

May side effects be a reason for withdrawing bupropion and varenicline from the market?

Czy objawy niepożądane mogą być przyczyną zniknięcia z rynku bupropionu i warenikliny?

Natalia Obsada, Jadwiga T. Zalewska-Kaszubska

ABSTRACT

Varenicline and bupropion are non-nicotinic drugs approved for treatment of tobacco dependence, but there are post-marketing case reports of suicidality associated with the usage of these drugs. For this reason, Food and Drug Administration and European Medicines Agency decided to add “Boxed Warnings” to product labelling to

alert healthcare professionals and patients about possible psychiatric symptoms. Lately, rimonabant, a CB1 receptor antagonist, has been withdrawn from the market because of an increased risk of depression and suicidality. However, concerns about the safety of varenicline and bupropion are mostly based on case reports and currently benefits of smoking cessation are thought to be greater than the risk of psychiatric adverse effects associated with varenicline and bupropion therapy.



Received 26.07.2017
Accepted 17.08.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Zakład Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

KEYWORDS

- varenicline
- bupropion
- rimonabant
- psychiatric symptoms

SŁOWA KLUCZOWE

- wareniklina
- bupropion
- rimonabant
- zaburzenia psychiatryczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jadwiga T. Zalewska-Kaszubska
Zakład Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Poland
phone: +48 42 677 91 79
email: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Wareniklina i bupropion są nienikotynowymi lekami zarejestrowanymi w terapii uzależnienia od tytoniu. Po wprowadzeniu ich na rynek zaczęły pojawiać się doniesienia o występowaniu myśli i zachowań samobójczych u niektórych pacjentów przyjmujących te leki. W rezultacie amerykańska Agencja Żywności i Leków oraz Europejska Agencja Leków zdecydowały o dołączeniu do informacji o lekach specjalnych ostrzeżeń, tak aby zarówno personel medyczny, jak i pacjenci mieli świadomość ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie ich stosowania. Wcześniej, ze względu na zwiększone ryzyko depresji oraz myśli i zachowań samobójczych, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu utracił rimonabant, antagonistą receptora kannabinoidowego CB1. Jednakże zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa warenikliny i bupropionu oparte są głównie na zgłoszeniach dokonywanych przez pojedynczych pacjentów poddawanych terapii i obecnie uważa się, że korzyści wynikające z zaprzestania palenia są większe niż ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych związanych z ich stosowaniem.

Introduction

According to the World Health Organisation, smoking tobacco is the cause of 6 million deaths worldwide each year, whereas more than 1/10th results from passive smoking (WHO 2016). Despite the fact that according to the survey of the Central Statistical Office (GUS) fewer and fewer Poles smoke tobacco, in 2014 approximately 23% of adults smoked tobacco on everyday basis (GUS 2016). Tobacco dependence increases the risk of various serious diseases of the cardiovascular and respiratory systems, including lung cancer; on the other hand, smoking cessation considerably reduces this risk (Frank 1993; McRobbie and Thornley 2008).

Owing to the growing awareness of the side effects and harmfulness of smoking, more and more smokers wish to cease smoking these days. Most of them undertake independent attempts, without using any external support — neither psychological nor pharmacological. However, only 2–3% of persons who try to cease smoking on their own are capable of abstaining from tobacco for the period of a year. Therefore, it is important for patients who wish to stop smoking to receive adequate medical support (McRobbie and Thornley 2008). At present, apart from various forms of motivation support and counselling, there is also an option to undertake a nicotine replacement therapy which is available over the counter as well as upon a doctor's prescription — with bupropion and varenicline. These medicines differ in terms of mechanisms of action; yet, they both facilitate tobacco abstinence throughout alleviation of withdrawal symptoms and nicotine cravings (Aubin *et al.* 2014; Penberthy *et al.* 2016).

Nicotine replacement therapy available on the pharmaceutical market for over 30 years is believed to be safe and so far there have been no warnings regarding its use (Aubin *et al.* 2014). However, once varenicline and bupropion had been introduced, the American Food and Drug Administration (FDA) received alarming reports on the presence of mental symptoms connected with the use of these medications, which occurred also in those patients who previously had not presented any symptoms of mental disorders. According to these reports, bupropion and varenicline may, in some patients, be linked with development of depression as well as suicidal thoughts and behaviour (FDA 2009a). As a consequence, the FDA and the European Medicines Agency (EMA) decided to add the 'black box warnings' to these medicines informing about psychiatric adverse effects (FDA 2009b; Aubin *et al.* 2014; Penberthy *et al.* 2016). The presence of suicidal thoughts and behaviour is a serious adverse effect of a medication and therefore may constitute a ground for withdrawing such a product from the market. The aforementioned was the reason for withdrawing from the market rimonabant, which is a CB1 receptor antagonist registered in the therapy of obesity (Le Foll *et al.*

2009), and which also revealed a high potential in alcohol (Pietrzak *et al.* 2011) and tobacco-dependence therapies (Steinberg *et al.* 2007).

The aim of this paper is to present the risk of occurrence of psychiatric symptoms in the course of therapy with varenicline and bupropion — the non-nicotinic drugs applied in the tobacco-dependence therapy as compared to rimonabant withdrawn due to the presence of adverse psychiatric effects. The research papers included for the purpose of the analysis were found in the medical database MEDLINE (time interval 2007–2016) under the following keywords entered to the search engine PubMed: 'smoking cessation treatment,' 'bupropion,' 'varenicline,' 'rimonabant' and 'neuropsychiatric side effects,' 'psychiatric side effects,' 'suicidality' and 'depression.' Furthermore, the work also covers reports regarding the safety of bupropion, varenicline and rimonabant published by EMA and FDA.

Rimonabant — a potential anti-tobacco drug withdrawn from the health service

Rimonabant, which is a CB1 cannabinoid receptor antagonist registered in the therapy of obesity in 2006, also revealed a high potential in the treatment of dyslipidemia, diabetes, metabolic syndrome and alcohol and nicotine dependence (EMA 2007a; Le Foll *et al.* 2009). The Sanofi-Aventis company, which had introduced rimonabant to the market under the name of Acomplia (EMA 2007a) also started the programme of clinical trials aimed at the assessment of efficacy and safety of this medicine in tobacco dependence (*Studies with Rimonabant and Tobacco Use; STRATUS*) (Steinberg and Foulds 2007).

The animal trials revealed that the endocannabinoid system intermediates in the rewarding action of nicotine, hence the attempts to apply the cannabinoid receptor antagonist in the process of smoking cessation. It was observed that 22% of the patients treated with rimonabant (20 mg a day) for 10 weeks maintained tobacco abstinence in the last four weeks of the therapy, while the placebo group obtained a considerably worse result — a 15% rate of abstinence in the same period of time. Although the medicine was not registered in the treatment of tobacco dependence, it was prescribed off-label to patients who attempted to cease smoking, and in particular to those who were resistant to undertake such attempts for the fear of excessive weight gain (EMA 2007a; Steinberg and Foulds 2007; Le Foll *et al.* 2008).

What constituted an obstacle for a full use of the therapeutic potential of rimonabant was the presence of psychiatric symptoms in the course of the treatment, which led to the discontinuation of further studies (Le Foll *et al.* 2009). While introducing the medicine to the market, the EMA warned against a possible occurrence

of depression in the course of the therapy (EMA 2007a). Meta-analyses carried out later confirmed clearly that rimonabant increased the risk of psychiatric symptoms, which were present even in a group of selected patients who previously had not manifested any mental disorders (Christensen *et al.* 2007; Rucker *et al.* 2007). It was observed that obese patients who received rimonabant more frequently than the placebo group discontinued the therapy due to depressive mood disorders and anxiety (Christensen *et al.* 2007). In 2007, the Committee for Medicinal Products for Human Use issued a statement including a warning against rimonabant administration to patients suffering from depression or receiving antidepressants (EMA 2007b; EMA 2007c). The American Food and Drug Administration proved more critical towards rimonabant in terms of its adverse effects and, having analysed available data, did not approve this drug for use in the United States (Moreira and Crippa 2009). Eventually, in 2008 the European Medicinal Agency also decided that the risk regarding the use of rimonabant is higher than therapeutic benefits and motioned to suspend the approval for its use (EMA 2008). As a response, Sanofi-Aventis voluntarily withdrew the drug from the market. In 2009, the European Committee finally withdrew the approval for rimonabant marketing (EMA 2009).

Bupropion

Initially, in line with the researchers' assumptions, bupropion was only applied in the treatment of depression. However, it was later observed that it also alleviated nicotine craving, which initiated a sequence of trials aimed at determining its efficacy in breaking with the smoking habit. In 1997, in the USA, bupropion — as the first non-nicotinic medication — was registered in the treatment of tobacco dependence (Wilkes 2008; Aubin *et al.* 2014). Multi-centre, randomised clinical trials revealed that the application of bupropion combined with psychological intervention result in the fact that more people motivated to cease smoking maintain yearly nicotine abstinence as compared with the psychological support alone (Tønnesen *et al.* 2003). This probably results from bupropion's alleviation of abstinence symptoms though the inhibition of dopamine reuptake in the nucleus accumbens, which results in the increase of its concentration in this area of the brain which is fundamental for dependence. Additionally, this medication inhibits neuronal nicotinic receptors, which may diminish the rewarding activity of nicotine and inhibit the reuptake of noradrenaline to the presynaptic part of the neurone (Wilkes 2008; Aubin *et al.* 2014; Penberthy *et al.* 2016).

In the course of the bupropion therapy, a series of adverse effects was observed, and the most frequent included insomnia and xerostomia. Furthermore, bupropion

use is burdened with the risk of seizures, which restricts its use in patients susceptible to seizures or receiving medications to lower the convulsant threshold (Wilkes 2008; Aubin *et al.* 2014). The conducted studies reveal that the probability of seizures in the course of bupropion therapy ranges between 0.1 and 0.4% and most frequently seizures occur while higher doses of the medication are used (from 450 mg daily) and the medication is administered in the form of the immediate release of the active substance. In the tobacco-dependence therapy, the sustained release bupropion is applied in the dose of 300 mg daily; therefore, the risk of seizures is lower than in depression therapy (Hays and Ebbert 2003). In some cases, bupropion therapy may be considered despite the existing contraindications. Literature describes a case of an opiate-, amphetamine- and tobacco-dependent patient undergoing the substitution therapy with methadone in whom, due to arterial occlusion in lower limbs, it was decided to commence the bupropion therapy. The applied treatment proved to be effective in terms of smoking cessation and safe, which was confirmed by the lack of abnormalities in the EEG reading (Steinbarth-Chmielewska and Habrat 2005).

On the other hand, the most alarming are the cases of suicidal thoughts and behaviours occurring in relation to bupropion use reported once the medication had been introduced to the market. This type of disorders was also present in patients who previously had not manifested any mental problems (FDA 2009a). Therefore, in 2009 the FDA and EMA decided that bupropion should become a medication under special surveillance with 'boxed warnings' due to the risk of depression and suicidality (FDA 2009b; Penberthy *et al.* 2016). Subsequently, trials were carried out aimed at the actual assessment of risk. Having analysed the adverse effects registered in the FDA's database between 1998 and 2010 for various types of pharmacotherapy of tobacco dependence, Moore *et al.* (2011) observed that bupropion use is burdened with a higher risk of depression, self-inflicted injury or suicidality than the application of nicotine replacement therapy; however, it remains significantly lower than in the case of varenicline treatment, which — along the bupropion therapy — constitutes the alternative non-nicotinic medication facilitating tobacco-dependence cessation. Among all the depression, self-inflicted injury or suicidality cases recorded in this period, 90% regarded varenicline, 7% — bupropion and 3% of the cases referred to the nicotine replacement therapy. At the same time, it was observed that the risk of psychiatric symptoms upon the administration of bupropion may be higher than it was revealed in the study since the study included only cases of bupropion use in the treatment of tobacco dependence (More *et al.* 2011).

A previous meta-analysis of 51 randomised, placebo-controlled clinical trials, in which bupropion was used due to various therapeutic recommendations, did not

confirm that its use increased the probability of occurrence of suicidal thoughts and behaviours (Wightman *et al.* 2010). In 2015, the randomised clinical trials were concluded which had been carried out in 16 countries by the companies Pfizer and GlaxoSmithKline upon the request and in consultation with FDA. The basic aim of these trials was to evaluate psychiatric safety of bupropion and varenicline as compared to nicotine patches and placebo (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study; EAGLES) in tobacco-smoking patients who manifested mental disorders and without such disorders. The results of this study showed that as compared to nicotine patches and placebo, bupropion did not increase the probability of occurrence of psychiatric symptoms. In the bupropion-treated group, the neuropsychiatric adverse effects occurred in 4.5% of the patients, while in the placebo group they were experienced by 3.7% of the participants (Anthenelli *et al.* 2016).

Having analysed the results of the EAGLES study, FDA decided that the risk of psychiatric symptoms in relation to bupropion use is lower than it had been previously believed and decided that the warning about serious mental complications caused by bupropion use in the tobacco-dependence therapy should be withdrawn. The risk of similar disorders still remains, in particular in persons with accompanying mental disorders; however, in the majority of cases these adverse effects did not bring any serious consequences, such as the need of hospitalisation (FDA 2016). Prior to the commencement of the treatment, patients should be informed about the possible occurrence of nervousness, depressive mood and even suicidal thoughts and in case such symptoms occur, they should immediately discontinue the medication and contact physicians. The awareness of bupropion adverse effects is as important for patients as the awareness of benefits resulting from the application of adequate therapy and smoking cessation (FDA 2009b).

Varenicline

A medication most recently introduced to the nicotine-dependence therapy is varenicline, a partial agonist of the nicotinic receptors $\alpha 4\beta 2$, characterised by high selectivity and higher than in nicotine affinity with this receptor subtype (Fagerström and Hughes 2008; Jiménez-Ruiz *et al.* 2009). Pharmacological properties of varenicline translate into its clinical efficacy, since a partial excitation of nicotine receptors $\alpha 4\beta 2$ leads to the release of small amounts of dopamine in the reward system, which contributes to the alleviation of nicotine craving and abstinence symptoms. On the other hand, high affinity with this receptor subtype hinders the access of nicotine and even if a patient starts a cigarette, he or she will not feel the expected satisfaction and sensation of pleasure connected with smoking (Fagerström

and Hughes 2008; Jiménez-Ruiz *et al.* 2009; Williams *et al.* 2011). Due to potential benefits of varenicline, the process of introducing it to clinical practice was extremely short, since in 2006, i.e. a year after the first scientific publication, varenicline was approved by FDA and EMA in the tobacco-dependence therapy (Jiménez-Ruiz *et al.* 2009; Williams *et al.* 2011).

At present, varenicline seems to be the most effective anti-nicotinic medication (Jiménez-Ruiz *et al.* 2009; Ebbert *et al.* 2010; Burke *et al.* 2016), and additional clinical trials of the 2nd and 3rd phase revealed that it is characterised by an acceptable safety profile (Burke *et al.* 2016). Documented adverse effects of the medication include nausea, sleep disorders and abnormal, vivid dreams (Gibbons and Mann 2013; Thomas *et al.* 2015; Burke *et al.* 2016). However, similarly to bupropion, once varenicline had been introduced to the market, there were incoming reports about suicidal thoughts and behaviours occurring in the course of varenicline therapy, also in patients who previously had not manifested any psychiatric symptoms (FDA 2009a). Alarming reports about suicidal thoughts and behaviour resulted in a decision made by the FDA and EMA that varenicline should become a medication under special surveillance with 'boxed warnings' (FDA 2009b; Aubin *et al.* 2014). And similarly to bupropion, the manufacturer of the medication was committed to add special warnings regarding the safety of the therapy so that the patients were aware that using this medication is linked with the risk of nervousness, depression and suicidality. Simultaneously, healthcare professionals and the environment should observe a varenicline-treated patient and if any behavioural disturbances occur, they should convince such a patient to discontinue the therapy and contact a specialist immediately (FDA 2009b).

On the basis of the analysed reports on adverse effects of anti-nicotinic medications registered in the FDA database, it was found that varenicline therapy is linked with a significantly higher risk of depression, self-inflicted injury or suicidality than using the nicotine replacement therapy (Moore *et al.* 2011). However, this was not confirmed by the conducted analysis of clinical trials sponsored by Pfizer company (Gibbons and Mann 2013), as well as the meta-analysis covering both the sponsored and independent studies (Thomas *et al.*, 2015). While analysing the results of 17 randomised clinical trials, Gibbons and Mann (2013) observed that using varenicline is linked with the occurrence of nausea; yet, they did not observe that its use increases the risk of depression, aggression or suicidal thoughts and behaviour. Similarly, the cohort study with anonymous information derived from database of patients who were prescribed with one form of tobacco-dependence pharmacotherapy did not reveal that varenicline therapy was connected with a higher risk of mental disorders than nicotine replacement therapy (Thomas *et al.* 2013; Kotz

et al. 2015). The subsequent meta-analysis of 39 clinical trials in which the highest approved varenicline dosage were administered (1 mg twice a day) did not provide evidence that using this medication results in an increased risk of depression, aggression, suicidal thoughts or death (Thomas *et al.* 2015).

The results of the above-mentioned multi-centre EAGLES study showed that varenicline treatment was not connected with a higher risk of occurrence of psychiatric symptoms than using nicotinic patches or corresponding forms of placebo, both in the group of patients suffering from mental disorders and healthy individuals. The percentage of neuropsychiatric disorders was similar in the varenicline-treated group (4%) and the placebo group (3.7%). Additionally, it was found that varenicline is more effective in maintaining tobacco abstinence than bupropion or nicotine patches (Anthenelli *et al.* 2016). On the basis of the results of this study, EMA and FDA decided to withdraw the warnings regarding serious psychiatric symptoms that occur in relation to varenicline therapy and update the medication information sheet so that it includes the latest reports on safety and efficacy of this drug (FDA 2016, Pfizer 2016).

Upon the analysis of benefits and risks related to the varenicline therapy, it is recommended that it should be prescribed to patients who attempt to cease smoking, because the health benefits related to smoking cessation are higher than the risk of adverse effects.

Conclusions

Varenicline and bupropion are at present the most effective forms of tobacco-dependence therapy. Although

Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), każdego roku palenie tytoniu przyczynia się do około 6 milionów zgonów na całym świecie, z czego ponad 1/10 jest wynikiem biernego wdychania dymu tytoniowego (WHO 2016). Pomimo że badania Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wykazują, że coraz mniej Polaków pali tytoń, to w 2014 roku nadal około 23% dorosłych osób paliło codziennie (GUS 2016). Palenie tytoniu zwiększa ryzyko rozwoju wielu groźnych chorób układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego, w tym raka płuc, natomiast zaprzestanie palenia znacznie to ryzyko zmniejsza (Frank 1993; McRobbie i Thornley 2008).

W związku ze zwiększającą się świadomością dotyczącą skutków i szkodliwości palenia coraz więcej palaczy chce zerwać z nałogiem. Większość z nich podejmuje

clinical trials conducted prior to their introduction to the pharmaceutical market had not revealed any serious adverse effects, patients treated with these medications started to report the occurrence of depression as well as suicidal thoughts and behaviour, in particular as far as varenicline is concerned. Due to this fact, FDA and EMA decided that special warnings must be added to medicine information about the possible occurrence of psychiatric symptoms and the patients must remain under close supervision of specialist. On the basis of the results of the latest clinical studies, EMA and FDA withdrew their former reservations regarding the safety of varenicline. In line with the FDA's decision, the use of bupropion in the tobacco-dependence therapy is also linked with a slight risk of serious mental disturbances.

Safety precautions adapted for varenicline and bupropion are to some extent similar to those for rimonabant which, shortly after having been registered, it was withdrawn from medical service due to the risk of inducing depression or suicidal thoughts and attempts. However, contrary to rimonabant, such an activity of varenicline and bupropion has not been fully confirmed yet. It is difficult to ascribe depression to medications only since disaccustoming to smoking may be linked with mood deterioration. What is more, it was observed that tobacco smokers are more susceptible to mental disorders than the non-smoker population.

Nowadays, it is believed that benefits resulting from smoking cessation are higher than the risk of adverse effects of varenicline or bupropion therapies. However, prior to the commencement of the therapy, patients should be aware that in some cases this therapy may lead to worsening of the mood, nervousness and even suicidal thoughts. ■

samodzielne próby nie korzystając z żadnego wsparcia zewnętrznego – ani psychologicznego, ani farmakologicznego. Jednak zaledwie 2–3% osób samodzielnie odzwyczajających się od palenia tytoniu jest w stanie utrzymać roczną abstynencję. Ważne jest więc, aby pacjenci wyrażający chęć zaprzestania palenia otrzymali odpowiednią pomoc medyczną (McRobbie i Thornley 2008). Obecnie, oprócz różnych form doradztwa wspierającego motywację, stosuje się nikotynową terapię zastępczą dostępną w sprzedaży odłącznej oraz dwa leki wydawane z przepisu lekarza – bupropion i wareniklinę. Leki te różnią się mechanizmem działania, jednak oba ułatwiają utrzymywanie abstynencji tytoniowej poprzez łagodzenie objawów abstynencyjnych i głodu nikotynowego (Aubin i wsp. 2014; Penberthy i wsp. 2016).

Nikotynowa terapia zastępcza, znajdująca się na rynku farmaceutycznym od ponad 30 lat, uważana jest za

bezpieczną i jak do tej pory nie pojawiły się ostrzeżenia dotyczące jej stosowania (Aubin i wsp. 2014). Natomiast po wprowadzeniu warenikliny i bupropionu do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaczęły napływać niepokojące doniesienia o występowaniu zaburzeń psychicznych związanych z przyjmowaniem tych leków, pojawiających się również u pacjentów, którzy wcześniej nie wykazywali objawów choroby psychicznej. Według tych doniesień, bupropion i wareniklina mogą u niektórych pacjentów wiązać się zarówno z rozwojem depresji, jak też myśli i zachowań samobójczych (FDA 2009a). W związku z tym FDA oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zdecydowały o dołączeniu do informacji o lekach specjalnych ostrzeżeń (tzw. *black box warning*) dotyczących psychiatrycznych działań niepożądanych (FDA 2009b; Aubin i wsp. 2014; Penberthy i wsp. 2016). Występowanie myśli i zachowań samobójczych jest poważnym działaniem niepożądanym leku i może stać się podstawą do wycofania go z obrotu. Z tego powodu wycofany został rimonabant, antagonistą receptora kanabinoidowego CB1, zarejestrowany w leczeniu otyłości (Le Foll i wsp. 2009), który również wykazywał duży potencjał w leczeniu uzależnienia od alkoholu (Pietrzak i wsp. 2011) i tytoniu (Steinberg i Foulds 2007).

Celem pracy jest przedstawienie ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych podczas terapii warenikliną i bupropionem – nienikotynowymi lekami stosowanymi w leczeniu uzależnienia od tytoniu, w odniesieniu do wycofanego z powodu psychiatrycznych działań niepożądanych rimonabantu. Prace włączone do analizy odnaleziono w bazie medycznej MEDLINE (przedział czasowy 2007–2016) poprzez wprowadzenie do wyszukiwarki PubMed następujących haseł: *smoking cessation treatment, bupropion, varenicline, rimonabant* oraz *neuropsychiatric side effects, psychiatric side effects, suicidality, depression*. Ponadto, w pracy uwzględniono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa bupropionu, warenikliny i rimonabantu publikowane przez EMA i FDA.

Rimonabant — potencjalny lek przeciwtytoniowy wycofany z lecznictwa

Rimonabant, antagonistą receptora kannabinoidowego CB1, zarejestrowany w roku 2006 do leczenia otyłości, wykazywał również duży potencjał w leczeniu dyslipidemii, cukrzycy, zespołu metabolicznego oraz uzależnienia od alkoholu i nikotyny (EMA 2007a; Le Foll i wsp. 2009). Firma Sanofi-Aventis, która wprowadziła na rynek rimonabant pod nazwą Acomplia (EMA 2007a), rozpoczęła również program badań klinicznych, mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tego leku w uzależnieniu od tytoniu (*Studies with Rimonabant and Tobacco Use; STRATUS*) (Steinberg i Foulds 2007; Le Foll i wsp. 2008).

Z badań na zwierzętach wynikało, że układ endokannabinoidowy pośredniczy w nagradzającym działaniu nikotyny, stąd próby zastosowania antagonisty receptora kanabinoidowego w odzwyczajaniu od palenia tytoniu. Zaobserwowano, że 22% pacjentów leczonych rimonabantem (20 mg dziennie) przez 10 tygodni utrzymywało abstynencję tytoniową w czasie ostatnich czterech tygodni terapii, natomiast uczestnicy przyjmujący postać placebo uzyskali w tym samym okresie znacząco mniejszy – 15% wskaźnik abstynencji. Pomimo że lek nie doczekał się rejestracji w terapii uzależnienia od tytoniu, przepisywano go poza wskazaniem pacjentom starającym się odzwyczaić od palenia, szczególnie tym, którzy nie podejmowali prób zaprzestania palenia z obawy o nadmierny przyrost masy ciała (EMA 2007a; Steinberg i Foulds 2007; Le Foll i wsp. 2008).

Przeszkodą do pełnego wykorzystania potencjału terapeutycznego rimonabantu okazały się zaburzenia psychiatryczne pojawiające się w trakcie stosowania tego leku, co doprowadziło do zaprzestania dalszych badań (Le Foll i wsp. 2009). Już w momencie wprowadzania leku na rynek EMA przestrzegała przed możliwością pojawienia się depresji w trakcie terapii (EMA 2007a). Przeprowadzone później metaanalizy jednoznacznie potwierdziły, że rimonabant zwiększa ryzyko występowania zaburzeń psychicznych, które pojawiały się nawet w wyselekcjonowanej grupie pacjentów niewykazujących wcześniej chorób psychicznych (Christensen i wsp. 2007; Rucker i ws. 2007). Zaobserwowano, że pacjenci otyli stosujący rimonabant częściej niż grupa placebo zaprzestawali leczenia z powodu depresyjnych zaburzeń nastroju oraz niepokoju (Christensen i wsp. 2007). W 2007 roku Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wydał komunikat ostrzegający przed stosowaniem rimonabantu u osób chorych na depresję lub przyjmujących leki przeciwdepresyjne (EMA 2007b; EMA 2007c). Bardziej krytyczna w stosunku do działań niepożądanych rimonabantu okazała się amerykańska Agencja Żywności i Leków, która po analizie dostępnych danych nie dopuściła tego leku do obrotu w Stanach Zjednoczonych (Moreira i Crippa 2009). Ostatecznie, w 2008 roku również Europejska Agencja Leków uznała, że ryzyko związane ze stosowaniem rimonabantu jest większe niż korzyści terapeutyczne i wnioskuje o zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA 2008). W odpowiedzi firma Sanofi-Aventis dobrowolnie wycofała lek z rynku. W 2009 roku Komisja Europejska ostatecznie wycofała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rimonabantu (EMA 2009).

Bupropion

Początkowo, zgodnie z założeniami badaczy, bupropion stosowany był jedynie w leczeniu depresji. Jednak z czasem dostrzeżono, że łagodzi również głód nikotynowy, co zapoczątkowało wiele badań, mających na celu

określenie jego skuteczności w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu. W 1997 roku w Stanach Zjednoczonych bupropion jako pierwszy lek nienikotynowy uzyskał rejestrację w leczeniu uzależnienia od tytoniu (Wilkes 2008; Aubin i wsp. 2014). Wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne wykazały, że stosowanie bupropionu łącznie z interwencją psychologiczną sprawiają, że większa liczba pacjentów zmotywowanych do zaprzestania palenia utrzymuje roczną abstynencję nikotynową w porównaniu z samym wsparciem psychologicznym (Tønnesen i wsp. 2003). Wynika to najprawdopodobniej z łagodzenia przez bupropion objawów abstynencyjnych, dzięki hamowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy w jądrze półleżącym przegrody, co skutkuje zwiększeniem jej stężenia w tym kluczowym dla uzależnień obszarze mózgu. Dodatkowo, lek ten blokuje neuronalne receptory nikotynowe, co może zmniejszać nagradzające działanie nikotyny oraz hamuje również transport zwrotny noradrenaliny do części presynaptycznej neuronu (Wilkes 2008; Aubin i wsp. 2014; Penberthy i wsp. 2016).

Podczas terapii bupropionem zaobserwowano wiele działań niepożądanych, przy czym najczęściej obserwowano bezsenność i suchość w jamie ustnej. Ponadto, stosowanie bupropionu niesie ze sobą ryzyko napadów drgawkowych, co ogranicza jego stosowanie u pacjentów ze skłonnością do takich napadów lub przyjmujących leki obniżające próg drgawkowy (Wilkes 2008; Aubin i wsp. 2014). Z przeprowadzonych badań wynika, że prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek podczas terapii bupropionem wynosi od 0,1 do 0,4% i najczęściej pojawiają się one podczas stosowania większych dawek leku (od 450 mg dziennie) oraz postaci o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej. W terapii uzależnienia od tytoniu stosuje się bupropion o przedłużonym uwalnianiu oraz dawkę 300 mg dziennie, stąd ryzyko pojawienia się napadów drgawkowych jest mniejsze niż podczas leczenia depresji (Hays i Ebbert, 2003). W niektórych przypadkach można rozważyć terapię bupropionem pomimo istniejących przeciwwskazań. W literaturze można znaleźć przykład pacjenta uzależnionego od opiatów, amfetaminy i tytoniu, poddanego terapii substytucyjnej metadonem, u którego ze względu na niedrożność tętnic kończyn dolnych zdecydowano się na rozpoczęcie leczenia bupropionem. Zastosowana terapia okazała się skuteczna w zaprzestaniu palenia oraz bezpieczna, co potwierdzał brak zmian w zapisie EEG (Steinbarth-Chmielewska i Habrat 2005).

Jednak najbardziej niepokojące są przypadki myśli i zachowań samobójczych pojawiające się w związku z przyjmowaniem bupropionu, które zaczęto zgłaszać po wprowadzeniu leku na rynek. Tego typu zaburzenia pojawiały się również u pacjentów wcześniej niewykazujących zaburzeń psychicznych (FDA 2009a). Na tej podstawie w 2009 roku FDA oraz EMA zdecydowały, aby bupropion uzyskał status leku specjalnie nadzorowanego

ze względu na ryzyko depresji i samobójstw (tzw. *Boxed Warnings*) (FDA 2009b; Penberthy i wsp. 2016). Następnie przeprowadzono badania w celu dokonania rzeczywistej oceny ryzyka. Moore i wsp. (2011) po analizie działań niepożądanych zarejestrowanych w bazie danych FDA w latach 1998–2010 dotyczących różnych form farmakoterapii uzależnienia od tytoniu, zaobserwowali, że stosowanie bupropionu niesie większe ryzyko depresji, samookaleceń lub zachowań samobójczych niż stosowanie nikotynowej terapii zastępczej, ale znacznie mniejsze niż leczenie warenikliną, która jest kolejnym obok bupropionu nienikotynowym lekiem ułatwiającym zaprzestanie palenia. Wśród odnotowanych w tym czasie przypadków depresji, samookaleceń lub zachowań samobójczych, 90% dotyczyło stosowania warenikliny, 7% – bupropionu, a 3% przypadków odnosiło się do nikotynowej terapii zastępczej. Jednocześnie zaznaczono, że ryzyko zaburzeń psychiatrycznych po bupropionie może być większe niż wykazano to w badaniu, gdyż uwzględniono w nim tylko przypadki stosowania bupropionu w terapii uzależnienia od tytoniu (Moore i wsp. 2011). Wcześniejsza metaanaliza 51 randomizowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, w których bupropion stosowano z różnych wskazań terapeutycznych, nie wykazała jednak, aby jego stosowanie zwiększało prawdopodobieństwo pojawienia się myśli i zachowań samobójczych (Wightman i wsp. 2010). W 2015 roku ukończono randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w 16 krajach przez firmy Pfizer oraz GlaxoSmithKline, na prośbę oraz w konsultacji z FDA. Podstawowym celem tych badań była ocena psychiatrycznego bezpieczeństwa bupropionu i warenikliny w porównaniu z plastrami nikotynowymi i placebo (EAGLES, *Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study*) u pacjentów palących tytoń, wykazujących zaburzenia psychiatryczne oraz bez takich zaburzeń. Wyniki tego badania wykazały, że bupropion, w porównaniu z plastrami nikotynowymi oraz placebo nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń psychicznych. W grupie leczonej bupropionem neuropsychiatryczne działania niepożądane pojawiły się u 4,5% pacjentów, natomiast w grupie placebo doświadczyło ich 3,7% uczestników (Anthenelli i wsp. 2016).

Po analizie wyników badania EAGLES FDA uznała, że ryzyko zaburzeń psychiatrycznych związane ze stosowaniem bupropionu jest mniejsze niż dotychczas sądzono i zdecydowała o wycofaniu ostrzeżenia o poważnych zaburzeniach psychicznych pojawiających się w związku ze stosowaniem bupropionu w terapii uzależnienia od tytoniu. Ryzyko pojawienia się podobnych zaburzeń nadal występuje szczególnie u osób ze współwystępującymi chorobami psychicznymi, jednak w większości przypadków te działania niepożądane nie przynosiły poważnych konsekwencji, takich jak konieczność hospitalizacji (FDA 2016). Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia powinni być poinformowani o możliwości pojawienia się nerwowości, nastroju depresyjnego, a nawet myśli samobójczych,

i w razie wystąpienia powyższych objawów natychmiast zaprzestać przyjmowania leku i skontaktować się z lekarzem. Świadomość działań niepożądanych bupropionu jest równie ważna dla pacjentów jak świadomość korzyści wynikających z zastosowania odpowiedniej terapii i zaprzestania palenia (FDA 2009b).

Wareniklina

Najnowszym lekiem wprowadzonym do terapii uzależnienia od nikotyny jest wareniklina, częściowy agonista receptorów nikotynowych $\alpha 4\beta 2$, o dużej selektywności i większym od nikotyny powinowactwie do tego podtypu receptora (Fagerström i Hughes 2008; Jiménez-Ruiz i wsp. 2009). Właściwości farmakologiczne warenikliny przekładają się na jej skuteczność kliniczną, gdyż częściowe pobudzenie receptorów nikotynowych $\alpha 4\beta 2$ powoduje uwalnianie małych ilości dopaminy w układzie nagrody, co przyczynia się do łagodzenia głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych. Z drugiej strony, duże powinowactwo do tego podtypu receptora powoduje utrudniony dostęp nikotyny i nawet jeśli pacjent sięgnie po papierosa, nie będzie odczuwał spodziewanej satysfakcji i przyjemności z palenia (Fagerström i Hughes 2008; Jiménez-Ruiz i wsp. 2009; Williams i wsp. 2011). Ze względu na potencjalne korzyści warenikliny proces jej wprowadzania do praktyki klinicznej przebiegł wyjątkowo szybko, bo już w 2006 roku, czyli rok po pojawieniu się pierwszej publikacji naukowej, wareniklina została zatwierdzona przez FDA oraz EMA w terapii uzależnienia od tytoniu (Jiménez-Ruiz i wsp. 2009; Williams i wsp. 2011).

Wareniklina wydaje się obecnie najskuteczniejszym lekiem przeciwtytoniowym (Jiménez-Ruiz i wsp. 2009; Ebbert i wsp. 2010; Burke i wsp. 2016), a dodatkowo badania kliniczne II i III fazy wykazały, że posiada ona akceptowalny profil bezpieczeństwa (Burke i wsp. 2016). Udokumentowanymi działaniami niepożądanymi leku są nudności, zaburzenia snu oraz nietypowe, tak zwane żywe sny (Gibbons i Mann 2013; Thomas i wsp. 2015; Burke i wsp. 2016). Jednak, podobnie jak w przypadku bupropionu, po wprowadzeniu warenikliny na rynek zaczęły napływać zgłoszenia o pojawiających się podczas terapii myślach i zachowaniach samobójczych, również u pacjentów, którzy wcześniej nie wykazywali chorób psychicznych (FDA 2009a). Niepokojące raporty o myślach i zachowaniach samobójczych sprawiły, że FDA oraz EMA nadały wareniklinie status leku będącego pod specjalnym nadzorem (tzw. *Boxed Warnings*) (FDA 2009b; Aubin i wsp. 2014). Podobnie jak w przypadku bupropionu, producent leku został zobowiązany do dołączania specjalnych ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa terapii tak, aby pacjenci mieli świadomość, że jego przyjmowanie wiąże się z ryzykiem pojawienia się nerwowości, depresji oraz myśli i zachowań samobójczych.

Jednocześnie pracownicy służby zdrowia oraz osoby z najbliższego otoczenia powinni obserwować osobę poddawaną leczeniu warenikliną i w razie wystąpienia zaburzeń zachowania nakłonić do zaprzestania terapii i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem (FDA 2009b).

Na podstawie analizy zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków przeciwtytoniowych, zarejestrowanych w bazie danych FDA stwierdzono, że przyjmowanie warenikliny niesie znacznie większe ryzyko depresji, samookaleceń lub zachowań samobójczych niż stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (Moore i wsp. 2011). Nie znalazło to jednak potwierdzenia w przeprowadzonej analizie badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Pfizer (Gibbons i Mann 2013), jak również metaanalizie obejmującej badania zarówno sponsorowane, jak i niezależne (Thomas i wsp. 2015). Gibbons i Mann (2013), analizując wyniki 17 randomizowanych badań klinicznych, stwierdzili, że używanie warenikliny wiąże się z występowaniem u pacjentów nudności, natomiast nie zaobserwowali, aby jej stosowanie zwiększało ryzyko pojawienia się depresji, agresji, myśli i zachowań samobójczych. Podobnie, w badaniach kohortowych wykorzystujących anonimowe informacje z bazy danych o pacjentach, którzy mieli przepisaną jedną z form farmakoterapii uzależnienia od tytoniu, nie wykazano, aby leczenie warenikliną było związane z większym ryzykiem zaburzeń psychicznych niż stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (Thomas i wsp. 2013; Kotz i wsp. 2015). Następną metaanaliza 39 badań klinicznych, w których zastosowano największe dopuszczalne dawki warenikliny (1 mg dwa razy dziennie), nie znalazła dowodów na to, że stosowanie tego leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji, agresji, myśli samobójczych albo zgonu (Thomas i wsp. 2015).

Wyniki wspomnianego wcześniej wielośrodkowego badania EAGLES wykazały, że leczenie warenikliną nie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych niż stosowanie plastrów nikotynowych albo odpowiadających im postaci placebo, zarówno w grupie pacjentów chorych, jak i zdrowych psychicznie. Odsetek występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych był podobny w grupie leczonej warenikliną (4%) i grupie przyjmującej postać placebo (3,7%). Dodatkowo, stwierdzono, że wareniklina skuteczniej pomaga utrzymywać abstynencję tytoniową niż bupropion bądź plastry nikotynowe (Anthenelli i wsp. 2016). Na podstawie wyników tego badania EMA i FDA zdecydowały o wycofaniu ostrzeżeń dotyczących poważnych zaburzeń psychicznych pojawiających się w związku ze stosowaniem warenikliny oraz uaktualnieniu ulotki informacyjnej leku, tak aby uwzględniała najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tego leku. (FDA 2016, Pfizer 2016).

Po przeanalizowaniu korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem warenikliny zaleca się jej przepisywanie

pacjentom starającym się zaprzestać palenia, bowiem korzyści zdrowotne związane z zaprzestaniem palenia tytoniu są większe niż ryzyko działań niepożądanych.

Podsumowanie

Wareniklina i bupropion stanowią obecnie najskuteczniejszą formę terapii uzależnienia od tytoniu. Chociaż badania kliniczne przeprowadzone przed wprowadzeniem ich na rynek farmaceutyczny nie ujawniły poważnych działań niepożądanych, to pacjenci poddawani terapii tymi lekami zaczęli zgłaszać występowanie depresji oraz myśli i zachowań samobójczych, szczególnie w przypadku stosowania warenikliny. Z tego względu, FDA oraz EMA zdecydowały o obowiązku dołączania do informacji o lekach specjalnych ostrzeżeń dotyczących możliwości pojawienia się zaburzeń psychicznych, jak również nakazały, aby pacjenci poddani terapii pozostawali pod ścisłą kontrolą lekarza. Na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych EMA i FDA wycofały się ze swych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa warenikliny. Zgodnie z decyzją

FDA, stosowanie bupropionu w terapii uzależnienia od tytoniu również niesie niewielkie ryzyko pojawienia się poważnych zaburzeń psychicznych.

Środki ostrożności przyjęte dla warenikliny i bupropionu w pewnym stopniu przypominają losy rimonabantu, który w niedługim czasie po uzyskaniu rejestracji, został wycofany z lecznictwa ze względu na ryzyko wywoływania depresji, myśli i prób samobójczych. Jednak, w przeciwieństwie do rimonabantu, takie działania warenikliny i bupropionu nie zostały dotąd w pełni potwierdzone. Trudno jest przypisać depresję wyłącznie działaniu leków, gdyż samo odzwyczajanie się od palenia tytoniu może wiązać się z pogorszeniem nastroju. Co więcej, zaobserwowano, że osoby palące tytoń są bardziej narażone na występowanie zaburzeń psychicznych niż populacja osób niepalących.

Obecnie uważa się, że korzyści wynikające z zaprzestania palenia tytoniu są większe niż ryzyko działań niepożądanych wynikających z terapii warenikliną i bupropionem. Jednak, pacjenci przed rozpoczęciem leczenia powinni być świadomi, że u nielicznych osób poddawanych terapii tymi lekami może wystąpić pogorszenie nastroju, nerwowość, a nawet myśli samobójcze. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: NO – wkład w koncepcję i projekt przeglądu, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania – contribution into the concept and draft of the review paper, literature collection, manuscript preparation, approval of the final draft to be published; JZ-K – koncepcja i projekt przeglądu, recenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania / concept and draft of the review paper, review in terms of substantial intellectual content, approval of the final draft to be published.

References / Piśmiennictwo

1. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D *et al.* 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* 2016; 387(10037): 2507–2520.
2. Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(2): 324–336.
3. Burke MV, Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for smoking cessation: a narrative review of efficacy, adverse effects, use in at-risk populations, and adherence. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 435–441.
4. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370(9600): 1706–1713.
5. Ebbert JO, Wyatt KD, Hays JT, Klee EW, Hurt RD. Varenicline for smoking cessation: efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 355–362.
6. European Medicines Agency (2007a) European Public Assessment Report (EPAR). *Acomplia*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000666/WC500021282.pdf (available 02.06.2016).
7. European Medicines Agency (2007b) Press Release. European Medicines Agency recommends *Acomplia* must not be used in patients on antidepressants or with major depression. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012384.pdf (available 03.06.2016).
8. European Medicines Agency (2007c) Questions and answers on the safety of *Acomplia* (rimonabant). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012385.pdf (available 03.06.2016).
9. European Medicines Agency (2008) Press release. The European Medicines Agency recommends suspension of

- the marketing authorization of Acomplia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014774.pdf (available 03.06.2016).
10. European Medicines Agency (2009) Public Statement on Acomplia (rimonabant). Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500012189.pdf (available 03.06.2016).
 11. Fagerström K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(2): 353–363.
 12. Food and Drug Administration (2009a) Drug safety newsletter. 2(1). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm107318.pdf> (available 18.07.2016).
 13. Food and Drug Administration (2009b) Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm> (available 08.08.2016)
 14. Food and Drug Administration (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings.
 15. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532221.htm> (available 23.07.2017)
 16. Frank E. Benefits of stopping smoking. *West J Med* 1993; 159(1): 83–86.
 17. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170(12): 1460–1467.
 18. Główny Urząd Statystyczny (2016) Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. 98–99.
 19. Hays JT, Ebbert JO. Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risks and benefits. *CNS Drugs* 2003; 17(2): 71–83.
 20. Jiménez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2009; 69(10): 1319–1338.
 21. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(10): 761–768.
 22. Le Foll B, Forget B, Aubin HJ, Goldberg SR. Blocking cannabinoid CB1 receptors for the treatment of nicotine dependence: insights from pre-clinical and clinical studies. *Addict Biol* 2008; 13(2): 239–252.
 23. Le Foll B, Gorelick DA, Goldberg SR. The future of endocannabinoid-oriented clinical research after CB1 antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205(1): 171–174.
 24. McRobbie H, Thornley S. The importance of treating tobacco dependence. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(6): 620–628.
 25. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltzberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011; 6(11): 1–7.
 26. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31(2): 145–153.
 27. Penberthy JK, Penberthy JM, Harris MR, Nanda S, Ahn J, Martinez CP *et al.* Are Smoking Cessation Treatments Associated with Suicidality Risk? An Overview. *Subst Abuse* 2016; 10: 19–30.
 28. Pfizer (2016) CHAMPIX® (varenicline) European Union label updated to include new safety and efficacy data from the EAGLES clinical trial following endorsement from CHMP. http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/champix_varenicline_european_union_label_updated_to_include_new_safety_and_efficacy_data_from_the_eagles_clinical_trial_following_endorsement_from_chmp (available 27.10.2016).
 29. Pietrzak B, Dunaj A, Piątkowska K. The role of the cannabinoid system in the pathogenesis and treatment of alcohol dependence. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 606–615.
 30. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7631): 1194–1199.
 31. Steinbarth-Chmielewska K, Habrat B. Bupropion in cigarettes smoking cessation by former polydrug user participating in methadone maintenance programme. *Przegl Lek* 2005; 62(10): 1126.
 32. Steinberg MB, Foulds J. Rimonabant for treating tobacco dependence. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(3): 307–311.
 33. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347(5704): 1–9.
 34. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: 1–11.
 35. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254(2): 184–192.
 36. Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Meta-analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(5): 1–12.
 37. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 45–53.
 38. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: panacea or plight?. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(11): 1799–1812.
 39. World Health Organization (2016) Tobacco fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/#> (available 14.09.2016).