

# Βαρενικλίνη: Ένα καινούργιο φάρμακο που βοηθά στη διακοπή του καπνίσματος

ΙΩΑΝΝΑ ΝΙΚΟΛΟΥΤΣΟΥ

Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

**Δ**ύο πράγματα είναι ξεκάθαρα στους γιατρούς και στους καπνιστές: ότι το κάπνισμα βλάπτει σοβαρά την υγεία και ότι είναι υπερβολικά δύσκολο να το διακόψεις. Πρόσφατα εγκρίθηκε από τον ΕΟΦ για τη διακοπή του καπνίσματος ένα νέο φάρμακο, η βαρενικλίνη. Η βαρενικλίνη είναι μερικός νικοτινικός αγωνιστής και αποτελεί τον τρίτο κατά σειρά φαρμακευτικό παράγοντα που έχει εγκριθεί μετά τα υποκατάστατα νικοτίνης και τη βουπροπιόνη.

## Δράση

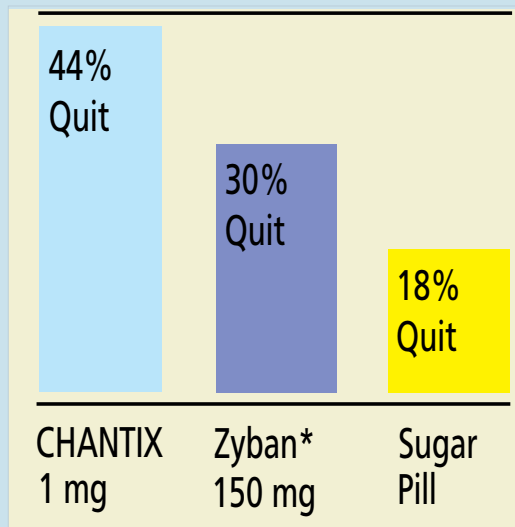
Οι υποδοχείς στη μεσολιμπική περιοχή του εγκεφάλου, στους οποίους προσδέονται οι περισσότερες εξαρτησιογόνες ουσίες, απευαισθητοποιούνται με τη μακροχρόνια έκθεση στη νικοτίνη, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης. Οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι κανάλια ιόντων που ενεργοποιούνται από την ενδογενή ακετυλοχολίνη και από τη νικοτίνη. Αυτό το κανάλι ιόντων αποτελείται από τουλάχιστον 12 υπομονάδες που μπορούν να συνδυαστούν με ποικίλους τρόπους και να σχηματίσουν πολλούς υποτύπους καναλιών ιόντων. Γνωρίζουμε ότι ένας συγκεκριμένος υπότυπος νικοτινικού υποδοχέα, ο  $\alpha_4\beta_2$ , είναι απαραίτητος και επαρκής να προκαλέσει ευαισθητοποίηση, ανταμοιβή και ανοχή μέσω της νικοτίνης. Αυτή η ανακάλυψη επικέντρωσε την έρευνα σε ειδικούς αναστολείς για τον υποδοχέα  $\alpha_4\beta_2$ .

Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον νικοτινικό υποδοχέα  $\alpha_4\beta_2$ , που έχει και αγωνιστική δράση, με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και ανταγωνιστική δράση παρουσία νικοτίνης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με τον υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων στέρησης και επιθυμίας (δράση αγωνιστή) και παράλληλα τη μείωση της ανταμοιβής και των επικουρικών δράσεων του καπνίσματος, εμποδίζοντας τη

σύνδεση της νικοτίνης στους υποδοχείς (δράση ανταγωνιστή).

## Κλινική αποτελεσματικότητα

Δύο παρόμοιες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της βου-



**Σχήμα 1.** Η βαρενικλίνη φαίνεται πιο αποτελεσματική τόσο από το εικονικό φάρμακο, όσο και από τη βουπροπιόνη.

προπιόνης και του εικονικού φαρμάκου στη διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτές τις μελέτες, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία 12 εβδομάδων και ακολούθησαν 40 εβδομάδες παρακολούθησης χωρίς θεραπεία. Ο πρωταρχικός στόχος και των δύο μελετών ήταν η αποχή από το κάπνισμα από την εβδομάδα 9 ως την εβδομάδα 12, που επιβεβαιωνόταν με τη μέτρηση μονοξειδίου του άνθρακα ( $CO < 10\text{ppm}$ ). Δευτερεύων στόχος ήταν η συνεχής αποχή από το κάπνισμα από την εβδομάδα 9 ως την εβδομάδα 52. Στη μελέτη του Gonzales και συν. η συνεχής αποχή από το κάπνισμα τις εβδομάδες 9 έως 12 ήταν 44% για την ομάδα με βαρενικλίνη, 29,5% για την ομάδα με βου-

προπιόνη και 17,7% για την ομάδα με εικονικό φάρμακο<sup>1</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η βαρενικλίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και το εικονικό φάρμακο (σχήμα 1). Η συνεχής αποχή από το κάπνισμα στις 52 εβδομάδες ήταν 21,9% για την ομάδα με βαρενικλίνη, 16,1% για την ομάδα με βουπροπιόνη και 8,4% για την ομάδα με εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά αυτά δείχνουν ότι η βαρενικλίνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι από τη βουπροπιόνη. Στη δεύτερη μελέτη του Jorenby και συν. τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, με τη διαφορά ότι η βαρενικλίνη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και στο τέλος της θεραπευτικής περιόδου και μετά από 52 εβδομάδες. (OR 1,9 στο τέλος της θεραπείας και 1,77 στο τέλος της μελέτης)<sup>2</sup>. Και οι δύο αυτές μελέτες δείχνουν ότι η βαρενικλίνη είναι μία αποτελεσματική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος.

## Ενδείξεις, δοσολογία και χορήγηση

Η βαρενικλίνη ενδείκνυται ως βοήθημα για τη διακοπή του καπνίσματος. Οι καπνιστές θα πρέπει να ορίσουν μία ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος και θα πρέπει να ξεκινήσουν να λαμβάνουν τη βαρενικλίνη 1-2 εβδομάδες πριν την ημέρα διακοπής του καπνίσματος. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 1mg δύο φορές την ημέρα αφού προηγηθεί μία σταδιακή αύξηση της δόσης (για τις πρώτες 3 ημέρες 0,5mg μία φορά την ημέρα, για τις επόμενες 4 ημέρες 0,5mg δύο φορές την ημέρα και στη συνέχεια 1mg δύο φορές την ημέρα). Η συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης είναι 12 εβδομάδες. Ωστόσο, η μελέτη του Tonstad και συν. έδειξε ότι η παρατεταμένη χορήγηση της βαρενικλίνης (12 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με 1mg δύο φορές την ημέρα) βοηθά τους ασθενείς που έχουν διακόψει το κάπνισμα να διατηρήσουν την αποχή από

το κάπνισμα και να μην υποτροπιάσουν<sup>3</sup>. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα μετά από τις αρχικές 12 εβδομάδες θεραπείας μπορούν να προσπαθήσουν ξανά. Η βαρενικλίνη πρέπει να λαμβάνεται μετά το φαγητό και με ένα ολόκληρο ποτήρι νερό.

### Αντενδείξεις και προειδοποιήσεις στη χορήγηση

Δεν υπάρχουν γνωστές αντενδείξεις για τη θεραπεία με βαρενικλίνη. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και ειδικότερα για την πιθανότητα εμφάνισης ναυτίας.

Περίπου το 3% των ασθενών που λάμβαναν βαρενικλίνη για 12 εβδομάδες διέκοψαν πρόωρα τη θεραπευτική αγωγή εξαιτίας της ναυτίας. Στους ασθενείς με αφόρητη ναυτία μπορεί να δοκιμαστεί μείωση της δόσης. Επιπλέον, οι αλληλαγές στη φυσιολογία που σχετίζονται με τη διακοπή του καπνίσματος μπορούν να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική άλλων φαρμάκων. Επομένως, μπορεί να χρειάζεται τροποποίηση της δόσης των συγχωρηγούμενων φάρμακων, όπως της θεοφυλλίνης, της βαρφαρίνης και της ινσουλίνης. Η βαρενικλίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της βαρενικλίνης είναι οι νευρολογικές (αϋπνία, κεφαλαλγία, έντονα όνειρα και/ή υπνηλία) και οι γαστρεντερολογικές (ναυτία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και/ή μετεωρισμός)<sup>4</sup>. Η πιο συχνή αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία (29,4%), η οποία είναι κυρίως ήπια ως μέτρια και υποχωρεί με το χρόνο. Φαίνεται επίσης ότι η σταδιακή αύξηση της δόσης μειώνει την εμφάνιση της ναυτίας.

### Αλληλεπιδράσεις

Η βαρενικλίνη δεν αποτελεί επαγωγέα, αναστολέα ή υπόστρωμα του συστήματος κυτοχρώματος P450 και επομένως δεν είναι πιθανό να έχει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις της βαρενικλίνης με τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη, τη διαδερμική νικοτίνη, τη βουπροπιόνη, τη σιμετιδίνη και τη μετφορμίνη. Μέχρι στιγμής δεν έχουν προσδιοριστεί άλλες ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.



### Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική βλάβη. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min) η μέγιστη δόση είναι 0,5mg δύο φορές την ημέρα.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης δεν φαίνεται να τροποποιείται από την ηλικία, τη φυλή, το γένος, την καπνιστική κατάσταση ή τη συγχωρήγηση φαρμάκων.

### Διαθεσιμότητα και κόστος

Η βαρενικλίνη είναι διαθέσιμη σε ταμπλέτες του 0,5 και 1mg. Το κόστος για τη θεραπεία μπορεί να είναι φαινομενικά υψηλό, αλλά είναι ίδιο με το κόστος των τσιγάρων, αν καπνίζει κανείς 25 τσιγάρα την ημέρα.

### Συμπεράσματα

Ο νέος μηχανισμός δράσης της βαρενικλίνης αποτελεί μία νέα προσέγγιση στη θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Δεδομένων των προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με το κάπνισμα, οι θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος έχουν μεγάλη κλινική αξία. Οι κλινικές μελέτες για τη βαρενικλίνη έχουν δείξει ότι είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και το εικονικό φάρμακο, αν και οι περιορισμοί των κλινικών μελετών μπορεί να καταστήσουν πιο δύσκολη την εφαρμογή στο γενικό πληθυσμό. Οι περιορισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την πιθανότητα ότι οι καπνιστές που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες ήταν πιο υγιείς και πιο κινητοποιημένοι να διακόψουν το κάπνισμα σε σύγκριση με το μέσο κα-

πνιστή. Επίσης, οι συμμετέχοντες λάμβαναν συχνή συμβουλευτική ψυχοθεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της μελέτης, το οποίο υπερβαίνει τη συνήθη κλινική πράξη. Η συμβουλευτική και η ψυχολογική υποστήριξη είναι απαραίτητα συστατικά της θεραπείας για τη διακοπή του καπνίσματος και θα πρέπει να συνδυάζεται με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Υπάρχουν ειδικά κέντρα διακοπής καπνίσματος που συνδυάζουν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, την ψυχολογική υποστήριξη και τη συχνή παρακολούθηση, με συνέπεια υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Μερικά κέντρα διακοπής καπνίσματος ενδεικτικά είναι τα παρακάτω:

Ευγενίδειο Θεραπευτήριο – Πανεπιστήμιο Αθηνών, τηλ.: 210-7293407 ([www.no-smoke.gr](http://www.no-smoke.gr))

NNΘΑ «Η Σωτηρία», τηλ.: 210-7700012  
Σισμανόγλειο, τηλ.: 210-8047165  
ΠΓΝ Νίκαιας, τηλ.: 210-4915061

### Βιβλιογραφία

- Gonzalez D, Renard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA 2006; 296:47-55.
- Jorenby DE, Hays TJ, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. JAMA 2006; 296:56-63.
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. JAMA 2006; 296:64-71.
- Oncken C, Gonzalez 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; 166:1571-1577.
- Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur Respir J, Review 2007; 29(2):390-417.