

# Ἡ ἀποτελεσματικότητα τῆς βαρενικλίνης στὴ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος. Διετὴς παρακολούθηση σὲ ἑλληνικὸ πληθυσμὸ.

## Κωνσταντῖνος Γ. Τριανταφύλλου

Καρδιολόγος, Ἐπιστημονικὸς Συνεργάτης, Γ' Πανεπιστημιακὴ Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Α.Π.Θ.  
"Ἴπποκράτειο" Θεσσαλονίκης

## Σωτήριος Η. Ματσίρας

Γενικὸς Ἴατρος, Ἐπιμελητὴς Α', Κέντρο Ὑγείας Πύργου Θεσσαλονίκης

## Χριστόδουλος Ε. Παπαδόπουλος

Ἐπ. Καθηγητὴς Καρδιολογίας, Γ' Πανεπιστημιακὴ Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Α.Π.Θ. "Ἴπποκράτειο"  
Θεσσαλονίκης

## Ἀθηνᾶ Η. Μαδεμλή

Ἀναισθησιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Ἀναισθησιολογικὸ Τμῆμα, Γ.Ν. "Γεννηματᾶς", Θεσσαλονίκη

## Ἰωάννα Χ. Θεοδώρου

Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεφρολογικὴ Κλινικὴ, Πανεπιστημιακὸ Νοσοκομεῖο Ἰωαννίνων

## Μαγδαληνὴ Ι. Μελετίδου

Εἰδικευμένη Καρδιολογίας, Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, Γ.Ν. Κατερίνης

## Βασίλειος Π. Βασιλικὸς

Καθηγητὴς Καρδιολογίας, Διευθυντὴς, Γ' Πανεπιστημιακῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Α.Π.Θ. "Ἴπποκράτειο"  
Θεσσαλονίκης

## Εἰσαγωγή

Τὸ κάπνισμα ἀποτελεῖ μίαν θανατηφόρο ἑξαρτησιογόνου διαταραχὴν, καθὼς εὐθύνεται γιὰ τὸ θάνατο πάνω ἀπὸ 650.000 κατόικων τῆς Εὐρώπης κάθε χρόνο. Τὸ συνολικὸ ποσοστὸ τῶν καπνιστῶν σταδιακὰ ἐλαττώνεται τὰ τελευταῖα ἔτη, ὥστόσο φαίνεται νὰ αὐξάνεται σὲ ὀρισμένους πληθυσμούς, ὅπως γυναῖκες, ἐφήβους καὶ κοινωνικὰ ἀπομονωμένες ὁμάδες.<sup>1</sup> Ἡ Ἑλλάδα κατέχει τὴν πρώτη θέση μεταξὺ τῶν χωρῶν τῆς Εὐρώπης σὲ ποσοστὸ καπνιστῶν, καθὼς αὐτὸ φτάνει τὸ 38% ἐπὶ τοῦ γενικοῦ πληθυσμοῦ. Καθίσταται λοιπὸν ἐπιτακτικὴ ἡ ἀνάγκη γιὰ χρησιμοποίηση ἀποτελεσματικῶν καὶ τεκμηριωμένων μεθόδων, ποὺ θὰ συνεισφέρουν στὴ δραστικὴ ἐλάττωση τοῦ παραπάνω ποσοστοῦ.

Τὸ κάπνισμα ἀποτελεῖ ἕναν μείζονα παράγοντα κινδύνου γιὰ τὴν ἐμφάνιση καρδιαγγειακῶν νοσημάτων καὶ ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὸν ἐπταπλασιασμὸ τοῦ κινδύνου ἐμφάνισης περιφερικῆς ἀγγειοπάθειας καὶ τουλάχιστον τὸ διπλασιασμὸ τοῦ κινδύνου ἐμφάνισης στεφανιαίας νόσου.<sup>2</sup> Ἐπιπρόσθετα, θεωρεῖται ὅτι εἰκοσαπλασιάζει τὸν κίνδυνο ἀνάπτυξης καρκίνου τοῦ πνεύμονα, ἐνῶ ἕνας καπνιστὴς ἔχει 50% πιθανότητα νὰ πεθάνει λόγω παθήσεων ποὺ σχετίζονται μὲ τὸ κάπνισμα καὶ κατὰ μέσο ὄρο θὰ χάσει 10 ἔτη ζωῆς. Ἐπίσης, ἐκτὸς ἀπὸ τὴ διάρκεια, ὁ κίνδυνος ποὺ σχετίζεται μὲ τὸ κάπνισμα συσχετίζεται καὶ μὲ τὴν ποσότητα, χωρὶς τὴν ὑπαρξὴ κατώτερου ὁρίου στὴν ἐμφάνιση δυσμενῶν συνεπειῶν, ἀφοῦ ἀκόμη καὶ μέτρια ἢ χαμηλὰ ἐπίπεδα καπνίσματος φαίνεται

ὅτι αὐξάνουν τὸν καρδιαγγειακὸ κίνδυνο.<sup>3,4</sup>

Τὰ ὀφέλη τῆς διακοπῆς τοῦ καπνίσματος εἶναι ἀποδεδειγμένα μέσω πολλῶν μελετῶν. Μερικὰ εἶναι ἐμφανῆ σχεδὸν ἄμεσα, ἐνῶ ἄλλα ἐμφανίζονται μακροχρόνια. Ἡ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος μετὰ ἀπὸ ὄξυ στεφανιαῖο σύνδρομο φαίνεται ὅτι ἀποτελεῖ τὸ πῖδ ἀποτελεσματικὸ μέτρο δευτερογενοῦς πρόληψης, ἐνῶ ἡ σημαντικὴ ἐλάττωση τῆς νοσηρότητας ἐμφανίζεται μέσα στοὺς πρώτους 6 μῆνες.<sup>5,6</sup> Ἐπίσης, τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ὅτι ἡ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος ὀδηγεῖ στὴ μείωση τοῦ κινδύνου ἐμφάνισης καρδιαγγειακοῦ θανάτου στὰ ἐπίπεδα τῶν μὴ καπνιστῶν σὲ 10 - 15 χρόνια, χωρὶς ὅμως ποτὲ ὁ κίνδυνος αὐτὸς νὰ ἐξισώνεται ἀπόλυτα. Ὅλοι οἱ καπνιστὲς πρέπει νὰ ἐνθαρρύνονται νὰ διακόψουν τὸ κάπνισμα, ἀφοῦ τὸ ὄφελος τῆς διακοπῆς εἶναι ὄρατὸ σὲ ὅλες τὶς ἡλικιακὲς ὁμάδες. Ὅσον ἀφορᾷ στοὺς ἡλικιωμένους, τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα ἐλαττώνονται σὲ μεγαλύτερο βαθμὸ ἀπὸ ὁποιαδήποτε ἄλλη προληπτικὴ θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης τῆς ἀσκήσης, τῆς δίαιτας, τῆς χρήσης ἀσπιρίνης καὶ στατίνης.<sup>7</sup>

Περίπου τὸ 70% τῶν καπνιστῶν θέλουν νὰ διακόψουν τὸ κάπνισμα κάποια στιγμή στὸ μέλλον, ἐνῶ τὸ 32% ἔχει προσπαθήσει νὰ τὸ διακόψει τὸ προηγούμενο ἔτος. Παρόλα αὐτά, μόνον τὸ 6% αὐτῶν τὸ ἐπιτυγχάνει.<sup>8,9</sup> Ἡ ὑποστήριξη τῆς προσπάθειας διακοπῆς ἀπὸ ἐπαγγελματίες ὑγείας (μὲ συμβουλευτικὴ ψυχικὴ ὑποστήριξη καὶ φαρμακοθεραπεία) φαίνεται νὰ αὐξάνει τὴν πιθανότητα ἐπιτυχίας.<sup>10,11</sup> Ὅμως τὰ δεδομένα ἀπὸ τὴν διεθνῆ βιβλιογραφία δείχνουν πὼς ἡ τεκμηριωμένη θεραπεία γιὰ τὴ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος ὑποχρησιμοποιεῖται, καθὼς μόνον 10% τοῦ πληθυσμοῦ, ποὺ προσπάθησε νὰ διακόψει τὸ κάπνισμα τὸ περασμένο ἔτος, χρησιμοποίησε φαρμακευτικὴ ἀγωγή. Τὰ φάρμακα ποὺ χρησιμοποιοῦνται γιὰ αὐτὸ τὸ σκοπὸ εἶναι τὰ ὑποκατάστατα νικοτίνης (μασώμενα δισκία, ὑπογλώσσιες ταμπλέτες, διαδερμικὰ ἔμπλαστρα, ρινικὰ ἐκνεφώματα, εἰσπνεόμενα), ἡ βουπροπιόνη καὶ ἡ βαρενικλίνη.<sup>12</sup> Ἡ βαρενικλίνη, συγκρινόμενη μὲ τὰ ὑποκατάστατα νικοτίνης καὶ τὴ βουπροπιόνη, φαίνεται νὰ ὑπερέχει ἀπὸ δεδομένα τῆς διεθνοῦς βιβλιογραφίας.<sup>15-18</sup> Τὰ παραπάνω φάρμακα μποροῦν νὰ χρησιμοποιηθοῦν σὲ συνδυασμὸ μεταξύ τους, αὐξάνοντας τὴν ἀπο-

τελεσματικότητά τους, ἐνῶ τὰ ὑποκατάστατα νικοτίνης καὶ ἡ βουπροπιόνη αὐξάνουν τὸ ποσοστὸ ἐπιτυχοῦς διακοπῆς κατὰ 50-70%.<sup>13,14</sup>

Ἄν καὶ ἡ ἀποτελεσματικότητά των διαφόρων μεθόδων διακοπῆς καπνίσματος ἔχει σαφῶς φανεῖ σὲ κλινικὲς μελέτες, ὑπάρχουν λίγα δεδομένα γιὰ ἀσθενεῖς τοῦ “πραγματικοῦ κόσμου” καὶ ἰδιαίτερα στὸν Ἑλλαδικὸ χῶρο, ὅπου τόσο τὸ ποσοστὸ τῶν καπνιστῶν ὅσο καὶ οἱ συνέπειες τοῦ καπνίσματος εἶναι ἀπὸ τὶς ὑψηλότερες διεθνῶς. Ἐπίσης, μέχρι σήμερα, λίγα στοιχεῖα ἔχουν παρουσιασθεῖ ποὺ νὰ ἀφοροῦν στὴ μακροχρόνια ἀποτελεσματικότητά τους (μεγαλύτερη τοῦ ἐνὸς ἔτους). Ἀκόμη, ἀπουσιάζουν μελέτες παρατήρησης, στὶς ὁποῖες χρησιμοποιεῖται ἀμιγῶς ἡ βαρενικλίνη ὡς φαρμακοθεραπεία. Ἡ παροῦσα μελέτη ἀποτελεῖ μία προοπτικὴ μελέτη παρατήρησης, ποὺ ἔχει ὡς σκοπὸ νὰ καλύψει τὰ κενὰ αὐτὰ ποὺ προαναφέρθηκαν. Ἔτσι λοιπὸν, ὡς βασικὸς σκοπὸς τῆς μελέτης ἦταν ἡ ἐκτίμηση τῆς μακροχρόνιας ἀποτελεσματικότητάς τῆς βαρενικλίνης, σὲ συνδυασμὸ μὲ συμβουλευτικὴ ψυχικὴ ὑποστήριξη, σὲ ἀσθενεῖς ἰατρικοῦ διακοπῆς καπνίσματος τῆς Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Ὑγείας (ΠΦΥ) σὲ μιὰ εὐρύτερη ἡμιαστική περιοχὴ τῆς Β. Ελλάδας.

## Μέθοδοι

Ὁ πληθυσμὸς τῆς μελέτης ἀποτελεῖται ἀπὸ ἐνεργοὺς καπνιστὲς, ποὺ ἐντάχθηκαν στὸ πρόγραμμα διακοπῆς καπνίσματος στὸ ἀντίστοιχο ἰατρεῖο τοῦ Κέντρου Ὑγείας Πύργου, τοῦ Δήμου Δέλτα τοῦ Νομοῦ Θεσσαλονίκης. Ἡ περίοδος ἐνταξίας ἦταν ἀπὸ τὸ 2011 ἕως καὶ τὸ 2013, μὲ καθορισμὸ τῆς μακροχρόνιας παρακολούθησης τὰ δύο ἔτη ἀπὸ τὴν ἀρχικὴ ἐνταξία. Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ἐνημερώθηκαν ἐγγράφως γιὰ τὸν σκοπὸ τῆς μελέτης καὶ ὑπέγραψαν τὴν ἀνάλογη συγκατάθεση.

Τὰ κριτήρια εἰσόδου στὴ μελέτη ἦσαν τὰ ἑξῆς: ἡλικία ἄνω τῶν 18 ἐτῶν, ἐνεργὸς καπνιστὴς  $\geq 10$  τσιγάρα τὴν ἡμέρα γιὰ διάστημα  $\geq 6$  μῆνες καὶ βούληση γιὰ προσπάθεια διακοπῆς τὸν ἐπόμενο μῆνα.

Κριτήρια ἀποκλεισμοῦ ἀποτελοῦσαν ἡ ὑπαρξη ψυχιατρικοῦ, καρδιαγγειακοῦ ἢ ἄλλου σοβαροῦ νοσήματος. Πῖδ συγκεκριμένα, ἀποκλείσθηκαν οἱ ἀσθενεῖς ἐκεῖνοι μὲ πρόσφατο ἱστορικὸ καρδιακῶν ἀρρυθμιῶν ἢ ἐμφράγματος μυοκαρδίου ἢ ἀγγειακοῦ ἐγκεφαλικοῦ ἐπεισοδίου (τὶς τελευταῖες 30 ἡμέρες), ἀσθενεῖς μὲ νεφρική ἀνε-

πάρκεια τελικού σταδίου, κατάχρηση αλκοόλ ή ενεργό ψυχιατρική νόσο. Επίσης αποκλείστηκαν γυναίκες έγκυες ή ύποψηφες για έγκυμοσύνη ή γυναίκες που θηλάζουν.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν βαρενικλίνη με βάση το πρωτόκολλο 12 εβδομάδων, σύμφωνα με το οποίο τις πρώτες 3 ημέρες ή ημερήσια δόση ήταν 0,5 mg, ενώ από την 4η μέρα έως και την 7η μέρα αυξανόταν σε 0,5 mg δύο φορές τη μέρα. Η δόση αυξανόταν περαιτέρω την 8η μέρα σε 1 mg δύο φορές την ημέρα έως και το τέλος των 12 εβδομάδων. Στόν ασθενή επιτρεπόταν να καπνίσει, εάν το επιθυμούσε, έως και την 7η ημέρα θεραπείας. Η παραπάνω θεραπεία συνδυάστηκε με συμβουλευτική ψυχική υποστήριξη από τους ιατρούς κατά τη διάρκεια των επισκέψεων. Το πρωτόκολλο παρακολούθησης περιλάμβανε 5 επισκέψεις, αρχικά μία πριν την ένταξη, μία ανά 15ήμερο τον πρώτο μήνα και μία ανά μήνα μέχρι το πέρας της χορήγησης της βαρενικλίνης. Επιπρόσθετα υπήρχε ενθάρρυνση για επικοινωνία με τους συμβούλους υποστήριξης οποιαδήποτε στιγμή τους πρώτους μήνες. Ακολούθησαν 3 τηλεφωνικές επικοινωνίες στους 6, 12 και 24 μήνες.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (ήλικία, φύλο), ο βαθμός εξάρτησης στη νικοτίνη (μέσω του Fageström score σε κλίμακα 1-10)<sup>18</sup>, ή παρουσία συννοσηροτήτων (όπως αρτηριακή υπέρταση, βρογχικό άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης), οι αλλαγές στο σωματικό βάρος κατά την διάρκεια του προγράμματος, ή συμμόρφωση στη θεραπεία και ή χρήση ή μη καπνού στους 3, 6, 12 και 24 μήνες. Η διακοπή του καπνίσματος ορίστηκε ως ή αποχή για 4 συνεχόμενες εβδομάδες και εκτιμήθηκε μέσω αυτοαξιολόγησης των συμμετεχόντων.

### Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή καταγράφηκαν ως μέσες τιμές ± σταθερά απόκλιση (mean ± SD). Οι μη συνεχείς μεταβλητές καταγράφηκαν ως ποσοστά % και συγκρίθηκαν με την μέθοδο  $\chi^2$ . Οι διάφορες συσχετίσεις των μεταβλητών έγιναν με την μέθοδο Spearman ή Fisher. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης, προκειμένου να συσχετιστούν διάφορες μεταβλητές με την επιτυχή διακοπή του καπνίσματος στους 3, 6, 12 και 24 μήνες. Πιθανό-

Μεταβλητή	
Ήλικία σε έτη (μέση ± SD)	49±7
Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)	54/46
Fageström score (μέσο±SD)	6,09±1,3
Ένεργος καπνιστής (%)	100
Προηγούμενη προσπάθεια διακοπής (%)	96
Παρουσία συννοσηρότητας (%)	49
Διακοπή βαρενικλίνης < 3 μήνες (%)	7,2
Διακοπή καπνίσματος 3 μήνες (%)	82,1
Διακοπή καπνίσματος 6 μήνες (%)	57
Διακοπή καπνίσματος 12 μήνες (%)	37,3
Διακοπή καπνίσματος 24 μήνες (%)	20,5

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

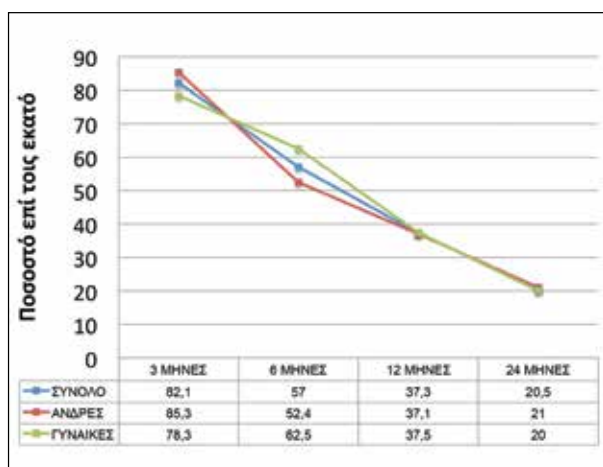
τητα <0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πακέτο SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA).

### Αποτελέσματα

Στην μελέτη εντάχθηκαν και αξιολογήθηκαν αρχικά 280 καπνιστές. Έπτα από αυτούς αποκλείστηκαν λόγω ιστορικού αναφερόμενων αρρυθμιών. Επίσης δέκα άτομα διέκοψαν με δική τους ευθύνη την παρακολούθηση και δεν ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο των 2 ετών. Τελικά εντάχθηκαν στη μελέτη και ακολουθήσαν πλήρως το πρωτόκολλο 263 καπνιστές (143 άνδρες και 120 γυναίκες), που αποτέλεσε και τον πληθυσμό της μελέτης.

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέση ηλικία 49±7 έτη και Fageström score 6.09±1.3, ενώ οι άνδρες αποτελούσαν το 54% του συνόλου. Το 96% των συμμετεχόντων είχαν ξαναπροσπαθήσει στο παρελθόν να διακόψουν το κάπνισμα, ενώ εμφάνιζαν συννοσηρότητες σε ποσοστό 49% (Πίνακας 1).

Το 7,2% (19 ασθενείς) των συμμετεχόντων διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία (πριν τους 3 μήνες), λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή για προσωπικούς λόγους. Το ποσοστό επιτυχοῦς διακοπής καπνίσματος ήταν 82,1% στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και μειωνόταν σταδιακά σε 57%, 37,3% και 20,5% στους 6, 12 και 24 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Ποσοστά έπιτυχούς διακοπής καπνίσματος στους 3,6,12 και 24 μήνες.

Δέν παρουσιάσθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στα ποσοστά έπιτυχούς διακοπής καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Έπίσης, ή ύπαρξη συννοσηρότητας δέν έμφάνιζε συσχέτιση με τα ποσοστά έπιτυχούς διακοπής του καπνίσματος. Αντίθετα, ή ήλικία του πληθυσμού συσχετιζόταν με τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος στους 6, 12 και 24 μήνες, ένω δέν ύπηρχε συσχέτιση στους 3 μήνες (Πίνακας 2). Όταν ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σέ δύο ομάδες με όριο την ήλικία των 55 έτων, ή ήλικία κάτω των 55 έτων συσχετιζόταν με αύξημένα ποσοστά έπανέναρξης καπνίσματος μετά από 1 και 2 χρόνια παρακολούθησης [OR: 1.97 (95% CI 1.09-3.56,  $p=0.02$ ) και 2.65 (95% CI 1.38- 5.10,  $p=0.004$ ) αντίστοιχα].

Τέλος, όσον άφορᾶ στο Fageström score, ο μεγαλύτερος βαθμός έξάρτησης από τη νικοτίνη σχετιζόταν έπίσης με έλαττωμένα ποσοστά διακοπής (στά 2 χρόνια παρακολούθησης: OR 2.76, 95% CI 1.96-3.89,  $p<0.001$ ). Χαρακτηριστικά, όσο μεγάλωνε ή περίοδος παρακολούθησης, τó ύψηλότερο Fageström score συσχετιζόταν με αύξημένη πιθανότητα έπανέναρξης του καπνίσματος (Σχήμα 2).

Στους 12 μήνες παρακολούθησης ο ύποπληθυσμός της μελέτης, πού είχε διακόψει τó κάπνισμα, παρουσίαζε αύξημένο βάρος κατά μέσο όρο  $4.6\pm 1.3$  κιλά. Ο βαθμός αύξησης του σωματικού βάρους δέν βρέθηκε νά συσχετίζεται με τó φύλο ή με τó βαθμό έξάρτησης στη νικοτίνη.

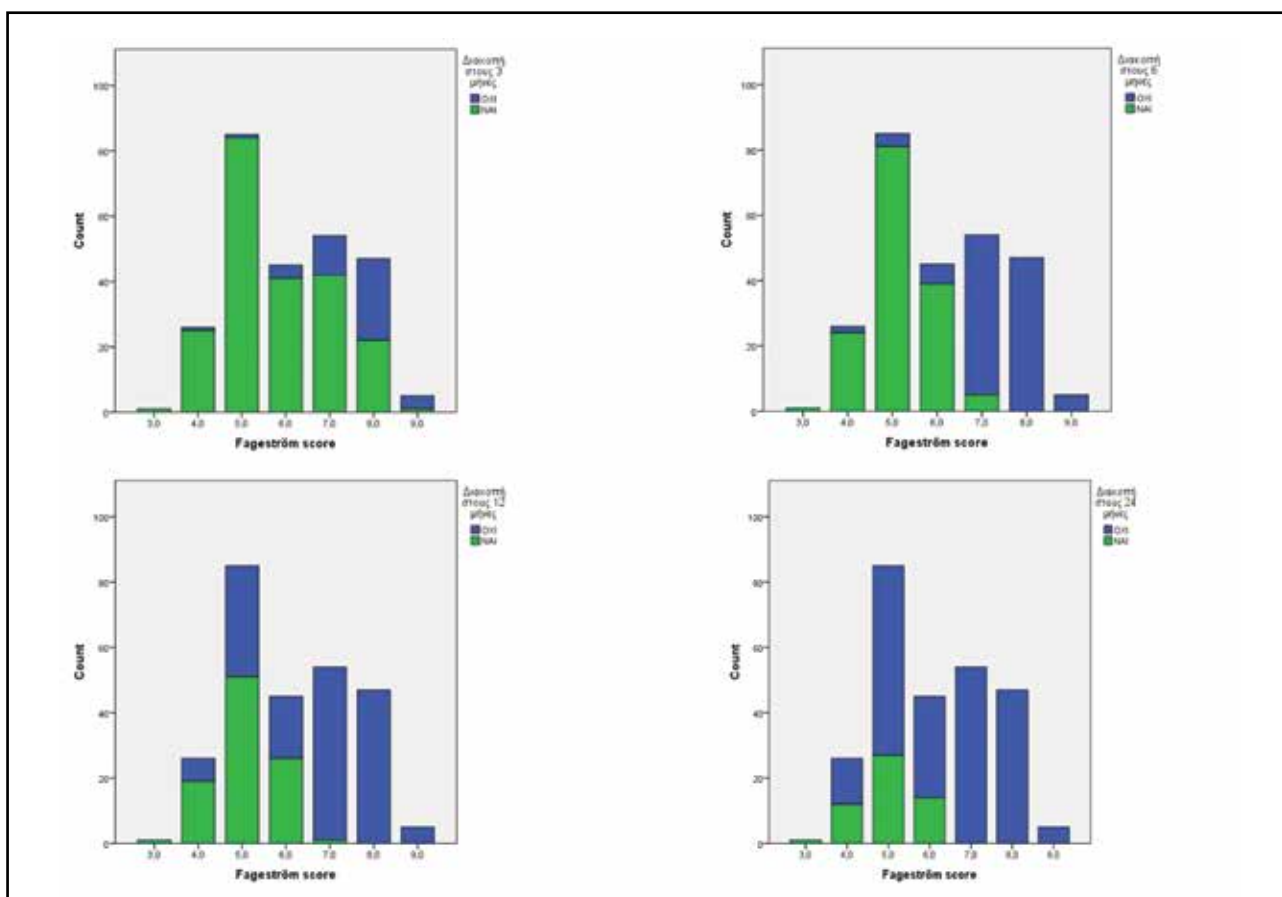
Μεταβλητή	OR (95% CI)	P value
Διακοπή στους 3 μήνες	1.03 (0.98-1.08)	NS
Διακοπή στους 6 μήνες	0.95 (0.91-0.98)	0.005
Διακοπή στους 12 μήνες	0.96 (0.92-0.99)	0.031
Διακοπή στους 24 μήνες	0.93 (0.89-0.97)	0.001

**Πίνακας 2.** Συσχέτιση ήλικίας με ποσοστά έπιτυχούς διακοπής καπνίσματος στους 3,6,12 και 24 μήνες.

## Συζήτηση

Η συγκεκριμένη μελέτη, πού άφορᾶ σέ ένα χαρακτηριστικό δείγμα Έλληνικού ήμισιατικού πληθυσμού, άνέδειξε ότι ή χρήση της βαρενικλίνης σχετίζεται με ύψηλò ποσοστό διακοπής του καπνίσματος στους 3 μήνες και προοδευτική σημαντική έλάττωση του ποσοστού αυτού στους 6 και 12 μήνες και άκόμη περισσότερο στα 2 έτη. Έπιπρόσθετα, έπιβεβαιώθηκαν ή καλή άνοχη και άσφάλεια στη χρήση της βαρενικλίνης καθώς έπίσης και ή στενή συσχέτιση της ήλικίας του καπνιστή και ο βαθμός έθισμού του στην νικοτίνη με την έπιτυχη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος.

Βασικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ή προοδευτική πτώση των ποσοστών της έπιτυχούς διακοπής με την πάροδο του χρόνου και έως τα δύο έτη παρακολούθησης. Ώστόσο, τὰ παρατηρούμενα βραχυχρόνια και μακροχρόνια άποτελέσματα πού καταγράφηκαν είναι ύψηλότερα, συγκριτικά με αυτά της βιβλιογραφίας. Σέ έναν αντίστοιχο Έλληνικό ύποπληθυσμό μιᾶς παλαιότερης μελέτης, τó ποσοστό έπιτυχούς διακοπής καπνίσματος μετά από 3 μήνες ήταν 70.4% , ένω σέ μία άλλη μελέτη παρατήρησης τó ποσοστό ήταν 71.1%, σέ άντίθεση με τó ποσοστό 82.1% πού καταγράφηκε στον δικό μας πληθυσμό.<sup>19,20</sup> Στον έναν χρόνο καταγράψαμε ποσοστό 37.3% έναντι 23% πού έχει άναφερθει στην διεθνή βιβλιογραφία.<sup>16,17</sup> Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν νά άποδοθούν στα διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών, στον άποκλεισμό άσθενών με σοβαρές ψυχιατρικές νόσους, οι όποιοι, όπως είναι γνωστό, είτε δύσκολα διακόπτουν τó κάπνισμα είτε ύποτροπιάζουν γρήγορα, στις μικρές διαφορές των πρωτοκόλλων παρακολούθησης, καθώς και στην ύπαρξη ένός έπιπλέον κινήτρου



Σχήμα 2. Fagerström score και διακοπή καπνίσματος στους 3,6,12 και 24 μήνες.

στον δικό μας πληθυσμό, που ήταν η οικονομική ύφεση και η προσπάθεια περικοπής περιττών δαπανών σε κάθε νοικοκυριό. Οί λόγοι τώρα της προοδευτικής πτώσης των ποσοστών επιτυχοῦς διακοπῆς είναι πολλοί, με κυριότερο, που αφορά και στον δικό μας πληθυσμό, την έλλειψη ικανοποιητικής συμβουλευτικής και ψυχολογικής υποστήριξης για τὸ διάστημα μετὰ τὴν διακοπὴ τῆς χορήγησης τῆς βαρενικλίνης, που ἔχει σχέση με τὴν δομὴ καὶ λειτουργία τῶν Κέντρων Ὑγείας στὴν Ἑλλάδα.<sup>20,21</sup>

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς θεραπείας με βαρενικλίνη παρουσιάζουν θετικὴ συσχέτιση με τὴν ἡλικία τῶν ἀσθενῶν σὲ μία σειρά μελετῶν.<sup>21-23</sup> Στὴν παρούσα μελέτη ἐπιβεβαιώνεται ἡ παραπάνω παρατήρηση, ἀφοῦ ἡ μεγαλύτερη ἡλικία τῶν ἀσθενῶν φάνηκε νὰ ἀποτελεῖ σημαντικὸ παράγοντα ἐπιτυχοῦς διακοπῆς. Πιὸ συγκεκριμένα, στὴ μελέτη μας καταγράφηκε μιὰ στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ ἐπανάραξης τοῦ καπνίσματος σὲ ἡλικίες κάτω

τῶν 55 ἐτῶν. Ὁ κυριότερος λόγος, που μπορεῖ νὰ ἐξηγήσει τὴν παρατήρηση αὐτή, εἶναι μεγαλύτερη ἐπίπτωση συννοσηροτήτων στὴν ἡλικιακὴ ομάδα ἄνω τῶν 55 ἐτῶν, παρατήρηση που καταγράφηκε καὶ σὲ προηγούμενες μελέτες.<sup>19,21</sup>

Ὅσον ἀφορᾶ στὴ σημασία τοῦ φύλου στὴν ἐπιτυχὴ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος, φαίνεται ὅτι ἡ βαρενικλίνη ἔχει καλύτερα βραχυχρόνια ἀποτελέσματα (μῆνες) στὶς γυναῖκες, ἐνῶ τὰ ἀποτελέσματα ἦσαν ὅμοια καὶ στὰ δύο φύλα στὸν ἕνα χρόνο.<sup>22</sup> Οἱ γυναῖκες παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστὰ διακοπῆς μετὰ τὴ βουπροπιόνη καὶ τὰ ὑποκατάστατα νικοτίνης. Λόγω καλύτερης ἀποτελεσματικότητας, συγκριτικὰ με ἄλλα φάρμακα, ἡ βαρενικλίνη συστήνεται ὡς πρώτη ἐπιλογή γιὰ τὴ θεραπεία γυναικῶν. Στὴν παρούσα μελέτη δὲν παρουσιάσθηκε στατιστικὰ σημαντικὴ διαφορὰ μετὰ τῶν δύο φύλων στὰ ποσοστὰ ἐπιτυχοῦς διακοπῆς, καθ' ὅλη τὴ διάρκεια τῆς μελέτης.

Ὁ ἀξημένος βαθμὸς ἐθισμού στὴ νικοτίνη,

πὸν καθορίζεται μὲ τὸ Fageström test, ἀποτελεῖ ἕναν ἰσχυρὸ δυσμενῆ παράγοντα γιὰ τὴ διακοπὴ καπνίσματος.<sup>18,20,21,23</sup> Στὴ μελέτη πὸν παρουσιάξεται, ἐπιβεβαιώνεται ἢ παραπάνω συσχέτιση καὶ ἐνισχύεται ἔτσι ὁ ρόλος τοῦ προσδιορισμοῦ του στὴν φάση ἔνταξης τῶν ἀτόμων σὲ ἀντίστοιχα προγράμματα διακοπῆς καπνίσματος. Ἔτσι, λοιπόν, καπνιστὲς μὲ ὑψηλὲς τιμὲς αὐτοῦ τοῦ δείκτη θὰ πρέπει νὰ θεωροῦνται ὑψηλῆς πιθανότητας γιὰ ὑποτροπὴ καὶ θὰ πρέπει νὰ ὀργανώνεται ἀνάλογα ἢ συμβουλευτικὴ τοῦ προγράμματος.

Τὰ δεδομένα γιὰ τὴν ἀσφάλεια τῆς χρήσης τῆς βαρενικλίνης, σὲ προγράμματα διακοπῆς καπνίσματος, ἔχουν εὐρέως δημοσιευθεῖ.<sup>24-26</sup> Οἱ ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες, πὸν περιγράφονται συνήθως ἀπὸ τὴ χρήση τῆς βαρενικλίνης, εἶναι στὴ συντριπτικὴ πλειοψηφία ἢ ναυτία, ἢ κεφαλαλγία, ἢ ἀϋπνία καὶ οἱ ἐφιάλτες. Ἀποτελοῦν τὸ λόγο διακοπῆς τῆς θεραπείας σὲ ποσοστὸ περίπου 3%. Στὴν συγκεκριμένη μελέτη τὸ ἀντίστοιχο ποσοστὸ πρῶμης διακοπῆς τῆς ἀγωγῆς πὸν καταγράφηκε ἦταν 7,2%, πὸν ἀφοροῦσε τόσο σὲ ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες ὅσο καὶ σὲ ἄλλους “προσωπικούς” λόγους. Μετὰ τὴν κυκλοφορία τοῦ φαρμάκου στὴν ἀγορά, ὑπῆρξαν προβληματισμοὶ σχετικὰ μὲ τὴν ἐμφάνιση ἐνδεχόμενων νευροψυχιατρικῶν καὶ καρδιακῶν ἀνεπιθύμητων ἐνεργειῶν. Πιθανοὶ μηχανισμοί, μὲ τοὺς ὁποίους συσχετίζεται ἢ βαρενικλίνη μὲ καρδιαγγειακὰ συμβάντα, εἶναι ἢ τροποποίηση τοῦ παρασυμπαθητικοῦ ἐλέγχου τῆς καρδιάς, ἢ ἔκλυση κατεχολαμινῶν καὶ οἱ προθρομβωτικὲς ἐπιδράσεις. Ἄν καὶ ἀπαιτεῖται περαιτέρω μελέτη στὸ πεδίο αὐτό, ὑπάρχουν ἰσχυρὰ στοιχεῖα, πὸν δείχνουν ὅτι ἡ βαρενικλίνη εἶναι ἀσφαλὴς καὶ ἀποτελεσματικὴ στὴ θεραπεία τῆς ἐξάρτησης ἀπὸ τὸ κάπνισμα, ἀκόμα καὶ σὲ ἄτομα πὸν βρίσκονται σὲ ὑψηλὸ κίνδυνο γιὰ τὴν ἀνάπτυξη νευροψυχιατρικῶν καὶ καρδιαγγειακῶν συμπτωμάτων. Στὴν παρούσα μελέτη καὶ γιὰ τὸν χρόνον παρακολούθησης τῶν 2 ἐτῶν δὲν καταγράφηκε κάποια σημαντικὴ ἀνεπιθύμητη ἐνέργεια πὸν νὰ συσχετίστηκε μὲ τὴν λήψη βαρενικλίνης.

Στὴ μελέτη μας καταγράφηκε μιὰ μικρὴ αὔξηση τοῦ σωματικοῦ βάρους τῶν ἀτόμων ἕνα χρόνον μετὰ τὴν ἔνταξη στὸ πρόγραμμα, φαινόμενο πὸν ἔχει ἀποτυπωθεῖ καὶ σὲ προηγούμενες ἀναφορές. Ἡ ἀναμενόμενη αὔξηση τοῦ σωματικοῦ βάρους

κατὰ περίπου 5 κιλά, πὸν παρατηρεῖται μετὰ τὴ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος, δὲν θὰ πρέπει νὰ ἀποθαρρύνει τοὺς καπνιστὲς, καθὼς τὸ ὄφελος πὸν ἀναμένεται ξεπερνᾶ κατὰ πολὺ τοὺς ἐνδεχόμενους κινδύνους.

Πιθανὸ περιορισμὸ τῆς μελέτης ἀποτελεῖ ὁ τρόπος ἐκτίμησης τῆς διακοπῆς τοῦ καπνίσματος, καθὼς χρησιμοποιήθηκε ἢ αὐτοαξιολόγηση τῶν συμμετεχόντων καὶ ὄχι κάποια ἀντικειμενικὴ μέτρηση (ὅπως ἐπίπεδα μονοξειδίου τοῦ ἄνθρακα στὸν ἐκπνεόμενον ἀέρα). Τέτοιες μετρήσεις δὲν χρησιμοποιοῦνται εὐρέως στὴν καθημερινὴ κλινικὴ πρακτικὴ. Ἐπίσης, τὰ δεδομένα ἀφοροῦν στὸν πληθυσμὸ μιᾶς συγκεκριμένης περιοχῆς τῆς Ἑλλάδας καὶ τὰ συμπεράσματα πὸν προκύπτουν δὲν μποροῦν νὰ γενικευτοῦν γιὰ πληθυσμοὺς εὐρύτερων περιοχῶν.

Συμπερασματικά, ἡ παρούσα μελέτη προσφέρει νεότερα δεδομένα “πραγματικοῦ κόσμου” ἀπὸ τὸν Ἑλλαδικὸ χῶρον, πὸν ἐπιβεβαιώνουν τὰ προηγηθέντα θετικὰ ἀποτελέσματα τῶν κλινικῶν δοκιμῶν καὶ δείχνουν, ὅτι ἡ βαρενικλίνη παραμένει ἕνα ἀποτελεσματικὸ καὶ ἀσφαλὲς φάρμακο γιὰ τὴ διακοπὴ τοῦ καπνίσματος στὴν Πρωτοβάθμια Φροντίδα Ὑγείας. Ὅμως, ἡ τακτικὴ καὶ συστηματικὴ παρακολούθηση τῶν ἀσθενῶν τὰ πρῶτα ἔτη καὶ ἢ συνοδὸς συμβουλευτικὴ ψυχικὴ ὑποστήριξη ἀπὸ ἐπαγγελματίες ὑγείας ἀποτελοῦν ἐπιπρόσθετους καθοριστικοὺς παράγοντες γιὰ τὴν ἐπιτυχῆ ἔκβαση τῆς θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-37.
2. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1999;20(5):344-53.
3. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer.* 2005;92(3):426-9.
4. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(9):702-6.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction

- in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
6. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd000165.
  7. Gohlke H. Is it worth offering cardiovascular disease prevention to the elderly? *Eur J Prev Cardiol*. 2011;20(1):121-6.
  8. Roberts NJ, Kerr SM, Smith SMS. Behavioral Interventions Associated with Smoking Cessation in the Treatment of Tobacco Use. *Health Serv Insights*. 2013;6:79-85.
  9. Fidler A, Shahab L, West O, et al. 'The smoking toolkit study': a national study of smoking and smoking cessation in England. *BMC Public Health*. 2011;11:479.
  10. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):Cd009329.
  11. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27.
  12. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):Cd006103.
  13. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):155-61.
  14. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:Cd000146.
  15. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(7):316-25.
  16. Gonzales D, Rennard I, 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(1):47-55.
  17. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63.
  18. Fagerstrom K, Russ C, Yu CR, et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence as a predictor of smoking abstinence: a pooled analysis of varenicline clinical trial data. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(12):1467-73.
  19. Gratzou C, Gourgoulis K, Pataka PA, et al. Varenicline as a smoking cessation aid in a Greek population: a subanalysis of an observational study. *Tobacco Induced Diseases*. 2012;10(1):1.
  20. Andreas S, Chenot JF, Diebold R, et al. Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation in primary care: an observational study. *Eur Addict Res*. 2013;19(1):47-54.
  21. Velicer WF, Redding A, Sun X, et al. Demographic variables, smoking variables, and outcome across five studies. *Health Psychol*. 2007;26(3):278-87.
  22. McKee A, Smith PH, Kaufman M, et al. Sex Differences in Varenicline Efficacy for Smoking Cessation: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(5):1002-11.
  23. Pena P, Zagolin M, Acuna M, et al. Factors associated with success of a smoking cessation program. *Rev Med Chil*. 2016;144(8):965-71.
  24. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e2856.
  25. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, et al. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002849
  26. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7176.