

3. Θεραπείες Διακοπής του Καπνίσματος: Από τα Πρώτα Βήματα έως τα Εμβόλια Νικοτίνης

Ο. Ανδρούτσος^{1,2} Α. Λυσικάτου¹

¹Τμήμα Γενικής Ιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

²Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτιο» Νοσοκομείο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καπνός αποτελεί μοναδικό καταναλωτικό προϊόν. Είναι το μόνο προϊόν που σκοτώνει τους μισούς από τους καταναλωτές του χρησιμοποιούμενο σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Είναι εξαρτησιογόνο και παρόλα αυτά νόμιμο. Παγκοσμίως το κάπνισμα σκοτώνει περί τα 4,9 εκατομμύρια ανθρώπων ετησίως. Το 2025 αναμένεται ο αριθμός αυτός να αγγίξει τα 10 εκατομμύρια ενώ αν διατηρηθούν οι υπάρχουσες τάσεις 250 εκατομμύρια σημερινών παιδιών θα πεθάνουν τελικά από σχετιζόμενες με το κάπνισμα νόσους [1].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) υπάρχουν περίπου 1,25 δισεκατομμύρια καπνιστών παγκοσμίως που αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης άνω των 15 ετών. Η πλειοψηφία αυτών διαβίει στα αναπτυσσόμενα κράτη (800 εκατ.), ενώ υπερέχουν αριθμητικά οι άνδρες. Στην Κίνα μόνο υπάρχουν 300 εκατομμύρια καπνιστών, περίπου όσα υπάρχουν σε όλες τις ανεπτυγμένες χώρες μαζί.

Παρότι στις αναπτυσσόμενες χώρες η κατανάλωση τσιγάρων μειώνεται σταθερά τα τελευταία τριάντα χρόνια, στις αναπτυσσόμενες έχουμε ένα σταθερό ρυθμό αύξησης της τάξεως του 3,4% ετησίως με την Κίνα να έχει σημειώσει αύξηση 260% μεταξύ 1970 και 1992 [2].

Αξίζει να αναφερθεί ότι η επίπτωση του καπνίσματος στη Ελλάδα είναι ιδιαίτερα υψηλή, αφού αγγίζει το 46% στους ενήλικες άντρες και το 31,3% στις γυναίκες 12-64 ετών [3].

Η ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Ο M. Russell μόλις πριν 4 δεκαετίες ισχυριζόταν πως 'αν δεν υπήρχε η νικοτίνη στον καπνό, οι άνθρωποι θα επιθυμούσαν ελάχιστα περισσότερο να καπνίζουν από το να φουσκώνουν μπαλόνια'. Σήμερα γνωρίζουμε πως η νικοτίνη είναι η

εξαρτησιογόνος ουσία που ευθύνεται για την 'επιδημία' του καπνίσματος. Η εξάρτηση από τον καπνό έχει καταχωρηθεί από τον ΠΟΥ ως πάθηση τις οποίας τα διαγνωστικά κριτήρια πληρεί το 50% των Ευρωπαίων καπνιστών.

WHO ICD-10 Κριτήρια εξάρτησης από τον καπνό

1. Επιρροή σε προτεραιότητες και λοιπές δραστηριότητες
 2. Αυξημένη ανοχή (tolerance) στη χρήση
 3. Σφοδρή επιθυμία ή παρόρμηση για χρήση
 4. Απώλεια του ελέγχου της χρήσης
 5. Επιμονή χρήσης παρά τις αποδεδειγμένα επιβλαβείς συνέπειες στην υγεία
 6. Σωματικό στερητικό σύνδρομο
(Τρία κριτήρια παρόντα δίνουν τη διάγνωση)
-

TEST
ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΒΑΘΜΟΥ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ
(κλίμακα Fagerstrom)

1. Πόσο γρήγορα, αφού ξυπνήσετε καπνίζετε το πρώτο σας τσιγάρο :

Μέσα στα πρώτα 5 λεπτά	3 πόντοι
6-30 λεπτά	2 πόντοι
31-60 λεπτά	1 πόντος
Μετά τα 60 λεπτά	0 πόντοι

2. Είναι δύσκολο να μην καπνίσετε σε μέρη όπου το κάπνισμα απαγορεύεται :

ΝΑΙ	1 πόντος
ΟΧΙ	0 πόντοι

3. Ποιο τσιγάρο σας είναι πιο δύσκολο να μην το καπνίσετε :

Το πρώτο της ημέρας	1 πόντος
Οποιοδήποτε άλλο	0 πόντοι

4. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε την ημέρα :

10 ή λιγότερα	0 πόντοι
11 μέχρι 20	1 πόντος
21-30	2 πόντος
31 ή περισσότερα	3 πόντοι

5. Καπνίζετε πιο πολύ το πρωί απ' το απόγευμα :

ΝΑΙ	1 πόντος
ΟΧΙ	0 πόντοι

6. Καπνίζετε ακόμη και όταν μια ασθένεια σας αναγκάζει να μείνετε στο κρεβάτι :

ΝΑΙ	1 πόντος
ΟΧΙ	0 πόντοι

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πολύ εξαρτημένος	7-10 πόντοι
Μέτρια εξαρτημένος	4-6 πόντοι
Λίγο εξαρτημένος	0-3 πόντοι

Έχει βρεθεί πως η διακοπή του καπνίσματος έχει συγκρίσιμη δυσκολία για τους καπνιστές με αυτή των αλκοολικών για τη διακοπή του ποτού αλλά και των χρηστών οπιοειδών για την απεξάρτηση από τις δικές τους ουσίες [4]. Χαρακτηριστικό είναι ότι μόλις το 3-5% όσων από μόνοι τους προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα τα καταφέρνουν [5] ενώ και από αυτό το μικρό ποσοστό περίπου το 80% θα υποτροπιάσει στο πρώτο έτος [6].

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ

Η νικοτίνη περνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό συνδέεται με τους υποδοχείς νικοτίνης-ακετυλοχολίνης (NAChR) δρώντας ως αγωνιστής για την έκλυση ντοπαμίνης αλλά και ως

ανταγωνιστής για τη σύνδεση της ενδογενούς νευροδιαβιβαστικής ουσίας της ακετυλοχολίνης. Είναι γνωστό πως η ντοπαμίνη αποτελεί την ουσία κλειδί στο κέντρο ανταπόδοσης-ανταμοιβής (rewarding system) του εγκεφάλου. Τελικά το νευρικό σύστημα των καπνιστών αντιρροπεί την ανταγωνιστική δράση της νικοτίνης με αύξηση των NAChR. Αυτή η αύξηση (upregulation) των υποδοχέων οδηγεί στην ανοχή, τη σωματική εξάρτηση και τα συμπτώματα στέρησης [7]. Ιδιαίτερη σημασία για την ανάπτυξη εξάρτησης έχει η φαρμακοκινητική της νικοτίνης. Η διάθεση της από το τσιγάρο οδηγεί σε ταχύτατη αύξηση των επιπέδων της στην κυκλοφορία κάτι που δεν συμβαίνει με τα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτίνης που θα αναλύσουμε στη συνέχεια.

ΣΤΕΡΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

DSM-IV-TR nicotine withdrawal	ICD-10-DCR tobacco withdrawal
Άγχος	Άγχος
Δυσκολία συγκέντρωσης	Δυσκολία συγκέντρωσης
Δυσφορικό ή καταθλιπτικό συναίσθημα	Δυσφορικό συναίσθημα
Αυξημένη όρεξη ή αύξηση βάρους	Αυξημένη όρεξη ή αύξηση βάρους
Αϋπνία	Αϋπνία
Επιθετικότητα ή θυμός	Επιθετικότητα ή ανησυχία
Ανησυχία-υπερκινητικότητα	-
Βραδυκαρδία	-
-	Σφοδρή επιθυμία για καπνό
-	Αυξημένος βήχας
-	Αδυναμία
-	Στοματικά έλκη

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το κάπνισμα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από τον ιατρό και όσους εμπλεκόμενους επαγγελματίες υγείας ως μία χρόνια, υποτροπιάζουσα νόσος. Ο καπνιστής έχει ανάγκη κινητοποίησης-δημιουργίας κινήτρων, αντιμετώπισης των στερητικών συμπτωμάτων κατά τη διακοπή του καπνίσματος και πρόληψης των υποτροπών. Η επιτυχία συχνά έρχεται μετά από πολλές προσπάθειες.

Δύο τύποι θεραπευτικών προσεγγίσεων έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της εξάρτησης από τον καπνό. Η συμβουλευτική και η φαρμακοθεραπεία, με καλύτερα αποτελέσματα να επιτυγχάνονται κατά τον συνδυασμό τους [8].

- Η Συμβουλευτική

1. Κινητοποιητική παρέμβαση από επαγγελματία υγείας

Μία και μοναδική συμβουλευτική παρέμβαση για διακοπή του καπνίσματος από τον ιατρό προς τον ασθενή του αυξάνει τις πιθανότητες διακοπής κατά 2,5%. Αν αυτή η παρέμβαση γίνει επαναλαμβανόμενη και επίμονη τα ποσοστά επιτυχούς διακοπής αυξάνονται ακόμα περισσότερο.

2. Παρεμβάσεις αυτοβοήθειας

Περιλαμβάνονται ενημερωτικά έντυπα και οπτικά υλικά, ιστοσελίδες και τηλέφωνα βοήθειας. Τα παραπάνω αυξάνουν κατά μικρό ποσοστό τα ποσοστά διακοπής σε σχέση με τη μη παρέμβαση χωρίς να έχουν προσθετική αξία συνδυαζόμενα με άλλες σύντομες παρεμβάσεις όπως αυτή της συμβουλής από τον επαγγελματία υγείας.

3. Συμπεριφοριολογική και γνωσιακή ψυχολογική παρέμβαση

Η πιο κοινή ψυχολογική παρέμβαση σε διαταραχές χρήσης ουσιών. Η γνωσιακή προσέγγιση

προσπαθεί να θέσει σε διαφορετικές βάσεις τον τρόπο που σκέφτεται ο καπνιστής για το κάπνισμα καθώς επίσης να του διδάξει τεχνικές αντιμετώπισης των στερητικών συμπτωμάτων όπως τεχνικές χαλάρωσης, απόσπασης της προσοχής του από το τσιγάρο κ.α. Η συμπεριφοριολογική παρέμβαση με τη σειρά της κυρίως μαθαίνει στον ασθενή να αποφεύγει συμπεριφορές συνδεδεμένες με την καπνιστική συνήθεια ή άλλες που 'προκαλούν' το κάπνισμα. Τέτοιες είναι, για παράδειγμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή καφέ, η συναναστροφή με καπνιστές και οι στρεσογόνες καταστάσεις. Η εντατικοποιημένη συμβουλευτική αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος (22%) ενώ ακόμα και μίνιμαλ προσεγγίσεις (<3 λεπτών) καταφέρνουν ποσοστά της τάξης του 13% [8].

- Η Φαρμακοθεραπεία

Στα μέσα της δεκαετίας του 70 δεν υπήρχε καμία αποτελεσματική θεραπεία για την εξάρτηση από τον καπνό και πολύ λίγοι επιστήμονες ή φαρμακευτικές εταιρίες προσπαθούσαν για κάτι τέτοιο. Στην πραγματικότητα έξω από τις καπνοβιομηχανίες ελάχιστοι ερευνητές θεωρούσαν τον καπνό εξαρτησιογόνο ή τους καπνιστές έχοντες ανάγκη φαρμακευτικής βοήθειας. Σήμερα το τοπίο έχει αλλάξει αφού έχουμε στη διάθεση μας αποτελεσματικές θεραπείες υποκατάστασης νικοτίνης αλλά και μη νικοτινικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται ευρέως ανά τον κόσμο, ενώ οι φαρμακοβιομηχανίες είναι κοντά στην κυκλοφορία νέων μη νικοτινικών θεραπειών.

1. Θεραπείες υποκατάστασης νικοτίνης

Αξίζει σε μια σύντομη ιστορική αναδρομή να αναφέρουμε την πρωτοπόρο μελέτη του L. Johnston στο Lancet το 1942 όπου περιέγραφε την

ευχάριστη αίσθηση που ένιωθαν οι καπνιστές μετά από ένεση νικοτίνης, αλλά και την μη ανάγκη χρήσης καπνού για ακόλουθο χρονικό διάστημα μετά από χορήγηση κατάλληλης δόσης νικοτίνης. Αντίστοιχα οι Herzheimer και συνεργάτες δημοσίευσαν το 1967, επίσης στο Lancet, μελέτη που υποστήριζε τη πρόκληση παρόμοιων επιδράσεων με εκείνων που προκαλεί το τσιγάρο, με τη χρήση νικοτίνης μέσω συσκευής inhaler σε εθελοντές. Παρότι μάλιστα υπαινίσσονταν τη πιθανότητα χρήσης παρόμοιου προϊόντος στα πλαίσια θεραπευτικής υποκατάστασης νικοτίνης, δεν έτυχαν και πάλι ιδιαίτερης προσοχής.

Σήμερα υπάρχει πληθώρα σκευασμάτων υποκατάστασης νικοτίνης (NRT's) τα οποία στο σύνολο τους δρουν μειώνοντας την βαρύτητα των στερητικών συμπτωμάτων και την σφοδρή επιθυμία (craving) για καπνό. Αυτή η 'κατευναστική' δράση των υποκαταστάτων βοηθά τον καπνιστή που προσπαθεί να διακόψει, να

επικεντρωθεί στην ανατροπή όλων αυτών των συμπεριφοριολογικών συσχετίσεων με την καπνιστική συνήθεια που τον οδηγούσαν σε πάνω από 70.000 ρουφηξιές καπνού κάθε χρόνο (τυπικός αριθμός για κάπνισμα ενός πακέτου/ ημέρα).

Από τα υπάρχοντα σκευάσματα υποκατάστασης, τα δερματικά επιθέματα (μακράς δράσης) προσφέρουν ένα σταθερό επίπεδο νικοτίνης (περίπου το μισό από αυτό που επιτυγχάνεται με το κάπνισμα) και καλή συμμόρφωση, ενώ τα υπόλοιπα δίνουν τη δυνατότητα εντατικότερου ελέγχου της δοσολογίας και πρόληψης των υποτροπών καπνίσματος, αφού ο καπνιστής μπορεί να λάβει τη νικοτίνη που χρειάζεται. Η διάρκεια της θεραπείας με NRT's θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 6 εβδομάδων και μέχρι 6 μήνες (Grade A) [9]. Ακολουθεί πίνακας των σκευασμάτων νικοτίνης που είναι σε κυκλοφορία στη χώρα μας.

ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΝΙΚΟΤΙΝΗΣ					
Προϊόν	Χρήση	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Προφυλάξεις	Παρενέργειες
Επίθεμα 5,10,15mg	-Δράση 16 ωρών -Εφαρμογή σε άτριχο, καθαρό δέρμα -Εναρξη με υψηλή δοσολογία και σταδιακή μείωση	Καλή συμμόρφωση	-Χωρίς δυνατότητα αυτορρύθμισης της δόσης -Πρωινή έλλειψη νικοτίνης	-Ταυτόχρονο κάπνισμα δεν συνιστάται. -Προσοχή σε ασταθή καρδιακή νόσο	-Δερματικές αντιδράσεις -Διαταραχές ύπνου(εφιάλτες) αν δεν αφαιρεθεί στην κατάκλιση (αλλά μειώνει τα στερητικά κατά την έγερση)
Μασώμενο δισκίο 2mg	Μάσηση κάθε 1-2 ώρες	Δυνατότητα αυτορρύθμισης της δόσης	-Δυσάρεστο στη μάσηση -Κακή συμμόρφωση	Αποφυγή φαγητού και όξινων ποτών 15 λεπτά πριν τη χρήση έως και την ολοκλήρωση της	-Άλγος κροταφογοναθικής άρθρωσης -Ναυτία
Αερόλυμα (Inhaler)	-Χρήση ανάλογα με τις ανάγκες -Απορροφάται στον στοματικό βλεννογόνο	Δυνατότητα αυτορρύθμισης της δόσης	-Απαιτεί πολλές χρήσεις για να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα	Αποφυγή φαγητού και όξινων ποτών 15 λεπτά πριν τη χρήση έως και την ολοκλήρωση της	-Βήχας -Ερεθισμός φάρυγγα (40%) συνήθως ήπιος

Ακόμα κυκλοφορούν υπογλώσσια δισκία των 2mg και εκτός Ελλάδος, ρινικά εκνεφώματα.

2. Μη νικοτινικές θεραπείες

Το 1989 ο Ferry πρότεινε την αντιμετώπιση της εξάρτησης από τη νικοτίνη με ένα αντικαταθλιπτικό, τη Βουπροπιόνη, έχοντας παρατηρήσει πως

καπνιστές που ελάμβαναν το εν λόγω φάρμακο για κατάθλιψη έβρισκαν το τσιγάρο γευστικά μη ελκυστικό και σποραδικά διέκοπταν το κάπνισμα [9]. Οι φαρμακευτικές εταιρίες δεν πείσθηκαν και ο Ferry χρηματοδότησε ο ίδιος πιλοτική μελέτη 44

καπνιστών που έδειξε 50% ποσοστό αποχής στις 3 εβδομάδες για την ομάδα της Βουπροπιόνης και 0% για την ομάδα του placebo. Τελικά η Βουπροπιόνη εγκρίθηκε ως αγωγή για τη διακοπή του καπνίσματος από τον FDA (Food and Drug Administrator) στις 15 Μαΐου 1997 [10].

Η παραπάνω εξέλιξη πυροδότησε σειρά μελετών στο εν λόγω ερευνητικό πεδίο. Εξετάστηκε και εξετάζεται πληθώρα μη νικοτινικών εν δυνάμει θεραπειών για τη διακοπή του

καπνίσματος που κυρίως ανήκουν στις φαρμακολογικές κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών, των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, των ανταγωνιστών οπιοειδών και άλλων. Τελικά, μέχρι πρότινος, το φαρμακευτικό μας οπλοστάσιο περιελάμβανε την υδροχλωρική Βουπροπιόνη και τα υποκατάστατα νικοτίνης ως θεραπείες πρώτης γραμμής και τη Νοτριππιλίνη και την κλονιδίνη ως αγωγές δεύτερης γραμμής [11].

ΜΗ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ		
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΠΙΘΑΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	ΣΧΟΛΙΑ
Αγχολυτικά	Μείωση άγχους-στρες στέρησης	Πολυάριθμες μελέτες με μικρή αποτελεσματικότητα
Βρομοκρυπτίνη	Αγωνιστής ντοπαμίνης	Χωρίς δημοσιευμένες μελέτες σε ανθρώπους
Μοκλοβεμίδη	Αντιστρεπτός MAO-A αναστολέας	Μία δημοσιευμένη μελέτη με υποσχόμενα αποτελέσματα
Μεκαμυλαμίνη	Ανταγωνιστής NACh-R	Ανεπαρκή στοιχεία
Ναλτρεξόνη	Ίσως μειώνει την ενισχυτική επίδραση του τσιγάρου	Χωρίς θετικά αποτελέσματα
Ρεβοξετίνη	Αναστολή επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και αναστολή λειτουργίας NACh-R	Χωρίς δημοσιευμένες μελέτες σε ανθρώπους
Ριμόνομπαντ	Εκλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων καναβοειδών-1	Δεν έλαβε έγκριση ως αγωγή για το κάπνισμα παρά τα πρώτα θετικά αποτελέσματα
SSRI's	Βελτίωση καταθλιπτικού συναισθήματος στην στέρηση	Πολυάριθμες μελέτες με έλλειψη αποτελεσματικότητα
Σελεγκιλίνη	Αντιστρεπτός MAO-B αναστολέας	Δύο μικρές μελέτες με θετικά αποτελέσματα
Γλυκόζη	Μειώνει την επιθυμία για υδατάνθρακες	Μία βραχυπρόθεσμη και μία μακροπρόθεσμη μελέτη με ενθαρρυντικά αποτελέσματα

FOULDS 2006

ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΒΟΥΠΡΟΠΙΟΝΗ

Η βουπροπιόνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης) με ασθενή επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Η χρήση της στα πλαίσια της προσπάθειας διακοπής περιορίζει τη σφοδρή επιθυμία για καπνό και τα υπόλοιπα στερητικά συμπτώματα, ενώ μειώνει και την πρόσληψη βάρους που ακολουθεί τη διακοπή. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της στην διακοπή του

καπνίσματος παραμένει άγνωστος, ανεξάρτητος όμως της αντικαταθλιπτικής της δράσης.

Κυκλοφορεί ως δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 150mg (με την εμπορική ονομασία Zyban) το οποίο και χορηγείται άπαξ ημερησίως την πρώτη εβδομάδα και δις ημερησίως στη συνέχεια μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας [12]. Η διάρκεια της αγωγής είναι 7-9 εβδομάδες (Grade A) [7] και είναι δυνατόν να συνδυαστεί με υποκατάστατα νικοτίνης αν ο

βαθμός εξάρτησης του καπνιστή το επιβάλλει.

Η βουπροπιόνη εμφανίζει εφάμιλλα ή καλύτερα ποσοστά επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος από τα NRT's (30% αποχή και 18-30% αντίστοιχα στους 6 μήνες με περιορισμένες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δύο) [13]. Είναι γενικά καλά ανεκτή με συνηθέστερες παρενέργειες την ξηροστομία (>35%, placebo 20%) και την αύπνία (>30%, placebo 4,5%) [14]. Σημαντικότερες παρενέργειες όπως αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπανιότερες ενώ το σκεύασμα δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται σε όσους πάσχουν από επιληψία, έχουν ιστορικό σπασμών ή οποιοδήποτε άλλο παράγοντα που προδιαθέτει σε σπασμούς. Η βουπροπιόνη εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα περιλαμβανομένων των MAOIs με τους οποίους δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα αλλά τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή τους.

ΒΑΡΕΝΙΚΛΙΝΗ

Η βαρενικλίνη είναι το νεότερο φάρμακο που έλαβε έγκριση ως αγωγή για τη διακοπή του καπνίσματος και το πρώτο φάρμακο που προσχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε για αυτό το σκοπό. Πρόκειται για ένα μερικό αγωνιστή εκλεκτικό για τους υπότυπους α4β2 των NAChR οι οποίοι αποτελούν τους κυρίαρχους υπότυπους που παίζουν ρόλο κλειδί στη δράση της νικοτίνης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με τους NAChR οδηγεί σε έκλυση ντοπαμίνης (η οποία υπολείπεται της έκλυσης που προκαλεί η νικοτίνη του τσιγάρου κατά 40-65%) μειώνοντας έτσι τα συμπτώματα στέρησης (δράση μερικού αγωνιστή). Ταυτόχρονα δρα ανταγωνιστικά έναντι της νικοτίνης καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς με αποτέλεσμα να περιορίζει το αίσθημα ικανοποίησης και επιβράβευσης που προκαλεί το κάπνισμα ενός τσιγάρου [15]. Επιπρόσθετα με αυτή τη δράση της η βαρενικλίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της πιθανότητας υποτροπής του καπνίσματος.

Η βαρενικλίνη κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Champix σε δισκία των 0,5 και 1 mg. Χορηγείται σε δοσολογία 0,5 mg x1 για τις τρεις πρώτες ημέρες, 0,5 mg x2 για τις ημέρες 4-7 και 1 mg x2 έκτοτε μέχρι το πέρας της θεραπείας (3-6 μήνες). Επί σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας ή επί παρενεργειών συνιστούμενη δόση είναι το 1 mg x1. Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου δεν συνιστάται η χορήγηση βαρενικλίνης ενώ δεν υπάρχουν μελέτες που να την υποστηρίζουν σε άτομα μικρότερα των 18, εγκύους και θηλάζουσες,

όπως και σε καπνιστές με ιστορικό επιληψίας. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η βαρενικλίνη φαίνεται να υπερέχει της βουπροπιόνης (συγκριτικές μελέτες) αλλά και των υποκαταστάτων νικοτίνης (έμμεση σύγκριση) σε αποτελεσματικότητα [16] ενώ έχει ένα ασφαλές προφίλ. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (>10%) είναι η ναυτία, ο μετεωρισμός, η αύπνία, τα περιέργα όνειρα και η κεφαλαλγία, ενώ λιγότερο συχνές (>1%) είναι η δυσκοιλιότητα, η δυσπεψία, η ευερεθιστότητα και η εύκολη κόπωση.

ΝΟΡΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΛΟΝΙΔΙΝΗ

Θεωρούνται θεραπείες δεύτερης γραμμής. Η νορτριπτιλίνη φαίνεται να δρα στο ντοπαμινεργικό και στο αδρενεργικό σύστημα, παρομοίως με τη βουπροπιόνη. Είναι λιγότερο μελετημένη από την τελευταία και εμφανίζει περισσότερες παρενέργειες (κυρίως ξηροστομία, καταστολή και δυσκοιλιότητα). Είναι πάντως αποτελεσματικό φάρμακο και βεβαίως συνδυάζεται με NRT's. Η κλονιδίνη αποτελεί έναν κεντρικώς δρώντα α-αγωνιστή με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην διακοπή του καπνίσματος αλλά περιορισμένες μελέτες.

ΕΜΒΟΛΙΑ ΝΙΚΟΤΙΝΗΣ

Η νεότερη θεραπευτική προσέγγιση του καπνίσματος δεν είναι άλλη από τον εμβολιασμό για τη νικοτίνη. Τρεις φαρμακευτικές εταιρίες τη δεδομένη στιγμή εξελίσσουν σχετικά εμβόλια έχοντας ολοκληρώσει κλινικές μελέτες δεύτερης φάσης. Τα εμβόλια αναμένεται να κυκλοφορήσουν μεταξύ 2009-2011, φαίνεται πως επιτυγχάνουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά αποχής στις έως τώρα ερευνητικές εργασίες (δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα) και να είναι συμβατά με τις υπάρχουσες θεραπείες [17].

Η λογική της ενεργητικής ανοσοποίησης έναντι της νικοτίνης, συνάδει με τη γενικότερη λογική των εμβολίων. Η είσοδος αντιγόνων της ουσίας για την οποία εμβολιαζόμαστε στον οργανισμό, προκαλεί κατά πρώτο λόγο άμεση ανοσολογική απόκριση, ειδική για την εν λόγω ουσία, και δευτερευόντως ανοσολογική μνήμη. Ο οργανισμός 'θυμάται' τα αντιγόνα και την επόμενη φορά που θα τα συναντήσει θα αντιδράσει με μαζική και ταχεία παραγωγή αντισωμάτων. Η σύνδεση των αντιγόνων με τα αντισώματα διευκολύνει την φαγοκυττάρωση τους από τα αρμόδια κύτταρα της

άμυνας του οργανισμού με αποτέλεσμα την καταστροφή τους. Επιπλέον, στην περίπτωση της νικοτίνης, τα συμπλέγματα αντιγόνου αντισώματος είναι πολύ μεγάλα για να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μειώνοντας έτσι τις όποιες ενισχυτικές επιδράσεις έχει η ουσία στον

εγκέφαλο των καπνιστών. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο εμβολιασμός για τη νικοτίνη, θα μπορούσε να έχει εφαρμογή σε νυν καπνιστές για τη διακοπή του καπνίσματος, σε πρώην καπνιστές για την αποφυγή των υποτροπών, αλλά και σε μη καπνιστές ως πρωτογενής πρόληψη.

SUMMARY

Smoking cessation therapies: from the early steps to nicotine vaccination

In the mid-1970s there wasn't any effective pharmacological aid for smoking cessation as very few researchers considered tobacco use as a drug dependence and very few efforts were put into this area. Nowadays, there are plenty nicotinic and not nicotinic treatments for tobacco dependence which have even better results when combined with consultation. Bupropion, varenicline, short and long acting formulations of nicotinic agents are used as first line therapies, and nortriptyline and clonidine as second line. Anti-nicotine vaccines are the most promising agents under investigation at phase III trials.

Keywords: Smoking/therapies/vaccines

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309:937-9
2. Tobacco or Health: Global Status report WHO 1997
3. Κοκκέβη Α, Κίτσος Γ, Φωτίου Α. Καπνός, οισοπνευματώδη, ναρκωτικά: Η πορεία της χρήσης από τη δεκαετία του 1980 έως σήμερα. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2007.
4. Koslowski L. Comparing tobacco cigarette dependence with other drug dependences. Greater or equal 'difficulty quitting' and urges to use' but less 'pleasure' from cigarettes. *JAMA* 1989;261:898-901
5. Cohen S, Lichtenstein E, Prochaska JO et al. Debunking myths about self-quitting. Evidence from 10 prospective studies of persons who attempt to quit smoking by themselves. *Am Psychol* 1989;44:1355-65
6. Hunt WA, Bospalec DA. An evaluation of current methods of modifying smoking behaviour. *J Clin Psychol* 1974;30:431-8
7. Fagerstrom KO, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Exp Opin on Investig Drugs* 2005;15:107-116
8. Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. *Resp Care* 2000;45:1200
9. Le Foll B. *Europ Psyc*; Smoking cessation guidelines: French Health Products Safety Agency 2005;20:431
10. Ferry LH. Non-nicotine Pharmacotherapy for smoking cessation. *Prim Care* 1999;26:653-69
11. Frishman W.,H. Smoking cessation pharmacotherapy-nicotine and non nicotine preparations. *Prev Cardiol* 2007 Spring;10:10-22. Review
12. Richmond R. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003;22:203-220
13. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP et al. Methods used to quit smoking in the United States:do smoking cessation programs help? *JAMA* 1990;263:2760-5
14. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91
15. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract* 2006;60(5):571-576
16. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006;6:300doi:10.1186/1471-2458-6-300
17. Cerny EH, Cerny T. Anti-nicotine vaccines in the pipeline: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 May;17(5):691-6