



INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES Y DEL GÉNERO EN LA TASA DE DESHABITUACIÓN TABÁQUICA SEGÚN DIFERENTES PAUTAS

C. Panadero Paz, T. Montemayor Rubio, N. Fouz Rosón, S. Montserrat García, A. Valido Morales, V. Almadana Pacheco.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

El proyecto ha sido aprobado y cuenta con financiación parcial por parte de la Fundación Neumosur, Beca 16.2016. Todos los autores agradecen la otorgación de dicha Beca de investigación por parte de la Fundación Neumosur, dentro de la “Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del SUR” a la Unidad de Gestión Clínica de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Resumen:

Objetivos: evaluar la eficacia de vareniclina para deshabituación tabáquica a mitad de dosis en pauta corta, comparada con la pauta estándar según comorbilidades y género.

Método: ensayo clínico abierto aleatorizado con 2 grupos paralelos con seguimiento médico y soporte cognitivo-conductual durante un año. Se aleatorizaron los pacientes a pauta estándar (A) vs pauta corta de 2 meses a mitad de dosis (B)

Resultados: se realizó un análisis de cada una de las comorbilidades según cada pauta de tratamiento, y su efecto en la abstinencia. Se observó que respondían mejor a la pauta B los pacientes que presentaban dislipemia ($p = 0,022$) y los pacientes con EPOC ($p = 0,007$). Los pacientes con ansiedad y depresión presentaron peores tasas de abandono que los que no tenían esta comorbilidad (40,7% vs 53,6%, $p = 0,011$). No se observaron diferencias a la hora de dejar de fumar según género.

Conclusiones: el empleo de menores dosis de vareniclina y durante un tiempo menos prolongado es igual de eficaz que la pauta estándar, independientemente del género, pudiendo aportar ventajas en determinadas comorbilidades como la EPOC.

Palabras clave: Vareniclina, pauta corta, abstinencia tabáquica, comorbilidades, género.

THE INFLUENCE OF COMORBIDITIES AND GENDER ON TOBACCO CESSATION RATE ACCORDING TO DIFFERENT REGIMENS

Abstract:

Objectives: To evaluate the efficacy of a short course of varenicline at half the dose in tobacco cessation compared to the standard regimen, according to comorbidities and gender.

Method: An open, randomized clinical trial with two parallel groups with medical follow-up and cognitive-behavioral support for one year. Patients were randomly assigned to the standard regimen (A) vs the short, 2-month regimen at half the dose (B).

Results: An analysis was performed for each of the comorbidities according to each treatment regimen and its effect on abstinence. Patients with dyslipidemia ($p = 0.022$) and patients with COPD ($p = 0.007$) were found to respond better to regimen B. Patients with anxiety and depression showed a worse rate of cessation than those without this comorbidity (40.7% vs 53.6%, $p = 0.011$). No differences were seen in smoking cessation according to gender.

Conclusions: The use of lower doses of varenicline and for a shorter time is just as effective as the standard regimen, regardless of gender, and can be beneficial in certain comorbidities like COPD.

Keywords: varenicline, short course, tobacco abstinence, comorbidities, gender.

Recibido: 16.02.2020. Aceptado: 01.03.2020

Dra. Panadero Paz

karolapa@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Vareniclina es un medicamento para dejar de fumar que actúa como agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de la acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ (1), cuya eficacia y seguridad han sido demostradas en varios estudios en comparación con placebo²⁻⁷. Según ficha técnica, la dosis estándar es de 1 mg cada 12 horas con una semana inicial de titulación de dosis, y la duración del tratamiento es de 12 semanas, tratándose de un proceso largo y costoso. Además, los efectos secundarios suelen ser frecuentes, en especial las náuseas (alrededor de un 28%)^{4,8}. Otros de los efectos adversos descritos con este tratamiento son: insomnio, sueños anormales y cefaleas, observando en varios estudios que son dosis-dependientes^{3,9}. Lo que hace necesario investigar pautas más cortas con menor dosis como estrategia para minimizar el impacto de los efectos adversos, reducir costes y aumentar la adherencia al tratamiento garantizando de esta manera una tasa de abstinencia mayor.

Por otro lado, durante el proceso de deshabituación es importante individualizar la terapia, estudios realizados hace años sugerían que las mujeres tenían mayor dificultad para dejar de fumar que los hombres cuando eran tratadas con TSN¹⁰ y bupropion¹¹, observando diferencias de género en este sentido y comprobando posteriormente que con vareniclina estas diferencias desaparecían¹². Asimismo, también es fundamental conocer las comorbilidades presentes en los pacientes, sobre todo en el caso de los pacientes con diagnóstico de ansiedad y depresión. Según la OMS, el tabaquismo está caracterizado por la presencia de recaídas a lo largo de su evolución, sobre todo en pacientes con diagnóstico previo de patología psiquiátrica presentando peores tasas de abandono¹³ por lo que es importante contemplar este antecedente a la hora de iniciar cualquier tipo de terapia.

Por ello, el objetivo de nuestro trabajo fue comparar la eficacia de una pauta de vareniclina más corta y a mitad de dosis con la pauta estándar en función de comorbilidades y del género de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión: se trata de un ensayo clínico abierto aleatorizado en 2 grupos paralelos realizado en la unidad de tabaquismo del Hospital Universitario Virgen Macarena. Se incluyeron los pacientes que acudieron a dicha unidad a lo largo de un año y se siguieron durante el año posterior.

Los participantes eran fumadores activos de entre 20 y 80 años, con un índice de consumo de tabaco acumulado (IPA) de más de 10 paquetes por año, capaces de comprender los procedimientos del ensayo y dispuestos a participar mediante firma de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad neoplásica avanzada, enfermedad renal crónica avanzada, embarazo, lactancia o inclusión en un programa de fertilidad. Aquellos que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados a cada una de las pautas: estándar (A) vs pauta corta de 2 meses a mitad de dosis (B)

Programa para el abandono del tabaco: el programa de deshabituación tabáquica que se llevó a cabo durante el estudio fue el mismo que se sigue con los demás fumadores que acuden a la Unidad de Tabaquismo. Se trata de una combinación entre el tratamiento farmacológico, en este caso con vareniclina, y el tratamiento psicológico individualizado de tipo cognitivo-conductual llevado a cabo por una psicóloga especializada, comenzando con una visita basal donde se realizaba la aleatorización, y revisiones posteriores a los 15 días, primer, segundo, tercer y sexto mes, finalizando el seguimiento al año de la inclusión.

VARIABLES ANALIZADAS: la variable principal fue la tasa de abstinencia continua a 1 año, constatada mediante medición de CO en aire espirado, para lo que se utilizó un cooxímetro Micro-Smokerlyzer (Modelo Micro CO; Micro Medical Limited, Kent, Reino Unido) Se consideró consumo activo de tabaco la declaración positiva del sujeto y la presencia de un valor de CO en aire espirado mayor de 7 ppm¹⁴ y se evaluó según las diferentes comorbilidades y el género.

Respecto a las comorbilidades, se exigió documentar el diagnóstico de las mismas mediante estudio de sueño en SAHS (síndrome de apnea-hipopnea del sueño), espirometría con FEV₁/FVC <0,7 y en tratamiento en caso de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), criterios GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma)¹⁵ en el asma bronquial, así como confirmación en historia clínica del resto de patologías y en tratamiento vigente.

Análisis estadístico: la aleatorización fue llevada a cabo por un estadístico de nuestro hospital, que generó una lista de asignación a 2 grupos para 600 pacientes, utilizando bloques de 10 generados por ordenador mediante MAS Software (Versión 2.1, GlaxoWellcome) Los datos se analizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics for Windows, versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) Las

variables cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar, se compararon mediante *t* de Student. En cuanto a las variables cualitativas, se expresaron en porcentajes y se compararon mediante Chi-cuadrado o bien mediante el test exacto de Fisher. El nivel mínimo de significación estadística fue $p < 0,05$. La estimación puntual se complementó con una estimación por intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Aprobación del Comité Ético: el presente estudio sigue las normas nacionales e internacionales en relación a los aspectos éticos para la investigación médica en seres humanos (Declaración de Helsinki y Tokio) Conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD), se garantiza la confidencialidad de las personas y sus datos utilizados en esta investigación. Este estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Virgen Macarena. Todos los pacientes aceptaron su participación en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

RESULTADOS

Características basales: se incluyeron un total de 593 pacientes. Las comorbilidades asociadas que más frecuentemente se registraron fueron: hipertensión arterial (HTA), síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), diagnóstico previo de ansiedad/depresión, dislipemia (DLP) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Tabla 1)

Se realizó una comparación entre ambos grupos para todas las características basales y se

observó que ambas poblaciones fueron bastante homogéneas, excepto en la población asmática, que había el doble de pacientes con asma en la pauta B (10,9% frente a 4,7%; $p = 0,005$), así como en la población con diagnóstico previo de ansiedad y/o depresión, en la que también había más sujetos con esta patología en la pauta B (24,1% frente a 17,4%; $p = 0,044$)

Tasas de abstinencia y comorbilidades: para determinar el efecto de las comorbilidades en la abstinencia se analizaron los datos (Tabla 2), y se observó que los pacientes diagnosticados previamente de ansiedad y depresión presentaron significativamente peores tasas de abandono tabáquico que los que no tenían esta comorbilidad (40,7% vs 53,6%, $p = 0,011$). Con el resto de comorbilidades no se encontró significación estadística en este sentido.

Además, se realizó un análisis de cada una de las comorbilidades según cada pauta de tratamiento, y su efecto en la abstinencia. Se observó que respondían mejor a la pauta B los pacientes que presentaban dislipemia ($p = 0,022$) y los pacientes con EPOC ($p = 0,007$). En el resto de las patologías analizadas no se observaron diferencias entre ambas pautas.

Efecto del género en la abstinencia y según pautas de tratamiento: se evaluó el efecto del género en la abstinencia tabáquica encontrando que el 52,5% de las mujeres que entraron en el estudio finalizaban con éxito el programa, frente al 49,7% de los varones, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,508$) ni tampoco en función de la pauta empleada (Tabla 3)

Tabla 1. Comorbilidades de los participantes del estudio.

	Pauta A	Pauta B	Total	P valor
HTA ¹	88 (29,4%)	85 (28,9%)	173 (29,2%)	$p = 0,597$
Dislipemia	57 (19,1%)	54 (18,4%)	111 (13%)	$p = 0,834$
DM ²	30 (10%)	26 (8,8%)	56 (9,4%)	$p = 0,675$
CI ³	19 (6,4%)	17 (5,8%)	36 (6,1%)	$p = 0,864$
SAHS ⁴	62 (20,7%)	72 (24,5%)	134 (22,6%)	$p = 0,282$
EPOC ⁵	52 (17,4%)	42 (14,3%)	94 (15,9%)	$p = 0,313$
Asma	14 (4,7%)	32 (10,9%)	46 (7,8%)	$p = 0,005$
Ansiedad/depresión	52 (17,4%)	71 (24,1%)	123 (20,7%)	$p = 0,044$

Nota. ¹HTA: Hipertensión arterial ²DM: Diabetes mellitus. ³CI: Cardiopatía isquémica. ⁴SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño. ⁵EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Efecto de las comorbilidades sobre la abstinencia.

Comorbilidad	n	Abs C/C7	Abs S/C8	P valor	Abs PA9	Abs PB10	P valor
HTA ¹	174	52,3%	50,4%	0,718	42,2%	63,5%	0,06
Dislipemia	111	55%	50%	0,4	43,9%	66,7%	0,022
DM ²	56	46,4%	51,4%	0,48	33,3%	61,5%	0,06
CI ³	36	47,2%	51,2%	0,73	31,6%	64,7%	0,093
SAHS ⁴	134	55,2%	49,7%	0,28	54,8%	55,6%	1
EPOC ⁵	94	45,7%	51,9%	0,16	32,7%	61,9%	0,007
Asma	46	43,5%	51,6%	0,35	42,9%	43,8%	1
A/D ⁶	123	40,7%	53,6%	0,011	34,6%	45,1%	0,269

Nota:¹HTA: Hipertensión arterial ²DM: Diabetes mellitus. ³CI: Cardiopatía isquémica. ⁴SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño. ⁵EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ⁶A/D: Ansiedad y/o depresión. ⁷Abs C/C: abstinencia con comorbilidad. ⁸Abs S/C: abstinencia sin comorbilidad ⁹Abs PA: abstinencia en los pacientes con comorbilidad que siguieron la pauta A. ¹⁰Abs PB: abstinencia en los pacientes con comorbilidad que siguieron la pauta B.

Tabla 3. Efecto del género en la abstinencia tabáquica.

	Género	Abstinencia	No abstinencia	p valor
Población total	Varones n = 338 (57%)	168 (49,7%)	170 (50,3%)	p = 0,478
	Mujeres n = 255 (43%)	134 (52,5%)	121 (47,5%)	
Pauta A	Varones n = 179 (53%)	81 (45,3%)	98 (54,7%)	p = 0,508
	Mujeres n = 120(47%)	60 (50%)	60 (50%)	
Pauta B	Varones n = 159 (47%)	87 (54,7%)	72 (45,3%)	p = 1
	Mujeres n = 135 (53%)	74 (54,8%)	61 (45,2%)	

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que el empleo de una pauta corta con dosis más bajas de vareniclina es al menos igual de eficaz que la pauta estándar en la tasa de abstinencia tabáquica a un año de seguimiento, sin observar diferencias según comorbilidades en el global de los pacientes (con excepción de los pacientes con ansiedad y depresión), pero sí cuando se comparaba por pautas. No se observaron diferencias en la abstinencia según género en la población global ni cuando se analizaron por pautas.

Efectos de las comorbilidades de los pacientes sobre la abstinencia: los pacientes de nuestro estudio tenían una mayor incidencia de comorbilidades (EPOC, SAHS, asma bronquial, síndrome metabólico y depresión) que en otros estudios llevados a cabo en la población general de fumadores y más que los ensayos clínicos, con pacientes muy seleccionados en los que muchas de estas comorbilidades son motivo de exclusión. Esto puede explicarse porque muchos de estos pacientes, aunque acudían por iniciativa propia, habían sido derivados desde las consultas de Neumología y de otras especialidades del hospital.

En nuestro estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico previo de ansiedad y depresión, con una prevalencia del 20,7%, siendo más elevada en la pauta B (24,1 %). Estos datos se encuentran dentro de lo estimado por la literatura, con una prevalencia de patología psiquiátrica en general de entre el 18,7%¹⁶ y el 48%¹⁷.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización en Europa, se notificaron casos de síntomas depresivos que incluían comportamiento suicida en pacientes que recibían tratamiento con vareniclina; dato que no se confirmó con la publicación del estudio EAGLES18 en 2016 y sus resultados establecieron que el uso de vareniclina en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos no estaba asociado con un incremento significativo de eventos neuropsiquiátricos adversos en comparación con placebo, lo que hacía seguro su uso en esta población.

Es sabido que los pacientes con diagnóstico psiquiátrico previo tienen peores tasas de abandono¹³, así como un mayor riesgo de recaídas¹⁹⁻²¹, datos que se ponen en evidencia también en nuestro estudio: En el grupo de pacientes que presentaban síndrome ansioso-depresivo (n = 123), un 40,7% consiguieron dejar de fumar, en contraposición a un 53,6% en aquellos que no presentaban este diagnóstico previo, probablemente en relación a un sesgo de selección ya que encontramos más

pacientes con ansiedad y depresión en la pauta B (de menor duración y a menor dosis)

En el resto de comorbilidades no hubo diferencias significativas en la abstinencia por tener o no asociada una comorbilidad, pero sí hubo diferencias según algunas comorbilidades entre ambas pautas de tratamiento. Los pacientes con diagnósticos tanto de dislipemia como de EPOC y, aunque no fue significativo, también los que presentaban HTA, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, obtuvieron mejores resultados de abstinencia con la pauta B. Un motivo que explique este dato se puede deber a la adherencia al tratamiento. Estos pacientes ya presentan tratamiento crónico por su enfermedad de base y el hecho de añadir otro fármaco podría suponer un inconveniente para ellos. La pauta B al ser de menor duración es más asequible y cómoda de completar que la pauta estándar, lo que podría aumentar las probabilidades de éxito en el tratamiento. En el caso de los pacientes con EPOC, a pesar de que presentan características especiales según la literatura²² con mayor dificultad para abandonar el tabaco en nuestro trabajo comprobamos que pautas más cortas y con menos dosis son igual de eficaces o incluso superiores que la pauta estándar.

Efecto del género en la abstinencia tabáquica: en nuestro estudio no se encontraron diferencias en el abandono de tabaco cuando se analizaron mujeres y hombres por separado, ni tampoco cuando se analizaron en función de las diferentes pautas en estudio. Hace años se creía que las mujeres presentaban mayores dificultades para dejar de fumar que los hombres por datos obtenidos sobre ensayos clínicos realizados con TSN¹⁰, bupropion¹¹ y terapias conductuales²³.

Jarvis *et al.*²⁴ en 2013, basándose en datos de encuestas nacionales realizadas en EEUU, Canadá y Reino Unido, realizaron un estudio para estimar las tasas de abandono del hábito tabáquico según hombres y mujeres y aclarar los mitos que existían previamente sobre el tema, observando que los hombres en general no son más propensos a dejar de fumar que las mujeres. Otro metaanálisis realizado por Vangeli *et al.*²⁵ sobre muestras de población general tampoco encontró diferencias de género en la tasa de abstinencia.

En cambio, podemos encontrar una serie de trabajos que sugieren diferencias de género relevantes en la efectividad de los medicamentos para dejar de fumar: Un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Mckee²⁶ demostró una mayor eficacia de vareniclina comparado con placebo entre las mujeres, con tasas de abandono

mejores que las de los varones, y sin observar diferencias en la abstinencia según género al año de tratamiento. Cuando se comparaba con otro tipo de tratamiento los resultados fueron similares. En un metaanálisis realizado por Smith¹², vareniclina fue significativamente más eficaz sobre TSN en las mujeres (RR = 1,41, IC 95% = 1,12, 1,76), diferencia que no se encontró para hombres, con resultados similares de abstinencia cuando recibían TSN, bupropion o vareniclina. También se encontró que vareniclina tenía una eficacia similar en hombres que en mujeres. A posteriori, se quisieron constatar estos resultados realizando un estudio observacional a partir de los datos de una encuesta²⁷ obteniendo resultados similares, pudiendo extrapolarlos a la población general, aunque con la limitación de que fueron resultados de abstinencia únicamente a los 30 días.

Los mecanismos que pueden influir en estos resultados pueden basarse en que las mujeres tienen una tasa de metabolismo hepático vía citocromo P450 CYP 2b6 más elevado que en hombres, siendo esta vía la que utilizan TSN y bupropion²⁸. Lerman *et al.* en un estudio aleatorizaron a los fumadores según su metabolismo nicotínico, observando que aquellos sujetos que metabolizaban más rápido, tenían mejor respuesta con vareniclina en comparación con TSN²⁹. Nuestros datos similares de abstinencia a largo plazo con vareniclina apoyan estos resultados, y reduce las posibles diferencias entre género que existen cuando se aplica otro tipo de tratamiento.

CONCLUSIONES

Una pauta más corta de vareniclina a mitad de dosis puede ser igual de efectiva que la pauta estándar, encontrando mejores resultados en los pacientes con diagnóstico previo de EPOC, pero sin observar diferencias según género.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC et al. Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. *J Med Chem.* 2005 May 19; 48(10): 3.474–7.
2. Oncken C, Gonzales D, Nides M et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006 Aug 14; 166(15): 1.571–7.
3. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jul 29; 24(7):1.931–41.
4. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5; 296(1): 56–63.
5. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA psychiatry.* 2013 May 1; 70(5): 522–33.
6. Little MA, Ebbert JO. The safety of treatments for tobacco use disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Mar 3; 15(3): 333–41.
7. Sterling LH, Windle SB, Filion KB et al. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 22; 5(2):e002849.
8. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5; 296(1): 47–55.
9. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther.* 2007 Jun; 29(6): 1.040–56.
10. Wetter DW, Kenford SL, Smith SS et al. Gender differences in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol.* 1999 Aug; 67(4): 555–62.

11. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction*. 2004 Nov; 99(11): 1.462–9.
12. Smith PH, Weinberger AH, Zhang J et al. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2017 Mar 1; 19(3): 273–81.
13. Piper ME, Smith SS, Schlam TR et al. Psychiatric disorders in smokers seeking treatment for tobacco dependence: Relations with tobacco dependence and cessation. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Feb; 78(1): 13–23.
14. Nakayama T, Yamamoto A, Ichimura T et al. An optimal cutoff point of expired-air carbon monoxide levels for detecting current smoking: in the case of a Japanese male population whose smoking prevalence was sixty percent. *J Epidemiol*. 1998 Aug; 8(3): 140–5.
15. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G et al. GEMA 4.0, Guía española para el manejo del asma. Vol. 51, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2015. 81–87 p.
16. McDermott MS, Marteau TM, Hollands GJ et al. Change in anxiety following successful and unsuccessful attempts at smoking cessation: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2013 Jan 2; 202(1): 62–7.
17. Purvis TL, Mambourg SE, Balvanz TM et al. Safety and effectiveness of varenicline in a veteran population with a high prevalence of mental illness. *Ann Pharmacother*. 2009 May 21; 43(5): 862–7.
18. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R 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 (London, England)* 2016 Jun 18; 387(10.037): 2.507–20.
19. Covey LS, Bomback A, Yan GWY. History of depression and smoking cessation: a rejoinder. *Nicotine Tob Res*. 2006 Apr 1; 8(2): 315–9.
20. Perez GH, Nicolau JC, Romano BW et al. Depression: a predictor of smoking relapse in a 6-month follow-up after hospitalization for acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Feb; 15(1): 89–94.
21. Fond G, Guillaume S, Artero S et al. Self-reported major depressive symptoms at baseline impact abstinence prognosis in smoking cessation program. A one-year prospective study. *J Affect Disord*. 2013 Jul; 149(1–3): 418–21.
22. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J et al. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006; 61(12): 1.043–7.
23. Fortmann SP, Killen JD. Who shall quit? Comparison of volunteer and population-based recruitment in two minimal-contact smoking cessation studies. *Am J Epidemiol*. 1994 Jul 1; 140(1): 39–51.
24. Jarvis MJ, Cohen JE, Delnevo CD et al. Dispelling myths about gender differences in smoking cessation: population data from the USA, Canada and Britain. *Tob Control*. 2013 Sep; 22(5): 356–60.
25. Vangeli E, Stapleton J, Smit ES et al. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction*. 2011 Dec; 106(12): 2.110–21.
26. McKee SA, Smith PH, Kaufman M et al. Sex Differences in Varenicline Efficacy for Smoking Cessation: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2016 May; 18(5): 1.002–11.
27. Smith PH, Zhang J, Weinberger AH et al. Gender differences in the real-world effectiveness of smoking cessation medications: Findings from the 2010–2011 Tobacco Use Supplement to

the Current Population Survey. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Sep 1; 178: 485–91.

28. Chenoweth MJ, Novalen M, Hawk LW et al. Known and novel sources of variability in the nicotine metabolite ratio in a large sample of treatment-seeking smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Sep 1; 23(9): 1.773–82.
29. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Feb; 3(2): 131–8.