

PRIKLAUSOMYBĖS NUO TABAKO MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Viktor Migunov

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: rūkymas, pakaitinė nikotino terapija, vareniklinas, citizinas.

Santrauka

Šiuo metu egzistuoja keletas vaistų, skirtų gydyti priklausomybę nuo tabako. Šie vaistai mažina nikotino abstinencijos požymius, nikotino teikiamą malonumo pojūtį arba simuliuoja jo poveikį. Dėl sudėtingo priklausomybės nuo nikotino mechanizmo ir individo metabolinių savybių gydymas gali būti sudėtingas ir reikalauti atitinkamų medikamentų kombinacijų.

Tyrimo tikslas – remiantis naujausių publikacijų duomenimis, apžvelgti priklausomybės nuo tabako medikamentinio gydymo būdus.

Įvadas

Tabako rūkymas yra pagrindinė išvengiama mirties priežastis, dėl kurios visame pasaulyje kasmet miršta daugiau nei 8 milijonai žmonių [1]. Rūkymo metimas apie 90 proc. sumažina su tolesniu rūkymu susijusios ankstyvos mirties riziką, tačiau mesti rūkyti yra labai sunku dėl keleto priežasčių, įskaitant priklausomybės nuo nikotino sudėtingumą [2]. Dėl priklausomybės nuo nikotino mechanizmo sudėtingumo atsirado įvairaus medikamentinio gydymo poreikis. Medikamentai, padedantys mesti rūkymą, mažina nikotino abstinencijos simptomus, nikotino teikiamą malonumo pojūtį, desensitizuodami arba blokuodami nikotino receptorius, bei veikia kaip alternatyvus nikotino šaltinis, pakeisdamas iš cigarečių gaunamą nikotiną [3]. Daugumą medikamentų rekomenduojama vartoti nuo 8 iki 12 savaičių, nors kai kuriems asmenims gali prireikti 6 mėnesių ir daugiau.

Tyrimo tikslas – remiantis naujausių publikacijų duomenimis, apžvelgti priklausomybės nuo tabako medikamentinio gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių publikacijų paieška ir atranka atlikta anglų kalba, naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Viso teksto publikacijos buvo atrinktos, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad mokslinis

darbas yra tinkamas šiai apžvalgai. Naudoti raktažodžiai: tobacco smoking, management, treatment.

Tyrimo rezultatai

Nikotino pakaitinės terapijos (PNT) vaistus sudaro išgrynintas nikotinas, skirtas fizinės priklausomybės palengvinimui. Priklausomai nuo vaisto patekimo kelio ir nikotino absorbcijos į kraują greičio, skirsis poveikio mechanizmas, pvz., naudojant nikotino pleistrus, nikotinas absorbuojamas lėtai. Tokiu būdu palengvinami nikotino abstinencijos simptomai, tačiau nesuteikiamas nikotino teikiamas malonumo pojūtis [4]. Vartojant nikotino kramtomąsias gumas, pastiles, nosies purškalą ar inhaliatorių, nikotinas į organizmą patenka greitai, suteikdamas malonumo pojūtį. Sujungus greito ir lėto veikimo NPT, gaunami geresni rezultatai, nei vartojant tik greito ar tik lėto veikimo NPT produktą. Greito ir lėto veikimo NPT produktų kombinacija rekomenduojama kaip pirmos eilės gydymas [4]. NPT produktai būna įvairaus stiprumo, didesnę priklausomybę turintiems rūkaliams rekomenduojama skirti stipresnio veikimo NPT medikamentus, priklausomai nuo surūkomų cigarečių per dieną kiekio ir rūkymo stažo. 2019 m. Cochrane apžvalga padarė išvadą, kad 4 mg kramtomoji guma turi gerokai efektyvesnį poveikį, nei 2 mg, o 21 mg pleistrai efektyvesni, nei 14 mg. Tie patys klinikiniai tyrimai parodė, jog 42 mg nikotino pleistrai neturi pranašumo prieš 21 mg pleistrus [4].

Vareniklinas – tai nikotininių receptorių a4b2, skatinančių priklausomybę nikotinui, dalinis agonistas. Šis vaistas vienu metu ir blokuoja, ir aktyvuoja a4b2 receptorius. Agonistinis vareniklino poveikis mažina nikotino abstinencijos simptomus, o antagonistinis – mažina nikotino teikiamą malonumo pojūtį [5]. Klinikiniai tyrimai parodė, jog vareniklinas efektyvesnis už nikotininį pleistrą, bupropioną ar kombinuotą NPT [6]. Didžiausias rūkymo metimo tyrimas EAGLES atliktas su 8000 tiriamųjų, lygino vareniklino, bupropiono, nikotino pleistro ir placebo poveikį. Tyrimas parodė ženklų vareniklino pranašumą [7]. Ilgesnis 6 mėnesių gydymas vareniklinu parodė pranašumą prieš standartinį 12 savaičių gydymą ir rekomenduojamas asmenims, kurie jaučia recidyvo riziką [8]. Bupropionas – tai stimuliuojantis

vaistas, kuris buvo sukurtas kaip antidepresantas. Šis vaistas blokuoja neuronų dopamino ir noradrenalino įsisavinimą ir turi antagonistinį poveikį $\alpha 4\beta 2$ nikotiniiniams receptoriams. Blokuodamas dopamino ir noradrenalino įsisavinimą, bupropionas didina šių medžiagų koncentraciją smegenyse, simuliuodamas nikotino poveikį. Įprastinė gydymo trukmė šiuo vaistu 12 savaičių, tačiau pailgintas iki 1 metų gydymas parodė ženkliai sumažėjusią recidyvo tikimybę. Gydymas bupropionu turėtų būti svarstomas kaip antros eilės medikamentinė terapija po kombinuoto gydymo NPT ir vareniklinu [9]. Kombinuotos nikotino pleistro ir vareniklino terapijos tyrimų rezultatai nebuvo vienareikšmiški, tačiau tokia kombinacija gali būti svarstoma tuomet, kai gydymas su vareniklinu ar kombinuota NPT taikomi atskirai neduoda teigiamo efekto [10]. Bupropionas kombinacijoje su nikotino pleistru ar kombinuota NPT duoda geresnius rezultatus, nei vartojant juos atskirai [11]. Vienas tyrimas parodė gerus rezultatus, kombinuojant varenikliną su bupropionu, tačiau neuropsichiatrinis šalutinis poveikis buvo labiau išreikštas, nei naudojant varenikliną atskirai [12]. Citizinas yra nikotiniinių receptorių $\alpha 4\beta 2$ dalinis agonistas, kuris sukelia į nikotina panašų poveikį, tuo pat metu blokuodamas nikotiniinius receptorių, rūkant tabaką. Gydymo citizinu trukmė 25 dienos ir tai laikoma kaip pirmos eilės farmakoterapija metantiems rūkyti šalyse, kuriose apribotas NPT ar vareniklino prieinamumas. Placebu kontroliuojami tyrimai parodė gerus gydymo citizinu rezultatus, o kiti tyrimai parodė citizino efektyvumą, lyginant jį su NPT [13,14].

Individualizuotas priklausomybės nuo tabako medikamentinis gydymas padeda parinkti efektyviausius vaistus. Toks gydymo metodas pagrįstas fenotipavimu, priklausomai nuo individualaus nikotino metabolizmo greičio. Nikotino metabolitų santykis, tai fenotipinis nikotino metabolizmo greičio žymuo, kurį galima išmatuoti kraujyje, seilėse arba šlapime [15]. Klinikiniame tyrime rūkaliai buvo suskirstyti į lėto ir greito nikotino metabolizmo grupes ir gydomi nikotino pleistru, vareniklinu arba placebo. Lėto nikotino metabolizmo asmenims vareniklinas ir nikotino pleistras buvo vienodai veiksmingi, tačiau greito metabolizmo atveju vareniklinas buvo veiksmingesnis [16].

Išvados

1. Kombinuojant greito ir lėto veikimo pakaitinės nikotino terapijos produktus, gaunami geresni gydymo rezultatai, nei naudojant juos atskirai.
2. Gydymas vareniklinu ženkliai pranašesnis už gydymą kitais medikamentais.
3. Skirtingų vaistų kombinacijos rodo geresnius gydymo rezultatus, lyginant su monoterapija.

4. Individualizuotas gydymas, paremtas nikotino metabolizmo greičiu, padeda parinkti efektyviausią gydymą.

Literatūra

1. World Health Organization. Tobacco. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN. et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:341-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>
3. Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction. *Science Advances* 2019;5(10). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9763>
4. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
5. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, Hurst RS, Stahl SM, Williams KE. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28(7):316-25. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.05.003>
6. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(5):CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
7. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. 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;387(10037):2507-2520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)
8. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71. <https://doi.org/10.1001/jama.296.1.64>
9. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, Sachs DP, Wolter TD, Buist AS, Johnston JA, White JD. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135(6):423-33. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00011>
10. Chang P-H, Chiang C-H, Ho W-C, Wu P-Z, Tsai J-S, Guo F-R. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public*

- Health 2015;15(689).
<https://doi.org/10.1186/s12906-015-0939-2>
11. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub4>
 12. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, Hurt RD. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: A randomized trial. *JAMA* 2014;311(2):155-163.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.283185>
 13. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: A review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction* 2019;114(11):1951-1969.
<https://doi.org/10.1111/add.14721>
 14. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, Parag V, Bassett B, Bullen C. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25):2353-62.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407764>
 15. St Helen G, Jacob P, Benowitz NL. Stability of the nicotine metabolite ratio in smokers of progressively reduced nicotine content cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15(11):1939-1942.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntt065>
 16. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, Swan GE, Benowitz NL, Heitjan DF, Tyndale RF; PGRN-PNAT Research Group. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nico-

tine patch or varenicline for smoking cessation: A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(2):131-138.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70294-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70294-2)

TOBACCO ADDICTION: MEDICAL TREATMENT

V. Migunov

Keywords: tobacco, nicotine replacement therapy, varenicline, cytisine.

Summary

Currently there are several drugs for tobacco addiction treatment. These drugs can simulate the effects of nicotine, reduce nicotine withdrawal symptoms and its rewarding effects. Due to the complex mechanism of nicotine addiction and the metabolic features of the individual, treatment can be complex and may require appropriate drug combinations. The aim of this study was to review the latest scientific publications on tobacco addiction medical treatment.

Conclusions. 1. Combining a short-acting with a long-acting nicotine replacement therapy products shows better treatment results. 2. Treatment with varenicline has a significant advantage over other drugs. 3. Combinations of different drugs show better treatment results compared to monotherapy. 4. Individualized treatment, based on the rate of nicotine metabolism, helps to select the most effective treatment.

Correspondence to: viktormigunov88@gmail.com

Gauta 2021-10-26