2013. [Online] <https://www.mp.pl/poz/psychiatria/uzaleznienia/89907,leczenie-uzaleznienia-od-tytoniu> (dostęp 12.07.2023)
20. Zieleń – Nowicka I, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz, H. Preparaty Stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny. *Przegląd lekarski*. 2012. 69. 1098-102.
21. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, Shakeshaft A, Talukder S, Macdonald C, Thomas D, Kwan BCH, Walker N, Gartner C, Mattick RP, Paul C, Ferguson SG, Zwar NA, Richmond RL, Doran CM, Boland VC, Hall W, West R, Farrell M.

- Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):56-64. doi: 10.1001/jama.2021.7621
22. Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ*. 2018 May 14;190(19):E596. doi: 10.1503/cmaj.171371.
23. Pataka A, Kotoulas S, Kalamaras G, Tzinas A, Grigoriou I, Kasnaki N, Argyropoulou P. Does Smoking Affect OSA? What about Smoking Cessation? *Journal of clinical medicine*. 2022 Aug 31;11(17):5164. doi: 10.3390/jcm11175164.
24. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 22;4(4):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 24
25. Scendoni R, Bury E, Ribeiro ILA, Cameriere R, Cingolani M. Vaccines as a preventive tool for substance use disorder: A systematic review including a meta-analysis on nicotine vaccines' immunogenicity. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(6):2140552. doi: 10.1080/21645515.2022.2140552. Epub 2022 Nov 9
26. Pacek LR, McClernon FJ, Bosworth HB. Adherence to Pharmacological Smoking Cessation Interventions: A Literature Review and Synthesis of Correlates and Barriers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2018 Sep 4;20(10):1163-1172. doi: 10.1093/ntr/ntx210.