

# Удълженият курс на терапия с варениклин подобрява честотата на отказ от тютюнопушене

Д-р Борислав Георгиев,<sup>1</sup> г-р Вера Байчева,<sup>1</sup> г-р Атанас Златев<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Национална кардиологична болница, <sup>2</sup>СБАЛББ „Света София“

Тютюнопушенето е асоциирано с изразено дозозависимо повишение на сърдечно-съдовия и белодробния риск и сърдечно-съдовата и белодробна та смъртност и отказът от тютюнопушене може да понижи значимо тези рискове. Варениклин потиска никотиновата зависимост чрез редуциране на абстинентните симптоми и желанието за пушене. Наскоро бе публикуван мета-анализ, чиято цел бе да оцени дали по-продължителната терапия с Варениклин е свързана с повишена честота на отказ от тютюнопушенето в сравнение с краткосрочната терапия. В този мета-анализ е извършен литературен преглед на рандомизирани контролирани проучвания, изследващи ефективността на Варениклин. Връзката между успеваемостта на терапията и продължителността на лечението е анализирана с помощта на мета-регресия на фиксирания ефект. В този мета-анализ са използвани данните от 5 рандомизирани, контролирани проучвания. Сигнификантна зависимост ( $P < 0.001$ ) е установена между продължителността на прием на Варениклин и честотата на отказ от тютюнопушене. Честотата на отказ от тютюнопушене е приблизително 2 пъти по-висока в групата на 24-седмична терапия с Варениклин, в сравнение с групата на 6-седмична терапия. Заключение от мета-анализа е, че продължителността на терапията с Варениклин повишава успеха на терапията за отказ от тютюнопушене в дългосрочен план.

Пушачите възлизат на около 30% от общата популация на възрастните индивиди и тютюнопушенето е водеща причина за предотвратимата смъртност в световен мащаб.<sup>1</sup> Рискът за настъпване на смърт в рамките на 1 година е 2 пъти по-висок при пушач в сравнение с непушач на същата възраст.<sup>2,3</sup> Сърдечно-съдовият риск нараства пропорционално на дневния брой цигари и на давността а тютюнопушенето.<sup>2</sup> Пушенето дори на 1 до 4 цигари дневно доказано повишава риска за развитие на коронарна болест на сърцето трикратно в сравнение с непушачи.<sup>2</sup> Проучванията потвърждават, че понижението на броя изпушени цигари за ден без пълен отказ от тютюнопушене не понижава смъртността.<sup>4</sup> Около 70% от пушачите желаят да се откажат от

навика си, а 46% от тях правят такъв опит ежегодно, като само в 3-5% се отчита успех.<sup>5,6</sup>

Тютюнопушенето и другите форми на прием на тютюн пораждат силна зависимост, оказваща ефекта си чрез повишението на нивото на допамин в мозъка, който на свой ред активира пътя на удоволствието. Стимулиращите качества на никотина по отношение на невротрансмисията го превръщат в една от субстанциите с най-висока степен на зависимост сред познатите вещества, обект на злоупотреба.<sup>7</sup>

Никотинът стимулира множество никотинови ацетилхолинови рецептори – до днес са установени 17 вида никотинови рецептори.<sup>7</sup> Никотиновите рецептори от подтип  $\alpha 4\beta 2$  имат най-висока чувствителност към никотин и са отговорни в основна степен за развитието на никотинова зависимост.<sup>8</sup> Най-голяма е честотата на  $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите във вентралната зона на тегментума в главния мозък. В тази зона има изключително голямо количество допаминергични неврони, стимулиращи *n. accumbens* – важен център на удоволствието в мозъка.<sup>7</sup>

Никотиновата зависимост е най-голямото препятствие пред пушачите за окончателния им отказ от тютюнопушенето. Симптомите на никотиновата абстиненция, проявяващи се обикновено до няколко часа след последния прием на никотин, включват възбудимост, безпокойство, депресивно настроение, безсъние, затруднена концентрация, повишен апетит и необходимост от цигари/никотин.<sup>7</sup> Тъй като никотинът стимулира незабавно и мощно *n. accumbens*, а също и поради интензивните и неприятни симптоми на абстиненция, отказът от тютюнопушенето е много труден за много индивиди.

Отказът от тютюнопушене подобрява значително общото здравословно състояние и продължителността на живота. В проучване, изследващо индивиди на средна възраст, отказът от тютюнопушене води до редукация на риска с около 50% както при мъже, така и при жени.<sup>3</sup> Рискът от сърдечно-съдова смърт намалява особено бързо и стръмно. Ексцесивният риск, свързан с тютюнопушенето, намалява и почти напълно изчезва в

рамките на първите 3 години след спиране на пушенето.<sup>2</sup> Поради сигнификантните благоприятни ефекти, свързани с преустановяването на тютюнопушенето, терапията за подпомагане на отказа от този вреден навик е важен инструмент за превенция на сърдечно-съдовите и белодробни инциденти.

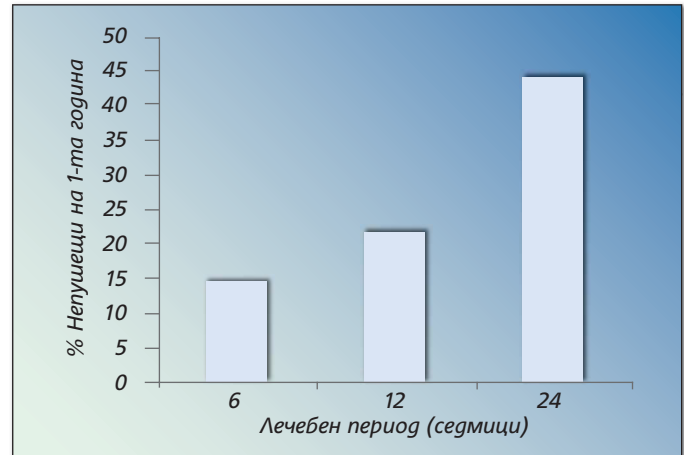
Съществуват 4 традиционни фармакологични подхода за улесняване на отказа от тютюнопушенето – бупропион, нортриптилин, клонидин и никотинови заместители (под формата на пластири, гъвки, бонбони, инхалатори и назални спрейове), с умерена ефективност.<sup>9-13</sup> Най-новият медикамент, разработен за тази цел – варениклин, има уникален механизъм на действие и повишена ефективност по отношение на дългосрочния отказ от тютюнопушене.<sup>14-16</sup> Варениклин действа едновременно като антагонист и агонист на  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите ацетилхолинови рецептори, които са ключово звено в невротрансмисивната верига, определяща никотиновата зависимост.

Проведен е мета-анализ, чиято цел е да определи дали продължителността на терапията с варениклин е свързана с повишение на честотата на успех от терапията за отказ от тютюнопушенето.<sup>17</sup>

В научната литература са открити общо 126 публикувани статии и резюмета, свързани с темата. Въз основа на намерените данни са определени следните критерии за включване: 1) проучвания, изследващи терапията за отказ от тютюнопушене с варениклин, 1 mg дневно; 2) период на проследяване след проведена терапия с варениклин  $\geq 1$  година; 3) език на публикацията – английски; 4) проследяване на базата на съобщения от страна на пациентите и мониториране на нивото на издишания въглероден оксид. Основен критерий на изследването е 1-годишният отказ от тютюнопушене, потвърден на базата на лични съобщения от страна на пациентите и мониториране на нивото на издишания въглероден оксид. Връзката между честотата на отказ от тютюнопушене и продължителността на терапията е анализирана с помощта на мета-регресия на фиксирания ефект, която подчертава тежестта на конкретния изследван обект по отношение на общото количество налична информация (обратно на вариацията на честотата на отказ). Съобщават се данни за изчисления наклон на регресионната крива ( $\beta$ ), интервал на доверителност 95%, и P-стойността. Статистическата сигнификантност е дефинирана при стойност  $P < 0.05$ .

## Резултати

От общо 126 публикации са открити 8 рандомизирани, контролирани проучвания, от които 5 отговарят на критериите за включване в мета-анализа. В тези 5 проучвания общо 2292 пациенти са били на терапия с варениклин за период от 6 (1 проучване), 12 (3 проучвания) и 24 седмици (1 проучване). След обработка на данните от тези 5



Фиг. 1. Неажустирана честота на отказ според лечебния период

проучвания, настоящият мета-анализ установява сигнификантна зависимост между продължителността на терапията с варениклин и честотата на отказ от тютюнопушене ( $\beta$ -коефициент, абсолютно повишение на честотата на отказ с 0.5% за седмица терапия; доверителен интервал 95%, 0.3-0.8%,  $P < 0.001$ ). Хетерогенността на ефекта е оценена с помощта на Q-статистическа методика и е несигнификантна за всички анализи ( $P > 0.3$ ). Неажустираната честота на отказ към 6, 12 и 24 седмица от началото на терапията с варениклин възлиза на 14.4% към 6 седмица (1 проучване), 22.4% към 12 седмица (средна стойност за трите проучвания) и 43.6% към 24 седмица (фиг. 1).

## Обсъждане

Този мета-анализ е първото изследване, показващо, че по-продължителната терапия с варениклин е свързана с по-добър успех на терапията за отказ от тютюнопушенето в сравнение с терапевтичните режими с по-кратка продължителност. Понастоящем препоръчителният период на приложение на варениклин е 12 седмици. Настоящият мета-анализ обаче показва, че сигнификантно повишение на честотата на отказ от тютюнопушенето в дългосрочен план настъпва след 24-седмичен терапевтичен период. Възможно е при още по-голяма продължителност на терапията – до 36 или дори до 48 седмици, да се постигнат още по-добри резултати, но към момента няма данни по този въпрос. Проучване върху сигурността и поносимостта на терапията с варениклин, проведено от Williams et al.<sup>18</sup>, показва, че пациентите не са изложени на риск при прием на варениклин до 52 седмици.

## Варениклин: агонист и антагонисти на $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите рецептори

Ефективността на варениклин в терапията за отказ от тютюнопушене се дължи на възможността му да повлиява активността на  $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите. Варениклин има двоен механизъм на действие, действайки едновременно като частичен агонист и антагонист на  $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите

рецептори. Свързвайки се с рецепторните места, варениклин действа като парциален миметик на допамин-агонистичния ефект на никотина. При тази допаминова стимулация, индуцирана от варениклин, възлизаща на около 60% от стимулацията, индуцирана от никотин, се понижава ефективно желанието за прием на никотин. Освен това, варениклин в присъствието на екзогенен никотин (напр. тютюн) действа като антагонист, потискайки невротрансмисията на мощното психологическо удоволствие на никотина. По такъв начин варениклин стимулира допаминовата секреция, позволявайки преустановяването на тютюнопушенето да премине при атенюирани симптоми на абстиненция, същевременно блокирайки удоволствието и стимулиращите ефекти от приема на никотин.

Оптималната поддържаща доза на варениклин е 1 mg два пъти дневно.<sup>19</sup> Началната терапия с варениклин в доза 1 mg двукратно дневно често се съпътства със странични ефекти като гагене, главоболие, безсъние или абнормни сънища.<sup>20</sup> Поносимостта и съпричастността на пациентите към терапията се подобряват при стартиране в доза 0.5 mg веднъж дневно и титриране до доза 1 mg 2 пъти дневно през първите 7-10 дни.<sup>20</sup>

Няколко рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания изследват ефективността на варениклин по отношение на отказа от тютюнопушене. В тези проучвания се установява, че честотата на отказ от тютюнопушене се повишава с 40 до 70% към 12-24 седмица, като надвишава 4 до 6 пъти честотата при терапия с плацебо и 2-3 пъти честотата при конвенционалните стратегии, като терапия с никотинови заместители или бупропион. Настоящият мета-анализ показва, че вероятността за окончателно преустановяване на тютюнопушенето се повишава при увеличение на продължителността на терапията с варениклин от 6 до 24 седмици.

Много пациенти продължават да пушат през първите седмици от началото на терапията, но започват да губят интерес към пушенето поради намалената необходимост от никотин, понижена удовлетвореност от пушенето и понижено психологическо удоволствие. В този период пациентите обикновено съобщават, че пушенето вече не им доставя удоволствие. Важно е да се отбележи, че пациентите, които продължават да пушат през първите седмици от началото на терапията, не бива да се определят като терапевтичен неуспех. Често навикът да се пуши просто „изчезва“ в хода на терапията поради липса на ефектите на възнаграждение на никотина. За целта обаче терапията трябва да продължи 3 месеца и при успешен отказ от тютюнопушене, курсът на лечение да бъде повторен за още 3 месеца

От друга страна, неуспехи на терапията възникват в случаите, когато пациентът преустановява пушенето в началото на терапията и спира приема на варениклин веднага след това. В тази

типична клинична ситуация пациентът и/или лекуващият лекар обикновено (погрешно) смятат, че отказът от тютюнопушене за 4 до 12 седмици е основателна причина за преустановяване и на терапията. В тези случаи, дори при еднократно пушене след спиране на терапията с варениклин, възбудните и приятни ефекти на никотина се проявяват отново и никотиновата зависимост може да бъде възстановена много бързо.

Следователно, утвърждаването на продължителността на терапията с варениклин до 6 месеца подобрява вероятността за окончателен отказ от тютюнопушенето. Клиничните проучвания показваха, че терапията с варениклин е безопасна за период до 1 година.<sup>18</sup>

### Нежелани ефекти на варениклин

Известните нежелани ефекти на варениклин са неприятни, но не представляват сериозен здравословен проблем. Гагене, безсъние, абнормни сънища и главоболие са най-честите нежелани ефекти на варениклин, съобщени по реда на намаляване на честотата им.<sup>14-16, 18</sup> Гагенето обикновено е леко до умерено по интензитет и се наблюдава при 28-40% от пациентите. Безсънието, обичаен симптом на никотиновата абстиненция, се установява при 14-19% от пациентите на терапия с варениклин, а абнормните и неприятни сънища – при 13-23%. Нежеланите ефекти на терапията изчезват в първите няколко дни до седмици при пациентите, продължаващи терапията. Терапията прекъсват 10-20% от пациентите в големите рандомизирани проучвания. За сравнение, никотин-заместителната терапия може да влоши симптомите на коронарната болест на сърцето, особено при пациентите, продължаващи да пушат. Промените в телесното тегло не са сигнификантни при пациентите на терапия с варениклин спрямо плацебо.<sup>14, 16, 18</sup>

### Заклучение

Варениклин потиска индуцираното от никотина удоволствие и купира симптомите на абстиненция, като по този начин сигнификантно повишава вероятността за успешен отказ от тютюнопушене. Пушачите трябва да бъдат насърчавани да продължат терапията си с варениклин за период от 12 седмици и при успех да повторят курса до общо 24 седмици, с което ще бъде затвърден ефектът и ще бъде постигнат окончателен отказ от вредния навик. Нежеланите ефекти на терапията с варениклин не са сериозни и варениклин показва добър профил на безопасност при приложение за период до 52 седмици.

### Литература

1. Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, et al. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J.* 2000;21:1621-1626.

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