Pharmacotherapy in Effort to Quit Smoking

Diyan Ekawati, Basuni Radi, Feni Fitriani Taufik

¹ Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan Jakarta

² Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSPJN Harapan Kita Jakarta

Nicotine dependence is a main role in tobacco dependence. Its physiological and psychological effect make smoker difficult to quit, making low success rate in smoking cessation. Combination of different method and continuity will increase smoking cessation success rate. Evidence shown that pharmacotherapy will increase success rate. Guideline's for smoking cessation endorse physician to use first line pharmacotherapy, but it's clinical application still limited. Physician should be aware about possibility for side effect. Some randomized controlled trial report major cardiovascular event in first line pharmacotherapy. Recent systematic review report no correlation between first line pharmacotherapy in smoking cessation and major cardiovascular event.

(J Kardiol Indones. 2015;36:220-6)

Keywords: Smoking cessation, first line pharmacotherapy, nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline.

Farmakoterapi pada Upaya Berhenti Merokok

Diyan Ekawati, Basuni Radi, Feni Fitriani Taufik

Nikotin merupakan zat adiktif utama pada mekanisme ketergantungan tembakau. Efek nikotin terhadap fisiologi dan psikologi perokok membuat perokok sulit berhenti sehingga angka keberhasilan upaya berhenti merokok sangat rendah. Penggunaan kombinasi beberapa metode dan pendampingan yang kontinyu meningkatkan angka keberhasilan upaya berhenti merokok. Farmakoterapi meningkatkan kesuksesan upaya berhenti merokok. Pedoman yang ada saat ini menekankan pentingnya pemakaian farmakoterapi lini pertama, tetapi hingga saat ini aplikasi klinisnya masih terbatas. Dokter harus mengetahui efek samping yang mungkin muncul dari pemakaian obat tersebut. Beberapa *randomized controlled trial* melaporkan efek kardiovaskular mayor pada penggunaan farmakoterapi lini pertama. Systematic review terkini menunjukkan bahwa penggunaan farmakoterapi dalam upaya berhenti merokok tidak berhubungan dengan kejadian kardiovaskular mayor.

(J Kardiol Indones. 2015;36:220-6)

Kata kunci: Upaya berhenti merokok, farmakoterapi lini pertama, nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline.

Pendahuluan

Peningkatan angka kesakitan dan angka kematian serta besarnya biaya kesehatan yang harus dikeluarkan oleh perokok dan orang lain yang ada disekitarnya merupakan isu yang sangat penting.¹ *World Health Organisation* (WHO) memperkirakan akan terjadi 10 juta kematian akibat rokok pada tahun 2025. Negara berkembang memiliki jumlah perokok yang lebih besar dari negara maju.² Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 memperlihatkan perilaku merokok penduduk berusia 15 tahun keatas meningkat dari 34,2% pada tahun 2007 menjadi 36,3% pada 2013. Proporsi perokok

sebagian besar (64,9%) adalah laki-laki dengan rerata jumlah batang rokok yang dihisap perhari 12,3 batang.³

Nikotin (*3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) pyridine*) memiliki peran utama dalam mekanisme ketergantungan tembakau selain aldehyd, harman dan nonharman.² Keuntungan berhenti rokok telah diketahui secara luas tetapi angka keberhasilannya masih kecil.⁴ Sekitar 20% orang dewasa dengan penyakit kardiovaskular atau hipertensi masih merokok.⁵ Keberhasilan perokok untuk berhenti merokok selama 6-12 bulan hanya sekitar 3-6%. Delapan puluh persen gagal pada bulan pertama. Fakta tersebut menunjukkan kuatnya pengaruh rokok dan perjalanan alami ketergantungan rokok yang kronik.^{1,6} Perokok rata-rata melakukan upaya berhenti 4 kali sebelum terbebas dari ketergantungan rokok.⁷ Penggunaan farmakoterapi memberikan angka keberhasilan 25% pada upaya pertama kali berhenti merokok.⁸

Alamat Korespondensi

dr. Diyan Ekawati, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Persahabatan Jakarta. E-mail: dreka.pulmoui@gmail.com

Mekanisme Ketergantungan Nikotin

Zat adiktif adalah zat yang menyebabkan efek psikoaktif dan terdapat bukti yang menunjukkan dorongan terjadinya perilaku pemakaian berulang zat tersebut disebabkan karena efek dari zat adiktif tersebut.⁹ Definisi ketergantungan nikotin dibuat pertama kali pada tahun 1988 dalam *Surgeon General's report, The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction* yang terangkum dalam tabel 1. Nikotin memberikan efek psikoaktif seperti relaksasi, meningkatkan gairah seksual, dan memperbaiki *mood*. Nikotin memberikan dorongan yang kuat bagi perokok untuk merokok kembali sehingga kebutuhan nikotin didalam tubuh dapat terpenuhi.⁷

Nikotin yang terinhalasi akan diserap dengan cepat pada pembuluh darah paru kemudian dibawa ke pembuluh darah sistemik dan otak. Di otak nikotin terdistribusi secara cepat dan berikatan dengan *nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs)* dengan reseptor $\alpha 4\beta 2$ sebagai reseptor utama. Ikatan nikotin pada reseptor $\alpha 4\beta 2$ menyebabkan terbukanya kanal ion nikotin yang menyebabkan kation (sodium, kalium) akan masuk. Proses ini diduga memediasi timbulnya efek kardiovaskular pada perokok. Masuknya sodium menyebabkan pelepasan dopamine dari *nucleus accumbens* pada area mesolimbik, *corpus striatum* dan *frontal cortex* yang menyebabkan efek yang menyenangkan dan penggunaan nikotin secara berulang.^{6,10}

Pajanan nikotin berulang menyebabkan neuroadaptasi (toleransi) melalui desensitisasi reseptor. Reseptor yang mengalami desensitisasi menjadi responsif dan menyebabkan meningkatnya dorongan untuk merokok kembali ketika kadar nikotin turun. Pajanan nikotin berulang juga menyebabkan pembentukan sirkuit baru (*neural plasticity conditioned learning*) yang berperan pada *craving*. Berkurangnya dopamin dan neurotransmitter lain menyebabkan depresi dan stress yang mendorong perokok untuk merokok kembali. Pengaruh rokok secara fisiologi (ketergantungan nikotin, efek lepas obat) dan psikologi (perilaku dan lingkungan) menyebabkan sulitnya upaya untuk berhenti merokok.¹⁰

Farmakoterapi Dalam Upaya Berhenti Merokok

Upaya berhenti merokok terbagi menjadi metode non farmakologi dan metode farmakologi. Metode non farmakologi meliputi: upaya pribadi (*selfhelp*), saran singkat (*brief advice*), konseling, terapi perilaku (*exercise therapy, aversion therapy*) dan terapi suportif (*Hipnotherapy, akupunktur, akupresure*).¹¹ Metode farmakologi terbagi menjadi dua lini. Lini pertama adalah golongan yang memiliki efektivitas baik dengan efek samping kecil, yaitu: bupropion, *Nicotine Replacement Therapy* (NRT) dan varenicline. Lini kedua memiliki efektivitas yang hampir sama tetapi

Tabel 1. Kriteria ketergantungan nikotin menurut *Surgeon General*

Kriteria primer
Penggunaan yang terus menerus
Terdapat efek psikoaktif
Terdapat dorongan yang kuat untuk merokok
Kriteria tambahan
Perilaku adiksi diantaranya :
• Penggunaan dengan pola tertentu
• Penggunaan tanpa mempertimbangkan efek yang merugikan
• Periode kambuh setelah berhenti merokok
• Ketagihan yang terjadi berulang-ulang
Produksi zat adiktif secara dependen yang sering menyebabkan:
• Toleransi
• Ketergantungan secara fisik
• Efek euforia

Dikutip dari ⁹

efek samping lebih banyak dan penelitian yang terbatas yaitu: clonidine dan nortriptyline.¹² Sediaan farmakologi dan dosis tertera pada **tabel 2**.¹³

Keberhasilan saat pertama kali berupaya untuk berhenti merokok tanpa intervensi hanya 5-10%. Farmakoterapi, psikoterapi dan dukungan sosial secara bersamaan meningkatkan angka keberhasilan menjadi 35%. Penggunaan gabungan beberapa metode lebih dianjurkan dibandingkan dengan monoterapi (*evidence A*).¹¹ Farmakoterapi harus dianjurkan pada seluruh perokok yang sedang melakukan upaya untuk berhenti merokok, kecuali kelompok populasi khusus yang belum memiliki cukup data yaitu: wanita hamil, perokok pemula, perokok ringan dan remaja (*Evidence A*).¹¹ Farmakoterapi meningkatkan angka keberhasilan berhenti merokok dua kali lebih banyak. Saat ini aplikasinya masih terbatas.¹⁴

Nicotine Replacement Therapy (NRT) akan mengurangi gejala putus obat dengan mensubstitusi nikotin yang sebelumnya didapatkan dari rokok. Terdapat lima sediaan NRT yaitu berupa permen karet (*gum*), inhaler, *lozenge*/tablet sublingual, *nasal spray* dan nikotin transdermal (*patch*). Keberhasilan upaya berhenti merokok dengan menggunakan NRT dibanding *placebo* atau non-NRT memberikan *odds ratio* (OR) sebesar 1,77 (95% CI: 1.66-1.88). Keberhasilan terbesar ditunjukkan pada penggunaan *nasal spray* OR 2,35 (95% CI: 1.63-3.38). Penggunaan nasal spray memberikan konsentrasi nikotin yang lebih tinggi.¹⁵

Bupropion merupakan farmakoterapi non NRT yang pertama kali disetujui. Dasar penggunaan *antidepressant* ini adalah: (1) mengurangi gejala depresi akibat putus nikotin (2) nikotin memiliki efek antidepresi yang dapat digantikan oleh *antidepressant*, (3) *antidepressant* memiliki efek spesifik terhadap jaras saraf yang berperan pada proses ketergantungan nikotin.¹⁶ *Systematic review* pada tahun 2014 memperlihatkan penggunaan bupropion sebagai obat tunggal dalam 44 penelitian (13.728 subyek penelitian) membantu berhenti merokok dalam jangka waktu panjang dengan RR 1.62 (95% CI: 1.49-1.76). Bupropion dan NRT memiliki efektivitas dan efikasi yang sama.¹⁶

Varenicline (agonis reseptor $\alpha 4\beta 2$ parsial) menjaga kadar dopamin rumatan sehingga mengurangi gejala lepas nikotin dan mengurangi kepuasan merokok.¹⁷ Varenicline meningkatkan keberhasilan upaya berhenti merokok 2 hingga 3 kali lipat bila dibandingkan dengan upaya berhenti merokok tanpa pemakaian

Tabel 2. Pilihan farmakoterapi dalam upaya berhenti merokok

Golongan	Nama Obat	Sediaan	Dosis
NRT: Sustained release	Nicotine transdermal Patch (Habitrol, nicoderm, generics)	21mg/24 jam 14 mg/24 jam 7 mg/24 jam	Merokok > 20 bgt/hr: 21 mg/24 jam selama 4-6 mgg, dilanjutkan dengan 14mg/24 jam selama 2-4 mgg dan 7mg/24 jam selama 2-4 mgg; Pasien yang memiliki masalah kardiovaskular, BB< 45 kg atau merokok < 1/2 bungkus perhari : 14 mg/24 jam selama 6 minggu lalu dilanjutkan dengan 7mg/24 jam selama 2 minggu Dosis awal 6 x hirup/hr dosis maksimal 12 x hirup/ perhari. Dosis diturunkan bertahap setiap 6-12 minggu hingga tercapai dosis akhir 1-2 kali hirup perhari Dosis awal 10-12 lembar perhari selama 12 minggu. Dosis maksimal 20 lembar/hr. Dosis diturunkan 1 lembar/hari setiap minggu 1 tablet tiap 1-2 jam selama 6 minggu, minggu ke7-9 dosis diturunkan menjadi 1 tablet tiap 2-4 jam, minggu ke10-12 1 tablet tiap 4-8 jam 1-2 spray per jam, dosis maksimal 40 spray per hari, diberikan selama 3 bulan Obat dimulai 1-2 minggu sbkm tanggal yg ditetapkan untuk berhenti merokok. 3 hari pertama 150mg/hr dilanjutkan 2x 150 mg selama 7-12 minggu 0,5 mg perhari selama 3 hari. Selanjutnya 2x0,5 mg perhari hingga hari ke-7. Dilanjutkan 1x1 mg/hr (12 minggu). Tidak dibutuhkan penurunan dosis bertahap
	Nicotine inhaler (Nicorette inhaler)	4 mg /hirup	
	Nicotine polacrilex gum (Nicorette Gum)	2 mg/lembar 4 mg/lembar	
	Nicotine lozenge/ tablet mini sublingual	2mg/tab 4 mg/tab	
Antidepressant	Nicotine nasal spray	1,0 mg/spray	
	Bupropion (Zyban, generics)	150mg/tab	
Nicotine receptor partial agonist	Varenicline (Champix, Chantix)	0,5 mg/tan	

Dikutip dari¹³

farmakoterapi . Varenicline sedikit lebih superior dibandingkan dengan NRT dan secara pembiayaan lebih murah dibanding bupropion dan NRT.¹⁷ Beberapa pedoman menganjurkan penggunaan varenicline sebagai pilihan farmakoterapi utama.¹⁸ Penelitian di RSUP Persahabatan pada pengamatan setelah 12 minggu terapi 55% perokok pada kelompok perlakuan berhenti merokok dibandingkan placebo 27,5%.¹⁹

Dalam menentukan pilihan terhadap farmakoterapi yang digunakan dokter harus mempertimbangkan beberapa aspek yaitu: bukti ilmiah, pilihan pasien, pengalaman pasien, kebutuhan pasien, riwayat pasien, klinis pasien, efek samping dan interaksi obat yang mungkin terjadi. Pemberian kombinasi farmakoterapi dipertimbangkan pada klien dengan kegagalan menggunakan monoterapi, tingginya level ketergantungan, *craving* yang berat dan kegagalan upaya berhenti merokok yang berulang-ulang. Kombinasi terapi yang dianjurkan adalah penggunaan 2 atau lebih NRT dengan formulasi yang berbeda, penggunaan NRT (permen karet atau nikotin transdermal) dengan bupropion.¹³ Penilaian untuk ketergantungan nikotin dapat dilakukan melalui kuesioner fagerstrom yang tertera pada **tabel 3**.²⁰

Efek Samping Terhadap Sistem Kardiovaskular

Nikotin meningkatkan aktivitas saraf simpatik dan protrombosis yang menyebabkan peningkatan denyut jantung, tekanan darah dan kontraktilitas otot jantung. Peningkatan tekanan darah sistolik terjadi 5-10 mmHg dan peningkatan denyut jantung 10-15 kali permenit.²¹ Penelitian lain melaporkan tidak terdapat efek samping kardiovaskular pada penggunaan NRT akibat toleransi terhadap nikotin yang terjadi pada perokok berat dan kotinin (metabolit nikotin) yang memiliki efek vasodilatasi.^{23,24} Tønnesen dkk melaporkan satu kasus infark miokard pada perokok berat yang sehat dan mendapatkan NRT dalam bentuk nasal spray.²⁵ Hays dkk melaporkan 2 kejadian infark miokard akut diantara 958 responden yang menggunakan NRT dalam bentuk *patch*.²⁶ Efek kardiovaskular ringan yang sering dilaporkan adalah palpitasi dan takikardia.²⁷

Efek kardiovaskular yang sering ditemukan pada penggunaan bupropion adalah hipertensi akibat *reuptake* norepineprin.⁵ Martin dkk melaporkan efek pemberian singkat bupropion terhadap peningkatan tekanan darah sebesar 11-25 mmHg (sistolik) dan 11-12 mmHg (diastolik). Peningkatan tekanan darah

Tabel 3. Kuesioner Fagerstrom

Item	Pilihan respon	Nilai
1. Berapa lama setelah bangun tidur anda merokok	Dalam 5 menit	3
	6-30 menit	2
	30-60 menit	1
	Setelah 60 menit	0
2. Apakah anda mengalami kesulitan untuk menahan diri dari merokok ditempat-tempat yang dilarang?	Ya	1
	Tidak	0
3. Waktu merokok pada saat kapan yang paling sulit ditinggalkan ?	Pagi hari	1
	Waktu lain	0
4. Berapa batang rokok yang dihisap perhari ?	≤10	0
	11-20	1
	21-30	2
	≥31	3
5. Apakah anda merokok lebih banyak selama beberapa jam setelah bangun tidur dibandingkan dengan waktu lain?	Ya	1
	Tidak	0
6. Apakah anda tetap merokok saat sedang tidak sehat dan pada saat <i>bed rest</i> ?	Ya	1
	Tidak	0
Skor fagerstrom	0-2 : Ketergantungan sangat ringan	
	3-4 : Ketergantungan ringan	
	5 : Ketergantungan sedang	
	6-7 : Ketergantungan berat	
	8-10 ; Ketergantungan sangat berat	

Dikutip dari ²⁰

tidak berbeda dibanding kelompok kontrol.⁵ Fossati dkk melaporkan 1 kejadian infark miokard akut diantara 593 responden sehat yang mendapatkan bupropion. Kriteria inklusi penelitian ini: perokok berusia lebih dari 18 tahun, merokok lebih dari 10 batang perhari selama 1 tahun terakhir dan tidak ada periode berhenti merokok selama lebih dari 3 bulan.²⁸ Tashkin dkk melaporkan efek kardiovaskuler mayor berupa infark miokard akut dan kematian pada pasien PPOK yang mendapatkan bupropion.²⁹

Varenicline menghambat pelepasan dopamin dengan cara berikatan dengan reseptor $\alpha 4\beta 2$ yang berada pada *ventral tegmental area* otak tengah. Aktivasi reseptor $\alpha 4\beta 2$ menstimulasi saraf simpatik dan parasimpatik sehingga menyebabkan perubahan tekanan darah, kontraktilitas otot jantung dan iskemi pada otot jantung. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah *atrial fibrillation*, stroke, nyeri dada dan *acute coronary syndrome*.⁵ *Systematic review* pada tahun 2011 menunjukkan penggunaan Varenicline berhubungan dengan meningkatnya efek samping mayor (kematian karena masalah kardiovaskular, infark miokard yang tidak fatal, stroke) dan efek samping minor terhadap sistem kardiovaskular (odds ratio, 1.72; 95% CI: 1.09–2.71).³⁰

Systematic review pada tahun 2014 menyimpulkan penggunaan farmakoterapi lini pertama tidak meningkatkan resiko kejadian kardiovaskular mayor. Efek samping kardiovaskular pada penggunaan bupropion tidak bermakna dibandingkan dengan placebo (RR, 0.98; 95% CI: 0.54–1.73) demikian juga pada pemakaian varenicline (RR, 1.30; 95% CI: 0.79–2.23). Terdapat peningkatan efek samping kardiovaskular minor berupa takikardia pada penggunaan NRT (RR, 2.29; 95% CI, 1.39–3.82). Bupropion memperlihatkan efek proteksi terhadap kejadian kardiovaskuler mayor (RR, 0.45; 95% CI, 0.21–0.85). Tidak ditemukan hubungan kejadian kardiovaskuler mayor pada penggunaan Varenicline (RR, 1.34; 95% CI, 0.66–2.66) atau NRT (RR, 1.95; 95% CI, 0.26–4.30). Penilaian terhadap kelompok resiko tinggi tidak menunjukkan peningkatan resiko efek samping kardiovaskular mayor pada pemakaian semua farmakoterapi lini pertama.²⁷

Kesimpulan

Mekanisme utama ketergantungan rokok adalah ketergantungan nikotin. Keberhasilan upaya berhenti

merokok masih rendah. Penggunaan kombinasi beberapa metode akan meningkatkan keberhasilan upaya berhenti merokok hingga 35%. Penggunaan farmakoterapi lini pertama akan meningkatkan keberhasilan upaya berhenti merokok dua kali lebih banyak bila dibandingkan dengan metode non farmakoterapi. Penggunaan farmakoterapi harus dianjurkan, kecuali pada kelompok populasi khusus yang belum memiliki cukup data (*Evidence A*). Bukti yang ada menunjukkan tidak terdapat hubungan kejadian efek samping kardiovaskular mayor pada penggunaan farmakoterapi lini pertama.

Daftar Pustaka

1. D'Souza MS, Markou A. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. *Addiction science & Clinical practice* 2011.
2. Talhout R, Schulz T, Florek E, Benthem Jv, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011;8:613-28.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI, 2013:12.
4. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Rockville: US Government Printing Office . 1990.
5. Sobieraj DM, White WB, Baker WL. Cardiovascular effect of pharmacologic Therapies for smoking cessation. *J Am Soc Hypertens* 2013;7(1):61-67.
6. Benowitz NL. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. *The American Journal of Medicine* 2008;121 (4A):S3-10.
7. Giovino G, Henningfield J, Tomar S, Escobedo L, Slade J. Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Rev* 1995;17:48-65.
8. Lamberg L. Patients need more help to quit smoking: counseling and pharmacotherapy double success rate. . *JAMA* 2004;292:1286-90.
9. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. *Office of the Surgeon General*. Washington, DC, 1988.
10. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362: 2295-303.
11. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update: US. Department of Health and Human Services, 2008.
12. Hughes J. An Algorithm for Choosing Among Smoking Cessation Treatments. *J Subst Abuse Treat* 2008 June 34(4):426-32.

13. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tobacco Control* 2009;18:34-42.
14. Curry SJ, Sporer AK, Pugach O, Campbell RT, Emery S. Use of tobacco cessation treatments among young adult smokers: 2005 national health interview survey. *Am J Public Health* 2007;97:1464-9.
15. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD000146.
16. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000031.
17. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database System Rev* 2012(4):CD006103.
18. Shahab L, editor. *Cost-effectiveness of pharmacotherapy for smoking cessation*: National Centre for Smoking Cessation and Training (NCSCT), 2012.
19. Wiratmoko MR, Yunus F, Susanto AD, Ginting TT, Kekalih A. Efikasi Penggunaan Varenicline pada Program Berhenti Merokok Study Randomized Single Blind Clinical Trial placebo Controlled. Universitas Indonesia, 2012.
20. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions* 1991;86:1119-27.
21. Najem B, Houssiere A, Pathak A, Jassen C, Lemogoum D, Khaet O, et al. Acute cardiovascular and sympathetic effect of nicotine replacement Therapy *Hypertension* 2006;47:1162-7.
22. Mundal HH, Hjemdal P, Ghesdal K. Acute effect of low dose nicotine gum on platelet function in non-smoking hypertensive and normotensive men *Eur J Clin Pharmacol* 1995;41:411-6.
23. Tanus-Santos JE, Sampaio RC, Hyslop S, Franchini KG, Moreno H. Endothelin ET(A) receptor antagonism attenuates the pressor effect of nicotine in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;396:33-7.
24. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;319:1318-30.
25. Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J* 2012;40:548-54.
26. Hays JT, Croghan IT, Schroeder DR, Offord KP, Hurt RD, Wolter TD, et al. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials. *Am J Public Health* 1999;89:1701-07.
27. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular Events Associated With Smoking Cessation Pharmacotherapies A Network Meta-Analysis. *Circulation* 2014;129:28-41.
28. Fossati R, Apolone G, Negri E, Compagnoni A, LaVecchia C, Mangano S, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med* 2007;167:1791-97.
29. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-75.
30. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66.
31. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856.