

# Ghidul European al E.N.S.P. pentru tratamentul dependenței de tutun

## Partea a doua Tratamentul dependenței de tutun

### Curs 4

#### Intervenții standard în tratamentul dependenței de tutun

## TERAPIA DE SUBSTITUȚIE NICOTINICĂ (TSN)

### ■ **Indicații:**

- Terapia de substituție nicotinică este propusă ca tratament de primă linie pentru renunțare la fumat, deopotrivă la fumători motivați cât și la cei nemotivați pentru stopare.
- De asemeni, TSN poate fi folosită pentru un timp cu scopul reducerii prevalenței fumatului atunci când renunțarea nu este posibilă sau nu este acceptată de către consumatorul de tutun.

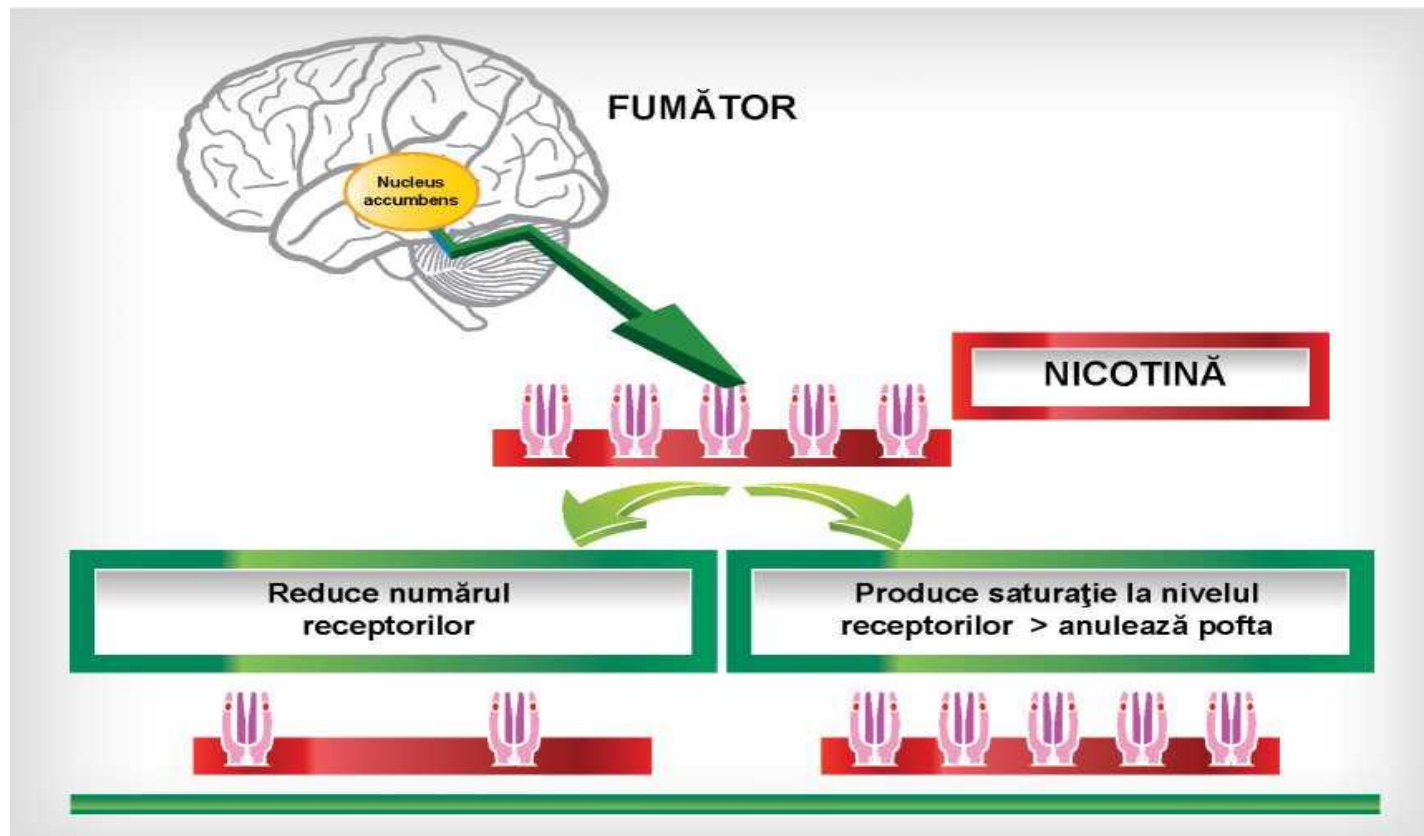
### ■ **Mecanism de acțiune:**

- Nicotina furnizată de fumul de tutun sau de tutunul de mestecat și nicotina furnizată de TSN este aceeași nicotină, însă farmacocinetica livrării ei către creier este radical diferită în varianta provenită din tutun fata de ea farmaceutică, ceea ce îi schimbă substanțial efectele.

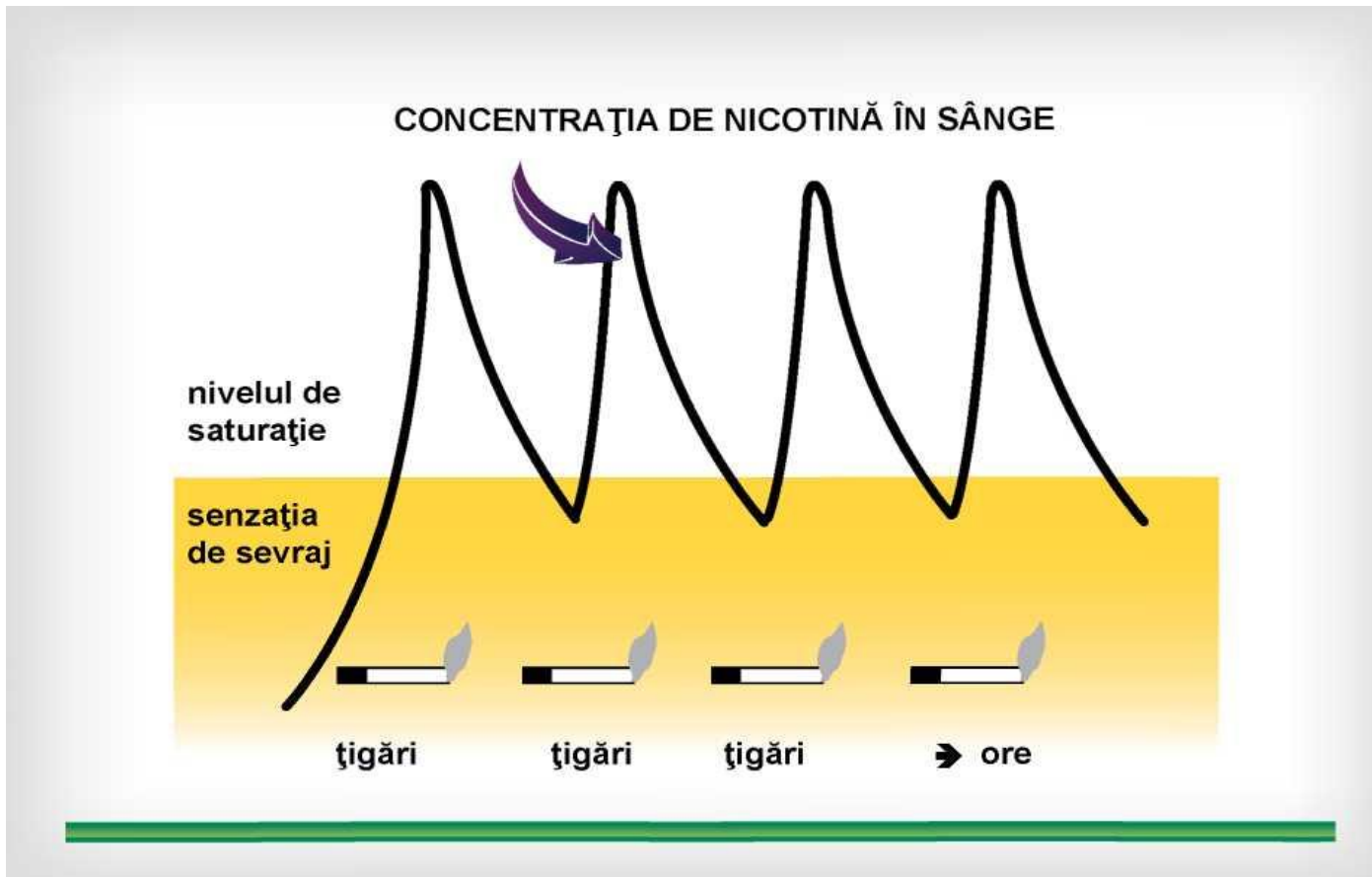
### ■ **Terapia cu substituenți de nicotină are două obiective:**

1. să producă saturația receptorilor de nicotină, astfel încât să îndepărteze pofta și alte simptome de sevraj: efectul este imediat.
2. să reducă numărul receptorilor nicotinici: acest declin continuă de-a lungul mai multor săptămâni și duce la o scădere a dependenței de tutun.

**Fig.:** Cele două obiective ale terapiei de substituție nicotinică: scăderea sindromului de sevraj (acut) și reducerea dependenței prin reducerea numărului de receptori nicotinici (cronic)



**Fig.:** Evoluția nivelurilor de nicotină în sistemul arterial pe măsură ce consumul de nicotină se repetă



## COMBINATII INTRE DIFERITE FORME DE TSN/TSN SI ALTE FARMACOTERAPII

Echipele Cochrane au demonstrat că o combinație între plasturiile cu nicotină și formele orale este mai eficientă decât utilizarea unui singur tip de substitut de nicotină.

- TSN poate fi folosită în combinație: formele orale și/sau transdermice.
- TSN poate fi folosită în combinație cu bupropionul sau nortriptilina.
- Ghidurile curente de practică clinică nu recomandă utilizarea TSN în combinație cu vareniclina în renunțarea la fumat. Aceasta în primul rând deoarece se presupune că TSN în mod similar cu nicotina din tutun este blocată de către vareniclină.
- La pacienții care continuă să fumeze câteva țigări după 2-6 săptămâni de monoterapie cu vareniclină nu există contraindicație în ceea ce privește înlocuirea acelor țigări cu TSN, deci în această situație se pot folosi împreună

## *PLASTURII CU NICOTINĂ*

- Plasturele a fost conceput pentru a evita dificultățile asociate consumului de gumă. Totodată, are avantajul că oferă concentrații mai stabile de nicotină, propice renunțării la fumat, dar mai puțin eficiente față de formulele orale în satisfacerea nevoii imperioase de nicotină.
- Plasturele permite respectarea tratamentului, datorită ușurinței în utilizare. Pentru a reduce riscul unei reacții adverse a pielii la nivel local, utilizatorul trebuie să schimbe zilnic locul de aplicare a plasturelui, alternând între brațe, umeri și piept



# PLASTURII CU NICOTINĂ

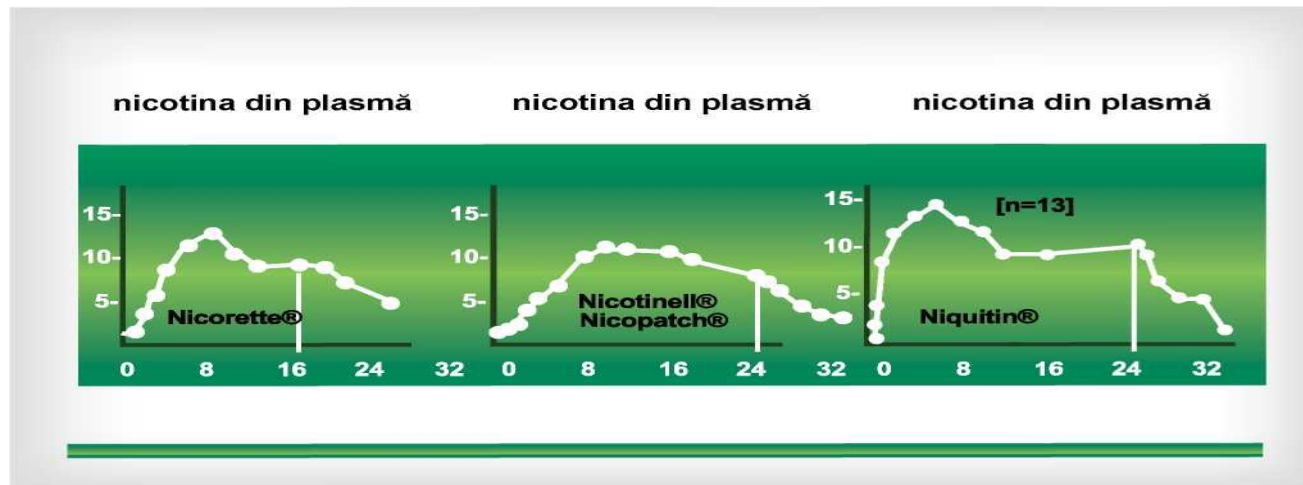
- Există plasturi care sunt purtați timp de 24 de ore și eliberează o doză maximă de 21 mg de nicotină pe zi, dar și sisteme care pot fi purtate timp de 16 ore și care eliberează o doză maximă de 25 mg de nicotină. Astfel, sistemele de 21 mg/24 h eliberează cam 0,9 mg de nicotină pe oră, în timp ce sistemele de 25 mg/16 h eliberează 1,4 mg/h .

	0.3 mg/h	0.6 mg/h	0.9 mg/h	1,6 mg/h
16 ore	5mg	10 mg	15 mg	25 mg
24 ore	7 mg	14 mg	21 mg	

## TIPURI DE PLASTURI

- Toți plasturii se bazează pe același principiu, dar există mici diferențe de natură cinetică.
- Astfel, fiecare formă de plasture are mici avantaje și dezavantaje. Este posibilă adaptarea tratamentului la fiecare pacient în parte

**Fig.:** Cinetica nicotinei per 24 de ore, în funcție de plasturele utilizat





## CUM DE APLICĂ PLASTURII

Plasturele se va aplica dimineața, înainte sau după duș (atenție însă: nu se vor folosi agenți activi de suprafață, care scad nivelul absorbției de nicotină). Utilizatorul va evita aplicarea plasturilor în locurile în care se poate exercita o presiune mai mare la nivelul pielii

### Toleranța generală la plasturi

Toleranța la plasturi este mult mai bună printre fumătorii cu grad mare de dependență, care, de regulă, nu experimentează efecte secundare chiar dacă folosesc mai mulți plasturi. Un efect secundar specific plasturilor este reacția alergică la nivelul pielii.

## SUBSTITUENȚI DE NICOTINĂ ADMINISTRAȚI PE CALE ORALĂ

Există 4 forme orale de substituenți nicotinic:

1. **Guma de mestecat:** În doze de 2 mg până la 4 mg. Cea de 2 mg este recomandată fumătorilor cu dependență scăzută și medie, iar cea de 4 mg - fumătorilor cu scor de dependență mai mare sau egal cu 7.
2. **Tablete sublinguale:** 2 mg, tablete mici, nefilmate, care se plasează sub limbă. Se topesc în gură în 15-30 de minute.
3. **Tablete orale:** disponibile în doze de 1-4 mg, iar absorbția orală este mai bună decât în cazul gumei. Administrarea acestora este simplă, fiind comprimate filmate. Tabletele orale trebuie supte încet, fără a fi mestecate.
4. **Inhalatoare:** Un inhalator constă dintr-un tub alb de plastic care seamănă cu un portțigaret și care se deschide pentru a include un cartuș ce conține 10 mg de nicotină. Acestea au avantajul unui accept mai facil de către pacient deoarece mențin gestul fumatului de țigări și al administrării de nicotină. (eficiente mai ales la cei dependenți de gestul de a fuma)

## INSTRUCȚIUNI DE ADMINISTRARE

- Stabilirea dozei inițiale în TSN:** În cadrul renunțării la fumat, cheia constă în înlocuirea nicotinei la un nivel cât mai apropiat cu cel la care aceasta a fost furnizată de țigară (80-90%). Doza inițială de substituenți de nicotină poate fi determinată cu ușurință, pe baza numărului de țigări fumate pe zi și a timpului scurs până la prima țigară (Tabel: INPES, France)

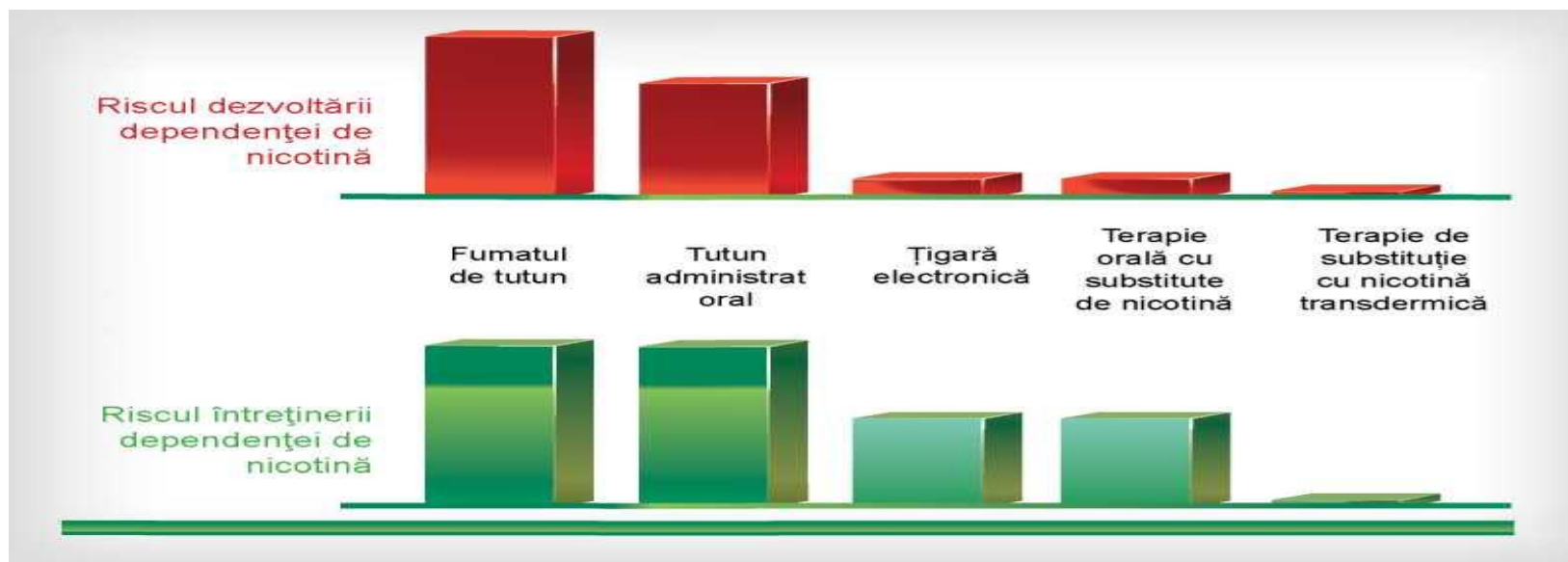
Fumat	<10 țigări/zi	10-19 țigări/zi	20-30 țigări/zi	> 30 țigări/zi
nu în fiecare zi	fără medicamente sau TSN oral	fără medicamente sau TSN oral		
nu dimineața	fără medicamente sau TSN oral	fără medicamente sau TSN oral	TSN oral	
< 60 de minute după trezire	fără medicamente sau TSN oral	TSN oral	plasture doză mare (0,9 mg/h)	plasture doză mare (0,9 mg/h) ± TSN oral
< 30 de minute după trezire		plasture doză mare (0,9 mg/h)	plasture doză mare (0,9 mg/h) ± TSN oral	plasture doză mare (0,9 mg/h) + TSN oral
< 5 minute după trezire		plasture doză mare (0,9 mg/h) ± TSN oral	plasture doză mare (0,9 mg/h) + TSN oral	2 plasturi (doză mare + medie = 1,6 mg/h) ± TSN oral

- **Ajustarea dozei după 24-72 de ore**
  - Existența de doze variabile de substitute orale permite adaptarea imediată a dozelor de nicotină.
  - Clinicienii trebuie să fie pregătiți să identifice rapid semnele de supradozaj nicotinic (rare) și semnele de dozaj nicotinic insuficient (frecvente), în primele 24-72 de ore ce urmează opririi fumatului.
- **Semne de supradozaj**
  - Nu poate fi vorba despre supradozaj de nicotină în condițiile în care pofta pentru fumat persistă. La un pacient care nu manifestă dorința de a fuma, supradozajul are drept consecință impresia de a fi fumat prea mult, cu greață și tahicardie. Aceste semne sunt trecătoare. În acest caz, se recomandă întreruperea tratamentului timp de câteva ore și, ulterior, reluarea acestuia, reducându-se dozajul.
- **Semne de subdozaj**
  - Fumătorii care și-au administrat o doză insuficientă de nicotină manifestă:
    - Pofta de fumat
    - Nervozitate
    - Apetiti crescut
    - Insomnii
    - Adesea, continuă să fumeze câteva țigări

- **Efecte adverse, precauții, avertizări, interacțiuni medicamentoase:**
  - Riscurile medicamentelor pe bază de nicotină sunt similare riscurilor pe care le prezintă nicotina din tutun.
  - Nu există un risc suplimentar datorat înlocuirii totale sau parțiale a nicotinei furnizate de tutun cu nicotină furnizată de înlocuitori.
  - Ingestia de medicație cu nicotină nu se mai asociază cu ingestia sutelor de toxine conținute de fumul de tutun și constituie un beneficiu general pentru sănătate, comparativ cu consumul de tutun.

## Efecte adverse, precauții, avertizări, interacțiuni medicamentoase:

- **Riscul dependenței de substituenți de nicotină:**
  - Există un foarte mic risc de a deveni dependent de TSN.
  - Riscul dependenței este cel mai ridicat în cazul consumului de tutun, mult mai scăzut în cazul tutunului administrat oral, mai scăzut în cazul țigării electronice, chiar și mai scăzut în terapia de substituție de nicotinică orală și aproape absentă în cazul plasturilor cu nicotină. (Fig)



## RISCURILE TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE NICOTINICĂ

- Terapia de substituție nicotinică poate avea efecte secundare, precum reacțiile alergice sau non-alergice. Uneori este dificil de interpretat dacă aceste efecte se datorează modificării survenite în statusul fumatului (simptome de sevraj), schimbării stilului de viață sau sunt datorate medicamentului propriu-zis.
  - Este întotdeauna posibil ca pacientul să fie alergic la TSN, dar în cazuri excepționale, și mai mult teoretic decât practic.
  - Alte efecte secundare precum dureri de cap, amețeli, dureri în gât, sughiț, greață, palpitații sunt, de regulă, moderate și nu se pot compara cu consecințele dăunătoare ale fumatului.
- Este incomparabil mai puțin riscant pentru sănătate de a se administra nicotina prin terapie de substituție nicotinică decât nicotina via tutun.



## EFECTELE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI VERSUS SIMPTOMELE SEVRAJULUI NICOTINIC

Adesea, pacienții interpretează efectele renunțării la fumat drept efecte secundare ale tratamentului. Simptomele de sevraj atribuite cel mai frecvent tratamentului sunt sindromul depresiv și tulburările de somn.

- **Semne de depresie:** Mulți indivizi care renunță la fumat experimentează semne de depresie care poate varia de la ușoară la severă. Prezența depresiei nu este legată de utilizarea de medicație pentru renunțare la fumat ci mai curând se datorează faptului că oprirea fumatului poate stimula (demasca) o depresie latentă. Dacă pacientul are un istoric de depresie sunt necesare precauții pentru a preveni o recidivă a depresiei și aici se au în vedere monitorizarea schimbărilor de dispoziție. Pentru pacienții care raportează depresie curentă, clinicienii vor trebui să adauge terapie anti-depresivă conform ghidurilor de practică clinică la terapia de oprire a fumatului
- **Tulburări de somn:** modificările în calitatea somnului se întâlnesc la majoritatea fumătorilor care se lasă de fumat. Aceste modificări au grade variabile de gravitate. Ele impun o evaluare minimă a severității tulburărilor de somn. Apariția coșmarurilor ar trebui să constituie un semnal de alarmă în ceea ce privește o posibilă depresie, alte tulburări pot fi constatate după un interval mai îndelungat (iar acestea dispar adesea spontan). Indivizii care folosesc plasturi nicotiniци și descriu coșmaruri trebuie sfătuiți să-și îndepărteze plasturele pe timpul nopții



# Contraindicații

- Nu există contraindicații în terapia cu substituenți de nicotină, decât în cazul alergiilor (rare în cazul utilizatorilor de plasturi, excepționale în cazul utilizatorilor de forme orale).
- În unele țări, sarcina este considerată a fi o contraindicație.
- Desigur, terapia cu substituenți de nicotină nu este indicată în cazul nefumătorilor.
- Este necesară o atenție specială în cazul persoanelor sub 18 ani, al pacienților cu evenimente cardiace severe înregistrate recent și al persoanelor însărcinate. Aceste situații trebuie cântărite prin prisma riscului deosebit de grav pe care îl reprezintă fumatul în condițiile amintite (50% dintre consumatorii de tutun sunt uciși de o boală asociată consumului de tutun).

## TRATAMENTUL CU BUPROPION SR

- Primul medicament din seria terapiilor non-nicotinice care s-a dovedit eficient în tratarea dependenței de nicotină.
- Cunoscut la nivel mondial din 1997 și în Europa din 2000.
- Disponibil doar pe bază de rețetă
- Dat fiind că bupropionul a fost folosit ca anti-depresiv în Statele Unite încă din 1989, profilul său farmaceutic advers este foarte bine documentat, conținând informații referitoare la siguranța produsului.
- Efectele sale secundare constau în uscăciunea gurii, insomnie și dureri de cap. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la efectele sale secundare.

## TRATAMENTUL CU BUPROPION SR

### Mecanismul de acțiune:

- Bupropionul blochează eliberarea neuronală a dopaminei și noradrenalinei și, posibil, acțiunea care inhibă funcția receptorilor nicotiniци anticolinergici, fapt dovedit in vitro.
- Mimizează efectul nicotinei derivate din țigări, inhibând reasimilarea noradrenalinei și dopaminei și se crede că ar reduce, tot prin acest mecanism, sevrajul nicotinic.
- Bupropionul acționează prin anularea unora dintre simptomele abstenenței nicotinică, mai exact depresia.
- Ajută pacienții scăzând apetitul pentru fumat.

## INDICAȚII

- Bupropionul este un medicament de primă linie, care s-a dovedit eficient în tratarea consumului și dependenței de tutun.
- Bupropionul este recomandat ca un medicament eficient în renunțarea la fumat, inclusiv în următoarele situații:
  - Pentru a evita creșterea în greutate asociată abstenenței: bupropionul poate fi folosit la fumătorii preocupați de o eventuală creștere în greutate după renunțarea la fumat.
  - Pentru a preveni recidivele (la pacienții care au trecut printr-un tratament de șapte săptămâni cu bupropion și s-au lăsat de fumat, continuarea terapiei cu bupropion până la pragul de 52 de săptămâni a întârziat recidiva).
  - Pentru a preveni recurența fumatului la pacienții alcoolici, pe perioada de recuperare.
  - La pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă.

## UZ CLINIC

- Bupropionul este disponibil în cutii a câte 28 de tablete de 150 mg.
- În primele trei zile, pacienții ar trebui să ia o doză de 150 mg de bupropion, oral, în fiecare dimineață, apoi 150 mg de două ori pe zi (la un interval de minimum 8 ore) până la sfârșitul perioadei, pe o durată totală de 7, 9 sau 12 săptămâni.
- Prolungirea duratei tratamentului inițial are drept rezultat o perioadă de abțință mai îndelungată. Pentru terapia pe termen lung, se va folosi bupropion SR de 150 mg, timp de până la șase luni după renunțare.
- Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu bupropion SR cu 1-2 săptămâni înainte de a se lăsa de fumat.
- Ei trebuie să-și fixeze o zi pentru renunțare în a doua săptămână a tratamentului și pot începe să-și administreze bupropion, în ciuda faptului că încă mai fumează.
- Se consideră că, după una sau două săptămâni de tratament, nivelul seric al Bupropionului atinge un nivel constant, moment în care poate fi declanșată încercarea de a renunța la fumat.

## EFECTE ADVERSE

Efectele adverse întâlnite cel mai adesea la pacienții tratați cu bupropion sunt următoarele:

- **Insomnie:** Pentru a evita insomniile, recomandăm administrarea primei tablete de bupropion dimineața, cât mai devreme posibil, astfel încât a doua tabletă să fie luată după-amiaza mai devreme, de preferat cu cel puțin patru ore înainte de somn
  - **Dureri de cap:** Pentru a contracara uscăciunea gurii și durerile de cap, este recomandată consumarea treptată a 2-3 litri de lichide pe zi.
  - **Uscăciunea gurii**
- 
- În cadrul unui studiu mai extins asupra experienței franceze cu privire la tratamentul de renunțare la fumat cu bupropion, din 2001-2004 s-a constatat:
    - 1682 de reacții adverse, întâlnite la 698.000 de pacienți tratați cu bupropion în primii trei ani de comercializare a produsului în Franța
    - Din aceste 1682 de evenimente adverse, 28% au fost înregistrate ca fiind reacții adverse severe.

## ALTE EFECTE ADVERSE

- Amețeli
- Hipertensiune arterială
- Dureri toracice
- Sindrom anxio-depresiv
- Performanțe intelectuale scăzute
- Tulburări de vedere
- Atac cerebral (cel mai alarmant efect advers (1:1000))

### Cazuri rare de :

- Angioedem
- Hipernatremie,
- Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SSIHA)

## CONTRAINDICĂȚII

Contraindicațiile există în următoarele cazuri:

- Vârsta sub 18 ani;
- Sarcină, alăptare: bupropionul nu s-a demonstrat a fi eficient în tratamentul dependenței tabagice la femeile însărcinate fumătoare. Bupropion nu a fost evaluat la pacientele care alăptează.
- Hipersensibilitate la bupropion sau la compușii săi inactivi;
- Tulburări convulsive anterioare sau curente, tumori cranio-cerebrale, istoric medical de accidente vasculare cerebrale sau de condiții favorizante
- Tulburări alimentare;
- Tulburare bipolară;
- Sevraj în urma consumului cronic de alcool, insuficiență hepatică severă, ciroză hepatică.
- Folosirea de IMAO în ultimele două săptămâni, antecedente de consum de benzodiazepine.



## PRECAUȚII DE UTILIZARE

Toți pacienții care folosesc bupropion sau alte medicamente pentru renunțarea la fumat trebuie să fie monitorizați pentru simptome din următoarele categorii:

- Tulburări de comportament
- Ostilitate
- Agitație
- Irascibilitate
- Ideeație sau tentative suicidare
- Comportament bizar

Când apar asemenea manifestări, pacienții trebuie să întrerupă imediat tratamentul cu bupropion și să contacteze medicul.

## PRECAUȚII DE UTILIZARE

Înainte de a prescrie bupropion, medicul ar trebui să verifice următoarele aspecte, care impun anumite măsuri de precauție:

- Substanțe care pot duce la o scădere a pragului convulsivant: medicamente antipsihotice, anti-depresive, tramadolom, metilxantine, steroizi sistemici, antihistaminice, antibiotice precum quinolonele, substanțele psihostimulante sau anorexice
- Istoric de alcoolism
- Antecedente de diabet zaharat sau tumori cerebrale și craniene.

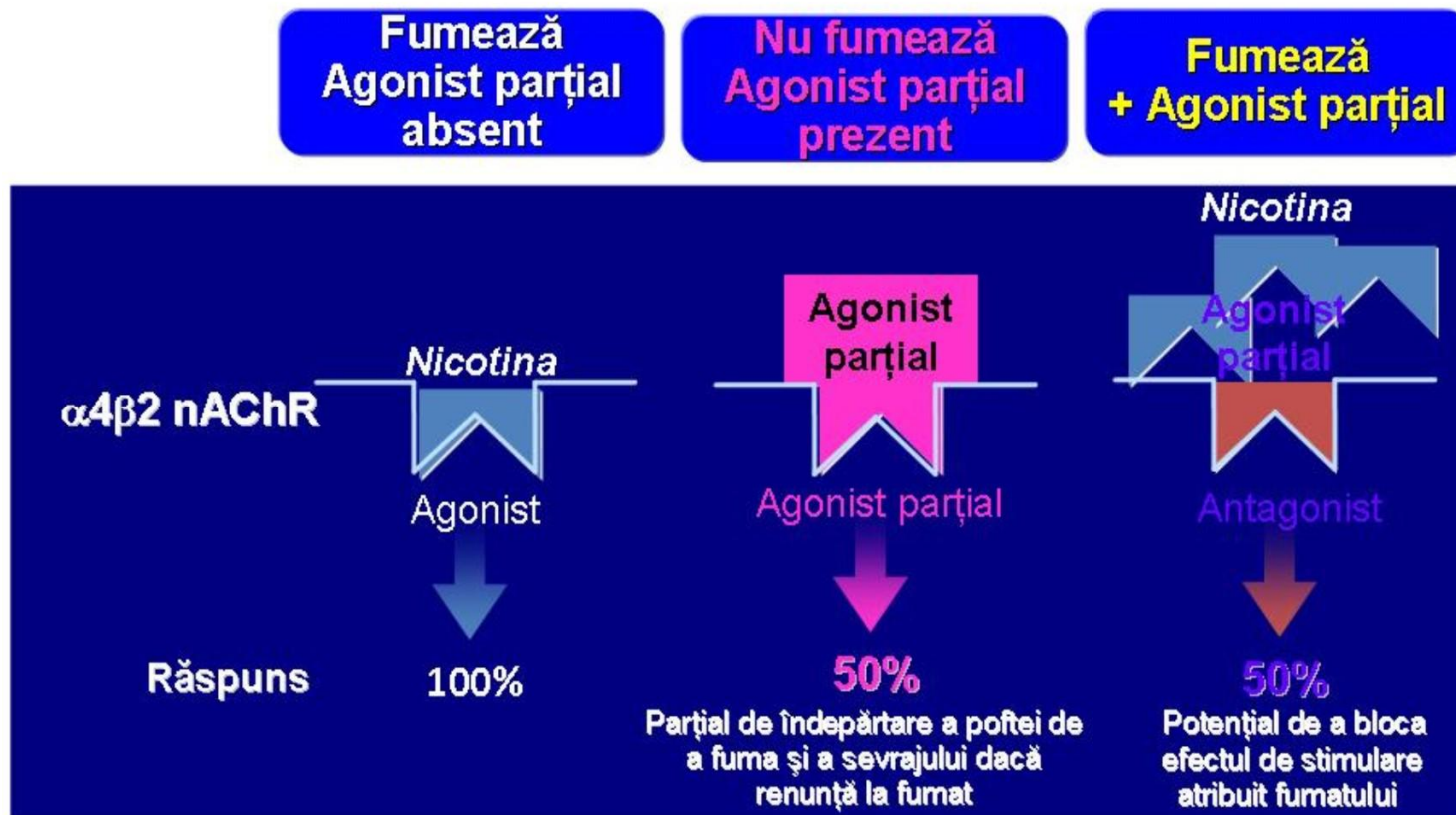
### Indicații privind întreruperea terapiei cu bupropion:

- Apariția convulsiilor
- Simptome de boală a serului: dureri de articulații sau dureri musculare, febră
- Reacții anafilactice sau hipersensitivitate; roșeață, erupții cutanate, constricție toracică/dureri toracice, dispnee, edeme

## TRATAMENTUL CU VARENICLINĂ

- **Vareniclina:**
  - Cea mai nouă terapie medicamentoasă pentru renunțarea la fumat.
  - A fost aprobată în Europa și în întreaga lume în 2006.
  - Disponibilă doar pe bază de rețetă.

# Mecanismul de acțiune: agonist parțial al receptorilor acetilcolinici nicotini alpha4 beta2



## DOVEZI CLINICE ALE EFICIENȚEI VARENICLINEI

- Eficiență la adulții sănătoși
  - Eficiența tratamentului prelungit
  - Eficiență la pacienții cu BPOC
  - Eficiență la pacienții cu boli cardiovasculare
  - Eficiență la pacienții cu HIV
  - Eficiență la pacienții cu boli psihice
  - Eficiență la consumatorii de tutun "fără fum"
- 
- **Recomandări:**
    - Nu există contraindicații pentru utilizarea vareniclinei în combinație cu TSN (nivel de dovadă B).
    - Ar putea exista un beneficiu al combinării TSN cu vareniclina în special printre marii fumători, deși rezultatele disponibile sunt contradictorii. Se impun cercetări în plus în sprijinul eficienței acestei abordări ca o practică standard (nivel de dovadă C)

## INDICAȚII ȘI UZ CLINIC

- Vareniclina este primul medicament conceput exclusiv pentru asistarea pacienților care renunță la fumat
- Este un medicament de primă linie în tratarea dependenței de nicotină.
- Vareniclina se administrează **oral**:
  - **Etapa inițială**: cutii cu tablete conținând doza pentru primele două săptămâni, prescrise astfel: 1 tabletă de 0,5 mg/zi, în zilele 1-3 ale tratamentului; apoi 1 tabletă de 0,5 mg x 2/zi în zilele 4-7 și 1 tabletă de 1 mg x 2/zi în zilele 8-14.
  - **Etapa de continuare**: cutii a câte 28 de tablete de 1 mg; este recomandat să se ia 1 tabletă de 1 mg x 2/zi, zilnic, între săptămânile 3-12.
  - Pacientul începe tratamentul cu vareniclină, apoi, în primele săptămâni de tratament, de preferat în perioada cuprinsă între zilele a 8-a și a 14-a, stabilește o dată când va face o tentativă de renunțare.
- Dacă încercarea de a renunța la fumat nu are succes, tratamentul continuă, iar pacientul va încerca să renunțe într-o altă zi, până când reușește

## PRECAUȚII IMPUSE DE TERAPIA CU VARENICLINĂ

### Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la compușii săi inactivi;
- Vârsta sub 18 ani;
- Sarcină și alăptare.

### Precauții:

- Pacienți cu insuficiență renală.
- Șoferii și operatorii de utilaje grele.

## TOLERANȚĂ ȘI SIGURANȚĂ

Vareniclina este în general **bine tolerată**.

Efectele adverse cel mai frecvent raportate, comparativ cu bupropionul sau cu tratamentul placebo, sunt prezentate în Tabel

**Tabel:** Comparație între efectele nedorite care apar la utilizarea vareniclinei, bupropionului și a tratamentului placebo:

	Vareniclină	Bupropion	Placebo
Grețuri	28%	9%	9%
Insomnie	14%	21%	13%
Dureri de cap	14%	11%	12%



## TRATAMENTUL CU CLONIDINĂ

- Clonidina este folosită, în principal, ca medicament anti-hipertensiv, însă ea reduce activitatea simpatică centrală prin stimularea receptorilor adrenergici alpha2.
- Clonidina anulează eficient simptomele acute de sevraj nicotinic, precum.
  - Tensiunea
  - Iritabilitatea
  - Anxietatea
  - Pofta de fumat
  - Neliniștea
- Clonidina nu este aprobată în tratamentul pentru renunțarea la fumat și este doar un medicament de linia a doua.

## EFICACITATE

- O analiză Cochrane a **șase studii clinice** au găsit clonidina
  - **orală** sau **transdermică**, mai eficientă decât placebo
- Clonidina pare mai eficientă la fumătoare, cu toate că, de regulă, femeile răspund mai puțin favorabil la tratamentele de întrerupere a fumatului.

## EFECTE ADVERSE

- Sedarea, oboseala
- Hipotensiunea ortostatică
- Amețeli
- Uscăciunea gurii
- Întreruperea bruscă a clonidinei poate genera simptome precum:
  - Nervozitate, agitație, dureri de cap sau tremurături, însoțite sau urmate de o creștere rapidă a tensiunii arteriale și de niveluri ridicate de catecolamine.

## PRECAUȚII, AVERTIZĂRI, CONTRAINDICAȚII, EFECTE ADVERSE

- Nu s-a demonstrat eficiența clonidinei în ceea ce privește renunțarea la fumat în cazul femeilor însărcinate.
- Nu au fost evaluate riscurile sau avantajele tratamentului cu clonidină la pacientele care alăptează.
- Pacienții care efectuează activități potențial periculoase, precum operarea unor utilaje sau șofatul, trebuie să fie avertizați în legătură cu posibilul efect sedativ al clonidinei
- Efectele secundare cel mai frecvent reclamate sunt: gură uscată (40%), somnolență (33%), amețeli (16%), sedare (10%) și constipație (10%).
- Fiind un medicament anti-hipertensiv, este de așteptat ca administrarea de clonidină să scadă tensiunea arterială, la cei mai mulți pacienți. Prin urmare, clinicienii trebuie să monitorizeze presiunea arterială atunci când folosesc acest medicament.
- **Hipertensiune arterială de rebound.**

## SUGESTII PENTRU UZ CLINIC

- Clonidina este disponibilă fie în varianta orală, fie în varianta transdermică, de 1 mg.
- **Exclusiv pe bază de rețetă.**
- Tratamentul cu clonidină trebuie să fie inițiat cu scurt timp (mai exact, cu maximum trei zile) înainte de sau la data stabilită pentru renunțarea la fumat.
- **Dosaj:**
  - Dacă pacientul folosește clonidină transdermică, la începutul fiecărei săptămâni va lipi un nou plasture într-o zonă a corpului relativ lipsită de păr, dintre gât și talie.
  - Utilizatorii nu trebuie să întrerupă brusc tratamentul cu clonidină.
  - Dozajul inițial este, de regulă, de 0,10 mg bid. oral sau 0,10 mg/zi TD, cu creștere treptată de 0,10mg/zi pe săptămână, dacă este necesar. Durata tratamentului variază între 3 și 10 săptămâni.

## TRATAMENTUL CU NORTRIPTILINĂ

- Relația dintre dispoziția depresivă și fumat sugerează faptul că medicamentele anti-depresive pot juca un rol în tratamentul de renunțare la fumat.
- Mai multe medicamente antidepresive au dovedit o oarecare eficiență în combaterea fumatului, incluzând:
  - Doxepina
  - Nortriptilina
  - Moclobemida
- **Nortriptylina** este un antidepresiv triciclic care s-a demonstrat a fi la fel de eficient ca **bupropionul** și ca **TSN** în renunțarea la fumat.
- **Nu este contraindicată persoanelor cu istoric de simptome depresive** pe perioada renunțării la fumat.

## EFICACITATE

- **Beneficii pe termen lung**
- Comparată cu placebo, **nortriptilina aproape dublează rata abstinentei la fumat**
- Nu este aprobată ca tratament pentru oprirea fumatului și este recomandată **doar ca medicație de linia a doua**
- Nu este clar dacă utilizarea nortriptilinei în combinație cu TSN crește rata de renunțare

## EFECTE ADVERSE

- **Efecte anticolinergice** (uscăciunea gurii, vedere încețoșată, constipație și retenție urinară)
- **Receptori histaminici H1** (sedare, stare de somnolență, creștere în greutate)
- **Receptori adrenergici alpha1** (hipotensiune ortostatică)

## DOZAJ

- Tratatamentul cu nortriptilină trebuie început când pacientul încă fumează. Data renunțării va fi stabilită cu 10 până la 28 de zile mai târziu.
  - **Doza inițială** : 25 mg/zi, , crescând gradual până la 70-100 mg/zi, de-a lungul unei perioade cuprinse între 10 zile și 5 săptămâni
  - **Doza maximă**: poate fi continuată timp de 8-12 săptămâni, diminuând-o spre final, pentru a evita simptomele de sevraj ce pot să apară în cazul unei întreruperi bruște.

# SFATURI PRACTICE PENTRU ADMINISTRAREA NORTRIPTILINEI

- Nu există suficiente dovezi care să susțină o eventuală recomandare privind combinarea nortriptilinei cu alte medicamente pentru oprirea fumatului.
- Persoanele cu boli cardiovasculare trebuie să folosească nortriptilina cu atenție.
- Nu există suficiente dovezi care să susțină recomandarea folosirii nortriptilinei de către femeile gravide sau de către tinerii sub 18 ani care fumează.
- Nortriptilina este o opțiune de tratament demnă de luat în considerare, dată fiind eficiența sa (prin raport cu opțiunile de primă linie), siguranța și, mai ales, costul mic și disponibilitatea la scară largă.
- Clinicienii trebuie să cunoască profilul efectelor secundare ale medicamentului și să fie conștienți de faptul că nortriptilina nu a fost aprobată de EMEA sau FDA ca tratament pentru dependența de tutun
  - Acest medicament trebuie folosit pentru tratarea consumului de tutun numai sub supravegherea medicului și numai la acei pacienți care nu pot folosi medicamentele de primă linie din cauza contraindicațiilor sau doar la pacienții care n-au reușit să se lase de fumat cu ajutorul medicamentelor de primă linie



## CITIZINA

- Citizina este un alcaloid natural, extras din semințele unor plante precum *cytissus laburnum* și *sophora tetraptera*.
- Citizina acționează similar cu vareniclina, fiind un agonist parțial al receptorilor acetilcolinici nicotiniți alpha4beta2, este răspunzătoare pentru intensificarea efectelor nicotinei prevenind totodată asocierea nicotinei cu acești receptori - și reducând astfel nivelul de satisfacție și recompensă legat de consumul de tutun - simptomele negative de sevraj relevante și pofta de fumat.
- Tabex® este disponibil sub formă de **tabletă orală** conținând 1.5 mg citizină, fiind produs și comercializat din 1964.
- Tabex® a fost folosit pe scară internațională ca tratament pentru renunțarea la fumat **timp de multe decenii**.
- Dozajul recomandat de producător începe de la o tabletă (1,5 mg) la fiecare 2 ore (până la maximum 6 tablete pe zi), în zilele 1-3.
- Citizina pare a crește ratele de renunțare la fumat, totuși dovezile sunt limitate la 3 studii clinice.
- Se impun noi cercetări pentru a examina eficiența acestei promițătoare terapii pentru renunțarea la fumat.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. *Treating Tobacco use and dependence. Clinical practice guideline 2008 update* Rockville, MD, US Department of Health and Human Services 2008.
2. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al., *A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies*, *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62. [Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:77].
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al., *Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2006;296:47-55.
4. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. *Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
5. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al., *Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapy in primary care clinics*. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-55.
6. Stead LF, Perera R, C, Mant D, Jamie Hartmann-Boyce, J Cahill K, Tim Lancaster T. *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database Systematic Review* 2012, Issue 4. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
7. Benowitz NL, Jacob P *Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and non-smokers*. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(3):316-23.
8. *Institute national de prevention et d'education pour la sante (INPES). La prise en charge du patient fumeur en pratique quotidienne*. Mars 2004. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/657.pdf>
9. Hays J.T., Hurt R.D., Decker P.A., Croghan I.T., Oxford K.P., Patten C.A., *A randomized, controlled trial of Bupropion sustained release for preventing tobacco relapse in recovering alcoholics*, *Nicotine Tob.Res.*, 2009;11(7):859-67.
10. GarciaRio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. *Safety profile of Bupropion for chronic obstructive pulmonary disease*. *Lancet* 2001;358:1009–1010.
11. Trofor A., Mihaltan F., Mihaicuta S., Pop M., Todea D et al., *Romanian Society of Pulmonologists Smoking Cessation and Smoker's Assistance Guidelines (GREFA), 2-nd ed. – Tehnopress Iași, 2010, www.srp.ro*.
12. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. *Antidepressants for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
13. King D.P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N.L., Bierut L.J., Conti D.V., Kaprio J., Lerman C.Park P.W., *Smoking Cessation Pharmacogenetics: Analysis of Varenicline and Bupropion in Placebo-Controlled Clinical Trials*, *Neuropsychopharmacology* 2012;37:641–650.
14. Roddy, E. *Bupropion and other nonnicotine pharmacotherapies*, *BMJ*, 2004;328: 509-511.
15. Aubin HJ. *Tolerability and safety of sustained release Bupropion in the management of smoking cessation*. *Drugs* 2002; 62:Suppl.2:45–52. David SP, Strong DR, Munafò MR, et al. *Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical studies*, *Nicotine Tob Res.* 2007;9:1521–1527.
16. Ebbert JO, Fagerstrom K., *Pharmacological interventions for the treatment of smokeless tobacco use*, *CNS Drugs.* 2012;26(1):1-10.
17. Hays J.T., Hurt R.D., Rigotti N.A., Niaura R., Gonzales D., Durcan M.J., Sachs D.P., Wolter T.D., Buist A.S., Johnston J.A., White J.D., *Sustained release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation, a randomized, controlled trial*, *Ann.Intern.Med.*, 2001;135(6):423-33.
18. GarciaRio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. *Safety profile of Bupropion for chronic obstructive pulmonary disease*, *Lancet* 2001;358:1009–1010.
19. Fiore M. C., *Tobacco Use and Dependence: A 2011 Update of Treatments CME/CE*, <http://www.medscape.org/viewarticle/757167>.
20. Beyens M.N., Guy C., Mounier G., Laporte S., Ollagnier 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.
21. Tackett A.E., Smith K.M., *Bupropion induced angioedema*, *Am.J.Health Syst, Pharm.*, 2008;65(17):1627-30.
22. Chang Seong Kim, Joon Seok Choi, Eun Hui Bae, Soo Wan Kim, *Hyponatremia Associated with Bupropion*, *Electrolyte Blood Press.* 2011;9:23-26, ISSN 1738-5997.
23. Hurt R.D., Ebbert J.O., Hays T.J., McFadden D.D., *Treating Tobacco dependence in a Medical Setting*, *CA Cancer J Clin.* 2009;59:314-326.