



BÖLÜM 32

Tütün Kullanım Bozukluklarının Psikofarmakolojisi

Feyza ÇELİK¹

GİRİŞ

Sigaranın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi yadsınamaz bir gerçek olmasına karşın 2020 verilerine göre erişkin dünya nüfusunun %32,6'sı sigara kullanmaya devam etmektedir. (1) Diğer yandan sigara tüketiminin azaltılması ya da sonlandırılması ile bu olumsuz etkileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak mümkündür. Son dönemde yapılan toplum temelli çalışmalar göstermiştir ki sigaranın 40 yaşından önce bırakılması sigaraya bağlı ölümleri %90'a kadar azaltabilmektedir.(2) Başka bir çalışmada bireysel danışmanlığa ek olarak nikotin parsiyel agonisti tedavisi ile KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarında ve solunum belirtilerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir.(3) Bu bulgular sigarayı bırakmanın insan sağlığı açısından önemini gözler önüne sermektedir. Bununla birlikte sigarayı bırakmak kolay değildir. Son bir yıl içinde sigarayı bırakma girişimi olan kişilerin sadece %25'inden azı başarılı olabilmektedir. Kalıcı olarak bırakanların oranı ise %4-7 arasındadır. (4) Her ne kadar mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliği düşük olsa da uzman danışmanlığı ile desteklenmiş ilaç tedavilerinin sigarayı bırakmada desteksiz ani bırakmaya kıyasla 3,25 kat etkin olduğu bulunmuştur. (5) 2022 yılında yapılan bir meta-

analizde tekli ya da kombinasyon tedavisi plaseboya üstün bulunmuştur. (6) Bu yazıda sigarayı bırakmada kullanılan güncel farmakolojik yöntemlerin gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçlar; birinci seçenek ilaçlar olarak vareniklin, bupropion, nikotin yerine koyma tedavisi (NRT) ve ikinci seçenek ilaçlar olarak nortriptilin ve klonidin'i içermektedir.(7) Cytisine ve elektronik sigara henüz onay almamış olmaları nedeni ile diğer tedavi seçenekleri başlığı altında aktarılacaktır.

BİRİNCİ SEÇENEK TEDAVİLER

Vareniklin

Vareniklin sigarayı bırakmada kullanılan en etkili monoterapidir. (8) Vareniklin $\alpha 4\beta 2$ nikotinik asetilkolin reseptörünün (nAChRs) parsiyel agonistidir. Bu reseptöre bağlanarak dopamin salınımına yol açar. Vareniklin nikotine kıyasla $\alpha 4\beta 2$ nAChRs reseptörünü maksimum %50 oranında aktive edebilmektedir. $\alpha 4\beta 2$ nAChRs'ye agonist aktivite göstererek aşerme ve yoksunluk belirtilerini azaltırken, antagonist aktivitesi sayesinde sigara içilmesi durumunda nikotinin bağlanmasını engelleyerek aynı zamanda ödülü azaltır. (9)

¹ Uzm. Dr., Serbest Psikiyatrist, feyzacelik83@hotmail.com

17.-20. Günler: Günde 3 tablete kadar 5 saat ara ile 1 tablet

21.-25. Günler: Günde 1 ya da 2 tablet 6 ya da 8 saat ara ile

Tedavi Süresi

1-3 günler arasında sigara azaltılamazsa tedavinin kesilmesi ve iki üç ay sonra yeniden denenmesi önerilmektedir. İlacın 25 gün içerisinde kademeli olarak kesilmesi planlanmalıdır. (31)

Yan Etkiler

Hafif ya da orta şiddette yan etki görülmektedir. Bulantı, kusma, dispepsi, üst karın ağrısı ve ağız kuruluğudur.

Cytisine aşırı dozu nikotin intoksikasyonuna benzemektedir ve bulantı, kusma, klonik konvülsiyonlar, taşikardi, pupilla dilatasyonu, baş ağrısı, genel halsizlik, solunum felci gibi etkilere yol açmaktadır.(32)

Elektronik sigara (E-sigara)

Sigarayla diğer yöntemlerle bırakamayanlar için elektronik sigara ikinci basamak seçenek olarak kabul edilir. (24) E-sigara gittikçe daha çok pazarlanan ve hem tütün replasmanı, hem de sigara bırakma ürünü olarak sunulan bir üründür. Piyasada bulunan e-sigara kartuşlarının çoğunda farklı miktarlarda tanımlanmamış nikotin bulunmaktadır. E-sigara tütünün yanmasından kaynaklanan toksinlerin ve kanserojenlerin çoğu olmadan sigara içenlerin aşerdiği nikotinin yanı sıra sigara içme ritüellerini ve duyumlarını sağlar. (10) Etilen glikol ya da gliserol ile oluşan duman şeklindeki buhar, tekrarlanan uygulamalarda tahriş edicidir ancak kısa dönemde şiddetli bir toksin değildir. (31) Ayrıca kullanılıp atılan kartuşlarıyla e-sigara, her çeşitte alınan nikotin miktarı açısından bilinen sigaradan daha ekonomiktir. (31)

Bununla birlikte sigara bırakmadaki etkinliğini gösteren yeterli kanıt olmaması, günümüzde bir tütüne başlama ürünü, sigara içilmeyen alanlarda kullanılan bir araç ve sigarayı destekleyen

bir ürüne dönüşmüş olması nedeni ile ülkemiz dahil pek çok ülkede sigara bırakma aracı olarak promosyon yapılmasının yasaklanmasına neden olmuştur. (31) Hanewinkel ve ark. 2022 yılında yaptıkları metaanalizde e-sigaranın NRT'ye göre daha yüksek oranda sigarayı bıraktığı ancak kalıcı nikotin bağımlılığına yol açabileceği belirtilmiştir. (33)

SONUÇ

Son bir yıl içinde sigarayı bırakma girişimi olan kişilerin sadece %25'inden azı başarılı olduğu ve sadece %4 ila 7'sinin kalıcı olarak bırakabildiği göz önüne alındığında tedaviye yönelik beklentilerin gerçekçi olması gerekmektedir. (4) Çalışmalar farmakoterapinin bireysel danışmanlıkla birlikte kullanıldığı zaman başarı oranının arttığını göstermektedir. Uzun dönem başarı ise her fırsatta sigarayı bırakmayı tekrar denemekten geçmektedir. (10)

KAYNAKLAR

1. Dai X, Gakidou E, Lopez AD. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: Strengthening the evidence base for policy action. *Tob Control*. 2022;31(2):129-37.
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 24;368(4):341-50.
3. Pezzuto A, Carico E. Effectiveness of smoking cessation in smokers with COPD and nocturnal oxygen desaturation: Functional analysis. *Clinical Respiratory Journal*. 2020 Jan 1;14(1):29-34.
4. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. Vol. 19, *Expert Opinion on Emerging Drugs*. Informa Healthcare; 2014. p. 243-60.
5. Kotz D, Brown J, West R. "Real-world" effectiveness of smoking cessation treatments: A population study. *Addiction*. 2014 Mar;109(3):491-9.
6. Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, Keeney E, Phillippo DM, Munafò MR, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 117, *Addiction*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 861-76.

7. Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and Emerging Pharmacotherapies for Cessation of Tobacco Smoking. Vol. 38, Pharmacotherapy. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2018. p. 235–58.
8. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
9. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iaccacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. Vol. 27, High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. Adis; 2020. p. 349–62.
10. Mendelsohn C. Optimal use of smoking cessation pharmacotherapy. Aust Prescr. 2022 Feb 1;45(1):10–4.
11. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Reçete Kılavuzu . 5th ed. Uzbay Tayfun İ, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017. 788 p.
12. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Public Health. 2015 Jul 22;15(1).
13. Rollema H, Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. Vol. 235, Psychopharmacology. Springer Verlag; 2018. p. 2479–505.
14. Robinson JD KHMKGDBJCYGRTJCPCP. Bupropion XL and SR have similar effectiveness and adverse event profiles when used to treat smoking among patients at a comprehensive cancer center. Am J Addict. 2022 May;31(3):236–41.
15. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. Arch Intern Med. 2003 Oct 27;163(19):2337–44.
16. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Reçete Kılavuzu. 5th ed. Uzbay Tİ, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017. 104 p.
17. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178(5):622–31.
18. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
19. Devi R, Barman D, Sinha S, Hazarika S, Das S. Nicotine replacement therapy: A friend or foe. J Family Med Prim Care. 2020;9(6):2615.
20. Niaura R, Sayette M, Shiffman S, Glover ED, Nides M, Shelanski M, et al. Comparative efficacy of rapid-release nicotine gum versus nicotine polacrilex gum in relieving smoking cue-provoked craving. Addiction. 2005 Nov;100(11):1720–30.
21. Henningfield JE, Fant R v, August ;, Buchhalter R, Stitzer ML. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence 1 [Internet]. Available from: <http://CAonline.AmCancerSoc.org>
22. Mendelsohn CP. Optimising nicotine replacement therapy in clinical practice. Aust Fam Physician. 2013 May;42(5).
23. Henningfield JE, Radzius A, Cooper TM, Clayton RR. Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum. JAMA. 1990 Sep 26;264(12):1560–4.
24. Royal Australian College of General Practitioners. Chapter 2. Pharmacotherapy for smoking cessation. In: 30.09.22 tarihinde <https://www.racgp.org.au/getattachment/c07241b0-9dc1-41bd-b25b-764389a675c9/Pharmacotherapy-for-smoking-cessation.aspx>. adresinden ulaşılmıştır., editor. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals . 2020.
25. Ferguson SG, Schüz B, Gitchell JG. Use of smoking cessation aids: Role of perceived safety and efficacy. Vol. 7, Journal of Smoking Cessation. Cambridge University Press; 2012. p. 1–3.
26. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. Nicotine Tob Res. 2005 Aug;7(4):491–9.
27. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD000031.
28. Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and Emerging Pharmacotherapies for Cessation of Tobacco Smoking. Vol. 38, Pharmacotherapy. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2018. p. 235–58.
29. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N. Clonidine for smoking cessation. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2004.
30. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019 Nov 1;114(11):1951–69.
31. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP. AVRUPA SİGARA BIRAKMA KILAVUZU [Internet]. Karalezli A, Börekçi Ş, editors. 2012. Available from: www.ensp.org
32. Musshoff F, Madea B. Fatal cytisine intoxication and analysis of biological samples with LC-MS/MS. Forensic Sci Int. 2009 Apr 15;186(1–3):e1–4.
33. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. Vol. 31, European Respiratory Review. European Respiratory Society; 2022.