

# ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

## ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

**Ν. Ροβίνα, Χρ. Γκράτζιου**  
**Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος Πανεπιστημίου Αθηνών**  
**Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ευαγγελισμού**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κάπνισμα παγκοσμίως, αποτελεί ίσως το μοναδικό σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την υγεία, αλλά και έναν σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας, που μπορεί να προληφθεί. Το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για πολλά νοσήματα, όπως για πολλούς τύπους καρκίνου, για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τη στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τις περιφερικές αγγειοπάθειες, το πεπτικό έλκος, ενώ επηρεάζει τη διάπλαση και ανάπτυξη εμβρύων και νεογνών. Πολλές από τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία είναι αναστρέψιμες, ακόμη και αν κάποιος διακόψει το κάπνισμα στη μέση ηλικία, ενώ οι περισσότερες από τις θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος έχουν καλή σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας. Δεδομένου ότι, η διάρκεια της καπνιστικής συνήθειας αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα σε σχέση με το κάπνισμα, ο στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η έγκαιρη διακοπή του καπνίσματος και η πρόληψη της υποτροπής.

Έχουν σχεδιαστεί κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή του καπνίσματος από διάφορες ιατρικές οργανώσεις, ώστε να βελτιωθούν οι παρεμβάσεις για την απεξάρτηση από τη νικοτίνη και να αυξηθούν τα ποσοστά της διακοπής του καπνίσματος. Η φαρμακευτική θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της απεξάρτησης από τον καπνό. Η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης και η υδροχλωρική βουπροπιόνη, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις συμπεριφοράς συστήνονται ως θεραπείες πρώτης γραμμής στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες.

**Λέξεις ευρετηρίου:** διακοπή καπνίσματος, κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή καπνίσματος, θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης, υδροχλωρική βουπροπιόνη, νέες θεραπείες

## Εισαγωγή

Το κάπνισμα, που ως ένα βαθμό οφείλεται στην εξάρτηση που προκαλεί η νικοτίνη, αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα για την υγεία. Αποτελεί μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση, που η θεραπεία της είναι πολλές φορές δύσκολη. Υπολογίζεται, πως παγκοσμίως υπάρχουν περίπου 1,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι που χρησιμοποιούν προϊόντα καπνού και οι περισσότεροι από αυτούς επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα (1). Από τους καπνιστές, περίπου 70% έχουν σκεφτεί να διακόψουν το κάπνισμα έστω μια φορά, 35% προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, αλλά μόνο 6% από αυτούς καταφέρνουν να διατηρήσουν την αποχή από το κάπνισμα. Το κάπνισμα ενοχοποιείται για περίπου 80% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα, 80% των θανάτων από Χ.Α.Π. και 17% των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Κατά μέσο όρο, το κάπνισμα οδηγεί σε απώλεια 12 υγιών χρόνων ζωής και ελαττώνει τη διάρκεια της ζωής κατά 8 χρόνια (2).

Οι περισσότερες προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος γίνονται χωρίς βοηθητικά μέσα (μόνο με τη δύναμη της θέλησης) και συνδέονται με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας (3-5%) (3). Υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας επιτυγχάνονται όταν οι καπνιστές ζητούν βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος από τους ειδικούς. Ακόμη και τότε, η σταθερή αποχή από το κάπνισμα είναι δύσκολη και συχνά απαιτούνται πολλές προσπάθειες πριν επιτευχθεί η μακροπρόθεσμη αποχή (4,5). Έχει παρατηρηθεί, ότι οι καπνιστές που δεν καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα συνήθως έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, μικρό ενδιαφέρον για τις θεραπείες συμπεριφοράς που υποβοηθούν την προσπάθεια διακοπής, κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων εθιστικών ουσιών, ψυχιατρικά νοσήματα (6). Επιπλέον, σήμερα καπνίζει μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών σε σχέση με το παρελθόν και οι γυναίκες συνήθως εκδηλώνουν εντονότερα συμπτώματα στέρησης νικοτίνης και μεγαλύτερη καταθλιπτική διάθεση, κατά τη διάρκεια των προσπαθειών διακοπής καπνίσματος (7), με αποτέλεσμα να ανταποκρίνονται λιγότερο στις θεραπείες με υποκατάστατα νικοτίνη. Οι καπνιστές που είχαν αποτύχει αρχικά στην προσπάθειά τους να διακόψουν το κάπνισμα, χρησιμοποιούν ευκολότερα φαρμακευτικές θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος. Όμως, συνήθως επιζητούν νέες προσεγγίσεις από αυτές που ήδη έχουν δοκιμάσει, γεγονός που υπαγορεύει την αναγκαιότητα για δημιουργία νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών για τη διακοπή του καπνίσματος. Η καλύτερη κατανόηση των δράσεων της νικοτίνης στα νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια του Κ.Ν.Σ. έχει κατευθύνει τη βασική και κλινική έρευνα στη δημιουργία νέων φαρμάκων, που στοχεύουν στη θεραπεία της εξάρτησης από τη νικοτίνη.

Η διακοπή του καπνίσματος, καθώς και οι στρατηγικές πρόληψης της έναρξης αλλά και της υποτροπής του καπνίσματος μετά από επιτυχή διακοπή του, παρέχουν τεράστια δυνατότητα για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας. Ήδη, η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD), συστήνει τη διακοπή του καπνίσματος ως την πιο σημαντική θεραπευτική παρέμβαση στη θεραπεία της Χ.Α.Π. (8).

### **Προτάσεις και Στρατηγικές για τη Διακοπή του Καπνίσματος**

Δεδομένου ότι τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος είναι τεράστια και ότι σημαντικό ποσοστό θνητότητας, θνησιμότητας και οικονομικής επιβάρυνσης οφείλονται στο κάπνισμα, έχουν δημοσιευθεί κατά καιρούς κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική πράξη που παρέχουν προτάσεις για παρεμβάσεις, καθώς και στρατηγικές

για την προώθηση της θεραπείας από την εξάρτηση από τον καπνό. Σε όλες αυτές τις προτάσεις υπάρχει μια γενική ομοφωνία για το τι συνιστά την επιτυχημένη θεραπεία.

Οι τελευταίες αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2000, βασίσθηκαν κυρίως σε μετα-αναλύσεις ενός συνόλου 6000 άρθρων και τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, και είχαν σα στόχο τη θεραπεία της χρήσης καπνού σε ειδικές ομάδες, όπως έγκυες γυναίκες, νοσηλεύομενους καπνιστές, παιδιά και έφηβους και πιο ηλικιωμένους καπνιστές (9). Με βάση αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές δημοσιεύθηκε στο περιοδικό «Chest» το 2002, ένα άρθρο τοποθέτησης του ACCP με τίτλο: «Η Θεραπεία της Χρήσης και Εξάρτησης από τον Καπνό: Κατευθυντήριες Οδηγίες που βασίζονται σε δεδομένα της Κλινικής Πράξης για τη Διακοπή του Καπνίσματος» (10), με σκοπό να τονισθούν οι πιο σημαντικές στρατηγικές και προτάσεις των κλινικών γιατρών για την παροχή αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη διακοπή του καπνίσματος.

Έτσι, αυτό που τονίζεται αρχικά, είναι οι γιατροί να εντοπίζουν τους καπνιστές, να τους κινητοποιούν να κάνουν μια προσπάθεια να διακόψουν το κάπνισμα και να τους στηρίζουν στο να πετύχουν τη διακοπή μέσω συμβουλευτικής παραίνεσης, φαρμακοθεραπείας και μετέπειτα παρακολούθησης. Οι γιατροί θα πρέπει λοιπόν ως ρουτίνα, να αξιολογούν και να καταγράφουν την καπνιστική συνήθεια, να συμβουλεύουν τους καπνιστές να διακόψουν το κάπνισμα, να αξιολογούν την κινητοποίησή τους να το πετύχουν και να τους βοηθούν προσφέροντάς τους υποστήριξη (2, 10). Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο των καπνιστών. Οι καπνιστές ταξινομούνται σε μια από τις ακόλουθες ομάδες ανάλογα με την κινητοποίηση και την προθυμία τους να διακόψουν το κάπνισμα:

α) Καπνιστές που επιθυμούν να προσπαθήσουν να διακόψουν το κάπνισμα

β) Καπνιστές που αυτή τη στιγμή δεν είναι πρόθυμοι να προσπαθήσουν να διακόψουν το κάπνισμα και

γ) Πρώην καπνιστές που διέκοψαν το κάπνισμα πρόσφατα.

Σύμφωνα λοιπόν, με αυτή την κατάταξη υπαγορεύεται και η θεραπευτική παρέμβαση (Σχήμα 1). Στους καπνιστές που είναι διατεθειμένοι να προσπαθήσουν να διακόψουν είναι σημαντική η ενίσχυση των κινήτρων για να το πετύχουν (Πίνακας 1), ενώ στους καπνιστές που έχουν διακόψει το κάπνισμα σημαντική είναι η πρόληψη της υποτροπής (Πίνακας 2).

Δύο προσεγγίσεις έχουν ένδειξη ισχυρής αποτελεσματικότητας για τη διακοπή του καπνίσματος: η φαρμακευτική αγωγή και η συμβουλευτική παραίνεση (2, 9-13). Κάθε μια μέθοδος είναι αποτελεσματική από μόνη της, αλλά ο συνδυασμός και των δυο επιτυγχάνει τα υψηλότερα ποσοστά στη διακοπή του καπνίσματος. Η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας σχετίζεται με την έντασή της, αλλά ακόμη και βραχείες παρεμβάσεις γιατρών στις επισκέψεις στο γραφείο τους προάγουν το κίνητρο για τη διακοπή καπνίσματος. Η παροχή μιας μικρής διάρκειας συμβουλευτικής παραίνεσης (τρια λεπτά ή λιγότερο) είναι πιο αποτελεσματική από την απλή συμβουλή στον ασθενή να διακόψει το κάπνισμα και διπλασιάζει το ποσοστό διακοπής συγκριτικά με τη μη παρέμβαση.

Όλες οι ιατρικές υπηρεσίες (π.χ. Κ.Υ., νοσοκομεία) πρέπει να καταγράφουν την καπνιστική συνήθεια των ασθενών, να προσφέρουν βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος και να αρχειοθετούν αυτές τις ενέργειες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υπαγορεύουν στους ασφαλιστικούς φορείς την αναγκαιότητα, να καλύπτουν όλες τις προτεινόμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων της συμβουλευτικής παραίνεσης και της φαρμακευτικής θεραπείας (2, 9, 10).

## Κλινικά χαρακτηριστικά της εξάρτησης από τη νικοτίνη

Οι περισσότεροι καπνιστές (>98%) καπνίζουν τσιγάρα. Παρόλο που μια μικρή μερίδα καπνιστών δεν καπνίζουν καθημερινά, οι περισσότεροι καπνίζουν συστηματικά και φυσιολογικά έχουν εξάρτηση από τη νικοτίνη (14). Η εξάρτηση από τη νικοτίνη ορίζεται κλινικά, ως το καθημερινό κάπνισμα (10-40 τσιγάρα την ημέρα) για πολλές εβδομάδες, με στοιχεία ανοχής στη νικοτίνη (δηλαδή, έλλειψη των αρνητικών δράσεων της νικοτίνης, όπως π.χ. της ναυτίας) και την παρουσία συμπτωμάτων στέρησης, κάθε φορά που επιχειρείται διακοπή του καπνίσματος (όπως, δυσφορίας, άγχους, ευερεθιστότητας, ελαττωμένης καρδιακής συχνότητας, αϋπνίας, αυξημένης όρεξης και μεγάλης επιθυμίας για τσιγάρα) (15). Επίσης, οι περισσότεροι καπνιστές αναφέρουν ότι καπνίζουν το πρώτο τσιγάρο της ημέρας μέσα στα πρώτα 30 λεπτά από την ώρα που ξυπνούν το πρωί. Στο ερωτηματολόγιο Fagerström, που αποτελεί ένα τεστ του βαθμού εξάρτησης από τη νικοτίνη, βαθμολογία  $\geq 4$  (σε μια κλίμακα από 0-10) αντικατοπτρίζει φυσιολογική εξάρτηση από τη νικοτίνη και αυτό έχει επικυρωθεί και στην πράξη (16).

Εκτός από τη θετική ενέργεια που δίνει η νικοτίνη (δηλαδή, την ικανοποίηση που παίρνει κανείς όταν καπνίζει), τα συμπτώματα στέρησης και την έντονη επιθυμία για κάπνισμα, υπάρχουν και δευτερεύουσες δράσεις της νικοτίνης και της χρήσης καπνού που συμβάλλουν στη συνέχιση του καπνίσματος και στην υποτροπή του καπνίσματος, όπως είναι η αλλαγή στη διάθεση (δηλαδή, η ελάττωση των αρνητικών αισθημάτων), η ελάττωση του άγχους, ο έλεγχος του βάρους και η καλύτερη συγκέντρωση. Διάφορες καταστάσεις μπορεί να πυροδοτήσουν ξανά την ανάγκη για κάπνισμα, ακόμη και μετά από μεγάλες περιόδους αποχής. Αυτές μπορεί να σχετίζονται με την εξατομικευμένη ανάγκη για έλεγχο της αύξησης βάρους, έλεγχο ψυχιατρικών διαταραχών (αλλαγής της διάθεσης, ελάττωσης του άγχους) και καταστάσεων χρόνιου πόνου. Αυτές οι δευτερεύουσες δράσεις της νικοτίνης μπορούν να αποτελέσουν άλλον ένα στόχο των φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

## ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Σήμερα, υπάρχουν αρκετές αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος. Εκτός από την παρουσία αντενδείξεων, αυτές θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που επιχειρούν να διακόψουν το κάπνισμα.

Η σωστή αξιολόγηση από τους γιατρούς των καπνιστών (καπνιστική συνήθεια, ιατρικό ιστορικό, άλλη φαρμακευτική αγωγή, προηγούμενες προσπάθειες), που επιθυμούν να προσπαθήσουν να διακόψουν το κάπνισμα λαμβάνοντας φαρμακευτική αγωγή, είναι σημαντική και μπορεί να υπαγορεύσει και το είδος της θεραπείας που θα δοθεί στον εκάστοτε καπνιστή, ώστε να διασφαλιστεί η καλύτερη αποτελεσματικότητα με τις λιγότερες παρενέργειες από την αγωγή (Πίνακας 3, Σχήμα 2) (2, 10, 13, 17-20).

Έχουν αναγνωρισθεί 5 φαρμακευτικές αγωγές πρώτης γραμμής, που τεκμηριωμένα αυξάνουν τα ποσοστά μακροχρόνιας αποχής από το κάπνισμα:

- α) βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, β) τσίγλες νικοτίνης, γ) εισπνεόμενη νικοτίνη, δ) ρινικό σπρεϊ νικοτίνης και ε) αυτοκόλλητα νικοτίνης .

Η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης ή η βραδείας αποδέσμευσης βουπροπιόνη (Bupropion SR), σε συνδυασμό με τη παρέμβαση συμπεριφοράς για την αντιμετώπιση της διακοπής καπνίσματος, συστήνονται σαν παρεμβάσεις πρώτης γραμμής.

Δύο δεύτερης γραμμής φαρμακευτικές θεραπείες έχουν αναγνωρισθεί ως αποτελεσματικές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους κλινικούς γιατρούς, αν οι πρώτης γραμμής φαρμακοθεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές: α) κλονιδίνη, β) νορτριπυλίνη (Πίνακας 5).

## **A. Θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης (NRT)**

Η εξάρτηση από τη νικοτίνη αποτελεί σημαντικό στοιχείο του εθισμού στον καπνό και ως αποτέλεσμα, η θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης (NRT) είναι μία κλασική προσέγγιση φαρμακευτικής θεραπείας για τη διακοπή του καπνίσματος (17,20). Η θεραπεία με NRT έχει σα στόχο να αντικαταστήσει τη νικοτίνη που προσλαμβάνεται από τα τσιγάρα, ελαττώνοντας έτσι τα συμπτώματα στέρησης που παρουσιάζονται με τη διακοπή του καπνίσματος. Υπάρχουν διάφορες μορφές υποκατάστατων νικοτίνης, που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές και καλά ανεκτές από τους καπνιστές, όπως είναι οι τσίκλες νικοτίνης, τα δερματικά αυτοκόλλητα, η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα, το ρινικό σπρέν νικοτίνης, οι υπογλώσσισες ταμπλέτες και οι παστίλιες (20) (Πίνακας 4).

Στην Ελλάδα, οι μόνες μορφές που διατίθενται στην αγορά είναι οι τσίχλες νικοτίνης (2 mg) και τα αυτοκόλλητα νικοτίνης (5, 10 και 15 mg/ 16 ώρες).

### ***A1. Τσίκλες νικοτίνης***

Η τσίκλα που περιέχει νικοτίνη ήταν η πρώτη θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης.

Διατίθεται σε δύο δόσεις (2 και 4 mg ανά τεμάχιο, στην Ελλάδα κυκλοφορεί η τσίχλα των 2 mg). Οι καπνιστές που έχουν μικρό βαθμό εξάρτησης στη νικοτίνη (βαθμολογία μικρότερη από 5 βαθμούς στο ερωτηματολόγιο Fagerström, ή αυτοί που ξεκινούν να καπνίζουν 30 λεπτά ή περισσότερο μετά το πρωινό ξύπνημα) πρέπει να χρησιμοποιούν την τσίχλα των 2 mg και αυτοί με υψηλό βαθμό εξάρτησης (περισσότερο από 5 βαθμούς στο ερωτηματολόγιο Fagerström, ή αυτοί που ξεκινούν να καπνίζουν πριν τα 30 πρώτα λεπτά μετά το πρωινό ξύπνημα) πρέπει να χρησιμοποιούν τα τεμάχια των 4 mg.

Η οδηγία είναι να μασούν ένα τεμάχιο κάθε 1 ως 2 ώρες, κατά τη διάρκεια της ημέρας για 6-8 εβδομάδες, ελαττώνοντας σταδιακά τη δόση σε ένα τεμάχιο κάθε 2 ως 4 ώρες για 7-9 εβδομάδες και στη συνέχεια ένα τεμάχιο κάθε 4-8 ώρες για 10 ως 12 εβδομάδες. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 12 εβδομάδες με μέγιστη δόση αυτή των 24 τεμαχίων την ημέρα. Οι καπνιστές με τον υψηλότερο βαθμό εξάρτησης θα πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν τη τσίκλα για 12-26 εβδομάδες ή και για ένα χρόνο (20).

Μασώντας την τσίχλα απελευθερώνεται νικοτίνη, η οποία απορροφάται από τον βλεννογόνο του στόματος. Οι καπνιστές που χρησιμοποιούν τσίκλες νικοτίνης πρέπει να συμβουλευονται να μη μασούν για πολλές ώρες τις τσίχλες νικοτίνης. Ο λόγος είναι ότι, η νικοτίνη που καταπίνεται μεταβολίζεται στο ήπαρ και χάνει την θεραπευτική της δράση. Μεσολαμβάνουν 3-5 λεπτά πριν αρχίσουν να υποχωρούν τα στερητικά συμπτώματα με την τσίχλα νικοτίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την τσίκλα είναι ήπιες, παροδικές τοπικές ενοχλήσεις στο στόμα, το λαιμό και το στομάχι, όπως για παράδειγμα ναυτία, έμετος, δυσπεψία και

ερυγές. Πολλές από αυτές τις παρενέργειες εμφανίζονται την πρώτη εβδομάδα και σχεδόν όλες εξαφανίζονται με τη συνεχιζόμενη και σωστή χρήση της τσίκλας. Οι τσίκλες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή από ασθενείς με προβλήματα στα δόντια, με πόνο στην κροταφογναθική άρθρωση, ασταθή στηθάγχη, στεφανιαία νόσο με αρχική εμφάνιση σε διάστημα μικρότερο των 8 εβδομάδων και με χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος.

Με τη χρήση της τσίκλας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας επιτυγχάνονται επίπεδα νικοτίνης στο αίμα, που ισοδυναμούν με το 1/3 - 2/3 των επιπέδων που επιτυγχάνονται με το κάπνισμα (21-23). Το κύριο πλεονέκτημα της τσίκλας είναι η δυνατότητα που δίνεται σε κάθε καπνιστή να ρυθμίσει τη δόση ανάλογα με τις ανάγκες του. Όμως το κύριο μειονέκτημα είναι η πιθανή υποθεραπεία. Αυτό το πρόβλημα, καθώς και η ελαττωμένη απορρόφηση όταν λαμβάνεται με καφέ ή όξινα ποτά, οδήγησε στην ανάπτυξη άλλων μορφών και οδών χορήγησης θεραπειών υποκατάστασης.

### ***A2. Δερματικά αυτοκόλλητα νικοτίνης***

Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης επιτρέπουν την απορρόφηση της νικοτίνης από το δέρμα. Δρουν απελευθερώνοντας ένα σταθερό ποσό νικοτίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας και μπορούν να επικολληθούν σε σημεία που δεν φαίνονται.

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση τους είναι ο ερεθισμός του δέρματος. Το αυτοκόλλητο συνιστάται να τοποθετείται στο δέρμα των χεριών και του θώρακα (όχι πάνω από την καρδιά). Επιπλέον, πρέπει να τοποθετείται σε διαφορετικές θέσεις κάθε ημέρα. Το δέρμα πρέπει να είναι καθαρό και χωρίς πυκνό τρίχωμα.

Στην περίπτωση των αυτοκόλλητων με 16ωρη διάρκεια δράσης, πρέπει να τοποθετείται κάθε ημέρα το πρωί μετά την αφύπνιση και να αφαιρείται το βράδυ πριν τον ύπνο, ενώ στα 24ώρης διάρκειας δράσης πρέπει να αφαιρείται την επόμενη ημέρα.

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 8-12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η σταδιακή ελάττωση είναι καλύτερη από την απότομη διακοπή τους. Η ημερήσια χρήση του αυτοκόλλητου, τις ώρες που ο καπνιστής είναι ξύπνιος (16 ώρες την ημέρα) έχει βρεθεί ότι είναι το ίδιο αποτελεσματική με την χρήση του σε 24ώρη βάση. Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις τις πρώτες 6-8 εβδομάδες. Για τα 16ωρης δράσης αυτοκόλλητα η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg την ημέρα και για τα 24ωρης τα 21 mg την ημέρα.

Στην Ελλάδα, διατίθενται στην αγορά τα αυτοκόλλητα 16ωρης διάρκειας δράσης (5, 10 και 15 mg) και το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 15 mg για 4 ή 8 εβδομάδες, 10 mg για 2 εβδομάδες και 5 mg για 2 εβδομάδες. Τα δοσολογικά θεραπευτικά σχήματα εξατομικεύονται και προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες του κάθε καπνιστή (24-26).

### ***A3. Εισπνεόμενη νικοτίνη (ρινικό εκνέφωμα-εισπνοές από το στόμα)***

Υπάρχουν δυο μορφές εισπνεόμενης νικοτίνης, το ρινικό εκνέφωμα και η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα.

Η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα προσομοιάζει στο τσιγάρο και μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ανθρώπους που θέλουν να υποκαταστήσουν την κίνηση του καπνίσματος. Αντίθετα, το ρινικό εκνέφωμα προσφέρει νικοτίνη γρηγορότερα από οποιαδήποτε άλλη μορφή θεραπείας υποκατάστασης και έτσι ικανοποιεί την ανάγκη για κάπνισμα.

Οι διαφορές που υπάρχουν στην ταχύτητα και στην ποσότητα νικοτίνης που απελευθερώνεται, επιτρέπουν στους ασθενείς να διαλέξουν την μορφή της νικοτίνης που ταιριάζει περισσότερο στις ιδιαίτερες ανάγκες και προτιμήσεις τους.

Η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είτε εισπνέοντας βαθιά, είτε με γρήγορες και συχνές εισπνοές. Ανεξάρτητα από τον τρόπο χρήσης, η υποκατάσταση νικοτίνης που επιτυγχάνεται (βασισμένη σε μετρήσεις μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας) αγγίζει το 38%-43% των επιπέδων που επιτυγχάνονται με το κάπνισμα (27,28). Κάθε συσκευή εισπνοών περιέχει 10 mg νικοτίνης και 400 εισπνοές. Με κάθε εισπνοή απελευθερώνονται περίπου 2-3 mg νικοτίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν από 4 μέχρι 20 εισπνοές την ημέρα. Η θεραπεία μπορεί να παραταθεί για 6 μήνες, ελαττώνοντας τις δόσεις σταδιακά από τον τρίτο μήνα και μετά.

Το ρινικό σπρέϋ πρέπει να χρησιμοποιείται εφαρμόζοντας μία εισπνοή ανά ρουθόνη. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 2-3 mg νικοτίνης ανά ώρα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 12 ως 26 εβδομάδες. Οι δόσεις πρέπει να ελαττώνονται σταδιακά από την 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται πάνω από 5 mg την ώρα ή 40 mg την ημέρα. Κύριοι υποψήφιοι για αυτόν τον τύπο θεραπείας είναι οι σοβαρά εξαρτημένοι από τη νικοτίνη καπνιστές.

Κάθε εισπνοή περιέχει 0,5 mg νικοτίνης. Κατά τη διάρκεια συστηματικής χρήσης, μετά από μία απλή δόση 1 mg νικοτίνης, το μέγιστο επίπεδο συγκέντρωσης νικοτίνης επιτυγχάνεται σε 5-10 λεπτά, με επίπεδα πλάσματος 16-20 ng/ml (29). Αυτό σημαίνει ότι το ρινικό εκνέφωμα επιτυγχάνει επίπεδα νικοτίνης όμοια με αυτά της τσίκλας στο μισό χρόνο. Αυτό είναι μοναδικό χαρακτηριστικό αυτού του τρόπου χορήγησης. Αυτός ο τύπος θεραπείας υποκατάστασης είναι ο ταχύτερος και αυτός που προσομοιάζει περισσότερο με το κάπνισμα.

Τα ρινικά σπρέϋ προκαλούν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως φτάρνισμα, ερεθισμός της μύτης, καταρροή, βήχας, δακρύρροια και ερεθισμός των επιπεφυκότων. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συχνά (80%-94%), αλλά οι περισσότερες υποχωρούν μέσα σε λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ένα ποσοστό 5%-10% των ασθενών εγκαταλείπουν τη θεραπεία λόγω των παρενεργειών.

#### ***A4. Παστίλιες νικοτίνης***

Δύο μορφές διατίθενται στο εμπόριο. Μία παλαιότερη, που περιέχει 1 mg νικοτίνης και δύο νεότερες που περιέχουν 2 και 4 mg αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και την αποτελεσματικότητα της μορφής του 1 mg. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί αυτή η μορφή.

Οι παστίλιες απελευθερώνουν 25% περισσότερη νικοτίνη από τις τσίκλες. Η τσίκλα συνήθως συγκρατεί κάποια ποσότητα νικοτίνης, ενώ η παστίλια απελευθερώνει όλη τη δόση. Η παστίλια τοποθετείται μέσα στο στόμα και διαλύεται σε 30 λεπτά. Πρέπει να μετακινείται περιοδικά μέσα στο στόμα και να αποφεύγεται η μάσηση ή η κατάποσή της.

Η δόση πρέπει να επιλέγεται με βάση τον βαθμό της εξάρτησης. Οι καπνιστές με υψηλό βαθμό εξάρτησης πρέπει να χρησιμοποιούν τις παστίλιες των 4mg (μία παστίλια κάθε 1-2 ώρες κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων εβδομάδων και στη συνέχεια σε σταδιακά ελαττούμενη δόση μέχρι τις 12 εβδομάδες). Οι καπνιστές με μικρό βαθμό εξάρτησης πρέπει να χρησιμοποιούν τις παστίλιες των 2mg ακολουθώντας το ίδιο

σχήμα. Οι παστίλιες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για 6 μήνες και στη συνέχεια περιστασιακά από 12 μέχρι 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή. Αυτοί που χρησιμοποιούν περισσότερες παστίλιες έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας (30).

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οπισθοστερνικό καύσος, λόξυγγας και ναυτία, αν και μπορούν επίσης να εμφανισθούν βήχας και άλγος στο φάρυγγα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται με τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων παστίλιων, αν και οι παστίλιες νικοτίνης θεωρούνται μία ασφαλής μορφή θεραπείας υποκατάστασης.

#### ***A5. Υπογλώσσες ταμπλέτες νικοτίνης***

Η μικροταμπλέτα είναι μία διαλυτή ταμπλέτα διαμέτρου 6mm, που περιέχει 2mg νικοτίνης συνδεδεμένης με βετακυκλοδεξτρίνη (31). Η ταμπλέτα τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα και διαλύεται σε 20 λεπτά. Η χορήγηση μιας μικροταμπλέτας των 2mg νικοτίνης την ώρα, επιτυγχάνει σταθερά επίπεδα νικοτίνης στο πλάσμα περίπου 12 ng/ml.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και τοπικές και υποχωρούν μετά από 5-6 εβδομάδες περίπου. Αυτές είναι συνήθως ξηρότητα του στόματος και ερεθισμός /άλγος στο στόμα και το λαιμό. Υπερκεράτωση στη βάση του στόματος, στο σημείο επαφής της ταμπλέτας, μπορεί να παρατηρηθεί στο 9% των περιπτώσεων, η βλάβη όμως υποχωρεί μετά από 6 μήνες περίπου (31). Αυτή η μορφή της χορήγησης νικοτίνης μπορεί να φανεί χρήσιμη σε άτομα που δεν τους αρέσει να μασούν ή απορρίπτουν την τσίκλα.

Οι σοβαρά εξαρτημένοι καπνιστές πρέπει να χρησιμοποιούν 2 ταμπλέτες των 2 mg την ώρα, με μέγιστη δόση τις 40 ταμπλέτες την ημέρα, ενώ οι ήπια εξαρτημένοι πρέπει να χρησιμοποιούν τη μισή δόση. Η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τρεις μήνες και μετά να ακολουθείται σταδιακή ελάττωση για συνολικά 6 μήνες (25% ελάττωση κάθε μήνα). Η χρήση αυτού του φαρμάκου συστήνεται περισσότερο στους σοβαρά παρά στους ήπια εξαρτημένους καπνιστές (31).

#### ***Κλινική αποτελεσματικότητα των NRT***

Όλες οι μορφές υποκατάστατων νικοτίνης διατίθενται σε καπνιστές ηλικίας άνω των 18 ετών, ενώ για καπνιστές μικρότερους από αυτή την ηλικία παρέχονται μόνο μετά από σύσταση ιατρού. Στους καπνιστές με ειδικά προβλήματα υγείας (καρδιαγγειακά νοσήματα, υπερθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, σοβαρή νεφρική και ηπατική νόσο, πεπτικό έλκος), θα πρέπει να προτείνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση των κινδύνων και των ωφελειών της θεραπείας και μετά από συζήτηση με έναν ειδικό. Το ίδιο ισχύει και για έγκυες γυναίκες ή μητέρες που θηλάζουν.

Οι θεραπείες υποκατάστασης της νικοτίνης είναι γενικά καλά ανεκτές. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές αντιδράσεις και ειδικότερα ερεθισμός του δέρματος με τα αυτοκόλλητα και ερεθισμός της μύτης με τα εκνεφώματα, που συνήθως δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Οι διαταραχές του ύπνου που παρατηρούνται με τη διακοπή της νικοτίνης, μπορεί να παρατηρηθούν επίσης και με τα δερματικά αυτοκόλλητα (20).



Οι δόσεις των NRT καθορίζονται σύμφωνα με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα. Η διάρκεια της χρήσης πρέπει να περιορίζεται στη επιτρεπόμενη-προκαθορισμένη για κάθε μορφή NRT. Όμως η χρήση μπορεί να παρατείνεται και μέχρι 3 μήνες στις περιπτώσεις συνέχισης της εξάρτησης από τη νικοτίνη (στην περίπτωση των αυτοκόλλητων, η δόση πρέπει να ελαττώνεται μετά από 3 μήνες). Η θεραπεία με NRT πρέπει να διακόπτεται αν ξαναρχίσει το κάπνισμα.

Η χρήση των NRT αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος σε βάθος χρόνου, ανακουφίζει από την επιθυμία για κάπνισμα και από τα στερητικά συμπτώματα. Τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος μεγιστοποιούνται όταν τα NRT εφαρμόζονται σε συνδυασμό με θεραπεία συμπεριφοράς (20, 25, 26). Περίπου 20% των καπνιστών που λαμβάνουν NRT και έχουν ειδική στήριξη παραμένουν χωρίς κάπνισμα για 12 μήνες, ενώ 10% διατηρούν την αποχή από το κάπνισμα εάν τους δοθεί μία σύντομη ενημέρωση από έναν ειδικό σε συνδυασμό με υποκατάσταση της νικοτίνης (19, 20, 24-33).

Η ανασκόπηση Cochrane (πάνω από 90 μελέτες), κατέδειξε ότι η υποκατάσταση της νικοτίνης βοηθά τους καπνιστές να διακόψουν το κάπνισμα (20). Ένα σύνολο 96 ελεγχόμενων με εικονική θεραπεία, τυχαιοποιημένων μελετών για τη χρήση των NRT, έδειξε ότι η χρήση τους αυξάνει την πιθανότητα για έναν καπνιστή να σταματήσει το κάπνισμα για τουλάχιστον 6 μήνες κατά ένα ποσοστό 7%. Ένα πρόγραμμα συμπεριφορικής υποστήριξης, με επαναλαμβανόμενες συνεδρίες ομάδων ή ατομικές, έδειξε επίσης ότι αυξάνει >6 μήνες τα ποσοστά επιτυχίας κατά 7% (32). Σε συνδυασμό με την συμπεριφορική υποστήριξη τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος αυξάνονται στο 15%. Η πρόωμη υποτροπή είναι συχνή στις μελέτες των NRT και είναι ενδεικτική μίας ανεπιτυχούς προσπάθειας διακοπής (20).

Υπάρχουν λίγα σαφή στοιχεία για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων NRT μεταξύ τους, για αυτό η απόφαση για το πιο προϊόν θα χρησιμοποιηθεί μπορεί να καθορίζεται από τις ιδιαίτερες προτιμήσεις των καπνιστών (20, 25).

Οι μονοθεραπείες με NRT έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές σε καπνιστές που είναι αποφασισμένοι να κάνουν προσπάθεια διακοπής. Σε αυτούς όμως που είναι σοβαρά εξαρτημένοι, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο να συνδυαστούν διαφορετικά προϊόντα NRT (51-53). Μερικοί ειδικοί συνιστούν τέτοιου είδους συνδυασμούς (π.χ. εξασφάλιση ενός επιπέδου νικοτίνης με αυτοκόλλητα και έλεγχος της επιθυμίας με ταχύτερης δράσης προϊόντα). Σε έξι μελέτες φάνηκε ότι τα αυτοκόλλητα νικοτίνης με υψηλή δόση είναι πιο αποτελεσματικά από αυτά των συνήθων δόσεων (25, 26, 34).

## **B. Υδροχλωρική βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης**

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι η πρώτη φαρμακολογική ουσία που δεν περιέχει νικοτίνη και έχει εγκριθεί για τη διακοπή του καπνίσματος τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1997 (2, 10, 13, 18, 19). Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε άτομα που καπνίζουν περισσότερο από 10-15 τσιγάρα την ημέρα και είναι αποφασισμένα να διακόψουν το κάπνισμα.

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη θεωρείται καλή θεραπευτική επιλογή σε καπνιστές που επιχειρούν να κόψουν το κάπνισμα για πρώτη φορά καθώς και στους καπνιστές που δεν μπορούν να ανεχθούν τις NRT, θέλουν να λάβουν αγωγή που δεν περιέχει νικοτίνη, ή τέλος σε αυτούς που η αγωγή με NRT έχει αποτύχει (35-43). Συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής βουπροπιόνης για τη διακοπή του καπνίσματος είναι τα 150mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία ξεκινά με δόση 150mg την ημέρα για τις πρώτες 6 ημέρες, με αύξηση στα 300mg την ημέρα (150mg δύο φορές την ημέρα) από την 7<sup>η</sup>

ημέρα και μετά. Οι καπνιστές που λαμβάνουν υδροχλωρική βουπροπιόνη συμβουλεύονται να συνεχίζουν το κάπνισμα μέχρι την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος, που ορίζεται μέσα στις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας. Μειωμένη δόση (μία ταμπλέτα την ημέρα) προτείνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με ηπατική ή νεφρική βλάβη. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι οι 7 έως 12 εβδομάδες (2, 10, 13, 18, 19, 35). Αντίθετα με τα NRT, η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη ξεκινά αμέσως με την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος.

Η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη καλό θα είναι να συνδυάζεται με πρόγραμμα ψυχολογικής υποστήριξης και η αγωγή να δίνεται από ειδική ομάδα γιατρών/νοσηλευτών που να στηρίζουν την ανεύρεση/τόνωση κινήτρων για την επιτυχία, να έχουν τη γνώση να προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες για τη διακοπή του καπνίσματος και να προλαμβάνουν τις υποτροπές.

### **B1. Μηχανισμός δράσης**

Ο μηχανισμός δράσης της υδροχλωρικής βουπροπιόνης διαφέρει από των υποκατάστατων νικοτίνης, με τα οποία γίνεται αντικατάσταση της νικοτίνης των τσιγάρων με νικοτίνη που προσφέρεται με διαφορετικό τρόπο. Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι μία μη-νικοτινική θεραπεία, που δρα σε νευρολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην εξάρτηση από τη νικοτίνη (38). Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των νευρώνων επαναπρόσληψης των κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) με ελάχιστη επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και καμία ανασταλτική επίδραση στην μονοαμινοξειδάση. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ενισχύει την ικανότητα αποχής από το κάπνισμα δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι συσχετίζεται με την μειωμένη επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό σύστημα και της νοραδρεναλίνης στον υπομέλανα τόπο. Η νικοτίνη είναι γνωστό ότι ελαττώνει τη δράση του μεσομεταιχμιακού συστήματος, οδηγώντας στην απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικληνή πυρήνα. Αυτό είναι το μονοπάτι που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνο για την ανταμοιβή και τις επιθυμίες, ενώ η διακοπή πιστεύεται ότι συσχετίζεται με αναστολή της νοραδρενικής δραστηριότητας στον υπομέλανα τόπο. Η βουπροπιόνη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα αυτών των νευρώνων που απελευθερώνουν ντοπαμίνη και με αυτό τον τρόπο μπορεί να απενεργοποιεί τον κύκλο της ανταμοιβής και να ελαττώνει την επιθυμία. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι ελαττώνει την δραστηριότητα των νευρώνων που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη στα ζώα. Επιπλέον, σε κλινικές δόσεις στους ανθρώπους, ελαττώνει τον κύκλο της ολικής νορεπινεφρίνης του οργανισμού, χωρίς να ελαττώνει τα επίπεδα στο πλάσμα (39). Αυτές οι νοραδρενικές επιδράσεις μπορεί να συμβάλλουν στην ικανότητα της βουπροπιόνης να ελαττώνει τα συμπτώματα στέρησης από τη διακοπή του καπνίσματος.

Πρόσφατα *in vitro* στοιχεία δείχνουν, ότι η υδροχλωρική βουπροπιόνη αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, μπορεί να αποτελεί έναν μη-ανταγωνισμό, λειτουργικό αναστολέα των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (39-41). Αυτή η αντι-νικοτινική δράση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης ίσως να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της για τη θεραπεία της εξάρτησης από τη νικοτίνη.

### **B2. Αντενδείξεις και προφυλάξεις στη θεραπεία με βουπροπιόνη**

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι γενικώς καλά ανεκτή.

Είναι καλό να συνταγογραφείται από ιατρό, ύστερα από λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, έτσι ώστε να αποκλειστούν καταστάσεις και θεραπείες που αποτελούν αντενδείξεις ή απαιτούν προσοχή κατά τη χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν άγχος, ξηροστομία, κεφαλαλγία, αϋπνία και εξάνθημα και ήταν ήπιες (35, 41-46). Πιο συχνά αναφέρονται ξηροστομία και αϋπνία, οι οποίες οι οποίες εμφανίζονται δύο φορές πιο συχνά με τη χορήγηση βουπροπιόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες είναι οι σπασμοί, οι οποίοι δεν παρουσιάζονται συχνά και συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου όπως η παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν σε κρίσεις (π.χ. επιληψία). Επίσης παράγοντες που σχετίζονται με το φαγητό (βουλιμία ή νευρογενής ανορεξία). Όταν η βουπροπιόνη χορηγείται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και τις οδηγίες του προϊόντος, η πιθανότητα εμφάνισης σπασμών είναι 0,1% (19, 35, 41).

Η βουπροπιόνη φθάνει σε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα τρεις ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα και σε σταθερή συγκέντρωση μέσα σε 8 ημέρες. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 ώρες και μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα p450.

Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρέχουσα επιληψία ή παλαιό ιστορικό. Επίσης, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις που ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (ιστορικό τραύματος στην κεφαλή, αλκοολισμός, σακχαρώδης διαβήτης που αντιμετωπίζεται με υπογλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη), καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. θεοφυλλίνη, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή). Η βουπροπιόνη επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό νευρογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας, σοβαρή ηπατική νέκρωση ή διπολική διαταραχή. Δεν πρέπει να συγχρηγείται με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, ενώ πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες ανάμεσα στη διακοπή αυτής της θεραπείας και την έναρξη της βουπροπιόνης.

Η βουπροπιόνη αλληλεπιδρά με έναν μεγάλο αριθμό συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, τύπου 1c αντιαρρυθμικά και αντιψυχωσικά. (Πίνακας 2)

### **B3. Κλινική αποτελεσματικότητα**

Η κλινική αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές καλώς ελεγχόμενες μελέτες (42, 43, 47). Η καθημερινή χορήγηση των 300mg την ημέρα έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από αυτή των 100mg, στην βραχυ- και μακροπρόθεσμη αποχή από το κάπνισμα (42). Η βουπροπιόνη αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος και ελαττώνει την επιθυμία και τα στερητικά συμπτώματα.

Η αποτελεσματικότητά της δεν ποικίλλει σημαντικά με βάση το φύλο των ασθενών, το ιστορικό κατάθλιψης ή αλκοολισμού, ή το βαθμό της εξάρτησης από τη νικοτίνη (42, 48).

Εκτός από την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τη διακοπή του καπνίσματος όταν χορηγείται για σύντομα διαστήματα (7-12 εβδομάδες), η βουπροπιόνη χορηγούμενη για 12 μήνες αποδείχθηκε αποτελεσματική και στην καθυστέρηση των υποτροπών, στους ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα εντός των 7 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Σε μία άλλη μελέτη η βουπροπιόνη αύξησε την μακρόχρονη διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς που αρχικά απέτυχαν στην προσπάθειά τους (43). Το φάρμακο φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό σε

καπνιστές με ή χωρίς παλαιό ιστορικό κατάθλιψης, γεγονός που δείχνει ότι η αποτελεσματικότητά του δεν οφείλεται στην αντικαταθλιπτική του δράση (37, 39).

Στον κλινικό πρακτικό οδηγό του Τμήματος Υγείας και Ανθρώπινων Υπηρεσιών των Η.Π.Α. (US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline) που δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο του 2000, ο Fiore και συν. (10) ανακοίνωσαν ότι στο τέλος των 6 μηνών περίπου το 30% των καπνιστών που χρησιμοποίησαν βουπροπιόνη δεν κάπνιζαν και το 18% έως 30% αυτών που ελάμβαναν NRT επίσης δεν κάπνιζαν. Στη μια μελέτη (47) καπνιστών που απέτυχαν στη θεραπεία, η συνέχιση της θεραπείας με βουπροπιόνη μόνο, ή σε συνδυασμό με αυτοκόλλητα νικοτίνης είχε υψηλότερα βραχυπρόθεσμα (9 εβδομάδες) και μακροπρόθεσμα (6 με 12 μήνες) ποσοστά αποχής σε σχέση με τη θεραπεία με αυτοκόλλητα μόνο ή εικονικό φάρμακο.

Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες για τις θεραπείες διακοπής του καπνίσματος σε άτομα με χρόνιες νόσους όπως ΧΑΠ ή καρδιαγγειακές παθήσεις.

## **Γ. Άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις**

### **Γ1. Αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά**

Δεν είναι σαφές πως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα βοηθούν στη διακοπή του καπνίσματος. Είναι γνωστό πως το κάπνισμα και η κατάθλιψη συνδέονται, αλλά το κατά πόσο αυτό αντανάκλα σε μία κοινή γενετική προδιάθεση ή νευροχημικές δράσεις της νικοτίνης δεν είναι τεκμηριωμένο. Στις διάφορες μελέτες τα φάρμακα αυτά ήταν αποτελεσματικά, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι κατάθλιψης. Επίσης άγνωστο είναι, αν η επιτυχία στη διακοπή του καπνίσματος οφείλεται στη δράση μιας ομάδας ή ενός συγκεκριμένου φαρμάκου.

Μελέτες άλλων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων για τη διακοπή του καπνίσματος είχαν ποικιλία αποτελεσμάτων. Εκτός από την υδροχλωρική βουπροπιόνη, η νορτριπυλίνη (ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό), είναι ένα άλλο αντικαταθλιπτικό το οποίο έχει φανεί αποτελεσματικό. Όμως, για το φάρμακο αυτό δεν έχει χορηγηθεί άδεια για τη χρήση του στη διακοπή του καπνίσματος, παρόλο που σε κλινικές μελέτες έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά του (48-50).

Σε μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στην βουπροπιόνη και την νορτριπυλίνη για τη διακοπή του καπνίσματος, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές, αν και υπήρχε μία τάση υπέρ της βουπροπιόνης. Επίσης, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά αποχής από το κάπνισμα με τη βουπροπιόνη σε σχέση με τη νορτριπυλίνη, στους ασθενείς που είχαν ιστορικό καταθλιπτικής νόσου (33% έναντι 13%, αντίστοιχα). Το χαμηλότερο κόστος της νορτριπυλίνης σε σχέση με την βουπροπιόνη θα πρέπει να εξετασθεί σε συνάρτηση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους, καθώς η νορτριπυλίνη έχει συσχετισθεί με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο (49).

Η δοξεπίνη, η φλουοξετίνη και η μοκλοπεμίδη έχουν δοκιμασθεί στη διακοπή του καπνίσματος χωρίς επιτυχία (50).

Το κάπνισμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένας τρόπος ελάττωσης του άγχους και της αγωνίας και η πιθανή αποτελεσματικότητα των αγχολυτικών φαρμάκων στη διακοπή του καπνίσματος έχει μελετηθεί. Η βουσπιρόνη έχει συσχετισθεί με ελάττωση των στερητικών συμπτωμάτων και της επιθυμίας για κάπνισμα (50), αλλά δεν έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματική στη διακοπή του καπνίσματος.

Έχει επίσης ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών οπιοειδών, νάλτρεξόνη και ναλοξόνη στη διακοπή του καπνίσματος, τα δε αποτελέσματα ήταν ποικίλα (50, 51).

## **Γ2. Άλλες φαρμακολογικές θεραπείες**

Σε κλινικές μελέτες έχουν δοκιμασθεί και άλλες φαρμακολογικές θεραπείες αλλά η χρήση τους στη διακοπή του καπνίσματος δεν έχει ακόμη εγκριθεί (2, 10, 13, 18, 19). Η μεκαμυλαμίνη, είναι ένας ανταγωνιστής υποδοχέων νικοτίνης, με άδεια χρήσης ως αντιυπερτασικό, έχει μελετηθεί ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με αυτοκόλλητα νικοτίνης (52).

Η κλονιδίνη, μια ιμιδαζολίνη που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, έχει επίσης βρεθεί πως έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα ως θεραπεία για την διακοπή του καπνίσματος (53-55). Στις κατευθυντήριες οδηγίες έχει προταθεί ως δεύτερης γραμμής φάρμακο (10). Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, κόπωση και ξηροστομία μπορεί να περιορίζουν τη χρήση του και να το καθιστούν φάρμακο με δευτερεύοντα ρόλο στη διακοπή του καπνίσματος (50).

Η λομπελίνη, ένα αλκαλοειδές παρόμοιο με τη νικοτίνη, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος (50, 56), καθώς προκαλεί δυσάρεστη γεύση όταν συνδυάζεται με τον καπνό του τσιγάρου και έτσι αποτρέπει από το κάπνισμα (57). Η λομπελίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής νικοτίνης που προέρχεται από τα φύλλα ενός είδους Ινδιάνικου καπνού (*Lobelia inflata*) και έχει χρησιμοποιηθεί σε εξατομικευμένες θεραπείες. Όμως, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν τη χρήση της λομπελίνης στη διακοπή του καπνίσματος.

Η γλυκόζη έχει αναγνωρισθεί ως ένας δυνητικά φθηνός και απλός τρόπος βοήθειας για τη διακοπή του καπνίσματος, με μέτρια αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι μασώντας ταμπλέτες γλυκόζης κατά τη διάρκεια της διακοπής του καπνίσματος, μπορεί να ελαττωθεί η επιθυμία για κάπνισμα (58, 59).

## **Γ3. Εναλλακτικές θεραπείες**

### ***Βελονισμός***

Η ανασκόπηση 20 μελετών από τη βάση δεδομένων Cochrane δεν βρήκε κανένα όφελος από τον βελονισμό σε σχέση με τον εικονικό βελονισμό. Η εφαρμογή του βελονισμού ίσως είναι καλύτερη από το να μην υπάρχει καμία παρέμβαση, αλλά μάλλον τα αποτελέσματά του οφείλονται σε εικονική δράση (60).

### ***Υπνοθεραπεία***

Η ανασκόπηση Cochrane 9 μικρών μελετών υπνοθεραπείας, δεν την βρήκε πιο αποτελεσματική από άλλες παρεμβάσεις συμπεριφοράς. Είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της υπνοθεραπείας, απουσία σύγκρισης με μια εικονική διαδικασία, που θα μπορούσε να ελέγξει για πιθανές μη ειδικές δράσεις.

## ***Ποιο είναι το μέλλον στη θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος;***

Τα στοιχεία που υπάρχουν από προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν, ότι διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα εμπλέκονται στην νευροβιολογία της εξάρτησης από τη νικοτίνη και ότι η παθοφυσιολογία κάποιων παθήσεων των καπνιστών αυξάνει

δυνητικά, τον κίνδυνο για κάπνισμα ή την υποτροπή στο κάπνισμα μετά από διακοπή (61). Έτσι λοιπόν, διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για άλλες παθήσεις, όπως για παράδειγμα για κατάθλιψη, αλκοολισμό, v. Parkinson και επιληψία, έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία των καπνιστών που δεν μπορούν να διακόψουν το κάπνισμα με τις συνήθεις εγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις της απεξάρτησης από τη νικοτίνη (62-64), με φτωχά σχετικά αποτελέσματα στο γενικό πληθυσμό.

Διάφορες ουσίες, όπως εκλεκτικοί ανταγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων (CB<sub>1</sub>) (Rimonabant) (65), αγωνιστές των υποδοχέων μεταμυοτροπικού glutamate (mGlut<sub>5</sub>) (66), ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT<sub>1A</sub>) (67), ανταγωνιστές των ντοπαμινικών υποδοχέων DAD<sub>3</sub> (BP 897) (68), οι αγωνιστές των υποδοχέων GABA<sub>B</sub> (69), οι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων MAO-B (Selegiline/Eldepryl), και εκλεκτικοί αγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης β<sub>2</sub> (nACh) (Varenicline) (70) βρίσκονται σε επίπεδο προκλινικής ή κλινικής έρευνας και κάποιες από αυτές φαίνονται να προσφέρουν σημαντικά αποτελέσματα στη διακοπή του καπνίσματος (Rimonabant, Selegiline, Varenicline). Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση του οφέλους που προσφέρουν μακροπρόθεσμα.

Τα εμβόλια, τα οποία επάγουν την παραγωγή αντι-νικοτινικών αντισωμάτων, και το ενδαγγειακό sequestration της νικοτίνης μετά από κάπνισμα βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης και κάποια από αυτά έχουν ήδη δοκιμασθεί σε ανθρώπους σε μελέτες φάσης I (Xenova Research Limited και Cytos Biotechnology AG) (71, 72) και έχουν δείξει καλή αποτελεσματικότητα, ενώ είναι σε γενικές γραμμές ασφαλή και καλά ανεκτά. Ένα τρίτο εμβόλιο, το NicVAX, βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα σε μελέτες φάσης II. Περισσότερα στοιχεία χρειάζονται όμως, για να κατανοηθούν καλύτερα οι αλληλεπιδράσεις και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των εμβολίων.

### Συμπεράσματα

Η εξάρτηση από τον καπνό είναι μια χρόνια κατάσταση, που συχνά απαιτεί επανειλημμένες παρεμβάσεις. Ωστόσο, σήμερα υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες που μπορούν να οδηγήσουν σε μακροχρόνια ή μονιμη αποχή από το κάπνισμα.

Έτσι, όλοι οι ασθενείς που καπνίζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτές και να παροτρύνονται να προσπαθήσουν.

Εκτός των ειδικών περιπτώσεων, οι θεραπείες για τη διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε όλους τους καπνιστές που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους καπνιστές που ανήκουν σε ειδικούς πληθυσμούς, π.χ. με ιατρικές αντενδείξεις, με χαμηλή καπνιστική συνήθεια (< 10 τσιγάρα/ημέρα), τις έγκυες/θηλάζουσες γυναίκες, τους έφηβους.

Οι θεραπείες που στοχεύουν στη διακοπή του καπνίσματος, από την απλή συμβουλευτική παραίνεση του γιατρού μέχρι τα ειδικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος, δεν είναι μόνο κλινικά αποτελεσματικές, αλλά είναι και εξαιρετικά συμφέρουσες οικονομικά συγκριτικά με άλλες προληπτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για νοσήματα, όπως η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση, ή προληπτικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως η μαστογραφία και το τεστ Παπανικολάου. Και αυτό, αν αναλογιστεί κανείς τα χρόνια νοσήματα και τις επιπλοκές που επιβαρύνουν τα συστήματα υγείας, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, καρκίνους, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που μπορούν να προληφθούν. Επίσης, όσον αφορά την ειδική ομάδα των εγκύων γυναικών, η διακοπή του καπνίσματος οδηγεί σε

λιγότερες γεννήσεις λιποβαρών εμβρύων, λιγότερους περιγεννητικούς θανάτους και σημαντικά οφέλη υγείας για τη μητέρα.

Η ταχύτερη ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ουσιών, που από τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών φαίνονται να υπόσχονται ακόμη καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες, θα διευρύνει το φάσμα των θεραπευτικών επιλογών, αλλά και των δυνατοτήτων παροχής φαρμακευτικής βοήθειας σε ειδικές ομάδες καπνιστών, που έχουν περιορισμούς στη χρήση κάποιων φαρμάκων.

Δεδομένης της κλινικής αποτελεσματικότητας και της καλής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας που προσφέρουν οι θεραπείες της εξάρτησης από τον καπνό και τα ειδικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος, θα ήταν ιδανικό αν καλύπτονταν από τους ασφαλιστικούς φορείς, κάνοντάς τα προσιτά σε όλους τους καπνιστές.

## Βιβλιογραφία

1. World Health Organisation (WHO). Tobacco or health: a global status report. Geneva: WHO, 1997
2. Anderson JE, Jorneby DE, Scott WJ and Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121 (3):932-941
3. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, Shea P, Solomon LJ, Flynn BS. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992; 11(5):331-5
4. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, D.C: Government Printing Office, 1990. (DHHS publication no. (CDC) 90-8416.)
5. Royal College of Physicians. Nicotine addiction in Britain. London: Royal College of Physicians, 2000
6. Hughes JR. The future of smoking cessation therapy in the United States. *Addiction* 1996; 91:1797-1802
7. Gritz ER, Nielsen IR, Brooks LA. Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological and behavioural factors. *J Am Med Women's assoc* 1996; 51: 35-42
8. GOLD. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute.2000
9. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000;283:3244-54.
10. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville (MD):US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000 Jun
11. The American Psychiatric Association Practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am. J. Psychiatry* 1996;153 (suppl) S1-S31.
12. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions for the healthcare system. *Thorax* 1998; 53 Suppl 5 (Pt 1): S1-19.
13. West R, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education authority. *Thorax* 2000; 55: 987-99
14. Rigotti MB. Treatment of tobacco use and dependence. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 506-512
15. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> Edn, American Psychiatric Association, Washington.
16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br. J. Addict.* 1991; 86:1119-1127
17. The smoking cessation clinical practice guideline. Panel and staff. The Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1996;275:1270-1280.
18. World Health Organisation (WHO). European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Geneva: WHO, 2001 Jun
19. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. National Institute for Clinical Excellence Technology Appraisal Guidance No. 39, 2002 Apr. Available from URL:[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
20. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library [database on

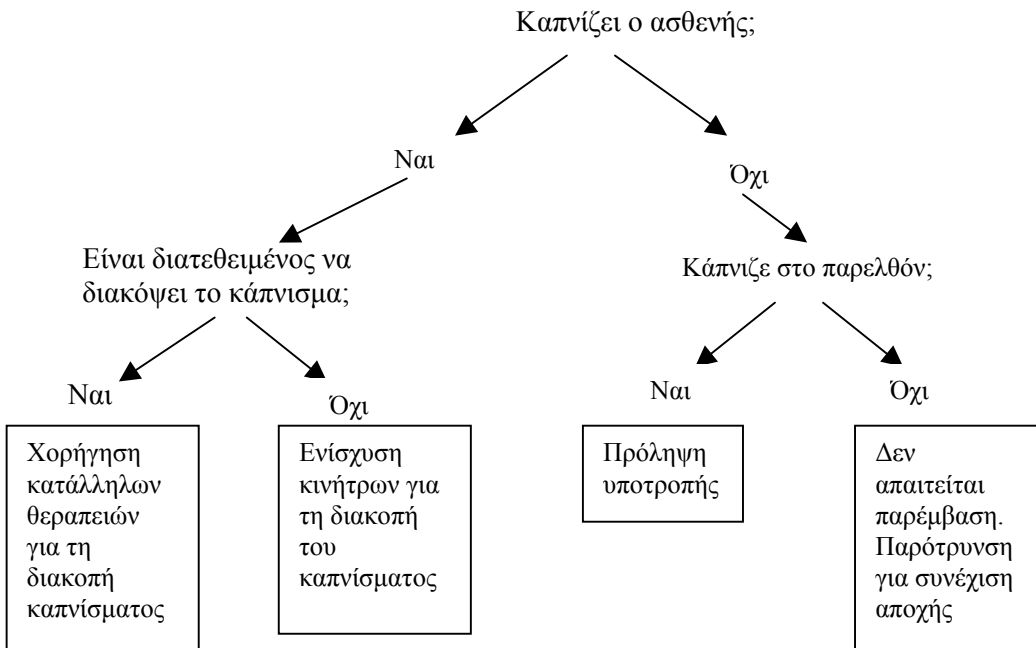


- disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 2002
21. McNabb ME, Ebert RV, McCusker K. Plasma nicotine levels produced by chewing nicotine gum. *JAMA* 1982;248:865-8.
  22. McNabb ME. Chewing nicotine gum for 3 months: What happens to plasma nicotine levels? *Can Med Assoc J* 1984; 131:589-92.
  23. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnensen AB, Forchammer H, Stockner M. Two and four mg nicotine chewing gum and group counseling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addictive Behaviors* 1988;13:17-27.
  24. Abelin T, Ehksam R, Buhler-Reichert A, Imhof PR, Muller P, Thommen A, Vesanen K. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11 (3):201-14
  25. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *Jama* 1994; 271(24): 1940-7
  26. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994;309:842-6
  27. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Sawe U. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329-33
  28. 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* 1996;91(9):1293-306
  29. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318:285-9
  30. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med*.2002; 162:1267-1276.
  31. Wallstrom M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction* 2000; 95:1161-1171.
  32. Lancaster T and Stead LF. Individual behavioral counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst.Rev.* (2000) 2:CD001292
  33. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24(1):41-7.
  34. Coleman T. Smoking cessation: intergrating recent advances into clinical practice. *Thorax* 2001;56:579-82-
  35. West R. Bupropion SR for smoking cessation Expert Opinion. *Drug evaluation* 2003;533-40.
  36. Coleman T and West R. Newly available treatments for nicotine addiction: smokers wanting help to stop smoking now have effective treatment options. *BMJ* 2001; 322: 1076-7.
  37. Holm KJ and Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-24
  38. Balfour DJK. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J. Clin Pract* 2001;55:53-7.
  39. Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, Linnoila M, Potter WZ. Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 139-43.
  40. Fryer JD and Lukas RJ. Non-competitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:88-92.

41. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-7.
42. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
43. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281 (1):72-6.
44. Gonzales D, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N, Herrero LA, Krishen A, Sweeney A, Buaron K, Metz A. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin. Pharmacol Ther* 2001; 69:438-444.
45. Ferry LH and Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Disord* 1994; 13:249.
46. Gratzou C, Francis K, Maragianni A, Athanassa Z, Efthimiou K, Kalpakoglou Th, Katsani G, Roussou A, Kalantzi A, Roussos CH. Bupropion treatment and cognitive behavioral therapy in smoking cessation program. *Eur Respir J*. 2001, 12s
47. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
48. Hall S, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:930-935
49. Roose SP. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279:287-91.
50. Benowitz NL and Wilson Peng M. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13(4): 265-85
51. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, Feyerabend C. Naltrexone, smoking behaviour and cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 1995; 120(4): 418-25
52. Rose JE, Behm FM, Westman EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6(3): 331-43
53. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, Cooper TB. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54(6):670-9
54. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, Covey LS. Heavy smokers smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomised trial. *JAMA* 1988; 259(19):2863-6
55. Hilleman DE et al. Randomised controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 1993; 27(9):1025-8
56. Dwoskin LP and Crooks PA. A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse. *Biochem Pharmacol* 2002; 63(2):89-98
57. Hymowitz N and Eckholdt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med* 1996; 25(5): 537-46
58. West R, Courts S, Beharry S, May S, Hajek P. Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology* 1999; 147(3): 319-21
59. West R. Glucose for smoking cessation: does it have a role? *CNS Drugs* 2001; 15(4): 261-5
60. White A et al. A meta-analysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob Control* 1999; 8:393-7
61. Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 36-43

62. 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* 1998; 55: 683-690
63. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1835-1842
64. Rohsenow DJ, Monti PM, Colby SM, Gulliver SB, Swift RM, Abrams DB. Naltrexone treatment for alcoholics: Effects on cigarette smoking rates. *Nicotine Tob. Res.* 2003; 5: 231-236
65. Anonymous. Rimonabant SR 141716, SR 141716a. *Drugs R.D.* 2002; 3: 65-66
66. Paterson N.E. The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 257-264
67. Rasmussen K, Calligaro DO, Czachura JF, Dreshfield-Ahmad LJ, Evans DC, Hemrick-Luecke SK, Kallman MJ, Kendrick WT, Leander JD, Nelson DL, Overshiner CD, Wainscott DB, Wolff MC, Wong DT, Branchek TA, Zgombick JM, Xu YC. The novel 5-hydroxytryptamine 1A antagonist LY426965: effects on nicotine withdrawal and interactions with fluoxetine. *J. Pharmacolo. Exp. Ther.* 2000; 294: 688-700
68. Andreoli M, Tessari M, Pilla M, Valerio E, Hagan JJ, Heidbreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1272-1280
69. Fattore L, Cossu G, Martellotta MC, Fratta W. Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. 2002; 37: 495-498
70. Decker M.W. The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control (review). *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001; 10: 1819-1830
71. Kantak K.M. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? *Drugs.* 2003; 63(4): 341-352
72. Pentel P.R. Vaccines and depot medications for drug addiction: rationale, mechanisms of action and treatment implications. In press in *Immunotherapies and Depot Medications for Substance Dependence*. National Academy Press, DC, USA.

Σχήμα 1. Αξιολόγηση καπνιστικής συνήθειας



## Πίνακας 1. Ενίσχυση κινήτρων για τη διακοπή του καπνίσματος

1. Ατομική κινητοποίηση
  - ❑ Παρότρυνση του ασθενούς, δείχνοντάς του γιατί η διακοπή του καπνίσματος τον αφορά προσωπικά
  - ❑ Ο γιατρός πρέπει να είναι πολύ συγκεκριμένος
  - ❑ Ψυχολογική υποστήριξη με γνώμονα τις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου καπνιστή (π.χ. πρόβλημα υγείας που υπαγορεύει τη διακοπή του καπνίσματος, οικογενειακή ή κοινωνική κατάσταση του καπνιστή, ηλικία, φύλο, προηγούμενες εμπειρίες από προσπάθειες για διακοπή του καπνίσματος, προσωπικά εμπόδια για τη διακοπή του καπνίσματος)
2. Επισήμανση κινδύνων
  - ❑ Ασθένειες που σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια (άσθμα, προβλήματα στην εγκυμοσύνη, στειρότητα, ανικανότητα κ.λ.π.)
  - ❑ Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρκίνος του πνεύμονα, εγκεφαλικά επεισόδια, άλλοι καρκίνοι, όπως λάρυγγα, στοματικής κοιλότητας, οισοφάγου, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης, τραχήλου μήτρας)
  - ❑ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
  - ❑ Μακροχρόνια αναπηρία και ανάγκη παρατεταμένης φροντίδας
3. Αναφορά στα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος (π.χ. βελτίωση της υγείας, βελτίωση όσφρησης, εξοικονόμηση χρημάτων, καλύτερη εμφάνιση, θετικό πρότυπο για τα παιδιά του, πιο υγιή παιδιά στο οικογενειακό του περιβάλλον, καλύτερη φυσική κατάσταση, μείωση ρυτίδων/γήρανσης της επιδερμίδας)
4. Συζήτηση προβλημάτων (τα συμπτώματα στέρησης, ο φόβος της αποτυχίας, η αύξηση του βάρους, η έλλειψη υποστήριξης, η κατάθλιψη, η απόλαυση από το κάπνισμα)
5. Πρόληψη υποτροπής

## Πίνακας 2. Πρόληψη υποτροπής

### 1. Έλλειψη υποστήριξης για τη διακοπή

- Προγραμματισμός επισκέψεων παρακολούθησης ή τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή.
- Παροχή βοήθειας στον ασθενή με σκοπό τον προσδιορισμό μέσων υποστήριξης στο περιβάλλον του
- Παραπομπή του ασθενή σε αρμόδιο φορέα που παρέχει συμβουλευτική αγωγή ή ψυχολογική υποστήριξη για τη διακοπή του καπνίσματος.

### 2. Αρνητική διάθεση ή κατάθλιψη

- Αν είναι σημαντική, παρέχετε ψυχολογική υποστήριξη, χορηγήστε κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή παραπέμψτε τον ασθενή σε κάποιον ειδικό.

### 3. Έντονα ή παρατεταμένα συμπτώματα στέρησης

- Αν ο ασθενής αναφέρει παρατεταμένη επιθυμία ή άλλα συμπτώματα στέρησης, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της χρήσης μιας εγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής ή προσθήκης/χορήγησης συνδυασμού φαρμάκων, για να μειώσετε τα έντονα συμπτώματα στέρησης.

### 4. Αύξηση βάρους

- Συστήστε έναρξη ή αύξηση της σωματικής άσκησης, αποθαρρύνετε τις εξαντλητικές δίαιτες.
- Διαβεβαιώστε τον ασθενή ότι μια μικρή αύξηση σωματικού βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος είναι αναμενόμενη και σιγά-σιγά περιορίζεται από μόνη της.
- Δώστε έμφαση στη σημασία που έχει η υγιεινή διατροφή.
- Συνέχιση της χορήγησης στον ασθενή φαρμάκων, που είναι γνωστό ότι καθυστερούν την αύξηση του βάρους (π.χ. βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, υποκατάστατα νικοτίνης, ιδιαίτερα τσίγλα νικοτίνης).
- Παραπέμψτε τον ασθενή σε κάποιον ειδικό ή σε κάποιο πρόγραμμα.

### 5. Μείωση των κινήτρων/συμπτώματα στέρησης

- Διαβεβαιώστε τον ασθενή ότι αυτά τα συναισθήματα είναι συνηθισμένα.
- Υποδείξτε δραστηριότητες επιβράβευσης.
- Διασφαλίστε ότι ο ασθενής δεν καπνίζει περιστασιακά.
- Δώστε έμφαση στο γεγονός ότι αρχίζοντας το κάπνισμα ξανά (ακόμη και μια ρουφηξιά) θα αυξηθεί η επιθυμία για κάπνισμα και η προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος θα γίνει πιο δύσκολη.



**Πίνακας 3. Κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη συνταγογράφηση φαρμακευτικής θεραπείας, για τη διακοπή του καπνίσματος.**

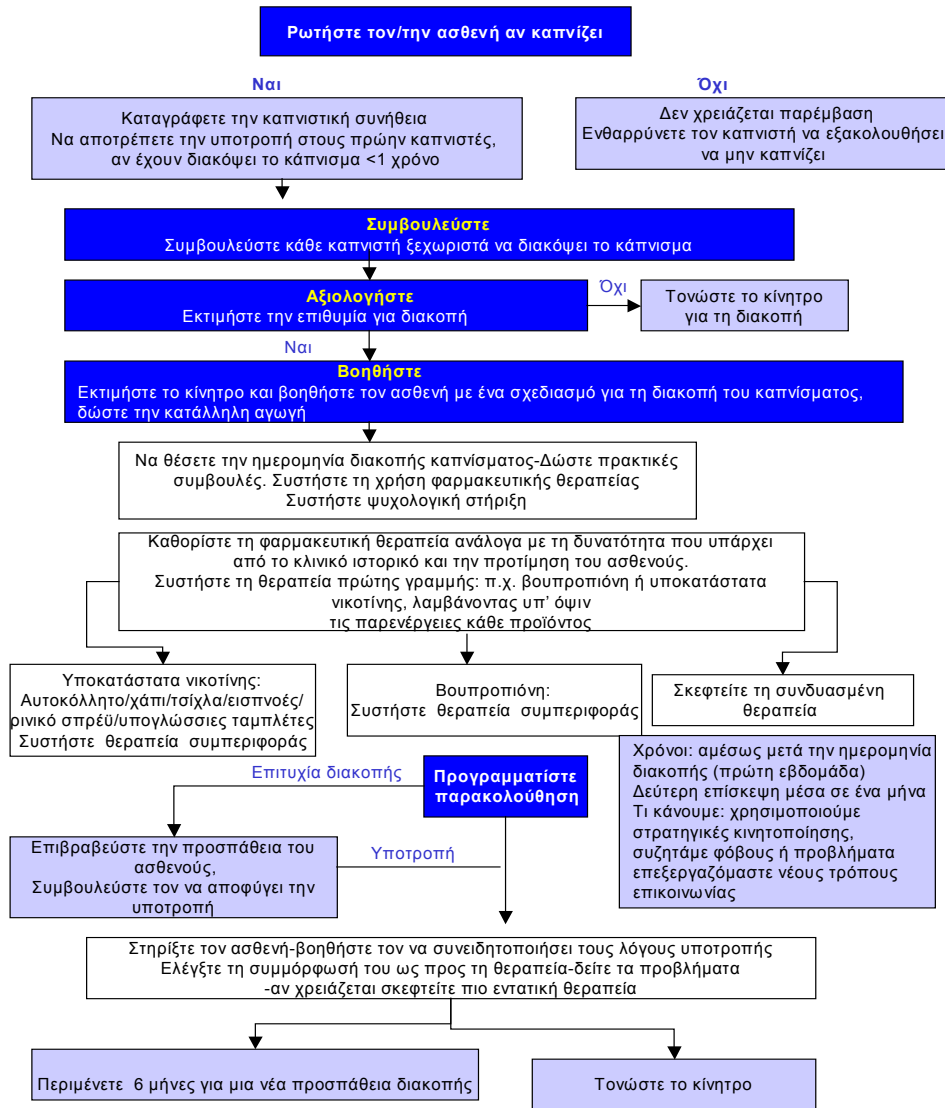
Ποιος πρέπει να λάβει φαρμακευτική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος;	Όλοι οι καπνιστές που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα, εκτός από ορισμένες ειδικές περιπτώσεις. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται πριν τη χρήση φαρμακευτικής θεραπείας, σε ειδικούς πληθυσμούς: άτομα με ιατρικές αντενδείξεις, άτομα που καπνίζουν λιγότερα από 10 τσιγάρα την ημέρα, έγκυες/θηλάζουσες γυναίκες και έφηβοι καπνιστές.
Ποιες είναι οι φαρμακευτικές θεραπείες πρώτης γραμμής, που συνιστώνται;	Πέντε φαρμακευτικές αγωγές για τη διακοπή του καπνίσματος, συνιστώνται και συμπεριλαμβάνουν τη βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης, την τσίγλα νικοτίνης, την εισπνεόμενη νικοτίνη, τους ρινικούς ψεκασμούς νικοτίνης και τα αυτοκόλλητα νικοτίνης.
Ποιους παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν οι γιατροί, όταν επιλέγουν ανάμεσα στις πέντε φαρμακευτικές θεραπείες πρώτης γραμμής;	Η επιλογή μιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής θεραπείας πρώτης γραμμής πρέπει να υαγορεύεται από παράγοντες όπως: η εξοικείωση του γιατρού με τα φάρμακα, οι αντενδείξεις για κάποιους ασθενείς, η προτίμηση του ασθενούς, η προηγούμενη εμπειρία του ασθενούς με κάποια συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή (θετική ή αρνητική) και οι ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς (π.χ. ιστορικό κατάθλιψης, ανησυχία για την αύξηση του βάρους).
Είναι οι φαρμακευτικές αγωγές κατάλληλες για ελαφρύτερους καπνιστές, π.χ. 10-15 τσιγάρα/ημέρα;	Σε ελαφρύτερους καπνιστές, η δόση της αγωγής με πρώτη γραμμής θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να μειωθεί. Δεν χρειάζεται να γίνει προσαρμογή όταν πρόκειται για την βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης.
Ποιες φαρμακευτικές θεραπείες δεύτερης γραμμής προτείνονται;	Η κλονιδίνη και η νορτριπυλίνη.
Πότε πρέπει να χρησιμοποιούνται τα φάρμακα δεύτερης γραμμής, για τη θεραπεία της εξάρτησης από τον καπνό;	Θα πρέπει να συνταγογραφούνται σε ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν πρώτη γραμμής φάρμακα, είτε εξ' αιτίας αντενδείξεων, είτε γιατί δεν τους φάνηκαν χρήσιμα σε προηγούμενη προσπάθεια διακοπής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις γνωστές παρενέργειες των φαρμάκων δεύτερης γραμμής.
Ποιες φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να προτείνονται σε ασθενείς που ανησυχούν ιδιαίτερα για την αύξηση του βάρους;	Η βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης και οι θεραπείες με υποκατάστατα νικοτίνης, ιδιαίτερα η τσίγλα νικοτίνης, έχουν δείξει πως καθυστερούν, αλλά δεν αποτρέπουν, την αύξηση του βάρους.
Υπάρχουν φαρμακευτικές θεραπείες που θα πρέπει να τις σκεφτόμαστε σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης;	Η βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης και η νορτριπυλίνη φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματικές σε αυτούς τους ασθενείς
Θα πρέπει οι θεραπείες υποκατάστασης νικοτίνης να αποφεύγονται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα;	Όχι. Συγκεκριμένα, τα αυτοκόλλητα νικοτίνης είναι ασφαλή και δεν έχουν δείξει να προκαλούν παρενέργειες από το καρδιαγγειακό.
Μπορούν οι φαρμακευτικές αγωγές για την εξάρτηση από τον καπνό να χρησιμοποιηθούν για μακρύ χρονικό διάστημα;	Ναι. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να φανεί χρήσιμη σε καπνιστές που αναφέρουν επίμονα συμπτώματα στέρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαρμακευτικά σκευάσματα ή σε αυτούς που επιθυμούν μακροπρόθεσμη θεραπεία. Μια μειοψηφία ατόμων που διακόπτουν το κάπνισμα επιτυχώς, χρησιμοποιούν κατά βούληση φάρμακα υποκατάστασης νικοτίνης (τσίγλα, εισπνοές, ρινικούς ψεκασμούς) μακροπρόθεσμα. Η μακροπρόθεσμη χρήση αυτών των φαρμάκων δεν παρουσιάζει κάποιο γνωστό κίνδυνο για την υγεία. Επιπλέον, προτείνεται και η χρήση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης βραδείας αποδέσμευσης με την ένδειξη της



	μακροπρόθεσμης συντήρησης.
Μπορούν οι φαρμακευτικές θεραπείες να συνδυαστούν ποτέ;	Ναι. Υπάρχει η ένδειξη ότι συνδυάζοντας τα αυτοκόλλητα νικοτίνης, είτε με την τσίχλα νικοτίνης, είτε με τους ρινικούς ψεκασμούς νικοτίνης αυξάνονται τα ποσοστά μακροπρόθεσμης αποχής, συγκριτικά με αυτά που προκύπτουν από τη χορήγηση ενός μόνο φαρμάκου υποκατάστασης νικοτίνης. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυχούς αποχής από το κάπνισμα υπάρχουν και από το συνδυασμό υδροχλωρικής βουπροπιόνης βραδείας αποδέσμευσης με αυτοκόλλητα νικοτίνης.

## Σχήμα 2

Αλγόριθμος προτεινόμενων βημάτων για τη διακοπή του καπνίσματος και για τις παρεμβάσεις πρώτης γραμμής



#### Πίνακας 4

#### Μορφές υποκατάστατων νικοτίνης που κυκλοφορούν διεθνώς

1	<b>Διαδερμικά υποκατάστατα νικοτίνης</b> 5 mg, 10 mg, 15 mg 16 ώρες/24ωρο (Nicorette, Pharmacia) 7 mg, 14 mg, 21 mg το 24ωρο (Nicotinelles TTS 10 και TTS 30 (Novartis Consumer Health) 7 mg, 14 mg, 21 mg (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline (GSK))
2	Μασώμενες τσίγλες νικοτίνης 2 mg, 4 mg (Nicorette, Pharmacia) (Nicotinelles, Novartis Consumer Health)
3	Υπογλώσσιες ταμπλέτες νικοτίνης 2 mg (Nicorette Microtab, Pharmacia)
4	Χάπια νικοτίνης 1 mg (Nicotinelles, Novartis Consumer Health)
5	Συσκευή εισπνοών με επιστόμιο για νικοτίνη 10 mg (Nicorette Inhalator, Pharmacia)
6	Ρινικό σπρέϋ νικοτίνης με 0,5 mg ανά ψεκασμό (Nicorette, Pharmacia)
7	Χάπια νικοτίνης 2 mg και 4 mg (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline (GSK))

**Πίνακας 5. Προτάσεις για την κλινική χρήση των φαρμακευτικών αγωγών για τη διακοπή του καπνίσματος.**

Φαρμακευτική αγωγή	Προφυλάξεις/αντ ενδείξεις	Παρενέργειες	Δοσολογία	Διάρκεια
Βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης	Ιστορικό σπασμών  Ιστορικό νευρογενούς βουλμίας/ανορεξίας	Αϋπνίες  Ξηροστομία	150 mg κάθε πρωί για 6 ημέρες, μετά 150 mg δύο φορές την ημέρα (Εναρξη θεραπείας 2 εβδομάδες πριν την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος)	7-12 εβδομάδες, διατήρηση έως 6 μήνες
Τσίγλα νικοτίνης		Στοματίτις  Δυσπεψία	1-24 τσιγ/ημέρα - τσίγλα 2 mg (έως 24 κομμάτια/ημέρα)  25+ τσιγ/ημέρα - τσίγλα 4 mg (έως 24 κομμάτια/ημέρα)	Εως 12 εβδομάδες
Εισπνοές νικοτίνης		Τοπικός ερεθισμός στο στόμα και το λαιμό	6-16 εισπνοές/ημέρα	Εως 6 μήνες
Ρινικοί ψεκασμοί νικοτίνης		Ρινικός ερεθισμός	8-40 δόσεις/ημέρα	3-6 μήνες
Αυτοκόλλητα νικοτίνης		Τοπικός ερεθισμός του δέρματος  Αϋπνία	21mg/24ωρο  14mg/24ωρο  7 mg/24ωρο  15 mg/16ωρο	4 εβδομάδες  μετά  2 εβδομάδες μετά  2 εβδομάδες  8 εβδομάδες
Κλονιδίνη	Αρτηριακή υπέρταση	Ξηροστομία  Υπνηλία  Ζάλη  Νάρκωση	0,15-0,75 mg/ημέρα	3-10 εβδομάδες
Νορτριπτυλίνη	Κίνδυνος αρρυθμιών	Νάρκωση  Ξηροστομία	75-100 mg/ημέρα	12 εβδομάδες