

Терапия за отказване ОТ ТЮТЮНОПУШЕНЕТО С ВАРЕНИКЛИН

Д-р Борислав Георгиев,¹ г-р Атанас Златев²

¹Национална кардиологична болница, ²СБАЛББ „Света София“

Преустановяването на тютюнопушенето е единствената доказана интервенция, която задържа прогресията на хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ). Разнообразни са подходите за спиране на тютюнопушенето, но повечето от тях са без значими продължителни ефекти.

Варениклин е централно действащ парциален агонист на никотиновите ацетилхолинови рецептори. Той притежава едновременно агонистични и антагонистични качества, които в съвкупност са отговорни за неговите ефекти върху абстинентната симптоматика и блокирането на ефектите на удоволствие от пушенето. Механизмът на действие на варениклин, неговата ефективност и поносимост го правят полезно фармакологично средство в терапията на тютюнопушенето.

Все повече данни потвърждават, че тютюнопушенето е най-важният фактор в развитието и прогресията на хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ).¹ Около 15% от пушачите в световен мащаб развиват клинично симптоматична ХОББ. Понастоящем комбинацията от фармакологични и нефармакологични подходи се смята за ефективна по отношение на контрола на симптоматиката. Бета-агонистите и антихолинергичните медикаменти понижават задържането на въздух и подобряват физическия капацитет при активност чрез понижаване на тонуса на гладката мускулатура на дихателния път и подобряване на експираторния въздушен поток. Но тези класове медикаменти не повлияват болестта. Продължителната кислородна терапия подобрява преживяемостта,² особено при пациенти с парциално налягане на кислорода в артериалната кръв (PaO₂) <60 mmHg.³ Комплексната белодробна рехабилитация води до понижаване на диспнеята, повишаване на физическия капацитет, подобряване на качеството на живота, понижаване честота на епизодите на екзацербация, понижаване на продължителността на болничния престой и общо подобряване на сърдечно-съдовия статус.⁴⁻⁶

Невробиология на никотиновата зависимост

Никотинът, основният психоактивен компонент в тютюневия дим, произвежда различни неврофизиологични, мотивационни и поведенчески

ефекти чрез действието си върху определени мозъчни области и участието си в няколко невробиохимични пътища. Нови проучвания в областта на поведенческата фармакология, генетика и електрофизиология допълват картината на мотивационните ефекти на никотина върху мозъка.

Никотинът повлиява функцията на няколко медиатора в централната нервна система, сред които допамин, норадреналин, 5-хидрокситриптамин, глутамат, гама-аминомаслена киселина и ендогенни опиоидни пептиди. Никотинът повлиява нервната система основно чрез действието си върху никотиновите ацетилхолинови рецептори, йонотропни рецептори, широко разпространени в мозъка. Бе доказано, че ефектите на $\alpha 4\beta 2$ -рецепторната активация имат важно отношение към развитието на зависимост, включително повишаване на чувствителността и развитие на толеранс.⁷ Дисфоричните симптоми на никотиновата абстиненция започват да се проявяват, когато регулярен пушач не е приемал никотин поне 4-6 часа и когато е повишена чувствителността на повече никотинови рецептори, които обаче не биват стимулирани от никотин.

Много от успешните медикаментозни интервенции за отказ от тютюнопушенето, базирани на никотинови заместители, бупропион и нортритилин, повлияват неврофизиологичните механизми на никотиновата зависимост. Те инхибират обратния захват на допамин и норадреналин в централната нервна система, без да оказват директен агонистичен ефект.⁸ Медикаменти, действащи като парциални агонисти на никотиновите ацетилхолинови $\alpha 4\beta 2$ -рецептори, които едновременно с това блокират никотиновото действие,^{9, 10} предлагат нов подход в повлияването на вредния навик.

Отказ от тютюнопушене и терапевтични възможности

Преустановяването на тютюнопушенето остава най-важната интервенция, предотвратяваща възникването на белодробно заболяване и запазваща белодробната функция.¹¹ Днес съществуват няколко медикаментозни режима за подпомагане на отказа от тютюнопушене.

Най-популярната сред тях е никотин-заместителната терапия, която включва използването на трансдермални пластири, гъвки, бонбони, инхалатори и назални спрейове. Мета-анализ, включващ 70 проучвания, оценяващи никотин-заместителната терапия спрямо плацебо за период от 1 година, показва честотно отношение (OR) 1,71 в полза на никотин-заместителната терапия (CI 95%: 1,55-1,88, $p \leq 0,0001$). Същият мета-анализ оценява и 59 проучвания, предоставящи достатъчно информация за оценка на дългосрочната ефективност на никотин-заместителната терапия при отказ от тютюнопушене към 3 месеца и извежда OR 1,98 (CI 95%: 1,77-2,21, $p \leq 0,0001$).¹²

Систематичен преглед на базата данни от 103 проучвания, сравняващи никотин-заместителната терапия с плацебо, проведен от Silagy et al.,¹³ показва OR 1,77 (CI 95%: 1,66-1,88) в полза на никотин-заместителната терапия спрямо контролите, като за отделните методи на апликация са установени следните стойности: гъвки - 1,66 (CI 95%: 1,52-1,81), пластири - 1,81 (CI 95%: 1,63-2,02), назални спрейове - 2,35 (CI 95%: 1,63-3,38), инхалационни форми на никотин - 2,14 (CI 95%: 1,44-3,18), сублингвални таблетки/бонбони - 2,05 (CI 95%: 1,62-2,59). При силно пристрастените пушачи се установява сигнификантно предимство на гъвката, съдържаща 4 mg никотин, в сравнение с гъвката, съдържаща 2 mg никотин (OR 2,20 CI 95%: 1,85-3,25). Не се потвърждава тезата, че комбинацията от никотин-заместителни средства е по-ефективна. Най-значимите странични ефекти на никотин-заместителната терапия са възпаление на лигавицата на устата и гърлото, възпаление на кожата, гадене/повръщане, кашлица, диспепсия, сълзене от очите, главоболие, палпитации и безсъние.¹²

Бупропион е слаб инхибитор на обратния захват на допамин и норадреналин. Терапията с бупропион води до повишаване на честотата на успешен отказ от тютюнопушенето с около 2 пъти в сравнение с плацебо, като медикаментът е ефективен и при двата пола.¹⁴ Мета-анализ на 12 проучвания, оценяващи ефекта на бупропион в сравнение с контроли към 1 година, установява OR 1,56 (CI 95%: 1,10-2,21, $p = 0,01$). OR за продължително преустановяване на тютюнопушенето е 1,52 (11 проучвания, CI 95%: 1,04-2,23, $p < 0,0001$). При оценка на ефекта на бупропион спрямо плацебо към 3 месеца OR възлиза на 2,13 (11 проучвания, CI 95%: 1,72-2,64, $p < 0,0001$), а за продължителен отказ от тютюнопушенето - на 2,18 (8 проучвания, CI 95%: 1,67-2,86, $p < 0,0001$). При терапията с бупропион са наблюдавани следните странични ефекти: сухота на устната лигавица, безсъние, гастро-интестинално разстройство и констипация.¹² Относителни противопоказания за приложението на бупропион има при пушачи с анамнеза за припадъци, травми на главата, тежка алкохолна злоупотреба и анорексия.

Два медикамента за терапия на втора линия са препоръчани в някои ръководства - нортрипти-

лин и клонидин.¹⁵ Нортриптилин в комбинация с трансдермално приложен никотин повишава честотата на успешен отказ от тютюнопушенето в сравнение със самостоятелното приложение на никотин.¹⁶ Трицикличният антидепресант доксепин също повишава честотата на отказ от тютюнопушене, показват резултатите от малко проучване.¹⁷ Друго проучване, включващо пушачи с неуспешни предходни опити за отказ от тютюнопушенето, показва двукратно по-висока честота на отказ при приемащите клонидин, α_2 -норадренергичен антагонист, в сравнение с плацебо в края на 4-седмичния терапевтичен период.¹⁸ Този ефект се задържа през последващия 6-месечен период на проследяване. Тези резултати показват, че клонидин е ефективен в терапията на тютюнопушенето, но индикациите за приложението му не са точно дефинирани.

В терапията на тютюнопушенето намират приложение и хипнотерапията, и акупунктурата. Проспективно пилотно проучване, включващо 20 пациенти, изследва интензивната хипнотерапия, приложена под формата на 8 индивидуални сесии в продължение на 2 месеца. Съобщенията на пациентите са потвърдени чрез изследване на концентрацията на въглероден оксид в издишания въздух (≤ 8 ppm). Честотата на отказ от тютюнопушенето, потвърдена чрез нивото на въглеродния оксид в групата на интензивна хипнотерапия, е 40% в края на терапевтичния период, 60% към 12 седмица и 40% към 26 седмица ($p < 0,05$).¹⁹ Няма сигурни доказателства, че акупунктурата, акупресурата, лазерната или електростимулацията са ефективни в терапията за отказ от тютюнопушенето.²⁰

Новите препоръки за терапия на тютюнопушенето на US Public Health Service (USPHS) подчертават важността на оценката на готовността за промяна на мотивационното поведение при опитите за отказ от тютюнопушене.²¹ Проучванията показаха повишена честота на отказ от тютюнопушенето при провеждане на 7 телефонни консултации в рамките на 1 година в сравнение с неконсултирани пушачи (9,1% спрямо 6,9%).²² USPHS препоръчва провеждането на разнообразни клинични консултации в поне 4 сесии с 30-минутна продължителност. Медикаментозната терапия в комбинация с консултации се счита за най-успешният терапевтичен подход в терапията за отказ от тютюнопушенето. В помощ идват и печатните материали за пациента.²³

Парциалните агонисти на никотиновите рецептори могат да подпомогнат пушачите в **преустановяването на вредния им навик чрез комбиниране на агонистичен ефект, изразяващ се в поддържане на умерени нива на допамин, което е от значение за намаляване на абстинентната симптоматика и желанието за пушене, и антагонистичен ефект, водещ до редукция на удоволствието от пушенето.** Цитизин е агонист на никотиновите рецептори, който се свързва в здрава ковалентна

връзка с $\alpha 4\beta 2$ -рецепторите. Цитизин е разработен за терапия на никотиновата зависимост в България през 60-те години и все още се използва в централна и източна Европа. Ранните проучвания на този медикамент не потвърдиха значима ефективност, вероятно поради ниска резорбция²⁴ и ограничена бионаличност в мозъчната тъкан.²⁵ По-късно проучване с Tabex установи предимство на цитизин в сравнение с плацебо в продължение на 2-годишен период на проследяване (OR 1,77, CI 95%: 1,30-2,40). В това проучване OR към 6 месеца е 2,30 (CI 95%: 1,75-3,04)²⁶ (Scharfenberg et al, 1971). Комбинацията на никотин-заместителната терапия с никотиновия антагонист мекамиламин се оказва също успешна.²⁷ Нови резултати от комбинирането на медикаменти с антагонистична и агонистична активност доведоха до развитие на схващането, че медикамент с оптимален парциален агонистичен профил може да подпомогне значимо пациентите в отказа им от вредния навик.

Наскоро проведен мета-анализ, изследващ ефективността на цитизин в терапията за отказ от тютюнопушенето, показва OR 1,93 (CI 95%: 1,21-3,06) след 3-8-седмична терапия в 3 плацебо-контролирани проучвания. За двете плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания с най-продължителни периоди на проследяване OR е оценен на 1,83 (CI 95%: 1,12-2,99).²⁸

Варениклин е разработен като парциален агонист на никотиновите рецептори на базата на цитизин, природен алкалоид, намиращ се в семената на жълтата акация.²⁹ Клиничните проучвания показаха, че варениклин е по-ефективен от плацебо, бупропион и никотин-заместителните медикаменти. Въпреки усилията за повишаване на информираността за вредните ефекти от тютюнопушенето, то все още е значим проблем в световен мащаб. Въпреки наличието на различни стратегии за повлияване на никотиновата зависимост, варениклин е първият медикамент, разработен за въздействие върху ключовия рецептор в мозъка, отговорен за пристрастяването към никотина.

История на разработването на варениклин

Варениклин тартарат (Champix®, Pfizer) е парциален агонист на $\alpha 4\beta 2$ -никотиновите рецептори и е одобрен за употреба от Агенцията по храните и лекарствата в САЩ и от Европейската агенция по лекарствата (EMA) през 2006 г. Прилага се успешно в България през последните 2 години.

Приема се, че парциалното агонистично действие върху $\alpha 4\beta 2$ -ацетилхолиновите рецептори за никотин води до умерено и продължително повишение на допаминовите нива в мезолимбичния път. Това може да компенсира ниското ниво на допамин в резултат от липсата на никотин по време на опитите за преустановяване на тютюнопушенето, което има важно значение за овладяване на абстинентната симптоматика, и може да се окаже ключов фактор за отказа от вредния

навик. Чрез компетитивното свързване с $\alpha 4\beta 2$ -ацетилхолиновите никотинови рецептори, парциалният $\alpha 4\beta 2$ -агонист предотвратява индуцираното от никотина повишение на допаминовото ниво и по този начин предотвратява връщането към вредния навик.

Цитизин – алкалоид, екстрахиран от семената на жълтата акация (*Cystisus laburnum*), е парциален агонист на никотиновите ацетилхолинови рецептори. Той блокира свързването на ендогенния невромедиатор ацетилхолин.³⁰ Варениклин е разработен в процеса на синтез на естественния продукт цитизин.⁹ Варениклин е селективен парциален агонист на $\alpha 4\beta 2$ -ацетилхолиновите рецептори, възпроизвеждащ 30-60% от ефективността на никотина *in vivo* и също така блокиращ отговора към никотин *in vivo*.¹⁰

Фармакокинетика на варениклин

Варениклин (7,8,9,10-тетрахидро-6,10-метано-6H-пиразино[2,3-h][3]бензазепин) е селективен парциален агонист на никотиновите ацетилхолинови рецептори от подтип $\alpha 4\beta 2$. Винената му сол (тартарат) има висока разтворимост във вода и молекулно тегло 361 Da.³¹

Максимална плазмена концентрация на варениклин се достига 3-4 часа след приема му, а постоянна плазмена концентрация се установява на 4 ден. В рамките на препоръчителния дозов режим варениклин се характеризира с линейна фармакокинетика след приложение на единична или повтаряща се доза. Абсорбцията на варениклин е почти пълна след перорален прием и системната му бионаличност е висока. Варениклин има полуживот 24 часа и бионаличността му не се повлиява от приема на храна и времето на прием. Варениклин проявява линейна фармакокинетика и ниска степен на свързване с плазмените протеини (20%), независимо от възрастта на пациента и бъбречната функция.^{32, 33} Ефективността на варениклин не зависи от възрастта, расата, пола и статуса на пушене. Няма данни за сигурността на приложение на варениклин при лица под 18-годишна възраст. Сигурността на приложение на варениклин не е проучена при бременност.

Варениклин има добра поносимост при единична доза до 3 mg. При приложение на доза 10 mg на гладно може да провокира гадене и повръщане. Механизмът на този дозо-зависим страничен ефект все още не е известен, но съвпада с фармакологичните ефекти на други никотинови агенти.^{34, 35} Средната стойност на t_{max} е 2,9 часа при пушачи и 2,6 часа при непушачи. Плазмената концентрация на варениклин се понижава между 10,1 и 25,6 час след приема при пушачи и между 8,1 и 30,2 час при непушачи. Наблюдава се пропорционално на дозата повишение на концентрацията, базирано на стойностите на C_{max} и AUC₀, след приема на варениклин в доза 1 mg и 2 mg.^{32, 33} Ограничението на пушенето не повлиява фармакокинетиката на варениклин при пушачи. Фармакокинетичният про-

фил на варениклин при възрастни пушачи с нормална бъбречна функция е подобен на този при млади, здрави лица.³⁶

Екскрецията на варениклин и неговите метаболити е изследвана в проучвания с животни и хора.³⁷ Едно проучване показва, че преобладаващата част от метаболитите на медикамента се екскретира с урината, като количеството на неметаболизирания медикамент надвишава 90% от общото количество на екскретираният вещество. Това потвърждава, че бъбречният път е основен път на екскреция на варениклин. Изследвания *in vitro* показваха, че варениклин минава бързо през биологичните мембрани чрез пасивна дифузия, а така също е субстрат за човешкия органичен катионен транспортер 2 – транспортен протеин в бъбреците, участващ в активната секреция на медикаменти с катионна структура.³⁸

Варениклин има няколко метаболита. Не се наблюдава сигнификантна разлика в нивата на метаболитите му в плазмата на пушачи и непушачи. По-голямата част от перорално приетото количество варениклин се екскретира в непроменен вид с урината. В урината се установяват и два неактивни метаболита на варениклин – 2-хидрокси-варениклин и варениклин-N-карбамоилглюкуронид.³⁷

Преглед на данните за варениклин

Няколко проучвания доказаха ефективността на варениклин в терапията за отказ от тютюнопушенето.

Едно мултицентрово, ранодмизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява сигурността и ефективността на варениклин в терапията за отказ от тютюнопушенето в сравнение с бупропион с удължено освобождаване и плацебо.³⁹ В това проучване са включени 1035 здрави пушачи, които не са пушили за период, по-кратък от 3 месеца, през последната година, 54% мъже и средна възраст 42,4 години. Участниците са рандомизирани към кратка консултация и терапия с варениклин, титриран до 1 mg дневно (n=352), бупропион SR, титриран до 150 mg 2 пъти дневно (n=329), или плацебо (n=344) за 12-седмичен период, след което са проследени в продължение на 40 седмици. 60%, 56% и 54% от участниците в групата на варениклин, бупропион и плацебо са приключили успешно проучването. В началото на проучването участниците са пушили средно по 21 цигари дневно, а средната давност на тютюнопушенето е 24 години. Продължителният отказ от тютюнопушене в периода между 9 и 12 седмица – първичен критерий на проучването, възлиза на 44,0% за групата на варениклин спрямо 29,5% за бупропион SR (OR 1,93, CI 95%: 1,40-2,68, p<0,001) и 17,7% за плацебо (OR 3,85, CI 95%: 2,70-5,50, p<0,001). Продължителният отказ от тютюнопушене в периода между 9 и 24 седмица е 29,5% за групата на варениклин спрямо 20,7% за бупропион SR (OR 1,63, CI 95%: 1,14-2,33, p=0,007) и 10,5% за плацебо

(OR 3,68, CI 95%: 2,42–5,60, p<0,001). Продължителният отказ от тютюнопушене за периода между 9 и 52 седмица възлиза на 21,9% за групата на варениклин спрямо 16,1% за бупропион SR (OR 1,46, CI 95%: 0,99–2,17, p=0,007) и 8,4% за плацебо (OR 3,09, CI 95%: 1,95-4,91, p<0,001). В сравнение с плацебо, варениклин и бупропион SR редуцират абстинентната симптоматика.

Това проучване оценява и ефектите на варениклин и бупропион SR в сравнение с плацебо върху желанието за пушене и абстинентната симптоматика с помощта на въпросниците Brief Questionnaire of Smoking Urges (QSU-brief) и Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS). По критериите на MNWS варениклин и бупропион SR сигнификантно редуцират необходимостта от пушене и абстинентната симптоматика в сравнение с плацебо (p<0,001). Оценката по QSU-brief показва значително понижение на необходимостта от пушене при варениклин (p<0,001) и бупропион SR (p=0,001).

Важна характеристика на това проучване е включването на бупропион, единственият медикамент с доказана ефективност в терапията на тютюнопушенето, който не съдържа никотин. Изключени са лицата, приемали бупропион преди това. Следователно това проучване не показва ефектите на варениклин при индивиди с неуспешна терапия с бупропион. Резултатите от това проучване показват, че варениклин е сигнификантно по-ефективен от плацебо за всички изследвани периоди и спрямо бупропион към 12 и 24 седмица.

Тези резултати бяха потвърдени и от друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в 14 изследователски центъра и изследващо ефективността и сигурността на терапията с варениклин в сравнение с бупропион с удължено освобождаване и плацебо. В него са включени 1027 здрави доброволци, 58% от които мъже, на средна възраст 43,3 години. Терапията е продължила 12 седмици, а проследяването – 52 седмици.⁴⁰ 344 участници са получавали варениклин, 1 mg дневно, 342 – бупропион SR, 150 mg 2 пъти дневно, и 341 – плацебо. Ежеседмично е провеждана кратка консултация за отказ от пушенето. За периода 9-12 седмица честотата на отказалите се от тютюнопушене лица в групата на варениклин е 43,9% в сравнение с 29,8% за бупропион SR (OR 1,90, CI 95%: 1,38-2,62, p=0,001) и 17,6% за плацебо (OR 3,85, CI 95%: 2,69-5,50, p<0,001). За периода 9-24 седмица честотата на отказ е 29,7% за групата на варениклин спрямо 20,2% за бупропион SR (OR 1,69, CI 95%: 1,19-2,42, p=0,003) и 13,2% за плацебо (OR 2,83, CI 95%: 1,91-4,19, p<0,001), а за периода 9-52 седмица – на 23,0% за групата на варениклин спрямо 14,6% за бупропион SR (OR 1,77, CI 95%: 1,19-2,63, p=0,004) и 10,3% за плацебо (OR 2,66, CI 95%: 1,72-4,11, p<0,001). Терапията е прекъсната поради странични ефекти от 10,5% от участниците на терапия с варениклин в сравнение с 12,6% за групата на бупропион и 7,3% за групата на плацебо. Най-чест нежелан ефект на варени-

клин е гаденето с честота 29,4% (101 участници). За периода 1–7 седмица сигнификантно по-ниска е честотата на желанието за пушене в групата на варениклин на ($p < 0,001$), оценено с помощта на MNWS. Този резултат се потвърждава и от резултата от QSU-brief, който отчита сигнификантно понижение на желанието за пушене в групите на терапия с варениклин и бупропион в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Друго проучване оценява превенцията на възстановяването на вредния навик след отказ.⁴¹ Въпреки че около 50% от пушачите успешно преустановяват тютюнопушенето за няколко седмици, 50-60% от тях започват да пушат отново в рамките на 1 година. От общо 2416 изследвани пациенти, терапия с варениклин за 12-седмичен период е назначена на 1928. Пациентите, успешно отказали тютюнопушенето към 12 седмица от отвореното проучване (1210 пациенти, от които 49% мъже, на средна възраст 45 години), са рандомизирани към терапия с варениклин или плацебо в 12-седмично двойно-сляпо проучване. Независимо от успеха на терапията, всички пациенти са проследени след терапията в продължение на 28 седмици, или общо за 52 седмици. Варениклин е прилаган в доза 1 mg 2 пъти дневно – доза, двойно по-висока от тази, използвана в предходните проучвания. Основен критерий на проучването е отказът от прием на какъвто и да е никотин-съдържащ продукт по време на двойно-сляпата фаза, потвърден от негативния резултат за въглероден оксид в издишания въздух.

От общо 1210 изследвани лица, 62,8% (1928 лица) са отказали пушенето към 12 седмица на отворената фаза и са били рандомизирани към терапия с варениклин в следващата фаза. Честотата на отказ от тютюнопушене, потвърдена от резултатите за нивото на въглеродния оксид, е сигнификантно по-висока в групата на варениклин в сравнение с плацебо-групата за периода 13-24 седмица (70,5% vs. 49,6%, OR 2,48, CI 95%: 1,95-3,16, $p < 0,001$) и за периода 13-52 седмица (43,6% vs. 36,9%, OR 1,34, CI 95%: 1,06-1,69, $p = 0,02$). Авторите заключават, че продължителният прием на варениклин помага на бившите пушачи да поддържат постигнатия резултат и предотвратява възстановяването на навика. Варениклин е първият медикамент за отказ от тютюнопушенето с доказан дългосрочен ефект. След прекратяване на терапията с варениклин обаче вредният навик може да бъде възстановен бързо. Резултатите от това проучване показват, че повече от 50% от участниците, приемали варениклин и плацебо, се връщат към тютюнопушенето в рамките на първата година от терапията. Прекъсването на терапията с варениклин от участниците, рандомизирани към плацебо през 12 седмица, е последвано от желание за пушене, което е леко до умерено по-интензивно спрямо това на участниците в двойно-сляпата фаза.

Прегледът на литературата показва, че ефективността на варениклин е съпоставима с тази на бупропион SR и сигнификантно по-висока от тази на плацебо. Няма данни за ефективността на варениклин като компонент на комбинирана терапия с други медикаменти, използвани в терапията за отказ от тютюнопушенето.

Доза и приложение на варениклин

Варениклин е одобрен за монотерапия. Варениклин се прилага перорално в доза 0,5 mg и 1 mg. Терапията с варениклин трябва да започне една седмица преди датата, определена за спиране на тютюнопушенето. Схемата на титриране включва едноседмична встъпителна фаза, последвана от фаза на терапия в доза 1 mg дневно. Схемата на титриране е следната: 1-3 ден – 0,5 mg дневно, 4-7 ден – 2x 0,5 mg дневно, от 8 ден нататък – 2x 1 mg дневно. Препоръчва се поетапно повишение на дозата, за да бъде избегната появата на гадене. Препоръчителната продължителност на терапията е 12 седмици. При пациентите, при които терапията се е оказала успешна, се препоръчва повторен терапевтичен курс от 12 седмици за затвърждаване на ефекта.

Максималната препоръчителна доза за пациенти на хемодиализа при терминална бъбречна недостатъчност е 0,5 mg дневно. При пациентите с бъбречна недостатъчност е необходимо ажустиране на дозата, но това не е необходимо при пациентите с чернодробна недостатъчност.⁴² Изследвани са междулекарствените взаимодействия, като не са установени клинически сигнификантни данни за варениклин и ко-инхибиторите на човешките органични катионни транспортери, които медуират бъбречната секреция на варениклин. Медикаменти като варфарин, дигоксин, циметидин, метформин, бупропион и трансдермалните никотин-съдържащи форми не повлияват фармакокинетичните параметри на варениклин при съвместно приложение. *In vitro* проведено проучване не потвърди цитохром P450-ензимен ефект.

Безопасност и поносимост

Честотата на преустановяване на терапията с варениклин 1 mg 2 пъти дневно поради странични ефекти в проучвания от фаза 2 и 3 е 12% в сравнение с 10% за плацебо при 3-месечна продължителност на терапията. Най-честите нежелани странични ефекти на варениклин, поради които бива прекъсвана терапията, са гадене (3% vs. 0,5% за плацебо), главоболие (0,6% vs. 0,9% за плацебо), безсъние (1,2% vs. 1,1% за плацебо) и абнормни сънища (0,3% vs. 0,2% за плацебо).

Резултатите от всички проучвания потвърждават, че най-често срещаният страничен ефект, свързан с терапията с варениклин, е гаденето. При пациентите, приемащи максималната препоръчителна доза след периода на титриране – 1 mg 2 пъти дневно, честотата на този страни-

чен ефект е 30% в сравнение с 10% при плацебо. При пациентите, приемащи 0,5 mg варениклин 2 пъти дневно, гагенето се наблюдава с честота 16% спрямо 11% за плацебо. Гагенето се описва като леко до умерено, често преходно. При някои индивиди обаче персистира по време на целия терапевтичен период.

В наскоро проведен мета-анализ¹² следните странични ефекти се срещат сигнификантно по-често в групата на терапия с варениклин в сравнение с плацебо: гагене (4 проучвания, n=2506, OR 3,17, CI 95%: 2,35-4,29, p<0,0001), флатуленция (2 проучвания, n=1323, OR 2,04, CI 95%: 1,16-3,57, p=0,01) и констипация (4 проучвания, n=2506, OR 2,57, CI 95%: 1,21-5,45, p<0,0001). Други сериозни нежелани ефекти са предсърдната фибрилация,³⁹ пневмония и инсулт.⁴³ Варениклин не променя лабораторните показатели, виталните показатели (артериално налягане и сърдечна честота) и характеристиките на ЕКГ.^{32, 33}

Експертно мнение и бъдещи тенденции

Всички налични до момента проучвания показват, че терапията с варениклин е асоциирана с повишена честота на отказ от тютюнопушенето в сравнение с плацебо и бупропион. Варениклин е медикамент от нова генерация, с механизъм на действие, различен от този на никотин-съдържащите препарати и бупропион. Този различен механизъм на действие предлага нов подход в подкрепа на пациентите, желаещи да преустановят тютюнопушенето. Препаратите от групата на никотиновите заместители и бупропион остават медикаменти на първа линия в терапията на тютюнопушенето. Варениклин е одобрен за монотерапия от Агенцията по храните и лекарствата в САЩ, но са необходими допълнителни проучвания, които да оценят приложението му в комбинираната терапия. Pfizer планира провеждането на проучване, което да определи мулти-дозовия фармакокинетичен профил при млади индивиди с цел да установи оптималните дози по отношение на ефективност и сигурност при подрастващи пушачи във възрастовия интервал 12-16 години. Цел на това проучване е да установи дали съществува възрастова група, в която поносимостта към варениклин е понижена. Съществува проект за проспективно епидемиологично проучване при бременни жени, пушачки, което да оцени ефектите на терапията с варениклин в момента на концепцията и по време на бременността и да установи евентуални потенциални рискове за фетуса и/или живородените деца.

Един от първите симптоми, съпровождащи преустановяването на тютюнопушенето, е депресията. Предполага се, че допаминовото ниво в централната нервна система се повишава при пушачите поради редуция на активността на инхибитора на моноаминооксидазата.⁴⁴ Бупропион поддържа нивото на допамина в централната

нервна система и има данни, че депресивна симптоматика се извява независимо от приложената доза и от терапевтичния ефект.⁴⁵ Парциалните агонисти на никотиновите ацетилхолинови рецептори, като варениклин, стимулират освобождаването на достатъчно количество допамин и редуцират желанието за пушене и абстинентната симптоматика, като същевременно действат и като парциални антагонисти на тези рецептори, блокирайки свързването и последващите ефекти на никотина.³⁹ Варениклин е уникален централно действащ агент, разкриващ нови възможности в лечението на никотиновата зависимост. Един от проблемите, свързани с варениклин, е липсата на данни за приложението му в комбинирана терапия.

Друг медикамент за терапия на тютюнопушенето, който е в процес на изследване, е римонабант, канабиноиден рецепторен агонист, който вероятно отчасти медуира и ефектите от страна на централната нервна система при гризачи.⁴⁶ В процес на разработка са и няколко никотинови ваксини. Смята се, че тези ваксини стимулират изработването на антитела срещу никотиновата молекула, предотвратявайки контакта на никотина с централните му рецептори и обичайните мозъчни ефекти, свързани с тютюнопушенето.⁴⁷

Систематичното приложение на ефективните стратегии за отказ от тютюнопушенето в практиката трябва да бъде поставено във фокуса на стратегиите за обществено здраве. Понижението на честотата на тютюнопушене в световен мащаб изисква допълнителни усилия по отношение на предотвратяването на стартирането на тютюнопушенето. Спирането на тютюнопушенето е най-евтиният успешен подход за намаляване на общия сърдечно-съдов и белогробен риск.

Литература

1. Stang P, Lydick E, Silberman C, et al. The prevalence of COPD; using smoking rates to estimate disease frequency in general population. *Chest* 2000, 117:3545-95.
2. NOTT: Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980, 93:391-8.
3. Tarpu SP, Celli BR. Long term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995, 333:710-4.
4. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996. 348:1115-9.
5. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000, 355:362-8.
6. uell R, Casan P, Belda J, et al. Long term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest* 2000. 117:976-83.
7. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of H4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004, 306:1029-32.
8. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004, 328:509-11.
9. Cohen C, Bergis OE, Galli F, et al. SSR591813, a novel selective and partial $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor agonist with potential as an aid for smoking cessation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 306:407-20.

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