

# Варениклин и неговата роля за отказ от тютюнопушенето

Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

Варениклин е парциален агонист на  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите рецептори. Медикаментът понастоящем е одобрен за приложение при отказ от тютюнопушене в България, страните от Европейския съюз и САЩ. Медикаментът се прилага в доза 0.5 мг веднъж дневно през първите 3 дни от терапията, през следващите 4 дни – в доза 0.5 мг два пъти дневно, а след това по 1 мг два пъти дневно. Общата продължителност на терапията е 12 седмици. Нежеланите реакции са леки до умерени по тежест, като най-честите са гадене, главоболие и безсъние. Клинични проучвания показаха, че Варениклин е два пъти по-ефективен от бупропион с удължено освобождаване в терапията за отказ от тютюнопушенето. Имайки предвид повишението на сърдечно-съдовата заболяемост като резултат от пушенето, особено при възрастни хора, понастоящем Варениклин е най-силното терапевтично средство в борбата с тютюнопушенето.

Мащабът на проблема с тютюнопушенето варира между отделните нации и дори между отделните култури. В Съединените щати 9% от хората над 65-годишна възраст са пушачи. Някои данни сочат, че в България около 40% от възрастното население пуши. Преустановяването на тютюнопушенето е от особено значение предвид повишената сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

Честотата на тютюнопушенето при мъжете и жените също варира широко в зависимост от географското разположение и културните особености. Така например във Великобритания пушачи са 26% от мъжете,<sup>1</sup> а в Япония 40% от мъжете пушат. Друга важна особеност е нарастващата честота на пушачите сред младите хора. Например по нови данни във Великобритания 9% от децата и юношите във възрастовата група 11-15 години са редовни пушачи.<sup>1</sup> Наскоро проведено американско проучване установи, че честотата на пушачите във възрастовата група 18-24 години възлиза на 26%.<sup>2</sup>

## Заболеваемост и смъртност, свързана с тютюнопушенето

Ezzati и Lopez<sup>3</sup> установяват, че в развиващите се страни около 2.02 милиона мъже и 0.38 милиона жени умират годишно от заболявания, свързани с

тютюнопушенето. В развитите страни поради тази причина умират 1.81 милиона мъже и 0.61 милиона жени годишно. Авторите изчисляват, че 1.69 милиона от тези смъртни случаи се дължат на сърдечно-съдови заболявания, 0.97 милиона – на хронична обструктивна белодробна болест, а 0.85 милиона – на белодробни карциноми, асоциирани с тютюнопушенето.

Статистически данни от 2007 г. показват, че честотата на белодробния карцином в САЩ варира силно в зависимост от щата. Така например честотата на тютюнопушенето е най-ниска в щата Юта, а съответно и честотата на белодробния карцином (41.8 на 100 000 мъже).<sup>4</sup> Честотата на тютюнопушенето и на белодробния карцином е най-висока в Кентъки (137.9 на 100 000 мъже). Очаква се белодробен рак да бъде диагностициран при 114 760 мъже и 98 620 жени до края на тази година, и да стане причина за настъпване на смърт при 89 510 мъже и 79 880 жени.<sup>4</sup>

## Варениклин

West<sup>5</sup> съобщава, че 46% от пушачите са приемали средно 1.7 опита за отказ от вредния си навик през последната година. Около половината от предприелите опит за отказ от тютюнопушенето са се върнали към навика си в срок от 1 година. Поради това нараства ролята на медикаментите. Основните медикаменти, използвани за целта, са бупропион с удължено освобождаване и никотин-съдържащи гъвки, бонбони и пластири. Thorndike et al.,<sup>6</sup> в свое скорошно проучване върху терапията на тютюнопушенето в амбулаторната лекарска практика в САЩ, показаха, че медикаментозна терапия е била предлагана на пациентите в по-малко от 2% от всички прегледи, а съвет за преустановяване на тютюнопушенето е бил даван в 20% от случаите.

Варениклин е нов, обещаващ медикамент, чието приложение за прекратяване на тютюнопушенето е одобрено от регулаторните власти в Европа и САЩ през 2006 г.

## Фармакокинетика на Варениклин

Молекулата на Варениклин е производна на цистизин.<sup>7</sup> Полуживотът на Варениклин е около 24

часа. Стабилна плазмена концентрация се достига средно 4 дни след началото на терапията. Медикаментът се метаболизира минимално, като в 92% се екскретира непроменен с урината.<sup>8</sup>

#### Механизми на действие на варениклин

Варениклин оказва едновременно агонистични и антагонистични ефекти върху специфичен подтип на никотиновите ацетилхолинови рецептори.<sup>7</sup> Варениклин се свързва селективно и с висок афинитет с  $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите, като по този начин блокира свързването на никотина с тези рецептори и предотвратява ефектите на инхалирания никотин, като усещане за удовлетворение при тютюнопушене и затвърждаването на навика. Частичното агонистично действие на варениклин също играе важна роля, тъй като свързването му с  $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите на мезолимбичните допаминергични неврони стимулира освобождаване на допамин, което облекчава абстинентните симптоми и непреодолимото желание за никотин.<sup>8</sup>

#### Нови доказателства за варениклин

Tsai et al.<sup>10</sup> провеждат рандомизирано, контролирано проучване, включващо 250 пушачи, от които 126 са рандомизирани към групата на активна терапия с варениклин и 124 – към контролната група. В края на 12-седмичния терапевтичен период при приложение на варениклин в доза 2 x 1 mg дневно, честотата на отказ от тютюнопушене е 59.5% в терапевтичната група в сравнение с 32.3% в плацебо-групата. Честотата на продължително въздържание от тютюнопушене между 9-та и 24-та седмица е 46.8% за групата на варениклин спрямо 21.8% за плацебо-групата.

Друго рандомизирано, двойно-сляпо проучване, включващо 377 участници, изследва дълготрайната ефективност на варениклин в сравнение с плацебо.<sup>11</sup> В това проучване са включени пушачи на възраст от 18 до 75 години, рандомизирани към две групи – на активна терапия и контроли. Всеки от участниците е пушел средно над 10 цигари дневно. Честотата на продължително въздържание от тютюнопушене към 52 седмица е 36.7% в групата на варениклин в сравнение със 7.9% в плацебо-групата.

Glover et al.<sup>12</sup> правят анализ на резултатите от 3 отделни рандомизирани, контролирани проучвания. Във всяко от тези проучвания участниците са приемали варениклин или плацебо за период от 12 седмици. Честотата на продължително въздържание от тютюнопушене за периода 9-12 седмица е 16.9% в плацебо-групата спрямо 45.9% в групата на варениклин.<sup>12</sup> В групата на участниците, пушещи над 30 цигари дневно, честотата на въздържание в 9-12 седмица е 39.5% в групата на варениклин спрямо 14.3% в плацебо-групата; в групата на участниците, пушещи над 20 цигари дневно, тези стойности са съответно 44.9% (варениклин) и 14.4% (плацебо), а в групата на пушещите под 20

цигари дневно – съответно 52.2% (варениклин) и 22.8% (плацебо). Резултатите показват ясно ефективността на варениклин за дълготрайното прекъсване на тютюнопушенето.

#### Препоръчителни дози

Nakamura et al.<sup>134</sup> в свое проучване доказват, че най-ефективно е приложението на варениклин в доза 1 mg два пъти дневно. В това проучване честотата на продължително въздържание от тютюнопушене към 9-24 седмица е 37.7% при приложение на варениклин в доза 2 x 1 mg дневно и 35.2% при приложение в доза 2 x 0.5 mg. В това проучване, включващо общо 618 участници, най-висока честота на въздържание – 65.4%, се наблюдава в групата на доза 2 x 1 mg дневно.

Препоръчваният понастоящем режим на приложение на варениклин е следният: 0.5 mg веднъж дневно през първите 3 дни на терапията, 0.5 mg два пъти дневно в следващите 4 дни и 1 mg два пъти дневно след това.

#### Продължителност на терапията

Обичайната продължителност на терапията е 12 седмици. Терапията може да бъде удължена с още 12 седмици при пациентите, успешно отказали вредния навик в края на първите 12 седмици. Williams et al.<sup>11</sup> показаха, че терапията с варениклин в доза 2 x 1 mg дневно може да бъде продължена без рискове до 1 година. Ranney et al.<sup>14</sup> демонстрираха, че ефективността на терапията с варениклин се повишава в групи за взаимопомощ.

#### Нежелани ефекти

В едно проучване<sup>13</sup> единственият наблюдаван нежелан ефект е гагене, свързано с дозата. В друго рандомизирано, контролирано проучване<sup>10</sup> 43.7% от участниците в терапевтичната група съобщават за гагене в сравнение с 11.3% от участниците в плацебо-групата. Най-честият нежелан ефект, съобщен от Nakamura et al.,<sup>13</sup> е назофарингитът, наблюдаван при 36% от пациентите. Нежелан ефект от страна на стомашно-чревния тракт е констипацията. Участниците съобщават също за повишена честота на нарушения на съня и безсъние. Така например в едно проучване<sup>11</sup> 22.7% от участниците на терапия с варениклин съобщават за нарушения на съня, а 19.1% - за безсъние. Въз основа на резултатите от своето проучване, Tsai et al.<sup>10</sup> съобщават, че по-малко от 10% от участниците са прекъснали терапията поради нежелани медикаментозни ефекти. Williams et al.<sup>11</sup> установяват в своето проучване, включващо 251 участници на терапия с варениклин, че най-честата причина за прекъсване на терапията е гагено (7.6%), последвана от безсънието (3.2%).

Интерес представлява фактът, че нито в дъйна, нито в анализите на проучванията с варениклин са правени опити за разграничаване на нежеланите реакции, свързани с лекарството от тези, дължащи се на спирането на никотина.

Има съобщения за възникване, рецидив или изостряне на психични симптоми, като депресия, суицидни мисли и поведение. Кохет и Кремен съобщават случай на 53-годишен мъж с биполярно разстройство, при който терапията с варениклин е била свързана с рецидив на маниакален епизод.<sup>15</sup> Freedman<sup>16</sup> представя случай на 42-годишна жена с шизофрения, при която на фона на терапията с варениклин е настъпил психотичен епизод. Поради тази причина регулаторните власти на Европа и САЩ изискват варениклин да се прилага с повишено внимание и стриктно проследяване на пациентите с анамнеза за психично заболяване.

#### Варениклин спрямо бупропион с удължено освобождаване

Gonzales et al.<sup>17</sup> провеждат проучване, включващо 1025 пациенти, рандомизирани към три терапевтични групи: 1) варениклин в доза 2 x 1 mg дневно; 2) бупропион с удължено освобождаване в доза 2 x 150 mg дневно; и 3) плацебо. Продължителността на терапията е била 3 месеца. Изследователите съобщават честота на продължителен отказ от тютюнопушене към 9-12 седмица 44% за варениклин, 29.5% за бупропион и 17.7% за плацебо.

В проучване на Jorenby et al.<sup>18</sup> 1027 пушачи са рандомизирани към три терапевтични групи – на варениклин, бупропион с удължено освобождаване и плацебо. Участниците са получавали съвети относно преодоляването на вредния навик. Първичен критерий на проучването е продължителното въздържание от тютюнопушене към 9-12 седмица, което е 43.9% в групата на варениклин в сравнение с 29.8% в групата на бупропион и 17.6% в плацебо-групата.

Базирайки се на резултатите от собственото си проучване, Gonzales et al.<sup>17</sup> извеждат коефициент за отказ от тютюнопушенето 1.93 за варениклин спрямо бупропион с удължено освобождаване и 3.85 за варениклин спрямо плацебо. Jorenby et al.<sup>18</sup> извеждат коефициент за отказ от тютюнопушенето 1.90 за варениклин спрямо бупропион с удължено освобождаване и 3.85 за варениклин спрямо плацебо. Гаденето е най-честият страничен ефект, наблюдаван при 28.1% от участниците на терапия с варениклин в проучването на Gonzales и 29.4% в групата на варениклин в проучването на Jorenby.

Sahill et al.<sup>19</sup> проведеха мета-анализ, включващ 5 проучвания, съпоставящи ефективността на варениклин спрямо плацебо. Три от тези проучвания паралелно сравняват и ефективността на варениклин спрямо бупропион с удължено освобождаване. Въз основа на резултатите от това те извеждат коефициенти за продължително въздържание от тютюнопушене след 1 година 1.66 (варениклин спрямо бупропион) и 3.22 (варениклин спрямо плацебо). Варениклин са приемали 49.7% от участниците в този мета-анализ. Тези резултати показват, че варениклин е почти 2 пъти по-ефективен в сравнение с бупропион по отношение на отказа

от тютюнопушене. Преглед високата честота на прогнозиран случай на нова диагноза на белодробен рак и фактът, че тютюнопушенето е основен етиологичен фактор за възникването на рак на белите дробове, появата на варениклин на фармацевтичния пазар е широко приветствана.

#### Допълнителни благоприятни ефекти от приложението на варениклин

Резултатите от проучване на Steensland et al.<sup>20</sup> при животни показват, че варениклин може да бъде ефективен и за повлияване на алкохолната зависимост. Изследователите съобщават, че дългосрочното приложение на варениклин води до понижение на консумацията на алкохол при плъхове, като не се наблюдава обратен ефект при преустановяване на терапията. Острото приложение на варениклин селективно понижава алкохолната консумация. Това проучване подчертава ясно възможната роля на варениклин в терапията на алкохолната зависимост. Необходими са допълнителни проучвания при хора, които да потвърдят този ефект на варениклин.

#### Заклучение

Варениклин има потенциалната възможност да понижи значимо заболяемостта и смъртността, свързани с тютюнопушенето. Продължава търсенето и на други терапевтични средства в борбата с тютюнопушенето. Понастоящем в процес на изпитване са ваксините TA-NIC и NicVAX.<sup>21</sup> До представянето на резултатите от тях, варениклин остава един от най-обещаващите медикаменти в терапията за отказ от тютюнопушенето.

#### Книгопис

1. Statistics of smoking: England 2006; The information center. *Bulletin* 2006/12/HSCIC
2. Lawrence D, Fagan P, Backinger CL et al: Cigarette smoking patterns among young adults aged 18-24 years in the United States. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 687-697
3. Ezzati M, Lopez ED. Estimates of global mortality attributed to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-852
4. Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics 2007; *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66
5. WestR: Smoking and smoking cessation in England 2006. <http://smokingengland.info/Ref/papper4.pdf>
6. Thorndike AN, Regan S, Rigotti NA: The treatment of smoking by US physicians during ambulatory visits: 1994-2003. *Am J Publ Health* 2007; 97: 1878-1883
7. Foulds J: The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Varenicline. *Int J Clin Practice* 2006; 60: 571-576
8. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS et al: Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vitro and in vivo. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 121-130
9. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R et al: Nicotine activation of alpha4\* receptors: Sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306:1029-1032

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