

## VARENIKLIN A ODVYKACÍ LÉČBA KOUŘENÍ VARENICLINE AND SMOKING CESSATION

Jiří Patočka<sup>1</sup>, Bohumír Plucar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

<sup>2</sup>4RESEARCH, s. r. o., Brno

### Summary

Smoking has been identified as the single most preventable cause of death and disease in majority of countries. Cigarettes currently cause approximately 20% of all deaths. Most of the smokers want to quit but quitting is not easy. Nicotine produces pleasant feelings that make the smoker want to smoke more. When smoker tries to cut back or quit, the lack of nicotine leads to withdrawal symptoms. These symptoms can lead the smoker to start smoking cigarettes again to boost the blood levels of nicotine back to a level where there are no symptoms.

Smoking cessation is the action leading towards abstinence of tobacco smoking. Increasing cessation of tobacco use is essential if we are to reduce the morbidity and mortality caused by tobacco. Varenicline offers new possibility. Varenicline acts as a nicotine receptor partial agonist. In cessation trials, varenicline demonstrated significant effect on long-term abstinence, increasing the odds of abstinence by a factor of 3, and increasing the typical continuous abstinence rate at 12 months from 8–10 % to 21–22 %. Varenicline has a unique mechanism of action compared with other first-line options for smoking cessation. Available clinical-trial data support its use as an effective and generally well-tolerated therapy for smoking cessation in healthy adult smokers.

*Key words: smoking cessation – nicotine – varenicline – nicotine receptor agonist*

### Souhrn

Kouření bylo ve většině zemí identifikováno jako naprosto zbytečná příčina mnoha nemocí a úmrtí. Cigarety mají na svědomí kolem 20 % všech úmrtí. Většina kuřáků chce s kouřením přestat, ale není to tak jednoduché. Nikotin vyvolává příjemný pocit, což nutí kuřáka kouřit i nadále. Snaží-li se kuřák kouření omezit nebo s ním přestat, nedostatek nikotinu způsobí tzv. abstinenci syndrom. To vede kuřáka k tomu, aby znovu začal kouřit a doplnil hladinu nikotinu v krvi na úroveň, která symptomy odstraní. Odnaučení kouření je postup vedoucí k abstinenci kouření tabáku. Chceme-li snížit nemocnost a úmrtnost způsobenou tabákem, je třeba zvýšit počet těch, kteří se odnaučí kouřit. Novou možností nabízí vareniklin. Vareniklin působí jako parciální agonista nikotinových receptorů. V odvykacích zkouškách vareniklin prokázal významný efekt v dlouhodobé abstinenci, trojnásobné zvýšení šance na trvalou abstinenci a zvýšení pravděpodobnosti nekouření po dobu 12 měsíců z 8–10 % na 21–22 %. Vareniklin má na rozdíl od jiných léků první linie odlišný mechanismus účinku. Dostupná klinická data ukazují na možnost jeho použití u zdravých dospělých kuřáků.

*Klíčová slova: odvykací terapie kouření – nikotin – vareniklin – agonista nikotinových receptorů*

### ÚVOD

Kouření je návyk se závažnými následky, i když se nepovažuje za nemoc. Navzdory dobře dokumentovaným rizikům miliony lidí

dále kouří, protože přestat není vůbec jednoduché. V České republice umírá ročně asi 100 000 osob, z toho zhruba 18 000 osob na nemoci způsobené kouřením. Téměř 2/3 z nich

jsou společensky i ekonomicky aktivní lidé středního věku. Statistika je neúprosná: každý druhý muž, kterému je letos 35 let, se nedožije své sedmdesátky. Důvodem jsou kardiovaskulární a onkologická onemocnění, na nichž se kouření podílí velkou měrou (7). Závislost na tabáku (diagnóza F.17 v Mezinárodní klasifikaci nemocí WHO) je chronické, recidivující a letální onemocnění, které v ČR zkracuje život polovině kuřáků v průměru o 15 let (16). Celková prevalence kouření v populaci nad 15 let je 30 %, u starší generace mírně klesá, mezi mladými lidmi a zejména ženami naopak dramaticky roste. Zdá se, že soustavné zdražování cigaret v posledních letech nemá stejně jako zdravotnická osvěta na počty kuřáků příliš velký vliv. Kouření mezi zdravotníky, kteří nejlépe vědí, jak je kouření škodlivé, je ostatně velmi rozšířeno. Kouří kolem 20 % lékařů a 40 % zdravotních sester (22).

Naprostá většina kuřáků ví, že jim kouření škodí, a v určitých fázích života zkouší s kouřením přestat. Ve Spojených státech zpráva hlavního chirurga O zdravotních dopadech kouření z roku 1988 řadí nikotin jako návykovou látku hned vedle heroínu a kokainu. Je důležité zdůraznit, že nikotin sám o sobě není pravděpodobně příčinou většiny negativních zdravotních dopadů kouření. Ale osoby, které přestanou užívat tabákové výrobky obsahující nikotin, trpí nepříjemnými abstinenčními příznaky, jako jsou depresivní nálada, poruchy spánku, frustrace a podrážděné chování, zlost, úzkost, mají potíže s koncentrací, jsou neklidní, mají sníženou srdeční frekvenci, zvýšený apetit a přibírají na váze. Obzvláště nepříjemné nikotinové abstinenční příznaky vysvětlují selhání mnoha jedinců, kteří se rozhodnou přestat kouřit, ale často již po několika hodinách či dnech opět začnou. Pokud tak činí bez cizí pomoci, úspěšnost je velmi nízká. Silný motiv přestat a pomoc nejbližšího okolí, rodiny a přátel prokazatelně zvyšuje procento úspěšnosti. Statistická šetření ukazují, že jen 3 kuřáci ze 100 dokáží přestat kouřit bez pomoci lékaře (8). V České republice proto vznikají od roku 2004 specializovaná centra léčby závislosti na tabáku, většinou na pneumologických nebo interních klinikách při fakultních nemocnicích. Tato centra nabízejí diagnostiku, základní klinické vyšetření, intenzivní psycho-

sociální a behaviorální skupinové i individuální intervence, indikují farmakoterapii a dlouhodobě dispenzarizují kuřáky, kteří chtějí s kouřením přestat. Úzce spolupracují s poradnami pro odvykání kouření, které nejsou součástí léčebně-preventivní lékařské péče.

#### *Kuřák ohrožuje nejen sebe, ale i své okolí*

Kouření nelze nikomu zakázat – je soukromou věcí každého člověka. Není však už jeho soukromou věcí, kdy kouří a kde kouří. Jakmile kouř z cigarety kuřáka je nucen vdechnout někdo jiný, porušuje kuřák osobní svobodu jiného člověka. Pasivní kouření škodí víc, než se připouští. Dýchat cigaretový kouř je podle posledních výzkumů nebezpečnější, než se dosud myslelo (12). Nekuřačka, která žije s kuřákem, je vystavena až šestkrát vyššímu riziku, že onemocní rakovinou plic (1). Děti z rodin, kde se kouří, častěji trpí astmatem (5), záněty průdušek, ale i infekcemi středního ucha (3). Lidé, kteří musí i jen příležitostně trávit čas v zakouřených místnostech, trpívají často bolestmi hlavy a pálením očí (13). Ženy, které kouří během těhotenství, svým zlovykem negativně ovlivňují i zdraví svých budoucích znoučat. Tým vědců Jihokaliifornské univerzity zkoumal zdraví u více než tisícovky dětí mladších deseti let. Závěry publikované v časopise *Chest* ukazují, že pokud matka v těhotenství kouřila, mají děti 1,5krát větší pravděpodobnost, že budou mít ve věku pěti let astma. Když však cigaretám v těhotenství holdovaly jejich babičky, riziko je vyšší dokonce 2,5krát (5).

#### *Možnosti terapie*

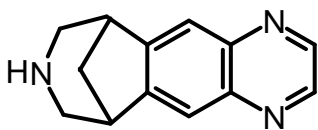
Odvykávací terapie zahrnuje psycho-sociální a behaviorální intervenci a farmakologickou léčbu, přičemž lékem první volby je náhradní terapie nikotinem, bupropionem a brzy i vareniklinem. Americká FDA schválila 5 léčebných přípravků jako pomocnou terapii pro léčbu závislosti na nikotinu, z toho 4 z nich jsou na bázi nahrazení nikotinu. U nás jsou volně prodejné ve formě žvýkaček (Nicorette 2 mg a 4 mg) a náplastí (pro šestnáctihodinovou aplikaci Nicorette 5, 10 a 15 mg/16 h a pro celodenní dvacetičtyřhodinovou aplikaci Nicotinnell TTS 10, 20 a 30 cm<sup>2</sup>) a brzy i ve formě inhalátoru

(Nicorette 10 mg). Po dobu tří měsíců, kdy se tyto přípravky používají, potlačují abstinenci příznaky z nedostatku nikotinu (nervozita, nesoustředěnost, poruchy spánku, deprese, zácpa a další) a pacient se může snadněji naučit novému, nekuřáckému chování (9).

Za úspěšnou léčbu je považována jen dlouhodobá abstinence, tj. nejméně 6, raději však 12 měsíců. Úspěšnost léčby musí být biochemicky verifikována: buď stanovením oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu, nebo ještě lépe stanovením kotininu (metabolit nikotinu) v plazmě nebo séru (14). Samotná behaviorální a psycho-sociální intervence má úspěšnost kolem 10 %. Náhradní farmakoterapie nikotinem nebo bupropionem zdvojnásobuje úspěšnost, tedy farmakoterapie společně s intenzivní intervencí může dosáhnout abstinence u asi 20 % kuřáků (8). Nyní se nabízí nový účinný lék vareniklin, u něhož byla prokázána až 40% úspěšnost odvykací terapie. Vareniklin se tak stává novou nadějí pro všechny, kteří se chtějí závislosti na tabáku zbavit (15).

#### Chemie vareniklinu

Vareniklin (obr. č. 1), varenicline, 5,8,14-triazatetracyklo-[10.3.1.02,11.04,9]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaen, 7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino(2,3-h)(3)benzazepin, CAS Register Number 249296-44-4, je syntetická látka, připravená v rámci syntézy analogů alkaloidu cytisinu (10). Jeho farmaceutické použití bylo patentováno (6).



Obr. č. 1 Chemická struktura vareniklinu

#### Farmakologie vareniklinu

Vareniklin je selektivním ligandem nikotinových receptorů a parciálním agonistou  $\alpha 4\beta 2$  receptorů s  $EC_{50} = 55 \mu M$  a úplným agonistou neuronálních  $\alpha 7$  receptorů s  $EC_{50} = 18 \mu M$

(11). Nikotinové neuronální receptory zprostředkovávají rychlou synaptickou transmissi, v níž neuromediátorem je acetylcholin. Fungují jak na periférii, tak v CNS. Nikotinové receptory mají podobu iontových kanálů, jsou složeny z pěti podjednotek  $\alpha_{(1-10)}$ ,  $\beta_{(1-4)}$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , and  $\epsilon$ ) a otevírány a zavírány jsou navázáním vhodného ligandu. V CNS jsou dominantními typy receptory  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  a  $\alpha 7$  (19). Receptory  $\alpha 4\beta 2$  a  $\alpha 7$  se nejvíce podílejí na vzniku závislosti na nikotinu (17, 21) a vareniklin je proto vhodným kandidátem pro léčbu závislosti na nikotinu (2, 18).

#### Klinické testy

V preklinických testech a tolerančních studiích prokázal vareniklin svou užitečnost při odvykací léčbě kuřáků (19) a také, že je dobře tolerován – u kuřáků v jediné dávce až do 3 mg, u nekuřáků do 1 mg. Při vyšších dávkách byla pozorována nauzea a zvracení (4). K podobným výsledkům dospěla i nedávná studie na zdravých dobrovolnících (23). O tom, jaké naděje jsou do vareniklinu vkládány, svědčí fakt, že k dnešnímu dni bylo v databázi klinických studií (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=varenicline&pg=5>) nalezeno neuvěřitelných 97 studií (nejvíce ve Spojených státech – 71 a EU – 11).

#### ZÁVĚR

Vareniklin v odvykací terapii kouření pomáhá snížit abstinenci příznaky tím, že do jisté míry nahrazuje vliv nikotinu na nikotinové receptory v CNS. Jeho účinnost se udává kolem 21–45 %. I když se nejedná o žádný zázračný lék a jeho účinnost nepřekračuje 50 %, je zatím nejúspěšnějším pomocným nástrojem odvykací terapie. Od ostatních léků proti kouření se liší tím, že není náhražkou, ale působí na specifické nikotinové receptory, které v kuřákovi vyvolávají intenzivní potřebu si zapálit. Vareniklin způsobuje dopaminovou stimulaci, která snižuje abstinenci příznaky. Antagonistický vliv vareniklinu navíc blokuje bažení po nikotinu, a tím potlačuje nebezpečí návratu k cigaretám. Tento lék je již na trhu v USA i v některých zemích EU a u nás by měl být k dispozici v nejbližší době.

Připomeňme si ještě, jaké výhody může přinášet zanechání kouření, a to i pro dlouhodobého kuřáka:

*Krátkodobé výhody:*

- hladina krevního tlaku se vrátí na úroveň před obdobím kouření;
- hladina oxidu uhelnatého poklesne na běžnou úroveň;
- jsou ušetřeny nemalé částky peněz;
- zlepší se čich a chuť;
- člověk získá sebedůvěru založenou na dosaženém úspěchu při odvykání.

*Dlouhodobé výhody:*

- funkce plic se zlepší až o 30 % během 2 až 3 měsíců;
- riziko ischemické choroby srdeční se sníží o 50 % už po 1 roce;
- riziko mozkové mrtvice bude podobné jako u nekuřáků během 5 až 15 let;
- člověku se zvýší sebeúcta.

**LITERATURA**

1. Alberg, A. J., Ford, J. G., Samte, J. M.: Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). Chest, 2007. Vol. 132, Suppl. 3, s. 29–55.
2. Coe, J. W. et al.: Varenicline: An  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J. Med. Chem., 2005. Vol. 48, s. 3474–3477.
3. Eisner, M. D.: Passive smoking and adult asthma. Immunol. Allergy Clin. North Am., 2008. Vol. 28, s. 521–537.
4. Faessel, H. M. et al.: Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. J. Clin. Pharmacol., 2006. Vol. 46, s. 991–998.
5. Gilliland, F. D., Islam, T., Berhane, K., Gauderman, W. J., McConell, R., Avol, A., Peters, J. M.: Regular Smoking and Asthma Incidence in Adolescents. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 174, s. 1094–1100.
6. Johnson, B. A., Ziegler Jr., C. B.: Fast-desintegrating dosage forms of 5,8,14-triazatetracyclo-[10.3.1.02,11.04,9]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene. European Patent Application EP1843769, Publication date 10/17/2007.
7. Jorenby, D. E.: Smoking cessation strategies for the 21<sup>st</sup> century, American Heart Association, Circulation, 2001. Vol. 104, s. 51–52.
8. Králíková, E. et al.: Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. Čas. Lék. Českých, 2005. Vol. 144, s. 327–333.
9. Králíková, E.: New Opportunities in Smoking Cessation (Nové možnosti v léčbě kuřáctví), Madrid, 2. 11. 2000. In: Drogové závislosti /27. 11. 2000/, s. 16 / Medicína 10 / VII.
10. Marrière, E., Rouden, J., Tadino, V., Lasne, M. C.: Synthesis of analogues of (-)-cytisine for in vivo studies of nicotinic receptors using positron emission tomography. Org. Lett. 2000. Vol. 2, s. 1121–1124.
11. Mihalak, K. B., Carroll, F. I., Luetje, C. W.: Varenicline is a partial agonist at  $\alpha 4\beta 2$  and a full agonist at  $\alpha 7$  neuronal nicotinic receptors. Mol. Pharmacol., 2006. Vol. 70, s. 801–805.
12. Molimard, R.: The European report „Lifting the Smoke-Screen“: epidemiological study or manipulation? [Article in French] Rev. Epidemiol. Sante Publique., 2008. Vol. 56, s. 286–290.
13. Mustajbegović, J., Zuskin, E.: Passive smoking--(un) recognized effects on the respiratory system. [Article in Croatian] Lijec Vjesn., 1993. Vol. 115, s. 179–184.
14. Patočka, J.: Kotinin a kotininový test. Server TOXICOLOGY 2008. [online], 25. 12. 2008. Dostupné z: <http://toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=206>
15. Patočka, J., Plucar, B.: Vareniklin, nová šance pro kuřáky. Vesmír, 2007. Vol. 86, s. 77.
16. Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J., Thun, M.: Mortality from smoking in developed countries 1950–2000, 2<sup>nd</sup> edition, Oxford University Press, up-date 2005. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>
17. Picciotto, M. R. et al.: Acetylcholine receptors containing the  $\beta 2$  subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. Nature, 1998. Vol. 391, s. 173–177.
18. Pottis, L. A., Garwood, C. L.: Varenicline: The newest agent for smoking cessation. Am. J. Hlth.-Syst. Pharm., 2007. Vol. 64, s. 1381–1384.
19. Rollema, H., Coe, J. W., Chambers, L. K., Hurst, R. S., Stahl, S. M., Williams, K. E.: Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. Trends Pharmacol. Sci., 2007. Vol. 28, s. 316–325.
20. Sargent, P. B.: The Distribution of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. In: Handbook of Experimental Pharmacology: Neuronal Nicotinic Receptors; CLEMENTI, F., FORNASARI, D., GOTTI, C., Eds.: Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, Germany, 2000. Vol. 144, p. 163–192.
21. Tapper, A. R. et al.: Nicotine activation of  $\alpha 4^*$  receptors: Sufficient for reward, tolerance, and sensitization Science, 2004. Vol. 5, s. 1029–1032.
22. Widimský, J., Škodová, Z., Pecka, T.: Kuřácké návyky lékařů a lékařek v porovnání s kouřením v populaci České republiky. Porovnání se stavem v roce 1991. Vnitř. Lék., 2005. Vol. 51, s. 286–290.
23. Xiao, Y., Lv, Y., Zhang, X., Guo, Y., Bergstrom, T.: The pharmacokinetic and tolerability profile of varenicline in healthy Chinese volunteers. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2009. Vol. 47, s. 246–254.

\* **Čestné prohlášení autorů:** Ani jeden z autorů není v žádném vztahu k farmaceutickým firmám, které vareniklin vyrábějí nebo distribuují. Nikde v textu nejsou použity jeho firemní názvy, které by fungovaly jako reklama. Vareniklin je generický název.

**Jiří Patočka a Bohumír Plucar**  
*prof.patocka@gmail.com*