

Варениклин спрямо трансдермалните никотинови пластири за отказ от тютюнопушенето: резултати от рандомизирано, отворено проучване

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Профилактиката на тютюнопушенето е сред най-евтините превантивни интервенции.¹ Много пушачи желаят да се откажат от навика си, но без квалифицирана помощ едногодишният успех възлиза на 3-5%.^{2,3} Фармакологичната терапия може да включва различни никотинови заместители, бупропион и напоследък Варениклин.^{1,4,5} Бупропион SR и никотиновите заместители са приети за медикаменти на първа линия в САЩ и Европа. Директното сравнение между Варениклин и бупропион, направено в две двойно-слепи клинични проучвания обаче доказва, че Варениклин е значително по-ефективен от бупропион в края на 12-седмичния терапевтичен период, на 6 месеца и 1 година от проследяването.^{8,10}

Varenicline (Champix) е първият неникотин-съдържащ медикамент, специално разработен и проучван за преустановяване на пушенето, одобрен за лечение в САЩ (FDA) през май 2006 г. и в Европа (EMA) през септември 2006 г.

Varenicline (Champix) е частичен агонист, свързващ се специфично с никотиновите ацетилхолинови рецептори, алфа-4-бета-2-субединици ($\alpha 4\beta 2$).²¹ Този рецептор медира освобождаването на допамин от *nucleus accumbens*, известен като „център на удоволствието“ в мозъка. Изследвания с животни показват, че Varenicline (Champix) освобождава с 40-65% по-малко допамин, което е достатъчно да се потисне синдрома на никотинова зависимост.²¹ Той е с компетитивен антагонистичен ефект на никотина с по-висок афинитет към алфа-4 бета-2 ($\alpha 4\beta 2$)-рецептора, т.е. той се свързва с рецептора с по-голяма вероятност от никотина и води до частично освобождаване на допамин. Този компетитивен ефект подпомага пушачите да преустановят пушенето по два пътя: 1) през първата седмица от приема, преди определената дата за спиране на пушенето, пушачите намират по-малко удоволствие от пушенето и изпитват по-слабо желание да запалят цигара; това допълнително им помага да постанват във въздържанието си, и 2) блокирането

на компенсаторните невробioхимични механизми може да намали вероятността след спирането, пушенето да се възобнови. При липса на удоволствие от пушенето е по-малко вероятно пушачът да погуби тютюнопушенето.

Лечението с Varenicline (Champix) трябва да започне една седмица преди решената дата за спиране на тютюнопушенето. Препоръчаната доза е 1 мг два пъти дневно, предшествана от титриране през първата седмица. Продължителността на лечение е 12 седмици и при преустановилите пушене може да продължи още 12 седмици, за да се намали до минимум вероятността от възобновяване на пушенето. Тези, които трудно понасят страничните ефекти, могат да приемат временно или постоянно по-ниска доза.

Ефикасността на Varenicline (Champix) при спиране на тютюнопушенето е демонстрирана в 3 клинични проучвания, включващи хронични пушачи (≥ 10 цигари на ден). 2 619 пациенти са получавали по 1 mg Varenicline (Champix) два пъти дневно (титрирани през първата седмица), 669 пациенти са получавали бупропион 150 mg двукратно дневно (също титрирани) и 684 пациенти са получавали плацебо.

В Европа и САЩ се залага много на Varenicline (Champix), тъй като за момента той е смятан за най-успешният медикаментозен подход за преустановяване на тютюнопушенето.

Наскоро бяха публикувани резултатите от първото рандомизирано клинично проучване, сравняващо Varenicline с трансдермалните никотинови форми. Основна цел на проучването е да сравни 12-седмичния стандартен терапевтичен режим на варениклин с 10-седмичен стандартен режим на трансдермални никотинови пластири за отказ от тютюнопушене.

Проучването е рандомизирано, отворено, фаза III, проведено в 24 центъра в Белгия, Франция, Холандия, Великобритания и САЩ. Проучването бе проведено в периода 17 януари 2005 – 28 юни 2006 в съответствие с етичните принципи на Деклараци-

ята от Хелзинки и препоръките за добра клинична практика.

В проучването са включени лица, мотивирани да преустановят тютюнопушенето, набрани от специализирани за това клиници и по рекламен път. Участниците в проучването са пушачи на възраст 18-75 години, пушещи повече от 15 цигари на ден и не спирали тютюнопушене за повече от 3 месеца през предходната година.

Участниците са рандомизирани в отношение 1:1 към 12-седмичен курс с варениклин или 10-седмичен курс с никотинови трансдермални пластири (в съответствие с препоръките на производителите).^{14, 15}

Ефикасност. Първична крайна цел на проучването е честотата на случаите на продължително въздържание от тютюнопушене, съобщено от пациента и потвърдено чрез оценка на нивото на издишан въглероден оксиг ($CO \leq 10$ ppm) през последните 4 седмици от проучването (9–12 седмица за варениклин и 8–11 седмица за трансдермалните форми) при участниците, които са приели поне една доза. Вторични крайни цели на проучването са продължителното въздържание от тютюнопушене, потвърдено чрез оценка на нивото на издишан въглероден оксиг на 24 и 52 седмица от проследяването, оценка на непреодолимото желание за тютюн, симптомите на абстиненция и удовлетворението от пушене.

Отказ от проучването. С помощта на Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS)^{16, 17} е оценявана необходимостта от пушене, депресивните състояния, раздразнителността, безпокойството, понижена концентрация, повишаването на апетита и безсънието. С помощта на Cigarette Evaluation Questionnaire^{18, 19} се оценява удовлетворението от тютюнопушене, психологическото възнаграждение, приятното усещане на респираторния тракт. Два-

та въпросника се попълват в началото и след това ежеседмично до края на проучването.

Оценка на сигурността. По време на терапевтичния период са извършени хематологичен анализ и биохимия, анализ на урината, оценка на жизнените показатели, физикални изследвания и електрокардиограма.

РЕЗУЛТАТИ

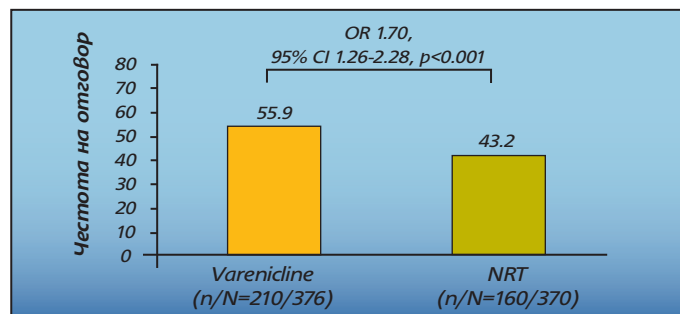
След първоначалния скрийнинг на 957 кандидати, 757 от тях са рандомизирани към варениклин (378) или трансдермална никотинова форма (379). 376 участници на варениклин и 370 участници на никотин-заместителна терапия са взели поне една доза от медикамента по време на терапията.

Оценка на продължителното въздържание от тютюнопушене. В популацията на всички рандомизирани и лекувани пациенти честотата на участниците, въздържали се от тютюнопушене през последните 4 седмици от проучването, е сигнификантно по-висока в групата на варениклин (9–12 седмица, 55.9% (n=210)) спрямо трансдермалната никотин-заместителна терапия (8–11 седмица, 43.2% (n=160); OR 1.70, 95% CI 1.26-2.28, p<0.001) (фиг. 1).

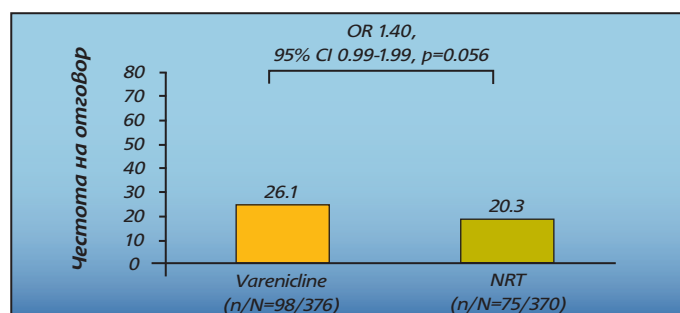
Оценка на продължителното въздържание от тютюнопушене на 24 седмица. В популацията на всички рандомизирани и лекувани пациенти честотата на участниците, въздържали се от тютюнопушене до 24 седмица от проучването, е по-висока в групата на варениклин (9–24 седмица, 32.4%) спрямо трансдермалната никотин-заместителна терапия (8–24 седмица, 27.3%), но не е сигнификантна (OR 1.29, 95% CI 0.94 to 1.77, p=0.118).

Оценка на продължителното въздържание от тютюнопушене на 52 седмица. В популацията на всички рандомизирани и лекувани пациенти честотата на участниците, въздържали се от тютюнопушене до 52 седмица от проучването, е отново по-висока в групата на варениклин (9–52 седмица, 26.1%; n=98) спрямо трансдермалната никотин-заместителна терапия (8–52 седмица, 20.3%; n=75; OR 1.40, 95% CI 0.99-1.99, p=0.056) (фиг. 2).

Отказ от проучването. Точковата оценка на необходимостта от тютюнопушене по MNWS е по-ниска в групата на варениклин в сравнение с групата на трансдермална никотин-заместителна терапия при всяко измерване. Усреднената стойност за варениклин от измерванията за седмиците 1–7 е сигнификантно по-ниска от тази за трансдермалната терапия (p<0.001). Сигнификантно по-ниски са и точковите стойности за нежеланите ефекти (p<0.001) и безпокойството (p<0.001), но без повишение на стойностите за нарастване на апетита и безсънието в групата на варениклин. В сравнение с трансдермалната терапия, при участниците на терапия с варениклин се установява сигнификантно по-ниско удовлетворение от пушенето (p<0.001), психологическо възнаграждение (p=0.001), приятно усещане на респираторния тракт (p<0.001) за седмиците 1–7.



Фиг. 1. Четириседмично преустановяване на абстиненцията



Фиг. 2. Абстиненция на 52 седмица

ОБСЪЖДАНЕ

В това проучване честотата на пушачите, отказали се от тютюнопушенето, е сигнификантно по-голяма в групата на терапия с варениклин (12 седмици) в сравнение с групата на трансдермална никотин-заместителна терапия (10 седмици). Продължителността на отказ от тютюнопушене е подобна в двете терапевтични групи; разликата за двете групи не е сигнификантна към 52 седмица.

Разликата между честотата (OR) на преустановили тютюнопушенето в края на проучването е равна на тази, определена към 4 седмица – варениклин спрямо трансдермални никотин-заместителни форми - OR 1.70. Този резултат се доближава до резултатите от наскоро проведено двойно-сляпо проучване, сравняващо варениклин и бупропион SR – съответно OR 1.90 и 1.93 в края на проучването.^{8, 10} В дългосрочен план (наг 52 седмици) в настоящето отворено проучване се отчита OR 1.40 за варениклин спрямо трансдермалните никотин-заместителни форми, което е подобно на OR (1.46)⁸ в двойно-сляпото проучване на варениклин спрямо бупропион към 52 седмица.

В наскоро проведен мета-анализ, използващ индиректно сравнение на терапевтичните ефекти спрямо плацебо, варениклин показва сигнификантно по-висока ефективност спрямо трансдермалните никотин-заместителни форми към 3 месеца (OR 1.78) и към 12 месец (OR 1.66), докато ефективността на бупропион SR е подобна на тази на трансдермалната терапия към 12 месец (OR 1.14).

Предклинични проучвания доказаха, че варениклин действа като парциален агонист на никотиновия ацетилхолинов рецептор $\alpha 4\beta 2$ (nAChR), като упражнява върху него едновременно агонистични и антагонистични ефекти.^{21, 22} Участниците на терапия с варениклин, продължаващи да пушат, съобщават за понижено удовлетворение от тютюнопушенето в сравнение с участниците на трансдермална терапия. Това вероятно се дължи на антагонистичното действие на варениклин върху $\alpha 4\beta 2$ nAChR, за които се смята, че са в основата на механизмите на затвърждаването на зависимостта от никотина. Като агонист на никотина, от лечението с варениклин може да се очаква да облекчава симптомите на абстиненция.

В настоящото проучване варениклин показва сигнификантна полза спрямо трансдермалните никотин-заместителни форми по отношение на отказа от терапия чрез понижаване на необходимостта от тютюнопушене, понижаване на честотата на нежеланите ефекти и безпокойствието. Това предимство на частичния антагонизъм над пълния антагонизъм може би е изненадващо, но може да се дължи и на факта, че концентрацията на никотина, освобождаван от трансдермалните форми, е по-ниска от тази, достигана при пушене, а така също и че варениклин притежава по-голям афинитет към $\alpha 4\beta 2$ nAChR.

Данните за сигурността на терапията са сходни с тези от предишни проучвания,^{23, 24} въпреки че честотата на нежеланите кожни реакции при терапията с трансдермални форми в това проучване е относително ниска и вероятно се дължи на изключването от проучването на участниците с кожни заболявания и алергични реакции към адхезивните пластири.

Честотата на прекъсване на терапията поради нежелани лекарствени реакции в това проучване (8%) е подобна на честотата, съобщена от проведени по-рано проучвания с варениклин спрямо бупропион SR (съответно 8.6%⁸ и 10.5%¹⁰). Честотата на нежеланите реакции - гагене (37.2%), безсъние (21.3%), главоболие (19.1%) и констипация (8.2%), в това проучване е по-висока от отчетената в предходни проучвания.

В заключение, резултатите от това отворено проучване, сравняващо ефективността на варениклин с ефективността на трансдермалните никотин-заместителни форми, потвърждават безопасността и поносимостта към варениклин. Сигнификантно по-висока е честотата на участниците, отказали тютюнопушенето в групата на терапия с варениклин в сравнение с участниците на трансдермална терапия. Терапията с варениклин се асоциира и с намалена честотата на отказ от терапия и намаление на удоволствието от пушенето в сравнение с терапията с трансдермални никотин-заместителни форми.

Книгопис

1. Fiore M. Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guidelines. *Respir Care* 2000; 45:1196–9.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults – United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:642–5.
3. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004; 99:29–38.
4. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström K, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29:390–417.
5. US Food and Drug Administration. Electric orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 2007. <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm> (accessed 24 January 2008).
6. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD000146.
7. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD000031.
8. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47–55.
9. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD006103.
10. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56–63.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.