

# SİGARA BAĞIMLILIĞININ FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Tijen ŞENGEZER<sup>1</sup>, Caner ASLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği

**Corresponding Author:** Tijen ŞENGEZER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği

tijensengezer@hotmail.com

## Sigara Bağımlılığının Farmakolojik Tedavisi

### ÖZET

Nikotin bağımlılığı tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır. Farmakoterapi, kullanılmaması gereken bir durum yoksa bırakmaya istekli ve kabul eden her hastaya başlanmalıdır. Çalışmalar farmakoterapinin bırakma oranlarını plaseboya göre anlamlı ölçüde arttırdığını göstermektedir. Nikotin replasman tedavisi (NRT), Bupropiyon ve Vareniklin birinci basamak tedavilerdir. Bunlardan herhangi bir tanesi ilk seçeneğimiz olabilir. Birinci basamak tedaviler etkinliği kanıtlanmış, yan etki açısından güvenilir ve onaylanmış tedavilerdir. Sigara bağımlılığı tedavisinde farmakoterapiye bilişsel davranışçı terapilerin eklenmesi ile başarı oranları yükselmektedir.

Günümüzde NRT için kullanılan nikotin formları; sakız, nazal sprey, pastil, inhaler ve nikotin bantıdır. Ülkemizde ise yalnızca transdermal bant ve sakız formları bulunmaktadır. Nikotin bantları bizim önereceğimiz şekilde sabit bir dozda kullanılırken diğer tüm nikotin formları hastanın ihtiyacı olduğunda kullanılmaktadır. Nontrisiklik, aminoketon bir antidepresan olan bupropiyon, yoksunluk bulgularından olan depresif semptomlara ve iştah artışına özellikle olumlu etki göstermektedir. Vareniklin doğada bulunan bir alkaloid olan sistisin bitkisinin yapısının modifikasyonu ile geliştirilmiştir.  $\alpha 4\beta 2$  reseptörleri uyarak nikotinik agonist etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar. Böylece nikotin yoksunluk semptomlarını azaltır. Vareniklinin kontraendike olduğu çok az durum vardır. Diğer ilaçlarla etkileşim konusunda güvenilirdir. Kombinasyon tedavileri ile başarı oranları artmaktadır.

## Pharmacological Treatment of Nicotine Addiction

### ABSTRACT

Nicotine addiction is a chronic disease that needs to be treated. Pharmacotherapy should be started the patients who voluntarily quit unless there is a situation that is not acceptable to use. Researches are shown that pharmacotherapy significantly increases the dropout rate according to placebo. Nicotine replacement therapy (NRT), Bupropion, and Varenicline are the primary care treatments. Any of these could be our first choice. Primary care treatments are proven efficacy, reliable, and approved treatments in terms of side effects. Cognitive behavioral therapy was added to pharmacotherapy and that increases the success rate in nicotine dependence treatment.

Currently, the forms of nicotine for NRT are chewing gum, nasal spray, lozenge, inhalers, and nicotine patches. In our country, there are only the forms of transdermal patches and chewing gum. While nicotine patches are used as we recommend, all of the other nicotine forms are used by when the patients need them. Bupropion, a nontricyclic aminoketone antidepressant, has a particularly positive effect on depressive symptoms and increased appetite, which are among the withdrawal symptoms. Varenicline was developed by modifying the structure of the plant cystisine, an alkaloid found in nature. By stimulating  $\alpha 4\beta 2$  receptors, it provides dopamine release from the nucleus accumbens with its nicotinic agonist effects. Thus, it reduces nicotine withdrawal symptoms. There are very few situations where varenicline is contraindicated. It is safe in interaction with other drugs. Success rates increase with combination therapies.

## GİRİŞ

Sigara kullanımı günümüzde en önemli önlenebilir ölüm nedeni ve en büyük salgın olarak kabul edilmektedir. Dünyada yılda 7 milyon, ülkemizde ise 110 bin kişi sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizdeki ölümlerin %41,6'sının nedeni sigaraya bağlı hastalıklardır. Kanserlerin üçte birinin, akciğer kanserine bağlı ölümlerin %90'nın nedeni sigaradır. Her hekim hastasına sigara kullanıp kullanmadığını sorarak, sigara içen her hastaya güçlü bir şekilde bırakmasını önermelidir, çünkü kanıtlar doktor tavsiyesi ile bırakmanın uzun süreli başarıyı artırdığını göstermektedir. Ayrıca bu konuda hastasını tedavi edecek yetkinliğe sahip olmalı ya da gerektiğinde sigara bırakma konusunda daha profesyonel yardım alacağı kliniklere referans etmelidir. Sigaranın bırakılması bir davranış değişikliği sürecidir. Davranış değişikliği hastanın yakından izlenmesini, yeterliliğinin desteklenmesini ve güçlendirilmesini gerektirir.

Nikotin bağımlılığı tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır. Farmakoterapi, kullanılmaması gereken bir durum yoksa bırakmaya istekli ve kabul eden her hastaya başlanmalıdır. Hatta sigara bırakmaya hazır olmayan hastalara bile tedavi başlanabileceği, çünkü hastanın sigarayı azaltabildiğini gördüğünde bırakma kararı verebilecek kadar motive olabileceği söylenmektedir. Meta analizler ve randomize kontrollü çalışmalar farmakoterapinin bırakma oranlarını plaseboya göre anlamlı ölçüde arttırdığını göstermektedir. (1,2).

Nikotin replasman tedavisi (NRT), Bupropiyon ve Vareniklin birinci basamak tedavilerdir. Bunlardan herhangi bir tanesi ilk seçeneğimiz olabilir. Birinci basamak tedaviler etkinliği kanıtlanmış, yan etki açısından güvenilir ve onaylanmış tedavilerdir. Sigara bağımlılığı tedavisinde farmakoterapiye bilişsel davranışçı terapilerin eklenmesi ile başarı oranları yükselmektedir. (1,2).

## NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİLERİ

NRT nikotin bağımlılığının ve yoksunluk tablosunun tedavisinde en çok çalışılan ve kullanılan, nikotin içeren preparatlardır. NRT'nin iki amacı vardır:

- Nikotin reseptörlerini stimüle ederek aşırma ve yoksunluk bulgularını azaltan, hızla ortaya çıkan etkisi
- Haftalarca devam eden nikotin bağımlılığını azaltan nikotin reseptör sayısını azaltan etkisi

NRT'de kullandığımız nikotin dozu sigara ile içilen dozdan daha azdır. NRT'de ulaşılan pik değer 6-12 µg/dl iken, sigara içiminden sonra bu değer 35 µg/dl (20-50 µg/dl) düzeyindedir. Düşük dozlarda nikotin yoksunluk belirtilerinin bir kısmını ortadan kaldırırken öforik etki göstermez. Hastanın ihtiyacına göre başladığımız nikotin dozu yavaş yavaş azaltılarak ve hastanın yoksunluk bulguları değerlendirilerek kesilir (1,2).

NRT, genel olarak güvenli tedavilerdir. Gerçek anlamda kontrendikasyonları yoktur. Sorunlar genelde sigara içiminin kesilmeden NRT kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de gebelerde, emziren kadınlarda, akut miyokard infarktüsü geçiren kişilerde ilk haftalarda ve ciddi aritmisi olanlarda kullanılmamalıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipertiroidi, hipertansiyon, tip I Diabetes Mellitus, feokromasitoma ve kalp yetmezliği olanlarda NRT sırasında dikkatli olunması gerekmektedir (1-3).

Sigara içildiğinde nikotin, sigara içen kişinin beynine 7-10 saniye içinde ulaşır ve nikotinik reseptörleri doygunluğa ulaştırarak beklenenden çok daha yüksek bir pik etkisi yapar. Beyin bölgesindeki ilgili hücreler, reseptörleri duyarsız hale getirerek reseptör sayısını artırır ve bu da zamanla daha fazla nikotin ihtiyacına neden olur. NRT ise, sigaraya kıyasla nikotinin beyne çok daha yavaş ulaşmasına sebep olur ve kandaki nikotin miktarında pik oluşturmaz. Böylece nikotin reseptörlerini uyarmadan nikotin ihtiyacını ortadan kaldırır. Bu sayede üretilen reseptör sayısının sürekli azalmasıyla 12 haftalık NRT' den sonra reseptör sayıları normale döner. Bununla birlikte, bu hücreler nikotini hafızalarında tutarlar ve yeniden sigara içildiği takdirde hücre zarı üzerinde çok hızlı bir şekilde çoğalabilirler. Bu nedenle tütün bağımlılığı kronik ve nükleerle giden bir hastalıktır (4).

Günümüzde NRT için kullanılan nikotin formları; sakız, nazal sprey, pastil, inhaler ve nikotin bandıdır. Ülkemizde ise yalnızca transdermal bant ve sakız formları bulunmaktadır. Nikotin bantları bizim önerdiğimiz şekilde sabit bir dozda kullanılırken diğer tüm nikotin formları hastanın ihtiyacı olduğunda kullanılmaktadır. Kullanabileceği maksimum doz ve doz aralığı ile ilgili bilgi vermek, sigara içme isteği ve yoksunluk belirtileri sırasında kullanmasını önermek, gerçek sigara içme davranışı ile benzerlik de gösterdiğinden uygundur.

## NİKOTİN BANDI

Nikotin bandı ile nikotinin transdermal olarak vücuda kontrollü olarak verilmesi sağlanır. Bantta bulunan nikotin, deri ve deri altı doku yoluyla kana ve beyne ulaşarak etki eder ve gün boyu düzenli nikotin serum düzeyi sağlar. 16 saat ve 24 saatlik iki formu bulunmaktadır. Ülkemizde bulunan bantlar üç farklı boyutta olup, vücuda alınan nikotin miktarı her boyut için farklıdır. 16 saatlik bantlar 10, 15, 25 mg/gün; 24 saatlik bantlar 7, 14, 21 mg/gün nikotin sağlarlar (Tablo 1).

**Tablo 1: Nikotin Bantlarının Sağladığı Nikotin**

Bant Formu	0,3 mg/saat	0,6 mg/saat	0,9 mg/saat	1,6 mg/saat
16 saatlik bant		10 mg	15 mg	25 mg
24 saatlik bant	7 mg	14 mg	21 mg	

24 saat etkili formu gece boyunca nikotin düzeyinin azalmasını önleyip, sabah yoğun nikotin aşermesini azaltır. Gece uyanıp sigara içen bir hastaya 24 saatlik bant tercih edilmelidir. 16 saatlik formlar ise özellikle gece daha belirginleşen uykusuzluk ve huzursuzluk gibi semptomların oluşumunu engeller. Normalde kişi gece sigara içmediği için günlük davranış biçimine daha uygun gibi görünmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda 24 ve 16 saatlik formların etkinlikleri arasında bir fark bulunmamıştır. Nikotin bandı sigara bırakma günü yapıştırılır ve her sabah yeni bant uygulanır. Bant yapıştırıldığı günden sonra sigara içilmez. Kanda 2- 4 saatte tepe değere ulaşır, bu yüzden ilk yapıştırıldığında birkaç saat kısa etkili NRT ile desteklenebilir. Yüksek doz nikotin içeren bantların (25 mg ve üzeri) uzun dönem sigara bırakma oranlarını artırdığı gösterilmiştir. 10 adet/gün ve daha az miktarda sigara içen, bağımlılığı daha düşük hastalarda düşük dozlarda nikotin bantlarıyla tedaviye başlanabilir. Genellikle tedaviye en düşük nikotin içeren bant ile başlanmaz. Sigaranın bırakılması aşamalarında 3-4 haftada bir doz azaltılarak daha düşük dozda nikotin içeren banda geçilir ve tedavi hastanın durumuna göre 8-12 haftada sonlandırılır.

Nikotin bandının kullanımı kolaydır. Sabah uyanıldığında gövde veya üst kol derisinin kılız, kuru ve temiz bir bölgesine yapıştırılır. Duş öncesi ve sonrası kullanılabilir. Sabun, vücut şampuanları gibi kimyasallar emilimini azaltabilir.

18 yaş altı (bazı ülkelerde 12 yaş), 45 kg'ın altındakiler, sigara içmeyenler, serebrovasküler olayların ve miyokard enfarktüslerinin akut safhası, ciddi aritmiler, anstabil ya da ilerleyici anjina pektoris, psöriazis ve ürtiker gibi kronik ve yaygın dermatolojik hastalık durumlarında kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi D'dir (D: İnsanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıt mevcut, yarar-zarar oranı bakılarak kullanılmalıdır.) (1,5).

Yan etkiler hafif, geçici ve nadirdir (Tablo 2). En sık karşılaşılan yan etki lokal cilt reaksiyonlarıdır. Lokal cilt reaksiyonu riskini azaltmak için, uygulama bölgesi günlük olarak değiştirilmelidir. Yaz aylarında ve aşırı terleyen kişilerde kullanımı zorluk yaratabilir Bant gün içinde kendi kendine çıkarsa aynı bandı flaster ile yapıştırarak tekrar kullanmak mümkündür.

**Tablo 2: Nikotin Bandı Yan Etkileri**

Uygulama yerinde allerjik reaksiyon
Kalp ritim bozuklukları
Çarpıntı
Baş ağrısı
Soğuk algınlığı benzeri semptomlar
Uykusuzluk
Kas ağrısı, eklem ve sırt ağrısı
Bulantı
Karın ağrısı, hazımsızlık
Kabızlık ya da ishal
Sersemlik

Anormal rüya görme
Eklem ağrısı
Anksiyete, emosyonel değişiklikler
Öksürük

## NİKOTİN SAKIZI

Sigara bırakmada kullanılan en eski nikotin formudur. Nikotin sakızının 2 ve 4 mg'lık iki formu mevcuttur. Sakızlarda bulunan nikotin, çiğneme sırasında ağız mukozasından emilir. Ancak sakızda bulunan nikotinin tamamı emilemez, 2 mg'lık sakız ile vücuda 0,9 mg nikotin alınırken, 4 mg'lık sakız ile vücuda 1,2 mg nikotin alınmaktadır. Emilimin iyi olabilmesi için ağız PH'ı ve çiğneme tekniği çok önemlidir. Alkali ortamda nikotin emilimi daha iyi olduğundan sakızlara bikarbonat eklenmiştir.

Çiğneme esnasında ve 10 dakika öncesinde herhangi bir yiyecek-içecek tüketilmemelidir. Yaklaşık 30 dakika öncesinden de özellikle asitli gıda tüketiminden kaçınılması gerekmektedir.

Sakızın etkisini gösterebilmesi özellikli bir çiğneme tekniği mevcuttur. Bu nedenle hasta kooperasyonu ve eğitimi önemlidir. Sakız başlanacak her hastaya mutlaka nasıl kullanması gerektiği iyi anlatılmalıdır. Sakız ağza alındıktan sonra tadı çıkana kadar kısa bir süre çiğnenir, daha sonra yanakla diş eti arasında nikotinin emilmesi için bekletilmelidir. Tadı azaldığında yine kısa bir süre çiğnenip yeniden yanakla dişeti arasında bekletilmelidir. Ağız mukozasının başka bir bölgesinde aynı işlemi tekrarlayarak kullanmaya devam edilir. Bu yöntem "çiğne park et" tekniği denilmektedir.

Sakız yaklaşık 20-30 dakika çiğnenir, sonrasında içerisindeki nikotin tükenir. Kullanım sıklığını hastanın kendisi belirlemekle birlikte genellikle günde 10-15 adet sakız yeterlidir ve 2 sakız arasında en az yarım saat ara bırakılmalıdır. FNBT skoruna göre, düşük ve orta bağımlılığı olanlar için 2 mg, yüksek bağımlılığı olanlar için 4 mg'lık sakız ile tedaviye başlamak uygundur. Günde maksimum kullanım 24 adettir. Günlük ihtiyaç 10-15 adeti geçiyorsa nikotin bandı kullanılması önerilir.

Tedavinin 8-12 hafta kullanılması önerilmektedir, gerekli durumlarda süre uzatılabilir. Sakız tedavisi diğer bırakma yöntemleriyle kombine olarak da kullanılabilir.

Hızlı çiğnendiğinde veya doğru kullanılmadığında gastrointestinal yan etkiler görülebilir (Tablo 3). Sakız, yavaş çiğnenmelidir. Takma dişi, temporomandibular eklem hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında nikotin sakızına bağımlılık gelişebilir. Gebelik kategorisi C'dir (Hayvan çalışmalarında teratojenik bulunmuştur, ancak gebe kadınlarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır) (1,2).

**Tablo 3: Nikotin Sakızı Yan Etkileri**

Bulanti
Hazımsızlık
Tükrük salgısında artış
Ağızda kötü tad oluşumu
Hıçkırık
Dispepsi
Oral mukozada inflamasyon
Dişetinde hemoraji
Baş ağrısı
Uyku bozuklukları
Çarpıntı

Sublingual tablet, nazal sprey ile birlikte en etkili nikotin formudur ve ağız mukozasından hızla emilir. 2 mg.lık formları bulunur. Ortalama günde 10-15 tablet kullanımı yeterli olmaktadır. Yan etkileri sakızlara benzer şekilde ağız içi ve midede irritasyon, ağızda kötü tad oluşumu ve hıçkırıktır.

Nazal sprey en hızlı plazma nikotin düzeyi sağlayan nikotin formudur. Akut sigara isteğini önlemede çok etkilidir. Uygulamadan yaklaşık 5-10 dakika sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır ki bu da içilen bir sigara sonrası ulaşılan değer yaklaşık 2/3'üdür. Her püskürtme 0.5 mg nikotin içerir ve bir doz her iki burun deliğine birer püskürtme ile 1 mg nikotine karşılık gelir. Kullanım sıklığı kullanan tarafından belirlenir, ancak maksimum doz saatte 5 ve günde 40'ı geçmemelidir. En sık görülen yan etkiler ise burun mukozasında irritasyon, burunda yanma hissi, hapsirme ve öksürüktür. Beyne çok kısa sürede ulaştığından bağımlılık yapma riski vardır.

Nikotin pastili 1-4 mg arasındadır. Çiğnenmeden emilir. Oral absorpsiyonu sakızdan daha iyidir.

En son kullanılmaya başlayan nikotin formu nikotin inhalerlerdir. Sigara ağızlığına benzer şekildedir. Her ne kadar inhaler olarak adlandırılrsa da daha çok ağız mukozasından emilir. Bu nedenle farmakokinetiği nikotin sakızlarına benzer. Her kartuş 10 mg nikotin içerir. Gerçekte alınan nikotin miktarı 1.5-2 mg kadardır. En sık görülen yan etkisi ise boğazda irritasyon ve öksürüktür.

## BUPROPİYON

Sigara bırakmak için motive tüm hastalar kontraendikasyon yoksa bupropiyon kullanabilir. NRT'yi tolere edemeyen ya da başarısız olan ve nikotin içermeyen tedaviyi tercih eden hastalar için de uygundur. Nikotin bağımlılığındaki etkisi antidepresan etkisinden bağımsızdır. Depresyonu olmayan sigara bağımlılarında da etkindir. Plaseboya kıyasla sigara bırakma oranlarını iki kat artırmaktadır. Yoksunluk bulgularından olan depresif semptomlara ve iştah artışına özellikle olumlu etki göstermektedir. Sigarayı bırakmış remisyon dönemindeki alkol bağımlısı hastaların sigara relapslarını önlemek için

iyi bir seçenektir (1,2,5).

Bupropiyon; nontrisiklik, aminoketon bir antidepresandır. Dopamin ve noradrenalinin sinaptik geri alımını inhibe ederek etki göstermektedir. Dopaminerjik ve/veya noradrenerjik mekanizma ile aktivasyon gösterip, nikotin yoksunluk belirtilerinin azalmasına neden olur. Mekanizması tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte mezolimbik sistemde dopamin ve lokus sereleusda noradrenalin geri alınımını inhibe ederek, yoksunluk semptomlarını azalttığı düşünülmektedir. Bupropiyonun nikotinik asetilkolin reseptörlerinin inhibitörü olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ve sigara bırakma tedavilerindeki etkinliği muhtemelen bu antinikotinik aktivite ile ilgilidir. Bir genetik araştırmaya göre bupropiyonun sigarayı bırakma başarısı, nikotinik kolinerjik reseptör yollarının genetik varyasyonundan ziyade, bupropiyon metabolizmasından sorumlu ana enzimi kodlayan gen olan CYP2B6'daki varyasyonla belirlenmektedir (6-9).

Bupropiyon'un 150 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. İlk 3 gün günde 1 kez 150 mg, 4.günden itibaren günde 2 kez 150 mg alınarak toplam 300 mg tedavi dozuna çıkılır. Bupropiyon tedavisine sigara bırakılmadan önce başlanır, ilacın 7-14 günleri arasında sigara bırakma günü belirlenir. Tedavi toplam 7-12 hafta arasında devam eder, gerekirse 24 haftaya kadar uzatılabilir. Bupropiyon'un 52 haftaya kadar uzatılması ile relapsların önlenmesine dair çalışmalar mevcuttur. Relaps önlemek için tedaviyi uzattığımız durumlarda bupropiyonun 150 mg'lık yavaş salınımlı tablet formu günde bir kez kullanılabilir. Hasta belirlenen zamanda sigarayı bırakmamış ise bırakma planı yeniden yapılarak 3.-4. haftaya ertelenir. Oral alımdan yaklaşık 3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonu olan 140 mg/L'ye ulaşır. İlacın %85'i plazma proteinlerine bağlanarak 3 aktif metabolitine ayrılır (hidrosibupropion, teohidrobupropion, eritrohidrobupropion). Karaciğerden metabolize olur, metabolitleri bupropiyonun %20-50 etkinliğine sahiptir. Sitokrom P450 sistemi (izoenzim CYP2B6) üzerinden metabolize olur. Bupropion hızla emilir, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 18-19 saattir. Hasta tedavi alırken sigarayı bırakır ve tedavi aynı dozda sürdürülür. Bupropion kullanılırken içilen sigara sayısına göre doz ayarlamasına gerek yoktur. Bupropionun günlük dozu ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, 65 yaş üzeri olgularda ve ağırlığı 45 kg'ın altında olanlarda yarıya indirilmelidir.

En sık yan görülen yan etki; baş ağrısı, uykusuzluk ve ağız kuruluğudur. Baş ağrısı ve ağız kuruluğu için günde 2-3 litre sıvı alması önerilebilir. Uykusuzluk için ilacın sabah dozunun mümkün olduğu kadar erken bir saatte alınması, ikinci dozun da minimum 8 saat ara olacak şekilde erkene çekilmesi ya da dozun 150 mg'a düşülmesi ile yönetilebilir. Baş dönmesi ve sersemlik, yüksek kan basıncı, göğüs ağrısı, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, entelektüel performansta düşüş, alerjik deri reaksiyonları, görme bozukluğu, üriner retansiyon ve anksiyete diğer yan et-

kilerindedir. Özellikle kombine tedavilerde kan basıncı yakından takip edilmelidir. Şoförler, dikkat ve uyanıklık gerektiren ekipmanla çalışan hastalar tedavi başlangıcında ilacın yan etkilerini kontrol etmeleri için uyarılmalıdır. Sigara bırakma sürecinde aynı diğer tedavilerde olduğu gibi bupropiyon kullanan hastalar davranış değişiklikleri (ajitasyon, hostile vb) ve ruhsal durum açısından izlenmeli ve herhangi bir değişiklik ortaya çıkarsa ilaç kesilip psikiyatriste yönlendirilmelidir.

Hastaların yaklaşık %0,1'inde konvülsiyon görülebilir. Bu risk epilepsi öyküsü olanlarda, yeme bozukluğu durumlarında artmaktadır, ayrıca bipolar bozukluk, kronik alkol tüketimine bağlı ciddi karaciğer yetmezliği ve son iki hafta içinde MAO inhibitörleri ve benzodiazepin kullanımı da nöbet eşiğini düşüren faktörlerdendir. Bupropion kullanılırken alkol alınmaması önerilir. Eğer alkol kullanılıyorsa aşırı tüketim veya aniden kesmeler konvülsiyon eşiğini etkileyebilir. Gebelik kategorisi C'dir, gebe ve emziren annelerde kullanılması önerilmez.

Tedavide bupropiyon kullanmaya başlamadan önce hastanın kullandığı ilaçlar ve kontraendike durumlar sorgulanmalıdır (Tablo 4).

**Tablo 4: Bupropiyonun Kontraendike Olduğu Durumlar**

Aktif ya da geçirilmiş epilepsi anamnezi
Konvülsiyon eşiğini düşüren ilaç kullanımı
Alkol kullanımı ve alkol yoksunluk sendromu
Kafa travması, cerrahi ve inme öyküsü
Kafa içi tümörleri
Bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsü
MAO inhibitörleri ile birlikte kullanım (son iki hafta kullanım öyküsü)
Benzodiyazepin kullanım öyküsü
Bipolar bozukluk
Anoreksiya nervosa, bulimiya (yeme bozuklukları)
18 yaş altı
Hamileler ve emziren anneler
Aşırı duyarlılık
Ciddi karaciğer yetmezliği ve siroz

Bupropiyon, P450 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileştiği için dikkat edilmelidir. Teofilin, metoprolol, antiaritmikler, klozapin, imipramin, fluvoksamin, takrin, pentazosin, paroksetin, desip-

**Tablo 5: Sigara Bırakma İlaçları**

İlaçlar	Kullanma Dozu	Başlıca Yan Etkiler	Avantaj	Dezavantajlar
Bupropiyon	İlk 3 gün sabah 150mg, sonrasında 2x150mg 2-6 ay kullanılır. Bırakma gününden 1-2 hafta önce başlanır.	Uykusuzluk Baş ağrısı Ağız kuruluğu Ajitasyon	Kilo alımı konusunda avantajlı	Nöbet riskini artırdığından dikkat edilmelidir. Alkol ile kullanılmamalıdır. İlaç etkileşimi ve kontraendike olduğu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.
Nikotin bandı	16 saatlik bantlar 10, 15, 25 mg/gün; 24 saatlik bantlar 7, 14, 21 mg/gün nikotin sağlarlar. 10 adet ve üzerinde sigara içenlerde en yüksek dozdan başlanır. 3-4 haftada bir doz azaltılarak devam edilir. Sigara bırakma gününde kullanılmaya başlanır. 8-12 hafta kullanılır. 3-6 ay kullanılması durumunda etkinliğinin arttığına dair kanıtlar vardır.	Lokal deri reaksiyonu Anormal rüyalar ve uykusuzluk (16 saatlik bant tercih edilir.) Baş ağrısı	Kullanımı kolay Gün boyu kararlı bir nikotin dozu sağlar. Kombine edilebilir.	Gün içinde yaşanan sigara içme arzusunda doz değişimi sağlanamaz.
Nikotin sakızı	FNBT düşük ve orta/sabah ilk 30 dk sonrasında sigara içiyorsa 2 mg, FNBT yüksek/sabah ilk 30 dk içinde sigara içiyorsa 4 mg başlanır. Maksimum günlük doz saat başı 1 adet ya da 24 adet/gündür.	Ağızda iritasyon ve acı tat Hıçkırık Çene ağrısı Dispepsi Bulantı	Hasta dozu kontrol edebilir Diğer tedaviler sırasında yaşanan ani sigara içme arzusunda kombinasyon olarak kullanılabilir	Doğru çiğneme tekniği gerektirir. Takma diş varsa sorun yaşanabilir. Kullanımdan 15 dk önce ve kullanım sırasında bir şey yiyip içilmez.
Vareniklin	İlk 3 gün 1x0,5 mg, 4-7. günler 2x0,5 mg, sonrasında 2x1 mg/gün 3-6 ay kullanılır. Bırakma gününden 1-4 hafta önce başlanır.	Bulantı Uykusuzluk Anormal rüyalar Baş ağrısı	Bırakma günü esnek: 1 hafta-3 ay	Psikiyatrik yan etkileri olduğuna dair uyarılar prospektüsten çıkarılmasına rağmen hala kullanımında endişe duyulmaktadır.

ramin ve risperidonun kan konsantrasyonlarını artırabilir. CYP2B6 izoenzimi ile metabolize olan simetidin, sodyum valproat, siklofosamid ile de etkileşmektedir.

Fransa'da 698.000 bupropiyon kullanan hastada yapılan bir çalışmada %28'i ciddi olarak bildirilen 1682 yan etki gelişmiştir. Yan etkilerin %31,2'i allerji, anjioödem ve serum hastalığını da içeren deri reaksiyonları; %22'si nörolojik; %17,2'i intihar düşünceleri ve depresyonu da içeren nöropsikiyatrik yan etkiler olarak saptanmıştır. Sonradan olgular dikkatlice izlendiğinde %50-66 arasında önceden risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu nedenle sigara bırakmak için bize başvuran hastalardan iyi bir anamnez ve öykü almak son derece önemlidir (7).

Ciddi yoksunluk belirtileri olan ya da monoterapi ile başarı sağlanamayan olgularda NRT ile kombine edilerek kullanılabilir. Bupropion ve NRT ile yapılan kombinasyon tedavisi, tek başına Bupropion'dan ve yalnızca NRT'den daha etkili bulunmuştur.

44 randomize çalışmanın bir meta-analizinde, bupropiyon plaseboya göre uzun süreli sigara bırakmada anlamlı derecede etkindir (OR 1.62; %95 CI 1.49-1.76). Davranış tedavisi ile birlikte bupropiyon tedavisinin 6 aylık bırakma oranları plaseboyla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (%27-16) (10,11).

Sigara bırakma tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 69 araştırmanın meta-analizinde bupropiyonun sigara bırakmadaki etkinliğinin plasebodan 2,07 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Tablo 5'de sigara bırakma ilaçlarının başlıca özellikleri özetlenmiştir.

Vareniklin 2006 yılında kullanılmaya başlanmış olup, en yeni sigara bırakma ilacıdır. Sigara bırakmayı ilk kez deneyecek hastalarda direkt kullanılabilmesi gibi, daha önce farklı tedavilerle nüks olmuş olgularda da kullanılabilir.

Vareniklin doğada bulunan bir alkaloid olan sistisin bitkisinin yapısının modifikasyonu ile geliştirilmiştir. Dopamin salınımına aracılık eden  $\alpha4\beta2$  nikotinik kolinerjik reseptörlerinin parsiyel agonistidir.  $\alpha4\beta2$  reseptörleri uyararak nikotinik agonist etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar. Böylece nikotin yoksunluk semptomlarını azaltır. Aynı zamanda, nikotin reseptörlerine sıkıca bağlanarak, hasta sigara içse dahi ya da ortamdaki sigara dumanı kaynaklı nikotinin reseptörlere bağlanmasını engeller ve dopamin artışı olmadığından sigaranın ödüllendirici etkisini azaltır (1).

Vareniklin ile tedaviye, sigara içmeye devam ederken ilk 3 gün 0,5 mg günde tek doz başlanır, 4-7. günler arası sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez 0,5 mg, 8.günden itibaren ise günde 2 kez 1 mg/gün dozda devam edilir. İlaça başlandığında sigara içmeye devam eden olguların 8-14. gün arası, hedef bir sigara bırakma günü belirleyip sigarayı bırakması amaçlanır. Hasta hedeflenen günde sigarayı bırakmamış ise yeniden bir bırakma planı yapılmalıdır. Tedavi toplamda 12 hafta, günde 2 kez 1 mg dozunda

kullanılarak tamamlanır. Ortalama tedavi süresi 12 haftadır, ancak 24 haftalık tedavinin 6 ay ve 1 yıl içinde sigaraya yeniden başlama oranlarını azalttığı görülmüştür. Nüks eğilimi olan olgular için tedavi süresinin uzatılması düşünülebilir (2).

Vareniklinin kontraendike olduğu çok az durum vardır: etken maddeye karşı hipersensitivite, 18 yaş altı, hamileler ve emziren anneler. Diğer ilaçlarla etkileşim konusunda güvenilirdir. Buna karşın sigarayı bırakma sürecinde CYP1A2 enzim indüksiyonu nedeni ile teofilin, warfarin, insülin gibi ilaçların dozlarının ayarlanması gerektiği bilinmektedir. Gebelik kategorisi C'dir.

Vareniklinin %90'ı değişmeden idrar ile atılır. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmasına gerek yoktur. Renal yetmezlik durumunda doz azaltılması gerekir. Ciddi renal yetmezlikte (kreatin klerens <30ml/dk) doz yarıya düşülür, 2x0,5 mg kullanılır. Orta ve hafif yetmezlikte doz düşmeye gerek yoktur. Yeterli kanıt olmasa da son dönem böbrek yetmezliğinde kullanılması önerilmez. Yaşlılarda veya farklı ek hastalıkları olan olgularda doz değişikliğine gerek yoktur (1).

Dikkat, uyanıklık ve motor kontrolü gerektiren işlerde çalışanların dikkatli olmaları gerekmektedir. İlaça başlayınca benzer kapasitelerini etkileyip etkilemediği anlaşılana kadar bu tür işlerde çalışmaları güvenli değildir. Pilotlar, hava trafik kontrolörleri, ağır vasıta ve otobüs sürücülerinin çalışırken bu ilacı kullanmaması önerilmiştir (1).

İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantıdır (%35,8). Diğer yan etkileri ise uykusuzluk (%22), anormal rüya (%14,4), baş ağrısı (%16,8) ve gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (%22,5). Bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltmak amacı ile ilaç ilk hafta düşük dozda başlanıp titre edilerek doz arttırılır. Bulantının sorun olduğu olgularda ilacın yemekler ile birlikte alınması ve alındıktan sonra bir süre istirahat edilmesi önerilir, buna rağmen bulantı devam ederse vareniklinin günlük dozu 1 mg'a düşürülür ve bulantı kontrol altına alındıktan sonra bir kez daha doz artırılması (2x1 mg) denenir. Yan etkiler, özellikle bulantı, ilacın kullanıldığı süre uzadıkça şiddetini kaybetmektedir. Uykusuzluk ilk 4 haftadan sonra azalmaktadır. Uykusuzluğun aynı zamanda nikotin yoksunluk semptomlarından biri olduğu da unutulmamalıdır. Diğer yan etkiler; karın ağrısı, kabızlık, gaz, karın şişliği, ağız kuruluğu, sersemlik, iştah artışı, kilo alımıdır ve plaseboya göre 2 kat daha fazla görülürler. Bu yan etkiler geçicidir, genellikle ilk 4 haftada görülürler (1,2).

Tedavi sonunda, vareniklinin kesilmesi ile %3 oranında huzursuzluk, sigara içme isteği, uykusuzluk ve depresif ruh hali görülebilir (1).

Vareniklin psikiyatrik olarak stabil durumda olan sigara bağımlılarında güvenle kullanılabilir. Vareniklin, bupropion ve nikotin bandının psikiyatrik hastalık ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili güvenirliliğinin ve et-

kinliğinin araştırıldığı, çok merkezli çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışmalar yapılmıştır: EAGLES ve CATS. Çalışmaya 4116'ı psikiyatrik hastalık tanısı olan toplam 8144 hasta alınmıştır. Psikiyatrik kohortta son 6 aydır kötüleşme olmayan ve son 3 aydır stabil tedavi alan şizofreni, şizoafektif bozukluk, majör depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk ve borderline kişilik bozukluğu olan hastalar alınmıştır. Bupropion, NRT ve vareniklin hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan kohortta tüm aktif tedavilerin bitiminde (9-12.hafta) ve takip fazında (9-24. hafta) plaseboda daha etkili bulunmuştur. Psikiyatrik kohortta sigaradan uzak kalma oranı, psikiyatrik olmayan kohorta kıyasla tüm tedavi gruplarında daha düşük bulunmuştur. Psikiyatrik kohortta nöropsikiyatrik yan etkilerde tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Psikiyatrik kohortta yer alan hastalarda psikiyatrik olmayan kohorta kıyasla daha fazla yan etki bildirilmiştir. Her 3 tedavi grubunda da psikiyatrik bozukluğu olan ve olmayan hastalarda nöropsikiyatrik yan etki riskinde anlamlı artış görülmemiştir. EAGLES çalışmasında 24 haftalık sigara bırakma oranları vareniklinde %21,8, bupropiyonda %16,2, nikotin bandında %15,7, plaseboda %9,4 olarak bildirilmiştir (13).

Bupropion, NRT ve vareniklinin kardiyovasküler güvenirliliği açısından EAGLES çalışması 28 hafta daha tedavisiz uzatılarak 52 haftaya tamamlanmıştır. Başka bir deyişle 12 hafta tedavi ve bir yıllık takip sonucunda her 3 tedavi grubu da plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler artmış bir riske sahip değildir. Her 3 tedavi de plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur (14).

Kardiyovasküler hastalıklarda birinci basamak tedavi olarak ayaktan hastalarda vareniklin veya NRT kombinasyonları, yatan hastalarda nikotin bandı ya da NRT kombinasyonları, hasta taburcu edilirken de vareniklin ve NRT kombinasyonları önerilmektedir. İkinci basamak tedavi olarak ayaktan hastalara bupropiyon veya tek bir NRT önerilmektedir ancak yatanlara önerilmemekte, tek NRT ürünü ile taburculuk önerilmektedir (2).

Sigara bırakma sürecinde hastalar sigara bırakma ile ilişkili semptomları genellikle ilaç yan etkisi olarak yorumlarlar. En sık tedaviye atfedilen yoksunluk bulguları depresif sendromlar ve uyku bozukluklarıdır. Sigarayı bırakan pek çok kişi, hafiften şiddetliye kadar değişen depresyon belirtileri yaşar. Depresyonun varlığı, sigarayı bırakma ilaçlarının kullanımıyla ilgili olmaktan çok daha ziyade sigarayı bırakmanın gizli depresyonu uyarabileceği gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bir hastanın geçmişte depresyon öyküsü varsa, ruh halindeki değişiklikler izlenmelidir. Depresyon tanısı alan hastalara sigarayı bırakma desteğinin yanı sıra depresyon tedavisine başlamalıdır. Sigarayı bırakanların büyük çoğunluğunda uyku bozukluğu ve uyku kalitesinde değişiklikler yaşamaktadır. Uyku bozukluğunun şiddetinin değerlendirilmesi gerekir.

## KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Nikotin bantlarının oral nikotin formları ile kombinasyonu tek NRT kullanılmasından daha etkilidir. Hastaya ani içme istekleri ve yoksunlukla baş edebilmesi için güç verir. Bu kombinasyonların 6 aya kadar uzatılması uzun süreli bırakma oranlarını artırmaktadır. Bupropiyon ve nikotin bandı kombinasyonu tek başına bant kullanımından daha etkilidir, çünkü etki mekanizmaları farklıdır (Tablo 6).

**Tablo 6: Birinci Basamak Sigara Bırakma Tedavilerinin ve Kombinasyonlarının Etkinliği (15)**

Farmakoterapi	Bırakma Odds Oranı (95% CI)	Bırakma Oranları (95% CI)
Plasebo	1,0	13,8
Nikotin bandı	1,9 (1,7 – 2,2)	23,4 (21,3 – 25,8)
Yüksek doz nikotin bandı	2,3 (1,7 – 3,0)	26,5 (21,3 – 32,5)
Nikotin inhaler	2,1 (1,5 – 2,9)	24,8 (19,1 – 31,6)
Nikotin sakızı	1,5 (1,2 – 1,7)	19,0 (16,5 – 21,9)
Bupropiyon	2,0 (1,8 – 2,2)	24,2 (22,2 – 26,4)
Vareniklin	3,1 (2,5 – 3,8)	33,2 (28,9 – 37,8)
Bant + inhaler	2,2 (1,3 – 2,6)	25,8 (17,3 – 36,5)
Bant + sakız	2,6 (2,5 – 5,2)	26,5 (28,6 – 45,3)
Bant + bupropiyon	2,5 (1,9 – 3,4)	28,9 (23,5 – 25,1)
Bant (14 hafta üstü) + sakız ya da sprey	3,6 (2,5 – 5,2)	36,5 (28,6 – 45,3)

Bupropiyon kullanırken belirlenen bırakma gününde bant eklenir. Bupropiyon 7-12 hafta kullanılırken bant 3-6 ay devam eder. Plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada bırakma oranları bupropiyon ve nikotin bandı için %35,5 iken, tek başına bupropiyon %30,3, nikotin bandı %16,4 ve plasebo için %15,6 bulunmuştur (5). Vareniklin ve NRT kombinasyonu özellikle ağır içiciler için önerilmektedir. Vareniklin, nikotinik asetilkolin reseptörlerini tam olarak doyurmadığında tamamlanmamış bir "ödül" tepkisine yol açar. Vareniklinin sigaranın dopaminerjik etkisinin tam olarak yerine geçememesi nedeniyle sigara içme arzusunun devam etmesine neden olur. Bu durumda NRT ile kombinasyonu etkilidir. Vareniklin kullanan hastalar 2-6 hafta sonra hala sigara içmeyi sürdürüyorsa NRT eklenebilir. Vareniklin ve bupropiyonun kombinasyonu, ilaçların etki mekanizmaları farklı olduğundan, özellikle bupropion mono tedavisi kullanarak sigarayı bırakmış ama zorluk çeken hastalarda denenmiş ve etkin bulunmuştur. Bu kombinasyonun önerilmesi için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

## KAYNAKLAR

1. Guidelines for treating tobacco dependence 2018, European Network for Smoking and Tobacco Prevention aishl (ENSP), Belgium.
2. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, ve ark. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 25;72(25):3332-3365. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.027. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30527452.
3. Abakay A, Işık R. Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Nikotin Replasman Tedavileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2016;4(1):104-7
4. Hezer H. Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Bupropion. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2016;4(1):104-7.
5. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, ve ark. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Oct;27(5):349-362. doi: 10.1007/s40292-020-00396-9. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578165; PMCID: PMC7309212.
6. King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV, ve ark. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Feb;37(3):641-50. doi: 10.1038/npp.2011.232. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22048466; PMCID: PMC3260990.
7. Uzaslan E. Farmakoterapi II-Nikotin İçermeyen Farmakoterapi. *Toraks Kitapları*. Aves Yayıncılık. İstanbul, 2010; s.467-473.
8. Beyens MN, Guy C, Mounier G, Laporte S, Olagnier M. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. *Drug Saf.* 2008;31(11):1017-26. doi: 10.2165/00002018-200831110-00006. PMID: 18840021.
9. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2004 Sep 13;164(16):1797-803. doi: 10.1001/archinte.164.16.1797. PMID: 15364675.
10. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 8;2014(1):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4:CD000031. PMID: 24402784; PMCID: PMC7027688.
11. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs.* 2002;62 Suppl 2:45-52. doi: 10.2165/00003495-200262002-00005. PMID: 12109935.
12. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, ve ark. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008 Jul 15;179(2):135-44. doi: 10.1503/cmaj.070256. Erratum in: *CMAJ.* 2008 Oct 7;179(8):802. PMID: 18625984; PMCID: PMC2443223.
13. Evins AE, Benowitz NL, West R, Russ C, McRae T, Lawrence D, ve ark. Neuropsychiatric Safety and Efficacy of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers With Psychotic, Anxiety, and Mood Disorders in the EAGLES Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2019 Mar/Apr;39(2):108-116. doi: 10.1097/JCP.0000000000001015. PMID: 30811371; PMCID: PMC6488024.
14. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, ve ark. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018 May 1;178(5):622-631. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397. PMID: 29630702; PMCID: PMC6145797.
15. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest.* 2002 Mar;121(3):932-41. doi: 10.1378/chest.121.3.932. PMID: 11888979.