

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 62. 643-649. 2018.

A GYÓGYSZERÉSZEK SZEREPE A LÉGÚTI MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉBEN ÉS KEZELÉSÉBEN

A 2018-as Patikanap kapcsán meghirdetett gyógyszertári/gyógyszerészi aktivitások középpontjába „a gyógyszerészek szerepe a légúti megbetegedések megelőzésében és kezelésében” téma került. A Kamara és az MGYT együttműködésében született döntésnek megfelelően egy évig (a 2018-as patikanapig terjedő időben) havonkénti ütemezésben készülnek el azok a tájékoztatók, amelyek szakmai háttérrel biztosítanak ahhoz, hogy a gyógyszerészek megfelelő felkészültséggel vegyenek részt a programban. A program szakmai menedzselését a Magyar Tüdőgyógyász Társaság leköszönő elnöke, Kovács Gábor vállalta, munkatársaival együttműködve.



A gyógyszerészeknek szánt tájékoztatóknak az „anyalapja” a Gyógyszerészet, ahol az adott hónap témáját továbbképző közleményként jelentetjük meg. A Gyógyszerészi Hírlap feladata elsősorban a gyógyszerészek téra melletti munkáját elősegítő operatív információk közzététele, a betegeknek szóló tájékoztatókat pedig a Galenus Kft. által megjelentetett Patika Magazinban és a Gyöngy patikák által terjesztett betegtájékoztató magazinban tesszük közzé. A sorozat az MGYT és a Kamara honlapján is követhető.

A sorozatban eddig megjelent:

- Antus Balázs: Újdonságok a COPD kezelésében: a hosszú-hatású hörgőtágítók szerepe [Gyógyszerészet, 62, 390-396 (2018)],
- Csoma Zsuzsanna, Horváth Ildikó: Asthma bronchiale és allergiás rhinitis [Gyógyszerészet 62, 456-461 (2018)],
- Csohán Ágnes: A légúti infekciók prevenciója (aktualitások a védőoltásokról) [Gyógyszerészet 62, 532-537 (2018)],
- Rónai Zoltán: Az eszközválasztás és az inhalációs technika jelentősége a krónikus légúti betegek kezelésében [Gyógyszerészet 62, 588-592 (2018)].

A sorozat ötödik közleménye a dohányzás leszokás farmakoterápiájáról szól.

A dohányzás leszokás farmakoterápiája

Fényes Márta, Cselkó Zsuzsa



Bevezetés

A dohányfüggés mai orvosi terminológiánk szerint kettős függés: olyan visszaesésekkel járó krónikus betegség, amely kimeríti a drogfüggés és pszichoszociális függés minden kritériumát [1, 2, 3]. A WHO betegséget osztályozó kódrendszere, klasszifikációja szerint az F17 BNO kód alatt még további jellemzőkkel rendelkezik. A dohányzással összefüggő betegségek kezelése és az általuk okozott korai halálozás, valamint az elvesztett életevek és elvesztett egészségben töltött évek miatt világszerte, így hazánkban is komoly társadalmi-gazdasági terhet ró az országra és egészségügyi ellátó rendszerünkre.

A dohányfüggés visszaszorítása számos, a hozzáférést, felhasználást, rászakást korlátozó kormányzati és szakpolitikai döntésen alapuló intézkedés mellett a már dohányzóknál a leszokási szándék és a leszokási próbálkozás eredményességének támogatására irányul. A kettős függés komplex terápiás megközelítést igényel, ezen belül irányelvekben megfogalmazott,

A farmakoterápia a dohányzás leszokás javasolt és igazoltan hatékony módszere motivált dohányosnál, leszokási szándék esetén. A hazánkban elérhető két bázishatóanyag illetve gyógyszercsoport kiterjedt hatékonysági és biztonságossági adatbázis és gyakorlati tapasztalat alapján ajánlható, alkalmazásuk kétszeresre vagy háromszorosra növelheti a sikeres leszokási rátát. A kívánt eredményességhez (absztinencia rövid és hosszú távon) azonban fontos az adherencia és a szakemberi tanács. A gyógyszerekkel együtt alkalmazott nem-gyógyszeres támogatás az egészségügyi ellátás minden szintjén tovább növeli a hatékonyságot.

evidenciával rendelkező módszereket és gyógyszereket, melyeket az egészségügy kereteiben lehet alkalmazni illetve javasolni. Ezen fejlődő módszerek és lehetőségek ismeretében válik lehetővé (1) a dohányos megszólítása, (2) a leszokás iránti motiváció kialakítása és (3) a szakszerű tanácsadás.

A korábbi évtizedek elsősorban farmakoterápiás

megközelítése mellé az utóbbi években már markánsan felzárkózott a pszichoszociális nem-gyógyszeres módszerek különböző intenzitású köre, melyeket – minőségi tartalmuk és hatékonyságuk illetve ellátórendszeri hatáskör szerint – minden egészségügyi dolgozó alkalmazhat. A legmagasabb hatékonyságú módszerek kombinációja szakember-szinten lehetséges, ahová a dohányos referálható. Hazánkban jelenleg minden igazoltan hatékony és evidenciával bíró nem-gyógyszeres és gyógyszeres leszokás támogató lehetőség elérhető a leszokni vágyó dohányosok számára. Bizonyított, hogy a leszokás sikeressége növelhető a módszerek kombinációjával, vagyis a tanácsadás minden szintje mellé hatékonyan alkalmazható a farmakoterápia [1, 2, 3, 4].

A további feladat a leszokás támogatás lehetőségeinek és az ide vonatkozó ajánlások szélesebb ismertetése a szakellátók (orvosok, gyógyszerészek, szakdolgozók, védőnők és egészségsszervezők) és a dohányosok felé, hogy minél több fiatal és felnőtt dohányos próbálkozzon a leszokással és sikeresen maradjon absztinens. Leszokni nem könnyű, de segítséggel, támogatással könnyebb. A gyógyszerterápiákban megforduló beteg és nem-beteg egyének információkkal találkozhatnak és konkrét kérdéseik esetén információt kaphatnak dohányzás leszokással kapcsolatban is.

A nikotin kinetikája és hatása

A bármely módon (inhalációval a tüdőből és/vagy nyálkahártyán keresztül) a szervezetbe kerülő nikotin központi idegrendszeri hatása felelős a fizikai-kémiai függés kialakításáért. A nikotin mint stimulálószer, az artériás keringéssel másodperceken belül eléri a közti-agyi ventrális tegmentális area területén lévő acetilkolin-receptorokat. A kötődés eredményeként második lépcsőben dopamin (és noradrenalin) szabadul fel a nucleus accumbens sejtjeiből, amely a jutalmazás és jó érzés érzetét kelti, ezzel kiváltva az ismétlés vágyát. A pozitív megerősítés gyakoribbá válása az egyre gyakoribb használat vágya felé és a kialakuló tolerancia (receptor-érzékenység csökkenése és a receptorszám emelkedése) révén az egyre nagyobb dózisok és gyakoribb használat felé vezet, ettől alig elválaszthatóan a pszichés függés, dependencia felé. A nikotinbevitel a dohányzással impulzív módon hat, a hatás 30-120 percen belül lecseng és ismétlésre buzdít. A nikotin a dopamin és a „jutalmazó központ” aktivitása révén számos neuro-pszichológiai hatást hozhat létre: koncentrációt fokoz, nyugtat, relaxál, jó érzést kelt (feszültséget old, hangulatot javít), esetleg fájdalmat csillapít, étvágyat csökkent; szimpatikus illetve paraszimpatikus reflexek aktiválását okozza. Évtizedes dohányzásnál azonban a feszültséget, ingerlékenységet, a szimpatikus tónust fokozhatja. A dohányzás rítusa, a rágyújtás vagy más formájú nikotinbevitel mögötti

okok csoportosítva élettani (nikotinéhség), pszichés (feszültség- és stresszcsökkentés) vagy szokás és kötődés háttérűek lehetnek [1, 2].

A nikotinmegvonás

A dohányzás leszokást, az absztinenciát kísérő tünetek és jelenségek is több fázisra oszthatók a nikotinmegvonás mértéke és időbelisége révén. A nikotinhátas hiánya (hirtelen elhagyás) ismert tünetegyüttest, fizikai-kémiai és neuro-pszichológiai háttérű „megvonási tüneteket” hoz létre. Jellegzetes megvonási tünet az ingerlékenység, nyugtalanság, álmatlanság, csökkent koncentrációképesség, fejfájás, fáradtság, aluszékonyság, fokozott izzadás, fokozott étvágy és a dohányzás utáni sóvárgás. Ezek a tünetek átmenetiek, általában 24-72 órán át intenzívek majd enyhülnek, összességében 3-4 hét alatt megszűnnek. A megvonási tünetek erőssége és megélése egyénenként változó és a pszichés státustól is függ. A sóvárgás csak néhány percig tart, azonban sokáig kísérheti a leszokási fázist. A leszokási próbálkozás sikere erősen függ a megvonási tünetek intenzitásától, kezelésétől és a sóvárgás kontrolljától. A leszokási próbálkozás még nem leszokás, az absztinencia sikerességének első elfogadott mércéje a hat hónapos majd az egy éves dohányzásmentesség. A relapszus, a visszaszokás első kockázati fázisa a nikotin megvonási tünetek időszakára esik, a későbbiekben a sóvárgás okoz kihívást, míg a hosszú távú absztinencia már a viselkedésváltoztatás eredményességétől függ („nem-dohányos ember önképe”). A leszokás fázisainak nehézségeire a dohányost fel lehet készíteni, a terápiás módot közös döntéssel meg lehet választani: tanácsadás után támogatási módszer és esetleges gyógyszer alkalmazása [1, 2, 5].

Gyógyszerek hatása a leszokás során

A nikotin és a nikotinmegvonás élettani, pszichés hatásait ismerve fejlesztették ki a farmakoterápiás palettát a sikeres leszokás elősegítésére. Ezek alkalmazásával a



Fényes Márta a Semmelweis Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. A SE Pulmonológiai Klinikán majd a Szent Imre Kórház Belgyógyászati osztályán és nemzetközi gyógyszerforgalmazó cég orvosi osztályán dolgozott. Tüdőgyógyász, belgyógyász szakorvos, klinikai farmakológiai és kognitív viselkedés terápiás ráépített képzést szerzett a Semmelweis Egyetemen. Több mint tíz éve foglalkozik a dohányfüggőséggel és a leszokás támogatással, mind gyakorlati, mind leszokás támogató képzési-oktatói, tanácsadó szakemberként. Gyakorló tüdőgyógyász és viselkedés támogató szakember.

nikotin kinetikája és hatása módosul a szervezetben és/vagy a nikotin hiány tünetei mérsékelhetők [6, 8].

A leszokás támogató gyógyszerek nem a dohányzás ellen, hanem a megvonási tünetek és a sóvárgás enyhítésére alkalmazandók a leszokási kísérlet során. A tartós leszokás prediktora és egyben a leginkább kritikus időszak a cigaretta letételét követő két hét, jól mutatja az első leszokási kísérlet sikerét a 12 hetes absztinencia, de az egy éves követésnél is fennálló absztinencia ráta a ma alkalmazott gyógyszerek sikerességének fő mutatója. Szakemberi ajánlás, tanácsadás és kontroll biztosíthatja a várt hatékonyságot és biztonságosságot [5, 6, 10].

Minden leszokási támogatási formánál, a tanácsadó szakembereknek tisztában kell lenniük azzal, hogy a dohányzástól leszokni próbáló betegek egy részénél jelentős depressziós tünetegyüttes jelentkezhet, és megfelelő tanácsokkal kell ellátniuk a betegeket. A dohányzás gyógyszeres kezeléssel vagy anélkül történő abbahagyása a fennálló pszichiátriai alapbetegség (például depresszió) fellángolásával társulhat. Ezért ismert kezelt depresszió, valamint latens pszichiátriai kórkép gyanúja esetén ki kell kérni pszichiáter szakorvos véleményét a leszokás napjának kitűzése előtt [1, 2, 5]. A nemzetközi ajánlások a felnőttek leszokás támogatásához ajánlott gyógyszereket bázisgyógyszer kategóriába (1. vonal *A típusú evidenciával*) vagy másodvonalba (2. vonal, *gyenge vagy hiányos evidencia*) sorolják.

A bázisgyógyszerek nikotin- és nem-nikotin tartalmúak lehetnek, ide sorolhatók az EMA és az FDA által is engedélyezett nikotinpótló medikációk (NPT), valamint a bupropion és a vareniklin. A nikotinpótlók OTC gyógyszerek lévén szabadon hozzáférhetők, míg a bupropion és a vareniklin receptkötelesek. A bupropion, bár vizsgálatokban referencia gyógyszerként szerepel, Magyarországon csak antidepresszánsként törzskönyvezett, leszokás támogató indikációja nincs. A vareniklin leszokás támogatásra törzskönyvezett orális tabletta. A citizin, klonidin, nortriptilin hazánkban nem leszokás támogató gyógyszer [1, 25, 8].

Az e-cigaretta füstmentes nikotinbevitelt kínál „egészségesebb“ ill. kevésbé káros üzenettel, de hosszú távú klinikai vizsgálat a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre. A dohányosok egy része leszokási szándékkal használ e-cigaretta. Ha tudatosan és motiváltan csökkentett nikotintartalmú e-cigaretta használják és ritkábban, akkor ez a nikotinpótlók hatását és eredményességét érheti el, de ilyen irányú tájékoztatás és tanács nélkül. Az utántöltő-folyadékokban a nikotin mellett ma már számos más egészségkárosító anyag hatása ismert. Mindezek miatt az e-cigaretta bármely típusa leszokásra nem ajánlott [2, 24].

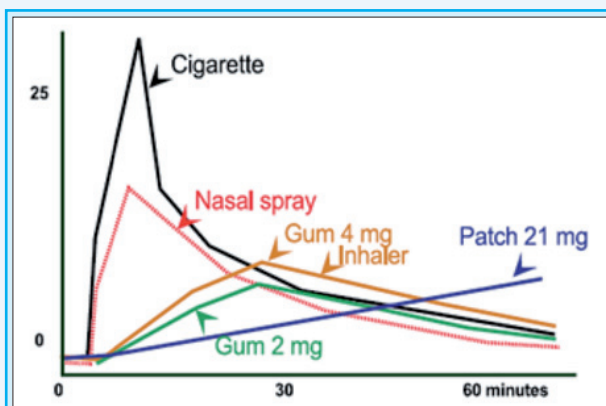
Fontos szempontok a leszokás támogató gyógyszerek esetében

- előírás szerinti alkalmazás (hatékonyság és biztonságosság kontrollja),
- a függőség mértékének megfelelő dózisu és időtartamú alkalmazás,
- a dohányos ko-morbiditásainak és állapotainak figyelembe vételével történő alkalmazás,
- a pszichoszociális intervenció valamelyik formájával együtt történő alkalmazás (farmakoterápia alatt és utánkötéssel),
- növelhető-e a hatékonyság kombináció alkalmazásával.

A bázisgyógyszer NPT terápia, a bupropion és a vareniklin hatását és biztonságosságát kiterjedt randomizált kontrollált klinikai vizsgálati adatbázis, meta-analízis értékelés, megfigyeléses adatbázis és posztmarketing elemzés bizonyítja. A farmakoterápia megkészszeresheti a pszichés támogatás hatását. A farmakoterápia alkalmazása legalább 8-12 héten keresztül javasolt. Az adherencia bármely leszokás támogató gyógyszernél kulcs a sikerességhez. Fontos hatékonysági továbblépést jelenthet a gyógyszerek igazolt kombinációja [1, 2, 6, 8].

Nikotinpótló (NPT) terápia

Alternatív nikotinforrásként az 1970-es évektől ismert és alkalmazott leszokás támogató kezelési lehetőség. Füstmentes formában juttat lassan és egyenletesen felszívódó bólusban vagy kis dózistartalommal impulzívan nikotint a dohányosnak, néhány hetes lépcsőkben fokozatosan csökkentett napi nikotindózissal. Kevesebb napi nikotinmennyiség és/vagy elhúzó egyenletes hatás (alacsonyabb 24 órás plazmakoncentráció, alacsonyabb csúcsertékek) mellett a mesolimbikus nikotinos receptorok száma csökken, a dopamin rendszer aktivitása mérséklődik. Ezáltal fokozatosan csök-



1. ábra: A nikotinelmelkedés dinamikája az artériás keringésben cigaretta és különböző nikotinpótlók hatására [Behrakis, P.K., Bilir, N., Clancy, L., Dautzenberg, B., Konstantinovich, Demin, A., Gilljam, H., Trofor, A.: European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP) European Smoking Cessation Guidelines 2012. www.ensp.org]

ken a nikotin beviteli igény, csökken a sóvárgás. Sem a jutalmazás, sem a hiány nem markáns [1, 2, 9, 10] (*I. ábra*).

A nikotinpótló kezelésre a két fő beviteli formán belül több dózis és formuláció áll rendelkezésre (NiQuitin[®], Nicorette[®] termékcsalád és Nicotinell[®] termékcsalád). A transzdermális tapaszforma – a választott nikotindózis mellett – közel egyenletes nikotin jelenlétet biztosít 16-24 órán keresztül, a dózis és időtartam szerinti választást elsősorban a függőség szintje (napi cigarettaszám) irányítja. Ezzel szemben az orális (hazánkban a nazális nincs forgalomban) NPT a dohányzás gyakoriságát utánozza, de alacsonyabb és ritkább csúcshatással, egyénileg és szükséglet (sóvárgás, nyugtalanság) szerint dozírozhatóan, de az idő előrehaladtával mindenképpen a csökkentett gyakoriság javasolt. Mindezek mellett a rövid hatású készítmény csak mérsékelten csökkenti a megvonási tüneteket [1, 9].

A leszokási szándék szükséges a használathoz, hiszen a nikotinpótló kezelés lényege a megvonási tüneteken való átsegítés, attól függően, hogy mekkora a nikotinfüggőség mértéke és ezen belül a sóvárgás hogyan jelentkezik. Az NPT kezelés a cigaretta letételének napján kezdődik és ajánlottan 8-12 hétig folytatandó, tapasz formula esetén időben lépcsőzetesen csökkentett dózissal, az egyes dózisok több hetes alkalmazásával. A szájon vagy orron át alkalmazott formulák (rágógumi, szublingvális tableta, lozeng, orális vagy nazális spray) használata is ajánlott több héten át, ugyanígy a kombinált alkalmazás is. Hatékonyságuk a használat időtartamától és a megfelelően kiválasztott induló dózistól, napi hatástartamtól függ. A tapaszos forma esetén túl alacsony kezdő nikotintartalom mellett megvonási tünetek léphetnek fel, ami hatástalanság érzését és relapszust okozhat. A jobb hatékonyság érdekében a tapasz formula kombinálható az orális/nazális formulával, ez elsősorban a sóvárgások leküzdésében hasznos [7]. A vizsgálatok a monoterápiás leszokási hatékonyságot (OR leszokási valószínűségi ráta) placebóval szemben 1,68 – 2,04 közé teszik [1, 7, 10], ez a gyakorlatban megkétszereződő hatékonyságot jelent, míg a nikotinpótlók kombinációja még tovább növeli a leszokási rátát (OR 2,73) [10].

A nikotinpótló terápia elkezdése előtt a dohányzást csökkenteni érdemes, majd elkezdés után a dohányzást ajánlott teljesen felfüggeszteni (azaz az elkezdés a letétel napjára javasolt). Változatlan dohányzás esetén nikotin túladagolás léphet fel. A vizsgálatok során észlelt mellékhatások az alkalmazás helyén lépnek fel (bőr, nyálkahártya) illetve a pulzusszám emelkedése figyelhető meg. Előfordulhat az előírtnál tovább történő használat, nikotinfüggést jelezve [6, 7, 9, 10].

A fentiek alapján az NPT a dohányos tájékoztatottságát, tájékoztatását igényli. (A farmakoterápiák közötti egyéni választás a dohányos és a szakember közös

döntése, javaslata lehet.) A nem kellő ideig, nem kellő dózisban, nem lépcsősen alkalmazott NPT nem hoz kellő eredményt és a dohányos frusztrációját, csalódottságát, kudarcát vonja maga után egy eleve nehéz döntés kapcsán. A tájékoztatás mellett NPT alkalmazása mellett is ajánlott egészségügyi szakember által a leszokási folyamat követése, legalább a három alkalommal megtörtént rövid intervenció, támogatás és kontroll. Nem áll rendelkezésre adat arra vonatkozóan, hogy a dohányosok választását mi dönti el, honnan tájékozódhatnak, de feltehetően hasznos lenne a használatra vonatkozó forgalmazói szóróanyag és plakát rendszeres elérhetősége az egészségügyi ellátásban és a gyógyszerárakban.

Vareniklin (Champix[®]) terápia

A vareniklin farmakológiája és farmakokinetikája speciális. Magas szelektivitással és a nikotinnál nagyobb affinitással kötődik a mesolimbikus acetilkolinos receptorokhoz, ahol parciális agonista és antagonistát hatást fejt ki. A kettős hatás révén a nikotin kiszorul a kötődésből, míg a vareniklin – gyengébb agonista – hatása által csökken a nucleus accumbens sejtjeiben a dopamin termelődése. Mindezen hatások következtében csökken a dopaminerg pályarendszer, a jutalmazási központ aktivitása (így a pozitív megerősítés is), enyhülnek a megvonási tünetek és ritkul a sóvárgás, továbbá nem esik jól a cigaretta, ha az egyén mégis rágyújt [11, 12].

A tablettában történő alkalmazás esetén a felszívódás gyakorlatilag teljes, a dinamikus egyensúlyi állapot (plazmaszint) 4 napon belül alakul ki, biohasznosulását nem befolyásolja a táplálkozás vagy a napszak. Plazmafehérje-kötődése alacsony ($\leq 20\%$), és független mind az életkortól, mind a vesefunkciótól. Minimális mértékben metabolizálódik, 92%-a változatlan formában ürül ki a vizelettel, és kevesebb mint 10% választódik ki metabolitok formájában. Közepes és súlyos vesefunkciós beszűkülés esetén a dózis csökkentése szükséges. Jelentős gyógyszerinterakció nem várható, kontraindikáció nincs. Várandósoknál, szoptató anyáknál és fiataloknál hatását és biztonságosságát nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható. Újabb formulák jelenleg fejlesztés alatt állnak [10, 11, 12].

A vareniklin 2006/2007 óta világszerte elérhető a felnőtt dohányosok leszokásának elősegítésére. Hatásosságát, hatékonyságát és biztonságosságát nagyszámú randomizált kontrollált klinikai vizsgálat bizonyítja, monoterápiás alkalmazást tekintve a leghatékonyabb leszokás támogató gyógyszer, egyszerű orális formulával és áttekinthető alkalmazási javaslattal [11, 12].

Az alkalmazási előirat [12] szerint javasolt stratégia a dohányzás csökkentés hetében történő elkezdés, hét napig fokozatos dózistitrálással a cigaretta teljes letételének napjáig. A letétel napjától a standard fenn-

tartó dózis 2 x 1 mg naponta, javasoltan 12 hetes gyógyszereszedéssel. A hatékonyság már a 4. hétnél jelentkezik, de a tartós előírt szedés biztonságosabban nyújtja a várt absztinenciát, a klinikai vizsgálatok alapján. A dohányzást a 12. hét végén sikeresen abbahagyó betegeknek egy újabb 12 hetes kezelési időszak megfontolható napi kétszer 1 mg vareniklin adásával.

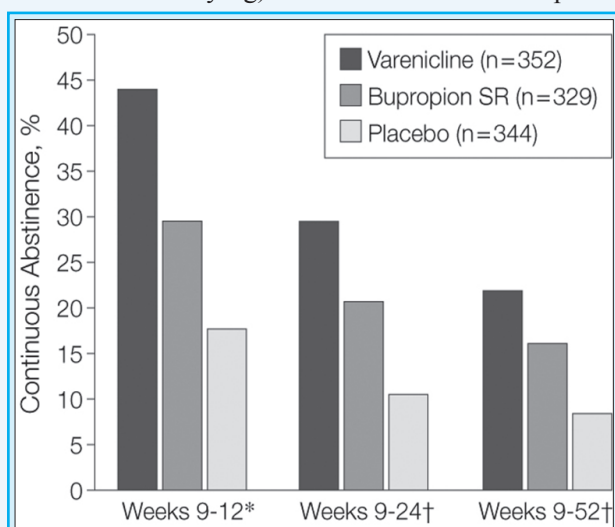
A dohányzás abbahagyását segítő terápiában, közvetlenül a kezelés utáni időszakban a dohányzásra való visszaszokás kockázata fokozott, ezért a visszaesés szempontjából magas kockázatú betegeknek a fokozatos dóziscsökkentés megfontolható. A vareniklin mellett a placebohoz képest gyakrabban ($\geq 10\%$) előforduló nemkívánatos események: émelygés, különös álmok, álmatlanság, fejfájás, amelyek a kezelés előrehaladtával enyhülnek. A terápia mellékhatások miatti megszakítása nem különbözött szignifikánsan a placebótól. A mellékhatások enyhítésére javasolt lehet az étkezéssel együtt történő gyógyszerbevitel és az átmeneti gyógyszerdózis felezés.

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokban a hatékonyság, vagyis a dohányzási absztinencia mérése az aktív kezelési periódusban az elfogadott standardok szerint történt a kontroll vizitek során (pont-prevalencia), a 9-12 hét közötti időszakra vonatkozóan (folyamatos absztinencia) és hat illetve 12 havi követés után. A kontroll vizitek egyben támogatást is jelentettek minden bevont dohányos számára. A hatékonyság mértékének első evidenciáját a bupropionnal illetve placeboval történő összehasonlító vizsgálatok jelentették [13, 14, 17]. Monoterápiában hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo és a bupropion kezelés, mind a 9-12 hét során mért, mind az 52. hétnél mért folyamatos absztinencia ráta tekintetében (háromszoros illetve kétszeres hatékonyság). Meta-analízis szerint is place-

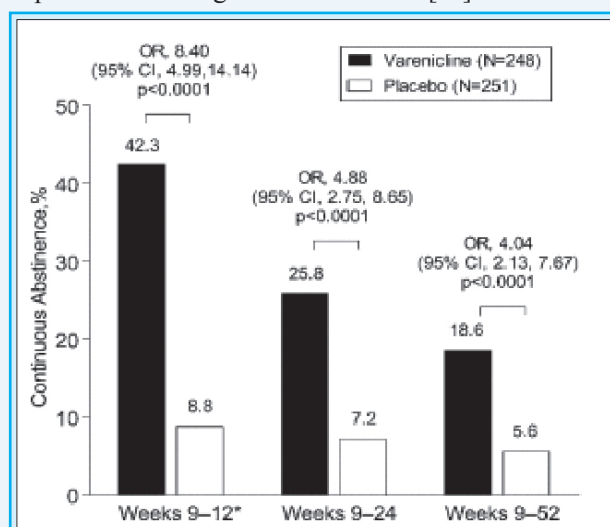
bóval szemben háromszoros a leszokási hatékonyság (OR 2,88), bupropionnal szemben is jelentős (2. ábra). Több vizsgálat adatai szerint mérsékelten hatékonyabb, mint a nikotin pótló terápia (OR 1,57) [10]. A csökkentett dózisú vareniklin olyan hatékony, mint a bupropion vagy az NPT [10, 11].

Azóta a vizsgálatok befejeződtek a flexibilis leszokási időpont, a tovább dohányzó egyéneknél meghosszabbított kezelési rezsim vizsgálatával és mindkét vizsgálat a leszokási ráta növekedését mutatta [16, 18]. Jelentősek a meta-analízisek a vareniklin biztonságossági profiljának összegzésére [10, 11, 15]. A bevezetés után felmerült biztonságossági aggályok a klinikai vizsgálati adatbázis és postmarketing elemzések alapján nem igazolódtak: nem áll fenn oki kapcsolat a vareniklin és a súlyos pszichiátriai adverz események között, azonban a körütekintés szükségessége minden dohányzás leszokási kísérletre vagy absztinenciára érvényes, ha a háttérben depressziós állapot tudott vagy sejtethető, vagy erre utaló tünetek jelennek meg. A meta-analízisek szerint is a leggyakoribb mellékhatás az émelygés, mely a kezelés során enyhülő és múló tendenciát mutat [11, 12].

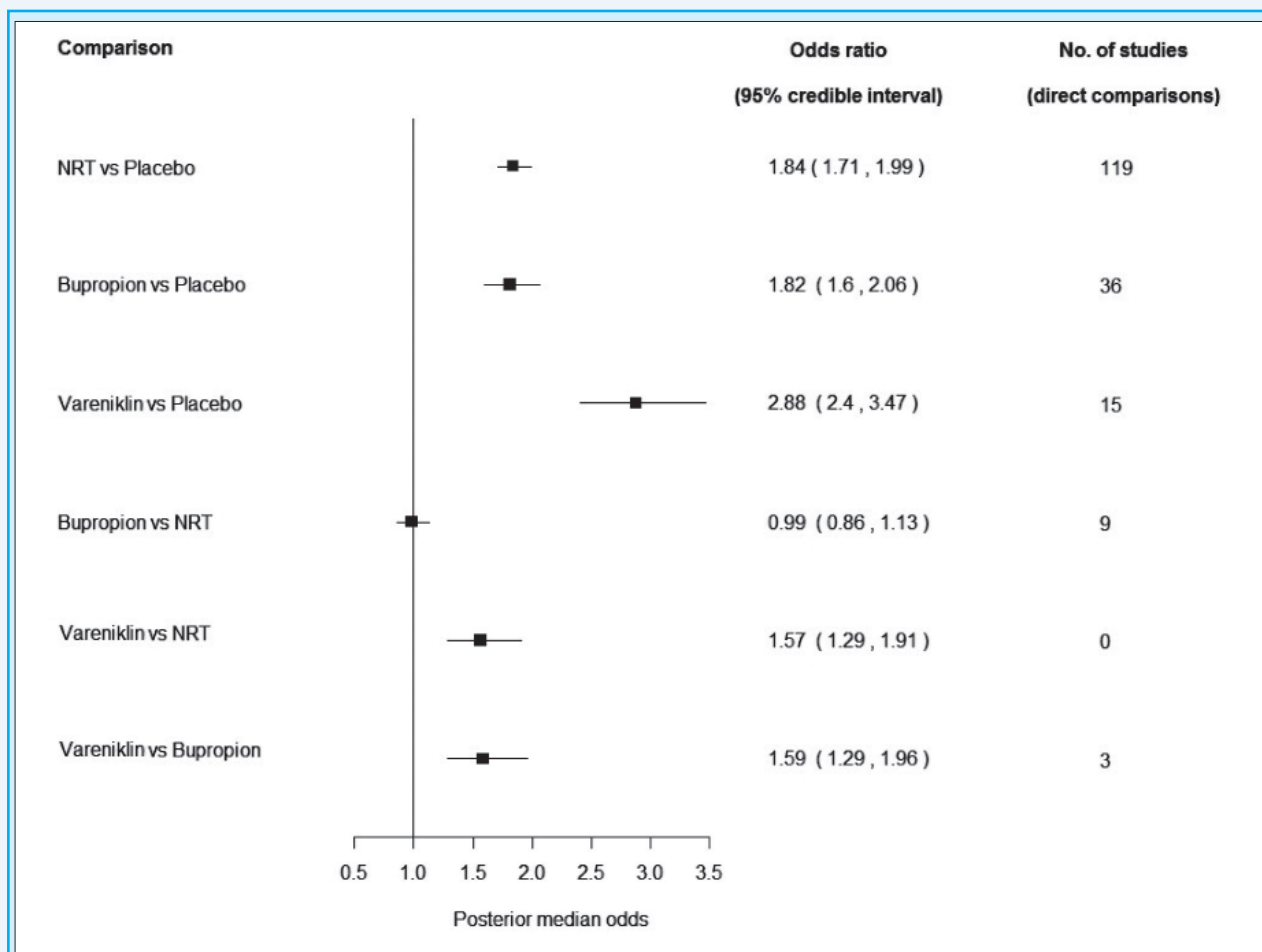
A klinikai alkalmazás számára fontos a különböző ko-morbiditásban szenvedő betegek leszokás támogatásában elérhető eredmények és hatások/mellékhatások vizsgálata, így a COPD-ben, krónikus koronária-betegségben, illetve pszichotikus betegségben szenvedőknél történő vizsgálat. A dohányzó krónikus légzőszervi vagy keringési betegek függőségi szintje magyarázza, hogy a placebo mellett igen kevesen, három hónapos aktív vareniklin (és vizitszinten alkalmazott támogatás) mellett azonban háromszor annyian tudják letenni a cigarettát [19, 20] (3. ábra). Pszichiátriai körképben is biztonságosan alkalmazták [22].



2. ábra: Rövid és hosszú távú leszokási arány
*CO-méréssel kontrollált; †Személyes és telefonos követés, személyes követés esetén CO-mérés
[Gonzales, D., Rennard, S.I., Nides, M., et al.: JAMA. 2006 296(1), 47-55 (2006)]



3. ábra: CO-méréssel kontrollált, rövid és hosszú távú leszokási arány COPD-ben szenvedő betegeknek
[Tashkin, D.P., Rennard, S., Hays, J.T., et al.: Chest. 139(3), 591-599 (2011). doi: 10.1378/chest.10-0865. Epub 2010 Sep 23.]



4. ábra: Az első vonalbeli gyógyszerek leszokás támogatásban nyújtott hatékonyságának összehasonlító metaanalízise (Cahill, K., Stevens, S., Perera, R., Lancaster, T.: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.)

A két nagy bázisterápia hatékonyságának összevetése is lehetséges a publikált meta-analízisek alapján (4. ábra). Egy ilyen elemzés egyik fontos megállapítása, hogy a kombinált NPT terápia hatékonysága megegyezhet a vareniklin hatékonyságával (OR 1,06) [10, 21].

A relapszus prevencióban a klinikai adatok szegényesebbek, de általánosságban elmondható, hogy visszaeső dohányosoknál a bázisterápia mindkét formája ismét alkalmazható [23].

Speciális dohányzó csoportot jelentenek a *várandós és szoptató* dohányosok. A nikotin és bomlástermékei valamint a cigarettafüstben lévő károsító anyagok magzatkárosítók, számos méhen belüli és perinatalis szövődményt okozhatnak, ezért fontos a dohányzás elhagyása terhesség alatt minél korábban, és ugyanígy fontos a szülés körüli illetve szoptatási időszak alatti és utáni absztinencia. Várandósoknál farmakoterápiaként – a haszon-kockázat mérlegelése mellett – csak nikotinpótló terápia alkalmazása jön szóba (16 órán át ható tapasz vagy rövid hatású ráógumi, szoptatógumi), ezt is az egyes országok gyógyszerhatóságai eltérő módon engedélyezik.

Több klinikai vizsgálat irányult a várandós időszakra, az adatok ellentmondásosak. A 2015-ig terjedő közlemények adatai alapján azonban az NPT terápia szignifikánsan nem hatékonyabb, mint a placebo, ennek hátterében adherencia probléma és a terhesség alatt felgyorsult metabolizáció is állhat [1, 25]. A várandós dohányosok javasolt kezelési módja a pszichoszociális támogatás, a minimálintervenció szükséges foka mentén.

A 18 év alatti dohányos fiatalok farmakoterápiás kezelésére kevés és nem meggyőző adat áll rendelkezésre, konkrét farmakoterápiás ajánlás nem fogalmazódott meg. A fiatal dohányosok kezelési módja a korcsoporthoz illeszthető leszokási motiváció fejlesztés, önkontroll technika kialakítása [1].

Összefoglalva

A dohányzás leszokás támogató bázisterápiának számít a nikotinpótló kezelés, a bupropion és a vareniklin egyaránt növelik a sikeres leszokás esélyét és biztonságosságuk megfelelő a dohányosok széles körében (*A típusú evidencia, I. szint*). Monoterápiában leghatéko-

nyabb a vareniklin, de a nikotinótlók kombinációja a vareniklinnel azonos hatékonyságú lehet és hatékonyabb, mint az NPT monoterápiában alkalmazva.

A dohányzást mint krónikus betegséget tekintve azonban hangsúlyozandó az a klinikai szemlélet, hogy a leszokási kísérlet sikerét tekintve fontos a rövid távú (3-6-12 hónap) hatékonyságot biztosító terápiás rezsim bármilyen formájának alkalmazása, de a szövődmények megelőzésére mégis a hosszú távú és teljes abstinencia ad lehetőséget.

A hatásosság rövid és hosszú távú növelésére tovább folyik a támogató gyógyszerek és módszerek fejlesztése, de egyelőre a jelenlegiek határozottabb és tudatosabb alkalmazása áll a dohányosok és a támogató szakemberek rendelkezésére.

IRODALOM

1. Behrakis, P.K., Bilir, N., Clancy, L., Dautzenberg, B., Konstantinovich, Demin A., Gilljam, H., Trofor, A.: European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP) European Smoking Cessation Guidelines 2012. www.ensp.org – 2. A dohányzásról való leszokás támogatásáról, Irányelv, Egészségügyi Közlöny 2017. dec. 22. – 3. Payne, T.J. et al.: Treatment of tobacco dependent patients, 2008, J Mississippi Medical Center Treating tobacco use and dependence, U.S.DHHS 2008, Public Health Service, Clinical Practice Guideline. – 4. Naresh, V. et al.: I J Pre Clin Dent Res 2(3), 68-72 (2015). – 5. Aubin, H.J. et al.: Br J Clin Pharmacology 77(2), 324-336 (2014). – 6. Carpenter, M. et al.: Drugs 73(5), 407-426 (2013). – 7. Hartman-Boyce J et al.: BMJ 352-571 (2016). – 8. Stead, L.F. et al.: Nicotine replacement therapy for smoking cessation, Cochrane Database of Systematic Review, 2012 Nov 14. – 9. Cahill, K. et al.: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and

network meta-analysis. Cochrane Database of Syst Review 2013, Issue 5. – 10. Cahill, K. et al.: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation, Cochrane Database of Syst Review 2016. – 11. Champix® Alkalmazási Előírás, Európai Gyógyszerügynökség honlapja 2014.febr.20., www.ema.europa.eu – 12. Gonzales, D. et al.: JAMA, 296, 47-55 (2006). – 13. Jorenby, D.E. et al.: JAMA 296, 56-63 (2006). – 14. Williams, K.E. et al.: Curr Med Res Opin 23(4), 793-801 (2007). – 15. Rennard, S. et al.: Nicotine Tob Res 14(3), 343-350 (2012). – 16. Jemenez-Ruiz, C. et al.: Drugs 69(10), 1319-1338 (2009). – 17. Tonstad, S. et al.: JAMA 296, 64-71 (2006). – 18. Tashkin, D. et al.: Chest 136(4), Suppl. P.151S (2009). – 19. Rigotti, N.A. et al.: Circulation, 121, 221-229 (2010). – 20. Hajek, P. et al.: BMC Medicine 11, 140 (2013). – 21. Williams, J.M. et al.: J Clin Psychiatry 73(5), 654-660 (2012). – 22. Aabola S et al.: Addiction 105,1362-80 (2010). – 23. McRobbie, H., Bullen, C., Hartmann-Boyce, J., et al.: Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12,CD010216. – 24. Coleman, T. et al.: Drug treatments for stopping smoking in pregnancy, Cochrane Database of Syst Review Dec 2015.

FÉNYES M., CSELKÓ Zs.: *Pharmacotherapy for smoking cessation*

Pharmacotherapy is a recommended evidence based method for smoking cessation in motivated smokers seeking cessation. The two basic substances and pharmaceutical groups that are available in our country can be recommended on the basis of extensive efficacy and safety databases, as well as practical experience, and their application may increase the rate of successful cessation by two- or threefold. However, adherence and specialist's advice are important for the desired effectiveness (abstinence in the short and long term). Behavioral support, in conjunction with pharmacotherapy continues to increase effective cessation at all levels of healthcare.

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet 1121 Budapest, Pihenő út 1.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak

