



دکتر آزاده جمالیان، دکتر رضا یوسفی، دکتر علی اکبر موسوی موحدی
مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران

خلاصه

یکی از دلایل عمده ترک سیگار وابستگی به نیکوتین است. افراد سیگاری دچار اعتیاد به نیکوتین می‌شوند که شبیه به سایر وابستگی‌ها می‌باشد و ممکن است نیازمند تلاش و درمان‌های طولانی مدت و ترک تدریجی باشند. امروزه خط اول در دسترس برای ترک سیگار شامل درمان‌های جایگزین نیکوتین است که در فرمولاسیون‌های مختلف وجود دارد. بوپروپیون که داروی ضد واحدهای n_2 گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین می‌باشد، اخیراً به‌طور اختصاصی به‌عنوان داروهای درمان ترک سیگار طراحی و پذیرفته شده‌اند. ترکیبات خط دوم شامل نورتریپتیلین یک داروی ضد افسردگی و کلونیدین، می‌باشند. به استثنای وارنیکلین که نشان داده شده که پیشرفت قابل توجهی در سرعت ترک سیگار نسبت به بوپروپیون دارد، سایر درمان‌های در دسترس از نظر کارایی یکسان به نظر می‌رسند. به هر حال عوارض جانبی نورتریپتیلین و کلونیدین برای خط دوم درمان، هنگامی که خط اول درمان ناموفق بوده یا توسط بیمار تحمل نشده است، مناسب می‌باشد. در نهایت، انتخاب ترکیب دارویی باید بر مبنای پذیرش و ترجیح و شرایط بیمار و نیز بر اساس عوارض جانبی آن صورت پذیرد.

واژگان کلیدی: داروهای ترک سیگار، وارنیکلین، نیکوتین

■ مقدمه

اغلب افراد سیگاری دریافت‌کننده درمان‌های جایگزینی نیکوتین، صرف‌نظر از نوع فرمولاسیون به تدریج دارای موفقیت کم‌تری برای ترک سیگار هستند که بخشی از آن به علت رسیدن آهسته‌نیکوتین به آن‌ها می‌باشد و بخش دیگر به این خاطر است که NRT (Nicotine Replacement Therapy) فقط تا حدودی اثرات بازگشت به سیگار کشیدن را که مربوط به نیکوتین نیست، هدف قرار می‌دهد (۴، ۳). NRT امکان کم‌سوء استفاده از پتانسیل پایین وابستگی را دارد. به علاوه، علائمی از ناراحتی‌های ترک سیگار (Withdrawal Syndrom) هنگام قطع NRT توسط بیمار مشاهده نشده است.

■ درمان‌های خط اول

□ Bupropion (بوپروپیون)

بوپروپیون، اولین ترکیب غیر نیکوتینی دارای کارایی درمان وابستگی به توتون، در ابتدا به‌عنوان یک داروی ضد افسردگی توسط FDA پذیرفته شد. بعدها در ۱۹۹۷ در آمریکا به‌عنوان داروی ترک سیگار مطرح شد (۴) و به‌عنوان اولین خط درمانی توسط پروتکل DHHS در وابستگی به نیکوتین مقبول و توصیه گردید. بوپروپیون در فرمولاسیون آهسته رهش ۱۵۰mg وجود داشته و دو بار در روز استفاده می‌شود.

■ مکانیسم اثر

مکانیسم عمل بوپروپیون برای ترک سیگار هنوز کاملاً شناخته نشده است ولی این ترکیب مهارکننده برداشت دوپامین و نوراپی نفرین از سیناپس عصبی است و یک آنتاگونیست ضعیف رسپتور نیکوتین

مصرف سیگار علت اصلی و اولیه در بروز بیماری‌های مزمن انسدادی تنفسی می‌باشد و ترک سیگار موثرترین راه توقف این بیماری محسوب می‌گردد (۱). افراد سیگاری به تدریج دچار اعتیاد به نیکوتین می‌شوند که مشابه سایر اعتیادها می‌باشد و ممکن است به تلاش‌های متعدد و درمان‌های طولانی مدت برای ترک آن احتیاج باشد. خط اول درمانی که در حال حاضر پذیرفته شده، شامل درمان‌های جایگزین نیکوتین است که در فرمولاسیون‌های مختلف از قبیل آدامس، چسب‌های پوستی، اسپری بینی و تنفسی و قرص‌های مکیدنی موجود می‌باشد که به تفصیل در مقاله قبلی همین گروه، ذکر شده است (۲).

بوپروپیون، که یک داروی ضد افسردگی است و وارنیکلین، که یک آگونیست نسبی زیر واحدهای $\alpha_4\beta_2$ گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین می‌باشد و اخیراً به‌طور انحصاری برای استفاده در درمان و ترک سیگار مورد پذیرش قرار گرفته است، نیز سایر داروهایی هستند که در خط اول درمانی طبقه‌بندی می‌شوند. خط دوم درمان شامل نورتریپتیلین، یک داروی ضد افسردگی و کلونیدین، یک داروی ضد فشار خون، می‌باشد. به استثنای وارنیکلین که به نظر می‌رسد در بهبود موفقیت ترک سیگار نسبت به بوپروپیون بسیار کمک‌کننده است. سایر درمان‌های در دسترس از نظر عملکرد و اثربخشی در یک سطح گزارش شده‌اند. عوارض جانبی نورتریپتیلین و کلونیدین برای خط دوم درمانی مناسب‌تر است در صورتی که داروهای خط اول درمان پاسخ مناسب را ندارند یا تحمل نمی‌شوند.

می باشد (۵). خواص دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک آن که دارای اثر ضد افسردگی و آنمی می باشد تنها در کمتر از ۲۰ درصد در اثر مورد نظر نقش دارد.

■ کارایی بالینی

در مقالات گزارش شده که شانس ترک سیگار را در مقایسه با دارونما دو برابر می کند (۶). به علاوه، علائم ترک نیکوتین و تمایل به آن را نیز کاهش داده است. آنالیزهای آماری مطالعات بر روی بوپروپیون عموماً سرعت ترک به کمک آن را معادل NRT نشان می دهد (۷، ۶).

برخلاف NRT، به نظر می رسد بوپروپیون در زنان به اندازه مردان در ترک های طولانی و پیشگیری از بازگشت (Relapse) موثر می باشد (۸). بوپروپیون قادر است به طرز قابل توجهی افزایش وزن مربوط به ترک سیگار را، که یکی از عمده ترین موانع ترک آن است، کاهش داده و به تاخیر بیندازد. هم چنین بوپروپیون در بیماران دارا یا بدون سابقه افسردگی به طور یکسان موثر می باشد. هر چند پروتکل DHHS شکل آهسته رهش - بوپروپیون (یا نورتریپتیلین اگر بوپروپیون منع مصرف داشته باشد) را به عنوان خط اول برای بیماران دارای افسردگی Comorbid توصیه کرده اند ولی ذکر شده که شواهد کافی مبنی بر ارجحیت عمومی بوپروپیون بر NRT در دسترس نیست.

■ ایمنی و تحمل

معمول ترین عارضه جانبی بوپروپیون هنگام استفاده در ترک سیگار بی خوابی است که در ۳۰ - ۴۰ درصد بیماران مشاهده می گردد و خشکی دهان که در ۱۰ درصد بیماران رخ می دهد. در یک مطالعه مقایسه ای، شیوع تهوع در مصرف بوپروپیون

و NRT و نیز مصرف هم زمان یکسان و برابر گروه دارونما گزارش گردیده است (۹). میزان قطع و عدم ادامه درمان به علت عوارض ۱۲ - ۷ درصد بوده است.

خطر تشنج با بوپروپیون در بیماران مشاهده شده است. دو مطالعه بزرگ که یکی به طور اختصاصی برای ترک سیگار بوده است، وقوع تشنج را در حدود ۱ در ۱۰۰۰ مورد نشان داده است (۱۱، ۱۰). به همین علت بوپروپیون در بیمارانی که اختلالات تشنجی، bulimia و anorexia دارند و یا کسانی که در حال ترک الکل و خواب آورها هستند، منع مصرف دارد (۹).

واکنش های حساسیتی شامل angioedema و hives، pruritis و dyspnea با شیوع ۳ - ۱ مورد در ۱۰۰۰ نفر در مطالعات بالینی گزارش شده است.

مواردی هم از علائم تاخیری «حساسیت بیش از حد» مطرح بوده است. بنابراین، بوپروپیون در بیماران دارای سابقه واکنش های حساسیتی به بوپروپیون یا هر یک از اجزای آن منع مصرف دارد. هم چنین مصرف بوپروپیون همراه با مهارکننده های منوآمین اکسیداز ممنوع می باشد (۹). مصرف بوپروپیون در بیماران با اختلالات قلبی - عروقی بدون اشکال است.

□ Varenicline (وارنیکلین)

آخرین دارویی است که برای ترک سیگار از FDA تاییدیه گرفته و در پرتکل های DHHS در درمان وابستگی به توتون وارد شده است. این دارو به صورت قرص های ۰/۵ و ۱ میلی گرم می باشد و مقدار مصرف پیشنهادی ۱mg دو بار در روز به

دنبال یک هفته ۰/۵mg یک بار در روزهای ۱ و ۳ و ۰/۵mg دو بار در روز در روزهای ۴ و ۷ است (۱۲).

این دارو با نام تجاری «Chantix» تولید می‌گردد که هنوز وارد بازار رسمی ایران نشده است.

■ مکانیسم اثر

وارنیکلین آگونیست داروی اختصاصی برای گیرنده‌های عصبی نیکوتینی استیل کولین است در زیر واحدهای $\alpha_4\beta_2$ ، که نقش اصلی در اعتیاد به نیکوتین ایفا می‌کند (۱۳). به عنوان یک آگونیست نسبی، وارنیکلین فعالیت وابسته به گیرنده در سطحی پایین‌تر از نیکوتین را تحریک می‌کند. وارنیکلین موجب تحریک دوپامین در هسته عصبی بین ۴۵ - ۳۲ درصد شده به وسیله تزریق نیکوتین می‌گردد. نتیجه آن افزایش متوسط و تدریجی سطح دوپامین بوده که باعث کاهش تمنا و درخواست نیکوتین و علائم ترک می‌شود که به وسیله تعداد اندک دوپامین حین ترک رخ می‌دهد. عمل آگونیستی نسبی وارنیکلین آن را برای بیمارانی که روز بعد از ترک مجدداً مصرف می‌کنند، مفید ساخته است. اتصال رقابتی آن به زیر واحدهای $\alpha_4\beta_2$ گیرنده نیکوتین استیل کولین، فعال شدن دوپامینرژیک را که حین سیگار کشیدن تجزیه می‌شود، مهار کرده و از بی‌اثر شدن اثر فارماکولوژیک در اثر مصرف مجدد سیگار پیشگیری می‌نماید.

■ کارایی بالینی

در دو مطالعه چند مرکزی تصادفی کنترل شده با دارونما بوپروپیون - آهسته رهش ۱۵۰mg دو بار در روز، محققان نشان دادند که در افراد سیگاری نسبتاً سالم نسبت ترک با وارنیکلین ۱mg دو بار

در روز، چهار برابر گروه دارونما و تقریباً دو برابر مصرف کنندگان بوپروپیون پس از ۱۲ هفته درمان بوده است. پس از یک سال نسبت ترک با وارنیکلین بوپروپیون و دارونما تقریباً ۲۲، ۱۵ و ۹ درصد بوده است. بنابراین، میزان ترک وارنیکلین تقریباً ۲/۵ برابر دارونما و در حدود ۱/۷ برابر بوپروپیون بوده است (۱۴). نتایج مشابهی در ۲ مقاله در افراد سیگاری آسیایی گزارش شده است.

وارنیکلین هم‌چنین کاهش قابل توجهی در علائم ترک و تمایل به مصرف در مقایسه با دارونما ایجاد می‌کند (۱۴).

■ ایمنی و تحمل دارو

وارنیکلین عموماً به خوبی تحمل می‌شود. عوارض جانبی معمول آن تهوع، بی‌خوابی و سردرد می‌باشد (۱۴). هر چند تقریباً ۳۰ درصد موارد در فاز سوم بالینی، تهوع را به عنوان عارضه جانبی گزارش کرده‌اند که اغلب ملایم یا متوسط بوده یا کم‌تر از ۳ درصد موارد عدم ادامه درمان به علت تهوع توصیه می‌شود که بیماران هر دوز دارو را بعد از غذا و با یک لیوان آب به منظور کاهش وقوع شدید مصرف نمایند. وقوع کلی عوارض جانبی که باعث عدم ادامه درمان می‌شود، مشابه دارونما بوده است (۱۴).

■ درمان‌های خط دوم

درمان‌های خط دوم ترکیباتی هستند که پذیرش FDA را در ترک سیگار نگرفته‌اند و زمینه‌های درمانی و کارایی خود را نشان داده‌اند و توسط پروتکل‌های اخیر برای بیماران مقاوم که نمی‌توانند خط اول را تحمل کنند، توصیه می‌شود. انتخاب ترکیبات خط دوم باید بر اساس خصوصیات بالینی

فردی بیمار و ملاحظات ویژه عوارض جانبی ترکیب‌ها صورت پذیرد (۱۵).

□ نورتریپتیلین (Nortriptyline)

یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای است که به شکل‌های کپسول مایع در دسترس می‌باشد (۱۶). در مطالعات ترک سیگار نورتریپتیلین در دوز ۷۵ - ۱۰۰ mg/day یا مقادیر استفاده در افسردگی مصرف می‌شود.

■ مکانیسم اثر

نظریه‌های ممکن متعددی برای مکانیسم اثر نورتریپتیلین در وابستگی پیشنهاد شده است. مثلاً علایم ذهنی تشدید ترک سیگار و افسردگی درجه بازگشت بالا دارد که داروهای ضد افسردگی پتانسیل پیشگیری آن را دارند. اثرات نورآدرنژیک نورتریپتیلین جایگزین این اثرات نیکوتین می‌گردد و از آن جا که نورتریپتیلین آنتاگونیست گیرنده نیکوتین است بنابراین هیچ مطالعه بالینی یا غیر بالینی برای حمایت از این مکانیسم‌های بالقوه وجود ندارد.

■ کارایی بالینی

گزارش یک متآنالیز مطالعه بالینی تصادفی نشان می‌دهد که درمان با نورتریپتیلین موفقیت ترک سیگار را ۲ برابر می‌کند. از این رو به نظر می‌رسد نورتریپتیلین از نظر کارایی هم ردیف NRT یا بوپروپیون است.

■ ایمنی و تحمل دارو

وقوع عوارض جانبی در مطالعات بالینی مختلف روی نورتریپتیلین در درمان اعتیاد به سیگار متغیر و در دامنه ۳۸ تا ۷۸ درصد در ۶ مطالعه بوده است (۱۶). تقریباً ۱۲ - ۴ درصد به علت عوارض جانبی از ادامه بازماندند که معادل دامنه تحت درمان با

NRT و بوپروپیون می‌باشد (۱۶). معمول‌ترین عوارض جانبی مرتبط با استفاده از نورتریپتیلین در ترک سیگار شامل عوارض آنتی‌کولی‌نرژیک مثل خشکی دهان، یبوست و خواب‌آلودگی می‌باشد. در جایی که این عوارض جانبی متناوباً در بیماران افسرده رخ می‌دهند، این عوارض در دوزهای لازم برای ترک سیگار مشاهده نمی‌شوند. ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای خطر افزایش وزن دارند، که یک مشکل برای افرادی است که جهت ترک سیگار تلاش می‌کنند، ولی مطالعات بر روی نورتریپتیلین مورد استفاده در ترک سیگار چنین مشکلی را نشان نداده است. ملاحظات دیگر در ارتباط با نورتریپتیلین شامل پتانسیل اثرات قلبی - عروقی مثل آریتمی، پر فشار خونی، افت فشار وضعیتی، پتانسیل تداخلات خطرناک با سایر داروها مثل مهارکننده‌های منوآمین اکسیدازها نورآپی‌نفرین و اپی‌نفرین و پتانسیل افزایش دوز کشنده می‌باشد. نورتریپتیلین در بیماران اخیراً بهبود یافته از انفارکتوس میوکارد قلب منع مصرف دارد. به علاوه در بیمارانی که نورتریپتیلین می‌گیرند نباید یکبارہ درمان را متوقف کرد چرا که عوارض ترک مثل تهوع، سردرد و احساس مریضی و خستگی ممکن است رخ دهد. از آن جا که مطالعات روی افرادی که به منظور ترک سیگار از نورتریپتیلین استفاده کرده‌اند محدود می‌باشد، پروفایل ایمنی آن در این بیماران هنوز کاملاً مشخص نیست (۱۶). به‌طور خلاصه هر چند اثر ضد افسردگی نورتریپتیلین در اغلب موارد، منطبق استفاده از آن است، به هر حال، مانند بوپروپیون مزیت نورتریپتیلین در ترک سیگار به نظر مستقل از

اثر ضد افسردگی آن می‌آید. در حالی که کارایی نورتریپتیلین در درمان وابستگی به نیکوتین به شدت مشابه NRT و بوپروپیون است، عدم وجود مطالعات و آزمایشات بیشتر و جدی‌تر مانع از قرار گرفتن آن در خط اول درمان ترک سیگار شده است (۱۶).

□ Clonidine (کلونیدین)

کلونیدین توسط FDA تنها برای درمان پرفشار خونی پذیرفته شده است ولی کارایی خود را به‌عنوان کمک در ترک سیگار نشان داده است (۹). اشکال در دسترس آن قرص‌های خوراکی یا چسب‌های پوستی (ترانس درمال) می‌باشد.

■ مکانیسم اثر

یک آگونیست α_2 آدرنرژیک است که بر روی سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند و باعث کاهش جریان سمپاتیک می‌شود (۱۷). در راستای فعالیت آگونیستی آدرنرژیک، اثرات مرکزی کلونیدین شامل کاهش اضطراب و خواب‌آلودگی است. در حالی که اثرات سیستمیک آن شامل کاهش فشار خون، برادی کاردی و کاهش تعریق می‌باشد. این باور وجود دارد که کارایی کلونیدین برای ترک سیگار بر مبنای توانایی آن در مخالفت با عوارض عصبی ترک نیکوتین شامل اضطراب و تمایل به نیکوتین است (۱۸).

■ کارایی بالینی

در مقالات دوره‌ای با تمرکز بر ۶ مطالعه بالینی کلونیدین درمان کمکی برای ترک سیگار در کنار استفاده از قرص‌های خوراکی در دوزهای mg/day ۰/۴۵ - ۰/۱۵ یا چسب‌های پوستی با مقادیر mg/day ۰/۳ - ۰/۱ تشخیص داده شد (۱۸).

■ ایمنی و تحمل دارو

یک مطالعه دوره‌ای وقوع بالای عوارض جانبی وابسته به دوز با کلونیدین شامل خواب‌آلودگی قابل توجه و افت فشار را ذکر کرده است. سایر عوارض جانبی وابسته به دوز شامل خشکی دهان و یبوست می‌باشد. بیمارانی که از چسب‌های پوستی استفاده می‌کنند ممکن است واکنش‌های حساسیتی موضعی به چسب را تجربه کنند که می‌تواند دارو را به نوع خوراکی تغییر دهند.

کلونیدین اثرات تضعیف‌کنندگی سیستم عصبی مرکزی توسط داروها مثل باربیتورات‌ها و الکل را افزایش می‌دهد. هنگام تجویز هم‌زمان کلونیدین با مهارکننده‌های η ، مسدود کانال کلسیم و دیژیتال باید دقت کافی به عمل آید. قطع ناگهانی کلونیدین باعث بروز علائمی مثل بی‌قراری، سردرد و لرزش و افزایش فشار خون برگشتی می‌گردد.

■ درمان‌های ترکیبی

درمان ترکیبی معمولاً در بیمارانی که در تک‌درمانی موفق به ترک نشده‌اند، استفاده می‌گردد. مطالعات بالینی کارایی بهتری در این روش را گزارش کرده‌اند. درمان ترکیبی اغلب شامل افزودن SANART (قرص مکیدنی، اسپری تنفسی و بینی و آدامس‌های نیکوتین) به یک ترکیب طولانی اثرتر مثل چسب‌های نیکوتین یا بوپروپیون می‌باشد.

میزان ترک سیگار به‌طور قابل توجهی با تعداد ترکیبات مورد استفاده و طول درمان افزایش می‌یابد. هنوز قطعی نیست که آیا درمان ترکیب NRT با وارنیکلین اثرات بهتری نشان می‌دهد یا

جدول ۱ - داروهای مورد استفاده در ترک سیگار

دارو	توضیحات	عوارض جانبی معمول	موارد منع مصرف و احتیاط	دوز
Bupropion-SR (Zyban®)	پذیرفته شده توسط FDA برای ترک سیگار، می تواند همراه NRT استفاده شود. در مردان و زنان به طور یکسان عمل می کند. موثر در سیگاری های با سابقه افسردگی، افزایش وزن مرتبط با ترک سیگار را مهار می کند، به راحتی در بیماران قلبی - عروقی قابل استفاده است.	بی خوابی، خشکی دهان، سردرد، لرزش، تهوع، اضطراب	در حاملگی رده C، عدم مصرف در بیماران با سابقه تشنج، عدم مصرف در بیماران مصرف کننده MAOIها.	شروع ۲ - ۱ هفته قبل از ترک، ۱۵۰mg یک بار در روز برای ۳ روز سپس ۱۵۰mg ۲ بار در روز برای ۷-۱۲ هفته
Varenicline (Chantix®)	پذیرفته شده توسط FDA برای ترک سیگار، در مردان و زنان به طور یکسان عمل می کند، به راحتی تحمل می شود، مکانیسم منحصر به فرد که باعث کاهش عوارض قطع و تمایل و تمنا به نیکوتین می شود و نیز پیشگیری از اثرات بازگشت به نیکوتین.	تهوع، بی خوابی، خواب های غیر عادی سردرد.	در حاملگی رده C، تداخل با منع مصرف قابل توجه بالینی ندارد.	شروع ۱ هفته قبل از قطع. دوز هدف ۱mg دو بار در روز به دنبال ۱ هفته، ۰/۵mg یک بار در روز در روزهای ۱ تا ۳ و ۰/۵ میلی گرم دو بار در روز از روز ۴ - ۷ در درمان اولیه ۱۲ هفته. برای کسانی که تا هفته ۱۲ سیگار نکشند ۱۲ هفته دیگر برای پیشگیری از بازگشت توصیه می شود.
Nortriptyline	کارایی مشابه بوپروپیون یا NRT ولی وضعیت ایمنی آن ملخ از فرار گرفتن آن در خط اول درمانی می شود.	خواب آلودگی، خشکی دهان، بیوست	در حاملگی رده D، منع مصرف در بیماران با اختلالات قلبی - عروقی مثل MI و یا کسانی که ریسک آریتمی دارند. منع مصرف کنندگان MAOI، اگر overdose شود می تواند کشنده باشد.	شروع ۲۸ - ۱۰ روز قبل از ترک با ۲۵mg یک بار در روز افزایش تدریجی به ۱۰۰mg - ۷۵ یک بار در روز تا ۱۲ هفته - کاهش دوز قبل از ترک درمان
Clonidine	به صورت دوزهای خوراکی و چسب های پوستی در دسترس است.	خشکی دهان، گیجی، خواب آلودگی، بیوست، کاهش فشار وضعیتی	در حاملگی رده C، قطع ناگهانی باعث برگشت افزایش فشار خون می شود.	شروع مدتی کوتاه (۳ روز) یا در روز ترک دوز خوراکی ۰/۷۵mg - ۰/۱۵ یک بار در روز و یا دوز چسب ۰/۳mg - ۰/۱ یک بار در روز ۱۰ - ۳ هفته * کاهش دوز قبل از قطع درمان

نه؟ چرا که مکانیسم پیشنهادی برای وارنیکلین به عنوان یک آگونیست نسبی با تمایل بالا تمایل به پیشگیری از اتصال و اثرات فارماکولوژیک نیکوتین حاصل از NRT می باشد. هر چند کارایی درمان ترکیبی NRT با بوپروپیون با وارنیکلین هنوز مطالعه نشده است، مطالعات فارماکوکینتیک مصرف همزمان چسب های نیکوتین با وارنیکلین حاکی از تعداد بیشتری از بیماران ترک کننده درمان به علت عوارضی مثل تهوع و سردرد و استفراغ بوده است.

■ ترکیبات فارماکولوژیک آینده ترک سیگار

□ Rimonabant (ریمونابانت)

ریمونابانت یک آنتاگونیست گیرنده کانابینویدی برای درمان چاقی و ترک سیگار مطرح شده است. FDA در اوایل سال ۲۰۰۶ نامه عدم پذیرش مورد مصرف ترک سیگار را برای آن صادر کرد چون ریمونابانت پتانسیل محدود کردن افزایش وزن پس از ترک را دارد که به طور میانگین ۸۵/۵ کیلوگرم پس از ۱۲ ماه ترک می باشد و می تواند در بیماری که افزایش وزن برایشان سد بزرگی برای ترک سیگار است، داروی مناسبی به حساب آید (۱۸).

■ مکانیسم اثر

ریمونابانت آنتاگونیست گیرنده های CB₁ مرکزی پستانداران است. مطالعات حیوانی نشان می دهد این گیرنده ها می تواند بر اثرات بازگشت داروهای مورد سواستفاده مثل نیکوتین نقش داشته باشد. از نظر عملکرد درمان مزمن نیکوتین به نظر می رسد باعث افزایش سطح کانابینویدهای داخلی

در هسته لیمبیک مغزی شده که گیرنده CB₁ نقش کلیدی در این تداخل ها دارد. بنابراین، پیشنهاد شده که آنتاگونیست های CB₁ می توانند در درمان ترک سیگار کمک کننده باشند (۱).

■ کارایی پیش از بالین

در مطالعات بر روی ریمونابانت نشان داده شده که خود تجویزی نیکوتین، چرخش دوپامین در هسته accumbens nucleus را کم می کند و در حضور شرایط تحریک کننده تمایل و اشتیاق برای نیکوتین را کاهش می دهد (۱).

■ ایمنی و تحمل دارو

اطلاعات جزئی ایمنی برای ریمونابانت در ترک سیگار هنوز منتشر نشده است ولی گزارش های منتشره نشان می دهد که با ۲۰ میلی گرم در روز، ریمونابانت، ۶/۹ درصد بیماران به علت عوارض درمان را ترک کرده اند (در مقایسه با ۳/۸ درصد بیماران تحت درمان با دارونما). یک مطالعه چاقی نشان می دهد که معمول ترین عارضه جانبی مشاهده شده با ۲۰ mg/day، ریمونابانت اختلال های گوارشی (تهوع، اسهال و ...)، التهاب گوش، آنفلوآنزا، التهاب بینی، نای، سردرد، سرگیجه درد کمر و پشت می باشد. معمول ترین عوارض جانبی عامل ترک درمان اختلال های روانی مثل افسردگی، اضطراب و خواب گزارش شده است.

□ واکنش های نیکوتین

واکنش های نیکوتین یک دیدگاه جدید در درمان وابستگی به نیکوتین بوده و اخیراً تحت مطالعه هستند. از آن جا که نیکوتین یک مولکول کوچک و یک آنتی ژن ناکامل است به یک حامل پروتئینی متصل شده تا پاسخ ایمنی لازم را تحریک نماید.

سه واکسن جدید که اخیراً تحت مطالعه هستند، در نوع حامل مورد استفاده و نحوه اتصال مولکول‌ها متفاوت می‌باشند. (۱).

■ مکانیسم اثر

واکسیناسیون نیکوتین تولید آنتی‌بادی‌هایی را که به نیکوتین متصل می‌شوند، تحریک کرده و ترکیب حاصل را آن‌قدر بزرگ می‌کند که امکان عبور از سد خونی مغزی نداشته باشند و در نتیجه، مانع اثرات فعال‌کنندگی روانی مرتبط با سیگار کشیدن می‌گردد. مطالعات نشان داده که واکسن‌های نیکوتین توزیع نیکوتین را در مغز تا ۶۴ درصد کاهش می‌دهند.

■ انتخاب درمان مناسب

درمان‌های مختلف فارماکولوژیک اغلب دارای کارایی مشابه هستند، هر چند که عدم اثر یکی مؤید تاثیر دیگری نیست. بنابراین، انتخاب فرآورده باید بر اساس عوامل بیمار مثل ممنوعیت‌های مصرف عوارض جانبی و تجربیات داروهای قبلی، ترجیح بیمار و آشنایی درمان‌کننده با داروها صورت گیرد. تاریخچه سیگار کشیدن نیز یک مساله مهم است چرا که سیگاری‌های خیلی وابسته ممکن است به‌طور ترجیحی به دوز ۴mg آدامس نیکوتین یا اسپری بینی پاسخ دهند (۱). سایر تفاوت‌های بالقوه بین محصولات شامل

قیمت، امکان به تاخیر انداختن افزایش وزن و اثربخشی در بهتر کردن شرایط مثل کنترل افسردگی می‌باشد. نورتریپتیلین و چسب‌های نیکوتین در فرمولاسیون‌های ژنریک در دسترس هستند و بنابراین، اغلب کم‌هزینه‌تر از سایر فرآورده‌ها هستند. آدامس‌های نیکوتین و بوپروپیون که افزایش وزن وابسته به ترک سیگار را به تاخیر می‌اندازند و بوپروپیون و نورتریپتیلین ضد افسردگی‌های موثری هستند. کلیه مطالب مذکور می‌تواند در ملاحظات در درمان فردی مهم باشند. بیمارانی که اولین تلاششان ناکام بوده است باید برای تلاش دوباره ترغیب شوند چرا که چندین بار تلاش برای ترک قبل از موفقیت طولانی مدت لازم است. استفاده از درمان ترکیبی باید در سیگاری‌هایی که ترک‌کننده موفق نبوده‌اند مورد توجه قرار گیرد (۱).

■ تشکر و قدردانی

از دانشگاه تهران، شرکت دخانیات و وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی کشور به منظور تصویب طرح «نقش تغذیه، داروها و عوامل محیطی در تعدیل آسیب‌های ناشی از دود سیگار به سلامتی انسان» تقدیر و تشکر می‌شود. این مقاله بخشی از طرح مذکور است.

1. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008; 121: 20-31.
۲. موسوی نژاد ز. سیفی ابوالحسن م. دهقان شاسلطنه م. رحمتی ف. یوسفی ر. سلامی م. موسوی موحدی ع. «چگونگی جذب و انتشار نیکوتین موجود در محصولات و داروهای نیکوتینی و تاثیر آن بر بدن انسان» رازی ۱۳۸۷؛ ۱۹(۶): ۳۵-۲۶.
3. Henningfield J E. Fant R V. Buchhalter A R. Stitzer M L. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 281-299.
4. FRYER J D. LUKAS R J. Noncompetitive Functional Inhibition at Diverse, Human Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes by Bupropion, Phencyclidine, and Ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 88-92
5. Frishman W H. Walter W. Walter A. Tom K. Nicotine and Non-nicotine Smoking Cessation Pharmacotherapies. *Cardiol Rev* 2006, 14(2): 57-73
6. Jorenby DE. Clinical Efficacy of Bupropion in the Management of Smoking Cessation (Review). *Drugs* 2002; 62 (suppl. 2): 25-35.
7. Haas J. Kaplan C. Barenboim D. Jacob P. Benowitz N. Bupropion in breast milk: exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Am J Prev Med* 2002; 22: 234-239
8. Schneider RK. Levenson J L. Schnoll S H. Update in Addiction Medicine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 432-433.
9. Dunner DL. Zisook S. Billow AA. Batey SR. A Prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 366-373
10. Boshier A. Wilton L V. Shakir S A. Evaluation of the safety of bupropion (Zybon) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(10): 767-773.
11. Coe J W. Brooks P R. Vetelino M G. Wirtz M C. Varenicline: An ζ_7 Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. *J. Med. Chem.* 2005; 48(10): 3474-3477.
12. M R Picciotto. Nicotine Addiction From Molecules to Behavior. *Nature* 1998; 391: 173-177.
13. Gonzales D. Rennard S I. Nides M. Varenicline, an ζ_7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. *J Am Med Assoc* 2006; 296: 47-55.
14. Tsai S T. Cho H J. Cheng H S. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective ζ_7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007; 29: 1027-1039.
15. Hughes JR. Stead LF. Lancaster T. Nortriptyline for Smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 491-499.
16. Marlow RRT S P. Smoking Cessation. *Respir Care*. 2003; 48(12): 1238-1256
17. Gourlay S G. Benowitz N L. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995; 50: 197-207
18. Cohen C. Kotas E. Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Beav.* 2005; 81: 387-395.

