

Sigara Bıraktırmada İlaçların Etkinliği: Bir Gözden Geçirme

Dijan ERTEMİR *, Murat ERTEMİR **

ÖZET

Bu çalışmada sigara bıraktırma tedavileri ile ilgili olarak son 10 sene içinde yapılmış çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu amaçla medline taranmış ve özellikle plasebo kontrollü çift kör yapılmış etkinlik çalışmaları ayrıntılı incelenmiştir. Sonuç olarak sigara bıraktırmada nikotin yerine koyma preparatları, bupropion SR (yavaş salınlı) ve nortriptilin etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedavilerdir. Nikotin yerine koyma tedavisi ve bupropion SR, yoksunluk belirtileri yanısıra kilo alımını da azaltmaktadır. Bupropion SR, nüksün en sık sebebi olan sigaraya karşı duyulan şiddetli isteği (craving) de azaltmaktadır. Bupropion SR in özellikle kadınlarda nüksü önlemede etkin olduğunu düşündüren bulgular vardır. Selegilin, lazabemidle yapılan ilk çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Lazabemidle yapılan çalışmada 8. haftada nokta prevalansı sigara bırakma oranları 100 mg lazabemid, 200 mg lazabemid gruplarında sırasıyla % 17, % 19 ve % 30 bulunmuştur. Nikotin yerine koyma tedavisi ile birlikte selegilin etkinliği araştırılmış, 52 haftalık tedavide NRT + Selegilinle 52 haftalık sürekli bırakma oranı NRT + Plasebo ile görülenin iki katı olmuştur (sırasıyla % 25, % 11), ama sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Selegilin ayrıca 'craving' i de azaltmıştır. Kombine ilaç tedavileri başarı oranlarını artırabilir, farklı ilaç kombinasyonlarının denendiği çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sigara bırakma, ilaç tedavisi, nikotin yerine koyma

Düşünen Adam; 2004, 17(2):105-108

ABSTRACT

In this review, the trials of the last 10 years related to smoking cessation therapies are reviewed. For this aim medline is searched and especially the randomized, double-blind, placebo controlled trials are examined in detail. As a result nicotine replacement preparates, bupropion SR and nortriptyline are the pharmacological therapies whose efficacies are proved. Nicotine replacement therapy and bupropion SR reduces withdrawal symptoms as well as weight gain. Bupropion SR also reduces the craving that is the most common reason of relapse. There are some results suggesting that bupropion is effective in preventing relapse especially in women. The results of the first trials of selegiline and lazabemide are giving hope. In the study of lazabemide point prevalence abstinence at the end of 8 week was 17 %, 19 % and 30 % in the placebo, lazabemide 100 mg/day and lazabemide 200 mg/day groups, respectively. In the study of selegiline, adding selegiline to nicotine patch was associated with doubling of the 52-week continuous abstinence rate, but this difference was not statistically significant. Selegiline significantly reduced craving for cigarettes. Combined drug therapies may increase the success rates, new trials with different drug combinations can be done.

Key words: Smoking cessation, pharmacotherapy, nicotine replacement

GİRİŞ

Uzun bir süredir yapılan araştırmalar sonucu sigara bağımlılığı, sonuçları ve tedavisi ile ilgili bilgilerimiz önemli ölçüde artmıştır. Sigara bağımlılığının tedavisinin zor olduğu açıktır. Sigara bırakmaya yardımcı çeşitli terapötik girişimler vardır ancak çoğunun etkinlikleri şüphelidir.

ABD’de nikotin yerine koyma terapileri ve bupropion (yavaş salımlı) FDA onayı almıştır. Depresyon ve sigara arasındaki ilişkiden ötürü çeşitli antidepresanların sigara bıraktırmadaki etkinliği araştırılmıştır. Geçmişte antidepresanlar dışında sigara bırakmada etkinliği araştırılmış olan ilaçlar arasında klonidin, lobelin, gümüş asetat, buspiron bulunmaktadır; bunlardan lobelin ve gümüş asetatla yapılan çalışmalarda ilaçların etkinliği gösterilememiştir ve bu ilaçlar piyasadan çekilmiştir (1).

Bu çalışmada medline taranarak sigara bırakma tedavileri ile ilgili olarak son 10 sene içinde yayınlanmış çalışmalar gözden geçirilmiştir. Medline taraması için “smoking cessation, antidepressant and smoking, bupropion and smoking cessation, monoamine oxidase inhibitor and smoking cessation, nicotine replacement” sözcükleri kullanılmıştır. Özellikle plasebo kontrollü çift kör yapılmış etkinlik çalışmaları ayrıntılı incelenmiştir.

Nikotin yerine koyma tedavileri:

Sigara bırakma tedavileri içinde ilk onay almış farmakolojik ajan nikotindir. Nikotin yerine koyma çeşitli şekillerde olabilmektedir: sakız, transdermal bant, nazal sprey, inhaler, dilaltı tablet ve pastil formları mevcuttur. Nikotin yerine koyma tedavisi, sigara bırakmaya bağlı görülen yoksunluk semptomlarının şiddetini azaltmaktadır (2,3,4). Nikotin bantı kullanan kişiler plasebo bant kullananlarla karşılaştırıldığında, sigara içtiklerinde sigaranın daha az tatmin ettiğini bildirmişlerdir. Nikotin yerine koyma tedavisinin, sigarayı bıraktıktan sonra gelişebilen depresyon sıklığını (5) ve kilo alımını (6) azalttığı bildirilmiştir. Nikotin bantı kullananlarda plasebo bant kullananlara göre uzun süreli bırakma 2-3 kat daha fazla bulunmuştur (2,3,4). Nikotin yerine koyma tedavisinin etkinliği, preparatın tipine göre pek değişme-

mekle birlikte nikotin sakızının etkinliği, birlikte uygulanan ilaç-dışı terapiye yüksek oranda bağımlı çikarken nikotin bantının etkinliği ilaç-dışı terapiden bağımsızdır (7). Nikotin inhalerle sigara bırakma oranları 6. haftada % 29, 3. ayda % 24, 6. ayda % 17 ve 1 sene sonunda % 13 olarak bulunurken aynı sürelerde plaseboyla oluşan oranlar sırasıyla % 14, % 10, % 9, % 8’dir (8). Nikotin pastilinin etkinliğinin araştırıldığı bir başka plasebo kontrollü çift-kör çalışmada düşük bağımlılara 2 mg ve yüksek bağımlılara 4 mg pastil verilmiştir; 6. haftada 28 günlük bırakma oranı 2 mg nikotin pastili alanlarda % 46 (plasebo: % 29.7), 4mg nikotin pastili alanlarda % 48.7 (plasebo: % 20.8) bulunmuştur. Tedavi edici etkinin anlamı bir sene süresince de devam etmiştir (9).

Bupropion SR

Bupropion seçici bir dopamin ve noradrenalin geri-alım inhibitörüdür; sigara bıraktırmadaki etkinliği kanıtlanmış bir antidepresandır ve yavaş salımlı formu (SR), bu amaçla kullanılmasına ilişkin ilk onay almış nikotin dışı farmakolojik ajandır. Sigara bırakılmasına bağlı gelişen yoksunluk semptomları yanısıra kilo alımını da azaltmaktadır (10). Hurt ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 615 kişi 7 hafta süreyle 100 mg, 150 mg, 300 mg bupropion SR ve plasebo olarak gruplandırılmışlar; 7 hafta sonunda sigara bırakma oranları plasebo grubunda % 19, 100 mg grubunda % 28.8, 150 mg grubunda % 38.6, 300 mg grubunda % 44.2 çıkmıştır; 1 yıl sonraki oranlar sırasıyla % 12.4, % 19.6, % 22.9, % 23.1 bulunmuştur. Tedavinin depresyon skorları üzerine bir etkisi görülmemiştir (11).

Anksiyetesi yüksek kişilerin 6 aylık takipte bupropiona daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (12). Bupropion SR’ın daha önce nikotin yerine koyma tedavisine (NRT) sigarayı bırakma girişimi olmuş kişilerde de NRT öyküsü olmayan kişilerle aynı oranda etkin olduğu gösterilmiştir (13). Bu bulgunun aksine bupropion SR ile sigara bırakmanın belirleyicilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise değerlendirme süreleri olarak alınan 3. ve 12. aylarda sigara içiminin sürdürülmesindeki risk faktörleri arasında, daha önce nikotin yerine koyma tedavisi denenmiş olması bulunmaktadır, aynı çalışmada saptanan diğer risk faktörleri kadın cinsiyet, genç yaş, yüksek düzeyde sigara bağımlılığı, kısa süreli sigara bırakma girişimleri

olması ve depresif semptomların varlığıdır (14). Nüksün nedenlerini ve uzun süreli bupropion kullanılmasının nüks oranına etkisini araştıran bir çalışmada 7 haftalık bupropion SR kullanımı ile sigarayı bırakmış olan katılımcılar randomize ve çift kör olarak bupropion SR'la veya plaseboyla tedaviye 45 hafta daha devam etmişlerdir; plasebo grubunda nüksün nedenleri arasında en sık gösterilen faktör, % 49.2 oranında sigaraya karşı duyulan şiddetli istek (craving) olurken aynı faktör bupropion SR grubunda en az oranda gösterilmiştir (nükslerin % 22.4'ü) (15). Gonzales ve arkadaşları (16), bupropion SR ile 7 haftalık tedavi sonunda sigarayı bırakmış olan katılımcıları (n=432) çift kör nüks önleme fazına almış ve randomize biçimde plasebo veya bupropion SR ile tedaviyi 45 hafta daha sürdürmüştür; sürekli bırakma oranlarında önceki çalışmalarda NRT için gösterilen aksine cinsiyet farkı olmamıştır; 52. haftada sürekli bırakma oranları bupropion SR grubu kadın ve erkeklerde sırasıyla % 36.4 ve % 37.8 iken plasebo alanlarda % 29.9 ve % 36.6 olarak saptanmıştır. Bu sonuç bupropionun özellikle kadınlarda nüksü önlemede etkin olduğunu düşündürmektedir. Hurt ve arkadaşlarının (17) nüks önleme çalışmalarında, nikotin bantı tedavisi tamamlandıktan sonra sigara içmeyenler bupropion veya plasebo ile 6 aylık nüks önleme tedavisine alınmış, nikotin bantı tedavisi sonunda sigara içimini sürdürenler de 8 haftalık bupropion veya plasebo tedavisine alınmıştır; sonuç olarak bupropion, nikotin bantı ile sigarayı bırakmış olan kişilerde nüksü azaltmamıştır ve nikotin bantı tedavisi ile sigarayı bırakamamış kişilerin de sigarayı bırakmasını sağlayamamıştır. İngiltere'de bupropionun güvenilirliğini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada 11735 kullanıcının 350'si toplam 566 yan etki bildirmiştir; en sık görülen olaylar uykusuzluk (n=308), bulantıkusma (n=243) ve başdönmesi (n=185) olmuştur. Gebeliğinin ilk üç ayında bupropion kullanan 8 gebenin 5'i canlı doğum yapmış ve bu bebeklerde konjenital anomali saptanmamıştır; birinde intrauterin ölüm olmuş ve ikisinde gebelik terapötik amaçlı sonlandırılmıştır. Bupropion başladıktan 12 hafta sonraki standardize mortalite oranı (SMR) hesapları bupropion için daha yüksek bir mortalite oranı göstermiştir (18). Bupropiona bağlı ciddi yan etki nadirdir; epilepsisi veya epileptik nöbet öyküsü olan kişilere verilmemelidir. Şimdiye kadar yapılmış klinik çalışmalarda sigara bırakmak için kullanılan bupropiona

bağlı epileptik nöbet bildirilmemiştir (10).

Diğer ilaçlar

Sertralinin sigara bıraktırmadaki etkinliğini araştıran plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada sertralinin etkinliği gösterilememiştir (19). Sigara içicilerinde beyin ve platelet monoamin oksidaz B aktivitesinin azalmış olmasından yola çıkılarak, geri dönüşlü monoamin oksidaz B inhibitörü olan lazabemidin sigara bıraktırmadaki etkinliği araştırılmıştır; 8 hafta sonunda nokta prevalansı sigara bırakma oranları plasebo, 100 mg lazabemid, 200 mg lazabemid gruplarında sırasıyla % 17, % 19 ve % 30 bulunmuştur (20). Sonuç olarak başka çalışmalarla da etkinliği desteklendiği ve yan etki profili kabul edilebilir olduğu takdirde monoamin oksidaz B inhibitörleri sigara bırakma tedavileri arasında yer alabilir. Monoamin oksidaz A'nın geri dönüşlü inhibitörü olan moklobemid ile yapılmış plasebo kontrollü çift-kör çalışmanın sonucunda, plazma kotinin düzeylerine göre moklobemid ile plasebo arasında etkinlik bakımından istatistiksel anlamlılığı olan bir fark bulunmamıştır; yoksunluk semptomları bakımından iki grup arasında hiçbir fark olmamıştır (21). Nikotin yerine koyma tedavisi ile birlikte selejilinin etkinliği araştırılmış, 52 haftalık tedavide NRT + Selejilinle 52 haftalık sürekli bırakma oranı NRT + Plasebo ile görülenin iki katı olmuştur (sırasıyla % 25, % 11); sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Selejilin ayrıca 'craving'i de azaltmıştır (22). Selejilin de sigara bırakma araştırmaları için umut vaat eden bir ilaç gibi durmaktadır. Bir başka antidepresan olarak nortriptilinin de sigara bıraktırmada etkin olduğu gösterilmiştir (23,24,25). Prochazka ve arkadaşlarının (23) yaptığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada nortriptilin sigarayı bırakmaya bağlı gelişen yoksunluk belirtilerinde anlamlı bir azalma sağlamıştır; 6 aylık sigara bırakma oranı nortriptilinle % 14 iken plaseboyla oran % 3 olarak bulunmuştur; nortriptiline bağlı ağız kuruluğu (% 64) ve tad duyusunda bozulma (% 20) en sık görülen yan etkiler olmuştur. Hall ve arkadaşları da (26) nortriptilin ve bupropionun etkinliğini plasebo ile karşılaştırmışlar, nokta prevalans bırakmada her iki ilaç plasebodan daha etkin bulunmuştur. 1 senelik sürekli bırakma oranları bakımından birbirleri ve plasebo arasında bir fark olmamıştır. Aynı çalışmada psikolojik girişimin antidepresanların etkinliği

ğini artırıp artırmadığına da bakılmış ve sonuç olarak antidepresan ilaç tedavisi ile birlikte uygulanan psikoterapinin salt antidepresan ilaç tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir. Noradrenerjik sistemin, nikotine ve nikotin yoksunluğuna bağlı akut fizyolojik değişikliklerin bazılarında sorumlu olabileceğinden yola çıkılarak bir alfa ve beta adrenerjik reseptör blokörü olan labetalol ile çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır; labetalol alımından sonra nikotine bağlı kalp atımı artışı daha hafif düzeyde olurken sistolik ve diastolik kan basıncında herhangi bir değişiklik görülmemiştir, nikotinin subjektif etkileri artmıştır. Ayrıca sigara yoksunluk belirtileri i.v. nikotin uygulamasını takiben yüksek doz (200 mg) labetalol almış olan grupta plaseboya kıyasla daha hızlı düzelmıştır. Bu çalışmanın sonuçları nikotin yoksunluk semptomlarında adrenerjik reseptörlerin rolünü desteklemektedir ve daha ileri kontrollü klinik çalışmalarla nikotin yerine koyma terapi ile beraber adrenerjik blokajın etkinliğinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur (27).

Çalışmaların sonuçları özetlenecek olursa sigara bırakırmada nikotin yerine koyma preparatları, bupropion SR ve nortriptilin etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlardır. Selezilin, lazabemidle yapılan ilk çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Kombine ilaç tedavileri başarı oranlarını artırabilir, farklı ilaç kombinasyonlarının denendiği çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Lee EW, D'Alonzo GE: Cigarette smoking, nicotine addiction and its pharmacologic treatment. *Arch Intern Med* 153: 34-47, 1993.
- Hurt RD, Dale LC, Fredericson PA, Caldwell CC, Lee GA, Offord KP, Lauger GG, Marusic Z, Neese LW, Lundberg TG: Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *Jama* 271(8):595-600, 1994.
- Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baker TB: Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest* 105(2):524-33, 1994.
- Stapleton JA, Russel MAH, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, Wiseman D: Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 90:31-42, 1995.
- Levin ED, Westman EC, Stein RM, Carnahan E, Sanchez M, Herman S, Behm FM, Rose JE: Nicotine skin patch treatment increases abstinence, decreases withdrawal symptoms, and attenuates rewarding effects of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 14(1):41-9, 1994.
- Doherty K, Militello FS, Kinnunen T, Garvey AJ: Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 64:799-807, 1996.
- Haxby DG: Treatment of nicotine dependence. *Am J Health-Syst Pharm* 52:265-280, 1995.
- Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K: Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 91(9):1293-1306, 1996.
- Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR: Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 162(11):1267-76, 2002.
- Richmond R, Zwar N: Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 22(2):203-20, 2003.
- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP: A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *The New England J of Med* 337:1195-1202, 1997.
- Sampablo LI, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sanchez AL: Smoking cessation and bupropion: anxiety and depression as predictors of therapeutic efficacy. *Arch Bronconeumol* 38(8):351-5, 2002.
- Durcan MJ, White J, Jorenby DE, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ, Nides MA, Ascher JA, Johnston JA: Impact of prior nicotine replacement therapy on smoking cessation efficacy. *Am J Health Behav* 26(3):213-20, 2002.
- Swan G, Jack L, Chorost M, Javitz H, Curry S, McAfee T, Dacey S: Bupropion SR and counseling for smoking cessation in actual practice: Predictors of outcome. *Nicotine Tob Res* 5(6):911-21, 2003.
- Durcan MJ, Deener G, White J, Johnston JA, Gonzales D, Niaura R, Rigotti N, Sachs DP: The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther* 540-51, 2002.
- Gonzales D, Bjornson W, Durcan MJ, White JD, Johnston JA, Buist AS, Sachs DP, Rigotti NA, Niaura R, Hays JT, Hurt RD: Effects of gender on relapse prevention in smokers treated with bupropion SR. *Am J Prev Med* 22(4):234-9, 2002.
- Hurt RD, Krook JE, Croghan IT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny P, Kardinal CG, Knost JA, Tirona MT, Addo F, Morton RF, Michalak JC, Schaefer PL, Porter PA, Stella PJ: Nicotin patch therapy based on smoking rate followed by bupropion for prevention of relapse to smoking. *J Clin Oncol* 1; 21(5):914-20, 2003.
- Boshier A, Wilton LV, Shakir SA: Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 59(10):767-73, 2003.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Rivelli S, Stage K: A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *Am J Psychiatry* 159(10):1731-7, 2002.
- Berlin I, Aubin HJ, Pedarriose AM, Rames A, Lancrenon S, Lagrue G: Lazabemide, a selective, reversible monoamine oxidase B inhibitor, as an aid to smoking cessation. *Addiction* 97(10):1347-54, 2002.
- Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Launay JM, Olivares R, Lecrubier Y, Puech AJ: A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 58(4):444-52, 1995.
- Biberman R, Neumann R, Katzir I, Gerber Y: A randomized controlled trial of oral selegiline plus nicotine skin patch compared with placebo plus nicotine skin patch for smoking cessation. *Addiction* 98(10):1403-7, 2003.
- Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D: A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 158(18):2035-9, 1998.
- Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, Frederick S, Triffleman E: Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 55(8):683-90, 1998.
- da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT: Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest* 122(2):403-8, 2002.
- Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R: Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 59(10):930-6, 2002.
- Sofuoğlu M, Babb D, Hatsukami D: Labetalol treatment enhances the attenuation of tobacco withdrawal symptoms by nicotine in abstinent smokers. *Nicotine Tob Res* 5(6):947-53, 2003.