

Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Vareniklin

Pharmacological Treatment in Smoking Cessation: Varenicline

Dr. Esra UZASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Sigara tüketimi malignitelerin yanı sıra akciğer ve kalp hastalıklarının oluşumunu arttırırken, bu hastalıkların gelişimini engellemenin en iyi yolu sigarayı bırakmaktır. Davranış desteği ve ilaçlar sigara içen kişilerin bırakmasına destek olur. Nikotin bağımlılığı olan olgular için tedavi edici ilaçlar önerilebilir. Vareniklin tütün bağımlılığının tedavisinde tek başına kullanılabilen etkili ve güvenli ilaçlardan biridir. Diğer farmakoterapiler ile karşılaştırıldığında vareniklin kullanan olguların sigarasız kalma başarısı daha yüksektir. Geçmiş senelerdeki olgu bildirimleri ve ilacın kullanılmaya başlanmasından sonraki bildirimler, vareniklinin nöropsikiyatrik yan etkileri üzerine kaygıyı arttırmış ise de son araştırmalar ilacın nöropsikiyatrik semptom riskini arttırmadığını göstermiştir. Bugüne kadar birikmiş kanıtlara dayanarak vareniklin stabil kardiovasküler hastada da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Vareniklin, sigara bırakma.

SUMMARY

Smoking has been associated with increased prevalence of cardiac and pulmonary diseases besides malignancies and quitting smoking is the best way to prevent development of smoking related diseases. Behavioural support and pharmacotherapy help people quit smoking. Medications are recommended for smokers with nicotine dependence. Varenicline is one of the effective and safe pharmacological monotherapy for the treatment of tobacco dependence. Compared with other medications abstinence rates of subjects is higher for varenicline. Although concerns about neuropsychiatric safety of varenicline arose previously from case reports, post-marketing surveillance, recent studies demonstrated that that use of varenicline did not increase neuropsychiatric symptom risk. The drug also can be used in stable cardiovascular diseases since current evidence does not show an increased risk.

Keywords: Varenicline, smoking cessation.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Esra UZASLAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
e-posta: esra.uzaslan@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2016.016

Sigara bırakma yaklaşımının başarı ile sonuçlanmasında en etkili yöntemlerin farmakoterapi ile birlikte danışmanlık ve desteğin olduğu tanımlanmıştır. Vareniklin, sigara bırakma sürecinde nikotin bağımlılığının getirdiği sorunları yönetmek ve tedavi etmek amacı ile geliştirilmiş, en etkili farmakoterapi seçeneklerinden biridir.

Sigara dumanı ile birlikte alınan nikotinin farmakokinetik profili nikotin bağımlılığının gelişiminde, tekrar tekrar kullanımının güçlenmesinde, aşerme semptomlarının yaşanmasında ve tolerans gelişiminde katkı sağlar. İnhalasyon ile akciğere çekilen duman pulmoner damar yatağından hızla absorbe olup, önce sol kalbe oradan da serebral dolaşıma geçer, daha sistemik dolaşıma katılıp dilüe olmadan santral sinir sistemine ve nikotinik asetil kolin reseptörlerine ulaşır^(1,2). Nikotin beyinde birçok bölgede loküle, pentamerik, α ve β subünitelerini içeren nikotinik asetil kolin reseptörlerine bağlanıp birçok nörotransmitterin salınımına yol açarak etkisini gösterir. Nöronal nikotinik asetil kolin reseptörleri 2 α 4 ve 3 β 2 subüniteleri içerir. Yüksek affiniteli reseptörlerdir ve en yoğun olarak beyinin şartlı öğrenme, ödül sistemi olarak da adlandırılan mesolimbik dopaminerjik sistemde lokalizedirler, uyarılmaları dopamin salınımına ve nikotinin tekrar alım yönündeki kuvvetli uyarısının devamına yol açar⁽³⁻⁵⁾.

Vareniklin doğada bulunan alkaloid sistisin bitkisinin yapısının modifikasyonu ile geliştirilmiştir. İlaç, α 4, β 2 subüniteleri içeren nöronal nikotinik reseptörlerin parsiyel agonistidir. Yarışmalı olarak bu reseptörleri bloke ederken bir miktarda reseptör aktivasyonuna neden olmaktadır. Nikotinik reseptörlerden α 4 β 2 subünitesini içerenler, nikotin bağımlılığı ve yoğun sigara içme isteği gelişiminde anahtar rol oynarlar. Nikotinik reseptörlerin devamlı uyarı boyutunda up-regulasyonu, adaptasyon ve duyarlanması, nikotinin tekrar kullanımını zorunlu kılar, sigara bırakılmasını engelleyen fizyolojik koşullar ortaya çıkmış olur, sigara bırakmaya destek olacak ilaçları geliştirme süreçlerinde, bu reseptörlere etki eden molekülleri hedef alınmasının temel nedeni budur⁽³⁻⁵⁾.

Vareniklin α 4 β 2 reseptörleri uyararak nikotinik agonist etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar, izleyen dönemde vareniklin kullanırken kişi sigara içerek nikotin inhale etse dahi dopamin salınımında artış olmaz (antagonist etki). Vareniklin agonist ve antagonist fonksiyonları ile nikotin bağımlılığını azaltırken yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını engeller⁽⁶⁾.

Vareniklinin geliştirilme süresinde yapılan faz II güvenlik, doz ve etkinlik çalışmaları (7,8) ile faz III etkinlik, güvenlik ve uzatılmış tedavi çalışmaları⁽⁹⁻¹¹⁾ sonucunda, vareniklinin etkin, güvenilir ve yan etkileri tolere edilebilir bulunmuş ve FDA ilacın sigara bırakma tedavisi olarak kullanımını 2006 da onaylamıştır. Vareniklinin standart 12 haftalık tedavisinin 24 haftaya uzatılarak, sigarayı bırakmış kalmanın devamlılığının araştırıldığı, plasebo kontrollü açık uçlu çalışmada olgular önce 12 hafta vareniklin kullandıktan sonra iki gruba ayrılmış, bir grup 12 hafta daha vareniklin alırken, diğer grup plasebo kullanmıştır. Bu çalışmada altıncı ayın sonunda bütün tedaviler kesilerek 24. ve 52. hafta sonunda olguların sigara bırakmış kalma başarıları karşılaştırılmıştır⁽¹¹⁾. Olgulardan 24 hafta vareniklin kullanan grubun sigara bırakmış kalma başarısı 24. hafta sonunda %70.5 ve 52. haftada %43.6 olarak kalırken, üç ay kullanıp plasebo ile devam eden grupta altıncı ay için bırakmış kalma %49.6, bir yıl bırakmış kalma %36.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile vareniklinin özellikle sık relaps yapan olgular için uzun süreli (altı ay) güvenle kullanılabilceği ve tedavinin üç aydan altı aya uzatılmasının sigarayı bırakmış kalma başarısını yükselteceği gösterilmiştir.

Vareniklinin etkinliğinin nikotin yerine koyma tedavileri ile karşılaştırıldığı araştırmalarda ise, vareniklin kullanan olgularda sigara bırakma başarısının anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür^(12,13). Sigara bırakma tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 69 araştırmanın meta-analizlerde vareniklinin sigara bırakmadaki etkinliği plasebodan 2.4 kat, bupropiondan 2.2 kat yüksek olduğu görülmüştür⁽¹⁴⁾. Cochrane meta-analiz grubu vareniklinin etkinliğini altı ay ve daha uzun süreli sigara bırakmış kalma için plasebodan 2.33, bupropiondan 1.52 ve nikotin yerine koyma tedavilerinden 1.31 kat yüksek olarak saptamışlardır⁽¹⁵⁾.

Vareniklin sigara bırakma amacı ile kullanılan farmakoterapiler arasında nikotin yerine koyma ve bupropion ile birlikte ilk seçenek ilaçlar grubunda yer almaktadır. İlaç sigara bırakmayı ilk kez deneyecek olguda direkt kullanılabilceği gibi, daha önce farklı preparatlarla sigarayı bırakmayı denemiş ancak nüks olmuş olgularda da yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Vareniklin kullanan olgular sigara içmeye devam ederken tedaviye günde önce günde 0.5 mg üç gün, takiben dört-yedinci günler arası 0.5 mg sabah akşam, 8-14. günler arası 1 mg gün dozu ile devam edi-

lir. Başlangıçta ilaç kullanırken sigara içmeye devam eden olgunun 8-14. gün arası, tercihen ilk haftanın sonunda yedinci gün sigarayı bırakması amaçlanır. Tedavi 12 haftaya günde iki kez 1 mg dozu kullanılarak tamamlanır. İlacın ana yan etkisi hafif ve orta şiddette bulantı olmakla birlikte vareniklinin 12 haftadan uzun kullanıldığı 2 araştırmada ilacın iyi tolere edildiği ve uzun süreli kullanılabilceği saptanmıştır.

İlacın bilimsel araştırmalarda etkinliği oldukça yüksek bildirilmekle birlikte gerçek yaşamda kullanılırken etkinliği, hasta grupları arasındaki farklılıklar, verilen motivasyonel desteğin ve davranış tedavilerinin farklılığına göre ilacı kullanan kişilerin sigara bırakmış kalma başarıları farklı olabilir. İlaç gebelerde ve süt veren annelerde kullanımı uygun değildir. İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantıdır. Diğer yan etkiler uykusuzluk, anormal düşler, başağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır. Bu yan etkilerinin görülme sıklığını azaltmak amacı ile ilaç ilk hafta düşük dozda başlanıp titre edilerek doz artırılır. Bulantının sorun olduğu olgularda ilacın yemekler ile birlikte alınması önerilir, buna rağmen bulantı devam ederse ilacın günlük dozu 1 mg düşülür ve bulantı kontrol altına alındıktan sonra bir kez daha doz artırılması (2 x 1 mg) denenir. Diğer yan etkilerde olgunun sigara bırakma girişimini etkileyecek kadar sorun yaratıyorsa öncelikle doz azaltılması denemelidir, doz azaltılınca semptomların azaldığı veya tamamen kaybolduğu görülmüştür. Yan etkiler, özellikle bulantı ilacın kullanıldığı süre uzadıkça şiddetini kaybetmektedir.

Vareniklinin %90'ına yakını idrar ile değişmeden atılır, bu nedenle karaciğer yetmezliği olanlarda doz değişikliği yapmaya gerek yoktur. Ağır renal yetmezliği olan olgularda ise günlük dozun 0.5 mg düşürülmesi önerilir. Yaşlılarda veya farklı ek hastalıkları olan olgularda doz değişikliğine gerek yoktur⁽¹⁶⁾. Diğer ilaçlarla etkileşim bildirilmemiştir. Vareniklin kullanımında metabolik, hematolojik ve kardiyak değişiklik olmadığı için herhangi bir laboratuvar değerinin izlenmesine gerek yoktur. Bir olguda vareniklin kullanmaya başlayıp, hedeflenen sigara bırakma gününe ulaşıldığında yeterince motive değil ve bırakmada zorlanıyorsa, bu tür bir sorun yaşayan sigara içicilerde vareniklin kullanılmaya bir süre daha devam edilebilir. Vareniklin kullanmasına rağmen sigara bırakma girişiminde motivasyonunu kaybeden ve sigaraya tekrar başlayan olgularda bütün destek yöntemlere rağmen nüks oluşmuşsa tedavi 12. haftayı tamamlamadan ilaç kesilebilir. Vareniklinin tedavinin 12. veya 24. haftasında kesilmesi sırasında ilacın dozu

titrasyon ile düşmeye gerek yoktur, ilaç aniden kesilebilir.

Vareniklinin yaygın olarak kullanımını takiben nöropsikiyatrik semptomları arttırdığı konusunda uyarı ve olgu bildirimlerinin olması nedeni ile FDA 2009 yılında vareniklinin propektüsüne, bupropionda da olduğu gibi, nöropsikiyatrik semptomları arttırabileceği, ajitasyon, depressif durum, intihar eğilimi ve varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri ekletmiştir. Otuzdokuz randomize çalışmayı içeren 4944 vareniklin, 5817 plasebo kullanan 10.761 olgunun değerlendirildiği meta-analiz de intihar, intihar düşüncesi veya girişimi, depresyon veya ölüm riskinde artış olmadığı saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Bu tür semptomlar sigara içenlerde yaşanabileceği gibi nikotin yoksunluk semptomları çeken diğer olgularda da görülebilmektedir. Sigara bırakma davranışının kendisinde bütün bu nöropsikiyatrik durumları ve intihar eğilimini arttırabileceğinden, bu tabloların ilaçtan mı ortaya çıktığı tartışılmaktadır. İlaç kullansın kullanmasın bütün sigara bırakma girişiminde bulunan olgular hekimi ve yakınları tarafından bu tür semptomların ve duygulanım farklılıklarının oluşumu açısından yakından gözlenmelidir^(18,19).

İlacın dikkatde azalma ve görüntü bozukluğu yapabileceğinin bildirilmesini takiben özellikle uzun süre araç kullananlarda, ağır vasıta şoförlerinde emniyetle kullanılamayabileceği gündeme gelmiş takiben pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanılmaması önerilmiştir.

Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır⁽²⁰⁻²²⁾. Yakın zamanda tamamlanan, 16 ülkeden 141 merkezde 8144 olgunun katıldığı büyük hasta popülasyonlu araştırma protokolu FDA tarafından belirlenen çalışmada, vareniklin, bupropion ve nikotin bandının etkinliğinin, güvenilirliğinin 3 ay aktif tedavi ve takiben üç ay ilaçsız izlemin devam ettiği çalışmada, her üç aktif ilacında plaseboya göre olguların sigarasız kalma başarısını arttırdığı gösterildi⁽²²⁾. Vareniklin ve bupropionun orta ve ağır nöropsikiyatrik istenmeyen etki oluşturma riski plasebodan farklı değildi. Hem psikiyatrik, hem de nonpsikiyatrik hasta grubunun sigara bırakma başarısı vareniklin ile bupropion, nikotin bandı ve plasebodan yüksek bulunurken, nöropsikiyatrik istenmeyen etki riski benzerdi⁽²²⁾.

Vareniklinin diğer sigara bırakma tedavileri ile kombinasyonları konusunda verilerin sayısı her geçen gün artmaktadır. Ancak bupropion ve vareniklin

farklı terapötik mekanizmalar ile sigara bırakma tedavinde kullanıldıkları için kombinasyonları özellikle nüks ihtimalinin yüksek olduğu olgular için önerilebilmektedir. Vareniklin ve nikotin yerine koyma tedavileri ise aynı reseptör üzerinden terapötik mekanizmaları çalıştığından birlikte kullanımlarının yan etkileri çok arttırılabileceği öngörülmektedir. Vareniklinin ortalama tedavi süresi 12 haftadır, ancak 24 haftalık tedavinin sigarayı altı ay ve bir yıl için bırakmış kalma başarılarını arttırdığıda görülmüştür. Tedavi süresinin uzatılmasında nüks eğilimi olan olgular için düşünülebilir. Ancak sigara bırakmada yaklaşımları sırasında farmakoterapiye eşlik eden davranış desteği ve motivasyonel destek yöntemlerinin sigara bırakma başarısını arttıracığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, Grayson RF, London ED. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 23-9.
2. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 19-37.
3. Subramaniyan M, Dani JA. Dopaminergic and cholinergic learning mechanisms in nicotine addiction. *Ann NY Acad Sci* 2015;1349:46-63.
4. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: Sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*. 2004; 306: 1029-32.
5. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2295-303.
6. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: An alpha-4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48: 3474-7.
7. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1561-8.
8. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-7.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
11. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
12. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: A pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103: 146-54.
13. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008; 63: 717-24.
14. Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179: 135-44.
15. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3): CD006103.
16. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 121-30.
17. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1109.
18. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013; 108: 203-10.
19. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289-301.
20. Pachas GN, Cather C, Pratt SA, et al. Varenicline for smoking cessation in schizophrenia: Safety and effectiveness in a 12-week, open-label trial. *J Dual Diagn* 2012; 8: 117-25.
21. Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 145-54.
22. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016 18; 387: 2507-20.