

# Farmakoterapija



**POČETAK**

## Nakon završetka kursa ćete steći znanje o:

01

Lekovima za odvikavanje od pušenja prve linije, uključujući njihovu pravilnu primenu u cilju poboljšanja ishoda, bez obzira da li se nalaze na našem tržištu u koje spadaju: Nikotinska zamenska (supstituciona) terapija, Bupropion, Vareniklin

02

Drugim lekovima za prestanak pušenja.



*“Lekari treba da ohrabre sve pacijente koji pokušavaju da prestanu da puše da koriste lekove za odvikavanje od pušenja, sem u slučajevima kada je to kontraindikovano ili kod posebnih grupa za koje ne postoji dovoljan broj dokaza o efikasnosti ovih lekova.”*

**Može dva ili tri puta povećati verovatnoću postizanja dugotrajne apstinencije od duvana**



**Individualizovana terapija**

**Produžena terapija**

**Prilagođavanje doza**

**Kombinovani lekovi**



**Kako deluju?**

**Koji oblici su dostupni?**

**Koliko su efikasni?**

**Ko ih može koristiti?**

**Koji su sporedni efekti?**

**Koje instrukcije treba dati pušačima ?**



**Nikotinska  
zamenska  
(supstituciona)  
terapija  
(NZT)**

**Vareniklin**

**Bupropion**







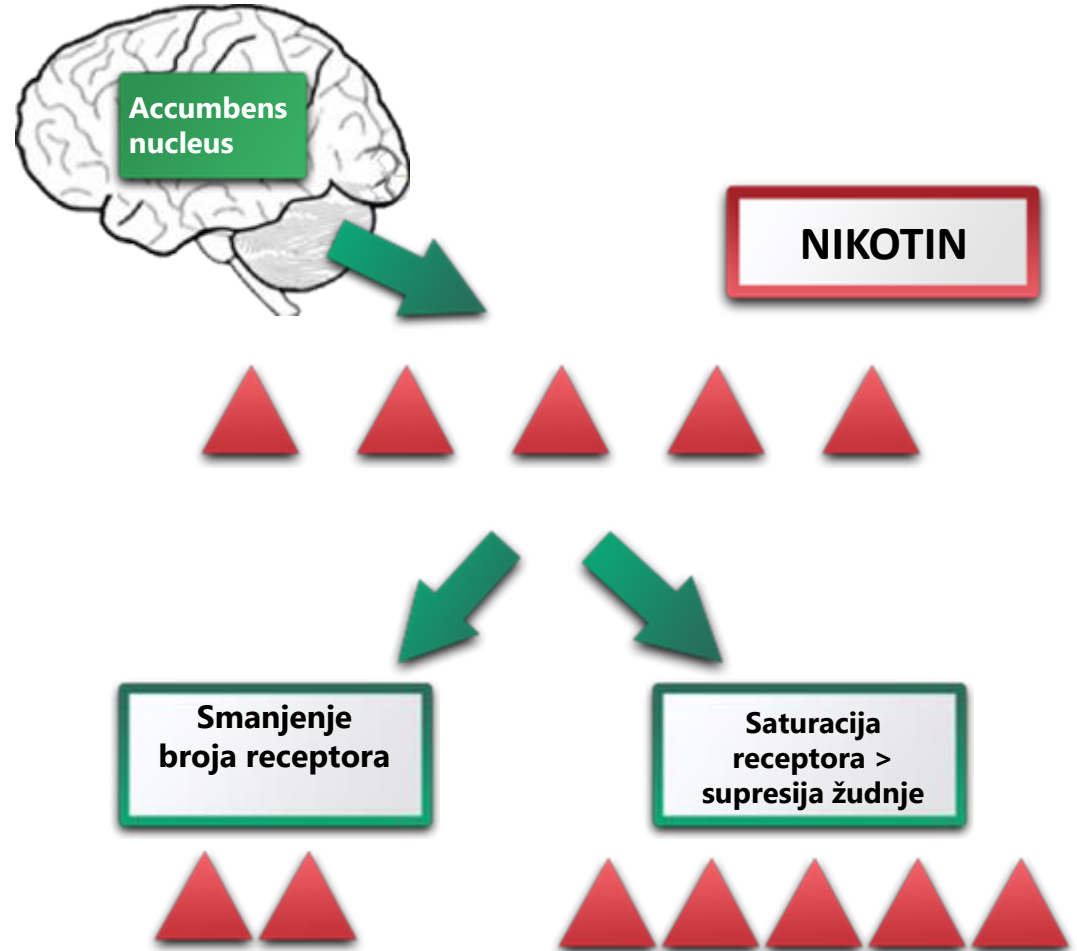
***U Vodiču ENSP za lečenje zavisnosti od duvana se navodi:***

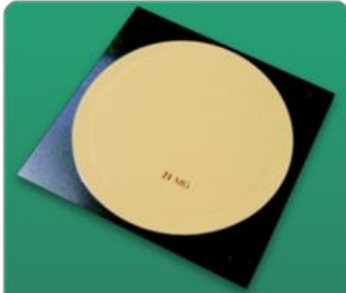
*Nikotinska zamenska (supstituciona) terapija (NZT) se preporučuje kao efektivna farmakoterapija za prestanak pušenja (nivo dokaza A).*



**Nikotinska zamenska terapija** je na tržištu više od 40 godina i postoji jaki dokazi (nivo A) o njihovoj efikasnosti u odvikavanju od pušenja. Ciljevi NZT su:

- Stimulisanje nikotinskih receptora i smanjenje žudnje i simptoma krize
- Smanjenje broja nikotinskih receptora tokom terapije u trajanju od nekoliko nedelja ili meseci.





## Flaster

16h (25mg, 15mg, 10mg, 5mg)  
24h (21mg, 14mg, 7mg)



## Inhalator

10mg (po punjenju)  
2mg (apsorbovano)



## Sprej za usta

1mg po spreju/dozi



## Guma za žvakanje

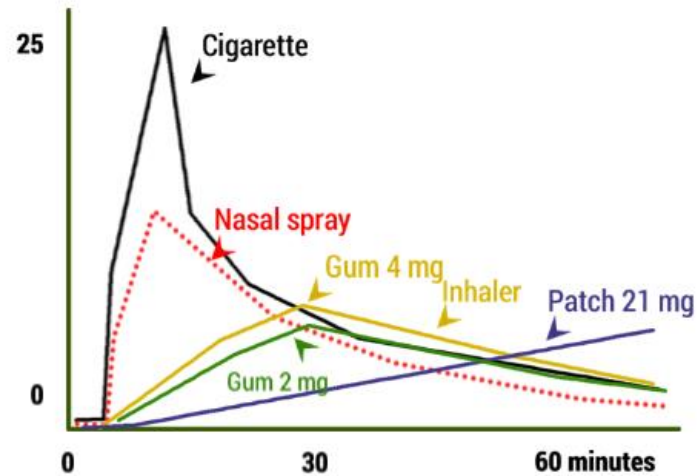
2mg, 4mg



## Lozenge & Sublingvalne tablete

1 do 4 mg

Kinetika niktina u arterijskoj krvi nakon pušenja cigrete ili uzimanja NZT



- Flasteri sa dejstvom od **16 sati** mogu biti različite jačine (5, 10, 15 i 25 mg)
- Flasteri sa dejstvom od **24 sata** mogu biti jačine 7, 14, 21mg(7, 14, 21 mg)



	0.3 mg/sat	0.6 mg/sat	0.9 mg/sat	1.6 mg/sat
16 sati	<b>5mg</b>	<b>10mg</b>	<b>15mg</b>	<b>25mg</b>
24 sata	<b>7mg</b>	<b>14mg</b>	<b>21mg</b>	

## Uputstvo

- Postaviti flaster na čistu, suhu površinu bez dlaka na gornjem delu tela (ruke, grudi, leđa).
- Zameniti flaster novim svaka 24 sata.
- Ukloniti flaster pre spavanja, ukoliko su prisutni abnormalni snovi.





**Guma za žvkanje**

2mg, 4mg



**Inhalator**

10mg (po kertridžu)  
2mg (absorbovano)



**Sprej za usta**

1mg po spreju/dozi



**Lozenge &  
Sublingvalne  
tablete**

1 do 4 mg

- Svaku žvaku treba žvakati jednom ili dva puta istom učestalošću kojom bi se udahnuo dim cigarete.
- Treba žvakati sporo dok se ne oseti nikotin ili blago peckanje u ustima, a onda prekinuti.
- Postavite gumu za žvakanje između obraza i desni.
- Nakon jednog minuta ponovite proces dok ne prestane žudnja.
- Izbegavajte jelo i piće 15 minuta pre ili tokom upotrebe gume za žvakanje.





- ❑ **Brzo ublažava žudnju za pušenjem**
- ❑ **Imitira pokrete ruke prilikom pušenja**
- ❑ **10 mg nikotina po punjenju**
  - 4 mg se može ekstrahovati po kertridžu
  - Samo 2mg sistemski apsorbavano



- Prvi upotreba, pritisnite raspršivač par puta
- Usmerite prskalicu spreja ka ustima, što bliže otvorenim ustima i pritisnite
- Uzdržite se od gutanja nekoliko sekundi



- **Lozenge** (1 do 4 mg)
  - Otapati u ustima polako bez žvakanja.
- **Sublingvalne tablete (2mg)**
  - Postaviti ispod jezika.
  - Otapati u ustima tokom 15-30 minuta.



**Prilagođavanje doze NZT**

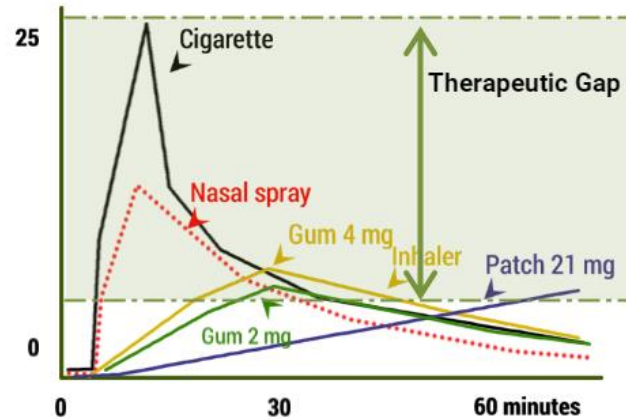


Kao i u slučaju velikog broja lekova, različite doze odgovaraju različitim ljudima.

50-65% korisnika duvana će imati potrebu za povećanjem doze NZT



Kinetika nikotina u arterijskoj krvi nakon pušenja cigarete i upotrebe različitih vrsta NZT



Početa doza nikotinske zamenske terapije se može lako odrediti uz pomoć sledeće **tri informacije**

- Količina popušanih cigareta na dan
- Vreme konzumiranja prve cigarete ujutro, nakon buđenja
- Prethodno iskustvo sa odvikavanjem od duvana

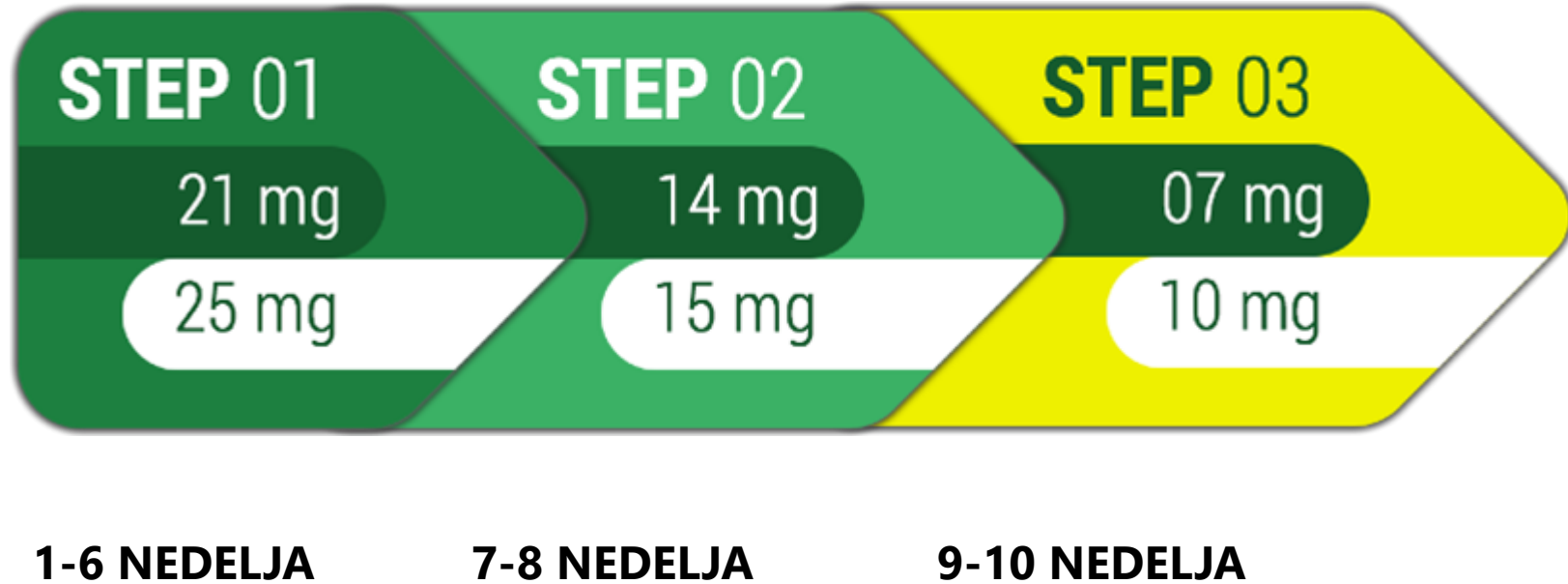




1-1.5 mg nikotina = 1 cigareta

Pušenje ≥ 30 minuta nakon buđenja	Pušenje ≤ 30 minuta nakon buđenja	Flaster sa dejstvom od 16 sati	Flaster sa dejstvom od 24 sata
<10		10mg na dan; ili u kombinaciji sa brzo delujućom NZT	7mg na dan; ili u kombinaciji sa brzo delujućom NZT
10 - 19	<10	15mg na dan	14mg na dan
20 - 29	10 – 19	25mg na dan	21mg na dan
30 - 39	20 – 29	25mg na dan (25mg + 10mg) na dan	28mg na dan (21mg + 7mg) na dan
	30 - 40	35mg na dan (25mg + 15mg) na dan	35mg na dan (21mg + 14mg) na dan
40+		40mg na dan (25mg X 2) na dan	40mg na dan(21mg X 2) na dan





## Nikotinski flaster



## Fleksibilni, brzo oblici:

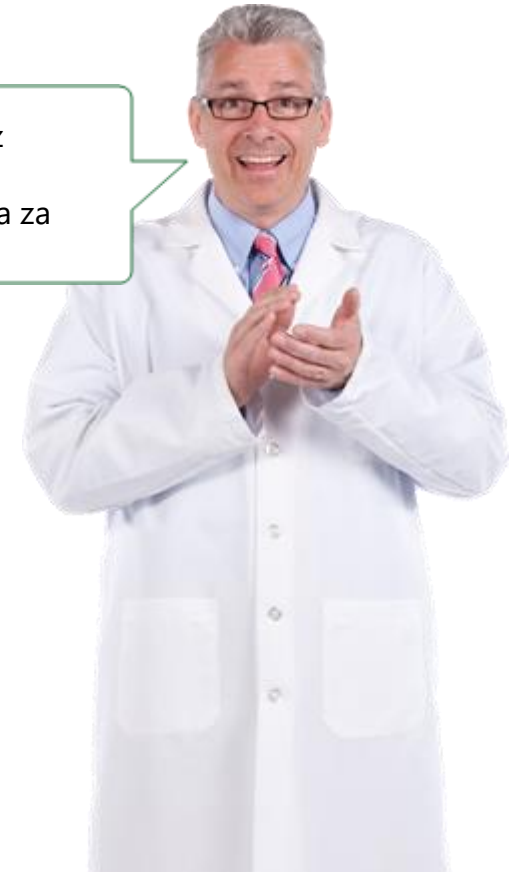


## *Vodič ENSP za lečenje zavisnosti od duvana preporučuje:*

Kombinovanje oralnih oblika NZT i nikotinskih flastera koji su dozirani u skladu sa približnim unosom nikotina na dnevnom nivou prilikom pušenja, povećaće uspešnost odvikavanja od pušenja (nivo dokaza A).

- Puši 1.5 paklice cigareta (35 cig/dan)
- Prva cigareta najviše 30 min nakon buđenja
- Prilikom prethodnog pokušaja odvikavanja imao je jake simptome krize
- Profesionalni vozač

-30 cig/dan = 30 – 37 mg nikotina kroz NZT  
-25 mg flaster + 4 mg nikotinska guma za žvakanje





Ukoliko nakon početne primene nikotinskog flastera, simptomi krize i dalje ne nestaju, treba dodati druge oblike NZT (npr. gume za žvakanje po potrebi).

Ukoliko nakon 24 sata, simptomi krize i dalje ne prestaju, može se dva flastera ili 10mg/16 sati



***Vodič ENSP za lečenje zavisnosti od duvana  
preporučuje :***

Produžena upotrebe NZT, više od 14 nedelja,  
povećava efikasnosti odvikavanja od pušenja (nivo  
dokaza A).

- Dobar profil bezbednosti leka
- Iritacija kože na mestu aplikovanja flastera
- Nema dokaza da je NZT povezana sa pogoršanjem simptoma KVB
- Veoma mali rizika zavisnosti od NZT





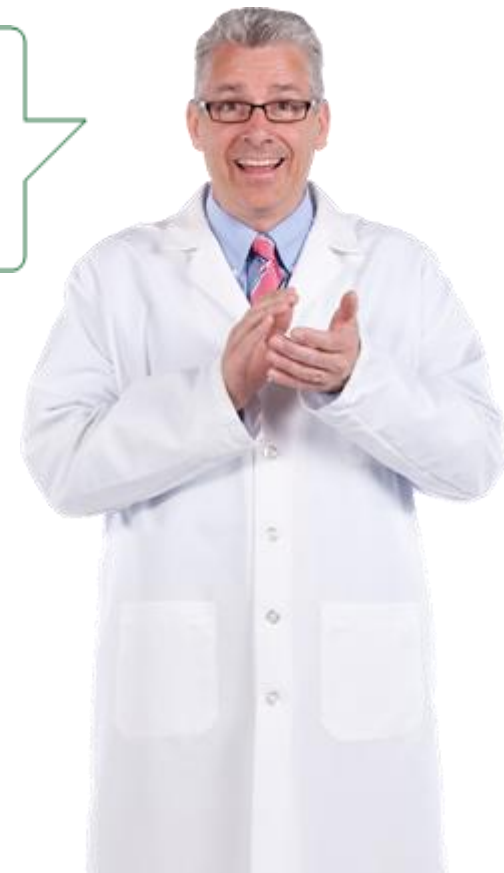
Da li je bezbedno popuštiti  
cigaretu kada se koristi  
nikotinski flaster ili drugi oblik  
NZT?

**Pacijenti su daleko  
bezbedniji kada koriste  
NZT nego kada puše  
cigarete.**





**Bupropion SR je drugi lek koji pripada lekovima prve liniju lekova za odvikavanje od pušenja.**



- Antidepresant koji smanjuje žudnju za pušenjem i efekat zadovoljstva koji pruža nikotin
- Lek prve linije za odvikavanje od pušenja
- Udvostručuje stope apstinencije od pušenja
- Smanjuje žudnju



7 dana pre  
prestanka



Početi  
uzimanje 7  
dana pre  
datuma  
prestanka

1 – 3. dan od prestanka



**150 mg/dan**

4. dan do 12.  
nedelja

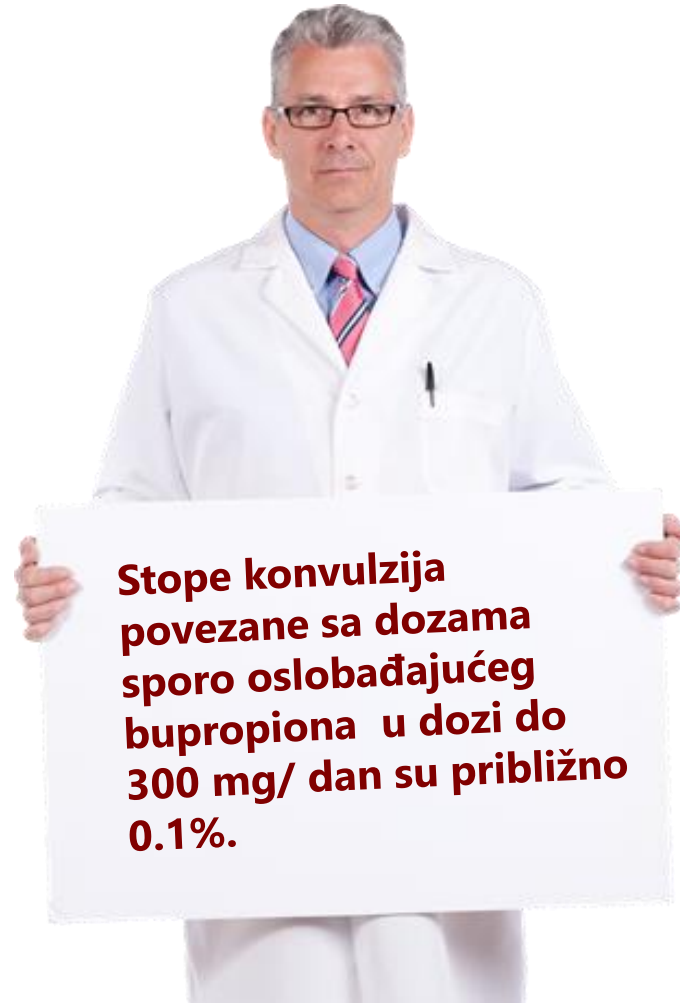


**150 mg uz  
doručak i večeru**

Ili najmanje 8 sati  
između dve doze

- Suvoća usta
- Nesanica
- Vrtoglavica
- Teškoće sa koncentracijom
- Mučnina
- Anksioznost
- Konstipacija
- Drhtavica
- Ospi kože
- *“Ne osećam se kako treba”*





**Stope konvulzija  
povezane sa dozama  
sporo oslobađajućeg  
bupropiona u dozi do  
300 mg/ dan su približno  
0.1%.**

## Reagovanje na sporedne efekte

- Lek uzimati na preporučeni način sa punom čašom vode.
- Mogu se uzeti lekovi koje se prodaju bez recepta za smanjenje mučnine, ukoliko ovi simptomi ne prolaze.
- Razmotriti smanjenje doze na polovinu (vraćanje na 150 mg jedanput na dan) u slučaju da su simptomi jaki i pacijent ih ne može podnositi.



- Starost ispod 18 godina
- Trudnoća; dojenje; planirana trudnoća
- Medicinska istorija konvulzija ili povreda glave
- Upotreba oralnih hipoglikemizantnih lekova; insulin
- Poremećaji ishrane u prošlosti; zloupotreba alkohola i droga
- Tumori CNS; ozbiljno oštećenje jetre
- Trenutno uzimanje ili prethodne reakcije na bupropion (npr. Wellbutrin)
- Upotreba inhibitora MAO
- Istovremena upotreba lekova koji smanjuju prag konvulzija/napada, uključujući, ali ne ograničavajući se na:
  - Antipsihotici, antidepresanti, litijum
  - Amantadin, teofilin
  - Sistemski steroidi; antibiotik kvinolon
  - Lekovi protiv malarije



- Puši 15 cig/dan
- Sitnije građe /niske telesne težine
- Pri ranijem pokušaju odvikavanja uspešno koristila bupropion
- Nema kontraindikacija
- Navodi pojavu mučnine pri povećanju doze na 150 dva puta dnevno



Smanjiti dozu na **150 mg**  
**Jednom dnevno**

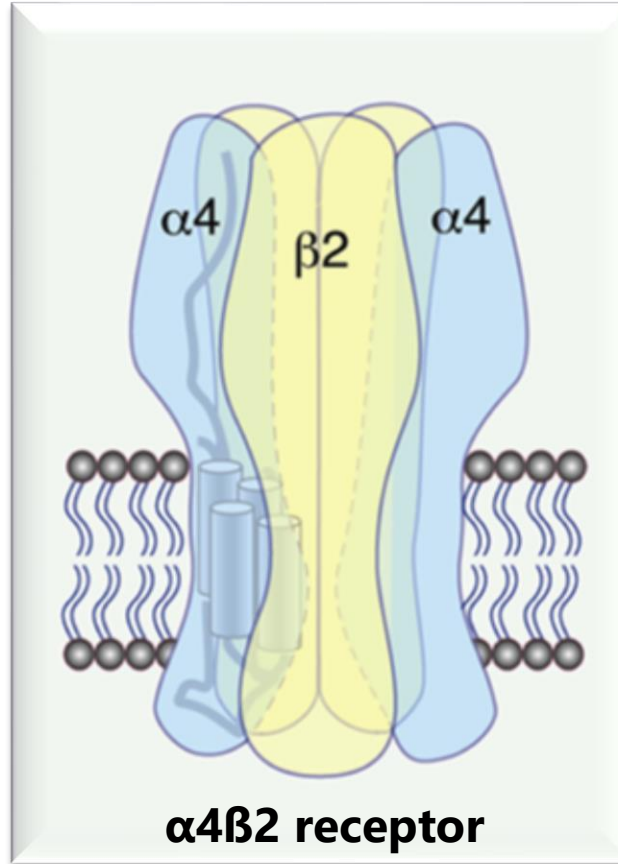




**Vareniklin je treći lek koji spada u lekove prve linije za odvikavanje od pušenja. Nema ga na tržištu u Srbiji, ali ćemo dati informacije o leku zbog njegovog značaja**



Ćelijska membrana



## Vareniklin ...*selektivni parcijalni agonista*

### *$\alpha 4 \beta 2$ nicotinic ACh receptora*

**Umanjuje žudnju i simptome krize –  
agonistički efekat**

**Blokira zadovoljstvo i olakšanje izazvano  
upotrebom nikotina – antagonistički  
efekat**



Pušenje No Parcijalni Ag

Ne pušenje Parcijalni Ag

Pušenje + Parcijalni Ag

$\alpha 4\beta 2$  nAChR



Agonist

Parcijalni Agonist

Antagonist

Odgovor

100%

50%

50%

Dualno dejstvo parcijalnog agoniste

Potencijal za smanjenje  
žudnje i simptoma krize  
kod odvikavanja

Potencijal da blokira  
efekte zadovoljstva kod  
pušenja

1-2 nedelje pre  
dana prestanka



Početi sa  
uzimanjem  
1-2 nedelje pre  
prestanka

1 – 3. dan



**0.5 mg na dan**

4 – 7. dan



**0.5 mg uz  
doručak i  
večeru**

2 -12. nedelja



**1 mg uz  
doručak i  
večeru**

### Opcija

Ostati pri t 0.5 mg sa  
doručkom i večerom



## Uobičajeni sporedni efekti

- Najčešći: mučnina (30%)
  - Obično blaga do umerena (samo u 3% slučajeva jaka); obično prolazna

Za smanjenje mučnine/glavobolje:

- Uzeti sa punom čašom vode i obrokom
- Dimenhidrinat (Dramamin)
- Ukoliko mučnina ne prolazi, razmotriti smanjenje doze



## Patient Selection Considerations

Contraindications of varenicline are few, namely:

- Trudnoća i dojenje
- Mlađi od 18 godina
- Trenutno uzimanje bupropiona
- Prethodne reakcije na vareniklin
- Medicinska istorija bubrežne insuficijencije i uzimanje cimetidina

Posebno razmotriti

-medicinsku istoriju bubrežne insuficijencije



Stadijum bubrežne slabosti	Doziranje vareniklina
<b>Blagi</b> (kreatitnin > 50 i < 80ml/min.)	Nije potrebno prilagođavanje doze
<b>Umereni</b> (kreatitnin ≥ 50 i ≤ 80ml/min.)	Nije potrebno prilagođavanje doze
<b>Uznapredovali</b> (klirens kreatitnina < 30 ml/min.)	Preporučena doza je 0.5 mg dva puta na dan. Doziranje treba početi sa 0.5 mg jedanput na dan u prva tri dana, a nakon toga povećati na 0.5 mg dva puta na dan
<b>Potpuni ili terminalni</b>	Na osnovu ograničenog broja dokaza lečenje Vareniklinom se ne preporučuje pacijentima u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije



## Varenicline 1 mg 2x na dan: Uobičajeni sporedni efekti

- Drugi uobičajeni sporedni efekti:
  - Nesanica(18%)
  - Glavobolja (15%)
  - Abnormalni snovi (13%)
- Sporedni efekti mogu biti povezani sa dozom; delovati prilagođavanjem doze



*Nekoliko dobro dizajniranih studija nije dalo dokaze o povećanju neuro-psihijatrijskih epizoda povezanih sa ovim lekom.*





- Puši 30 cig/dan
  - Motivisan da prestane
  - Prepisan mu je varenikln
  - Ne puši dve nedelje
  - Nema želju da puši
  - Navodi
    - mučninu
    - Intenzivne snove
- Želi da prestane da uzima lek zbog sporednih efekta

**Šta preporučiti ovom pacijentu?**



- Puši 40 cig/dan (2 paklice)
- Prepisan mu je vareniklin
- Može da smanji pušenje na 5 cigareta na dan
- Ne može da potpuno stavi cigarete nakon tri nedelje

**Šta biste preporučili ovom pacijentu?**

## **Vodič ENSP za lečenje zavisnosti od duvana preporučuje:**

Vareniklin je lek za odvikavanje od pušenja koji povećava stope apstinencije od pušenja u većem stepenu od nikotinske zamenske monoterapije ili bupropiona (nivo dokaza A)  
Produženo lečenje do 6 meseci smanjuje rizik od relapsa.

Sporedni efekti se smanjuju vremenom i može se njima upravljati.

Nije registrovan za upotrebu u Srbiji.





**Citizin** spada u lekove za prestanak pušenja druge linije .

Citizin je **prirodni** alkaloid izolovan iz semena biljke.



- **Parcijalni agonista  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic ACh receptora**
- **Smanjenje:**
  - **Simptoma krize i žudnje**
  - **Zadovoljstva povezanog sa upotrebom duvana**



- Veoma jeftin
- Bezbedan
- Nije licenciran u mnogim zemljama EU



1 – 3. dan



**1 tableta na  
svaka 2 sata**

\*Pušenje mora biti  
smanjeno

4 – 12. dan



**1 tableta  
svakih  
2 -5 sati**

\*Pušenje se mora prekinuti  
5. dana

13 – 16. dan



**1 tableta  
svaka 3 sata**

17 – 21. dan

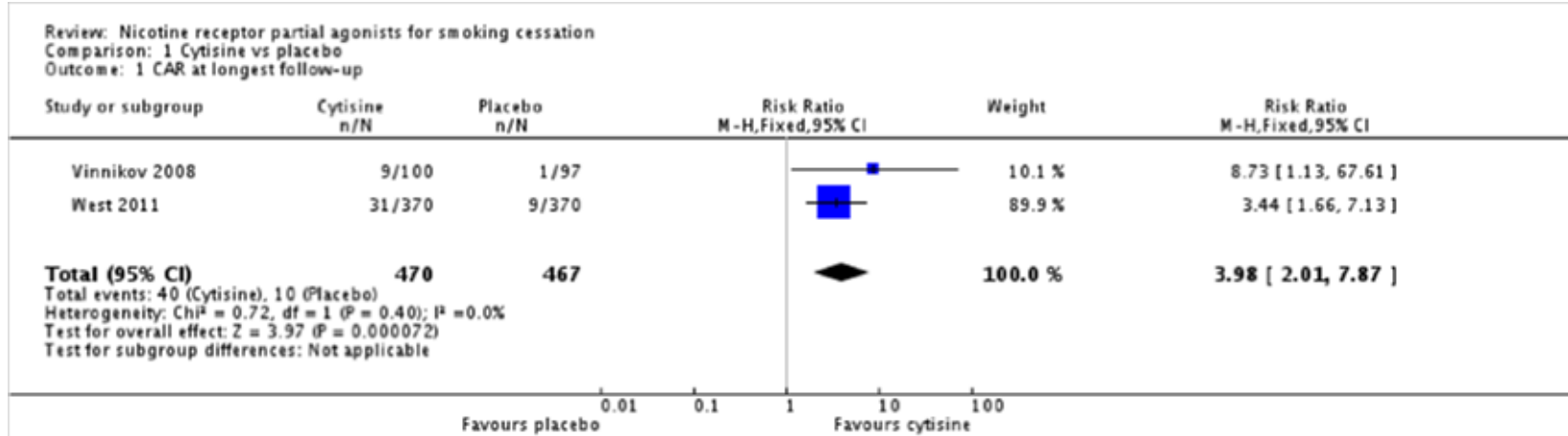


**1 tableta  
svakih 5 sati**

22 – 25. dan



**1 tableta  
svakih 6-8 sati**



## Kohranova baza pregleda literature

9 MAY 2016 DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006103.pub7/full#CD006103-fig-00101>

## **Vodič ENSP za lečenje zavisnosti od duvana preporučuje:**

Dokazi ukazuju da citizin povećava stope prestanka pušenja, ali su dokazi ograničeni na tri studije (nivo dokaza B).

Postoji potreba za daljim istraživanima efikasnosti ovog obećavajućeg leka za prestanak pušenja.



Monoterapije	Est OR (95% CI)	Est Abstinent Rate (95% CI)
Placebo	1.0	13.8
Nikotinski flaster	1.9 (1.7-2.2)	23.4 (21.3-25.8)
Visoko dozni flaster	2.3 (1.7-3.0)	26.5 (21.3-32.5)
Nikotinski inhalator	2.1 (1.5-2.9)	24.8 (19.1-31.6)
Nikotinska guma za žvakanje	1.5 (1.2-1.7)	19.0 (16.5-21.9)
Bupropion	2.0 (1.8-2.2)	24.2 (22.2-26.4)
Varenikin	3.1 (2.5-3.8)	33.2 (28.9-37.8)
Kombinovane terapije	Est OR (95% CI)	Est Abstinent Rate (95% CI)
Flaster+ inhalator	2.2 (1.3-2.6)	25.8 (17.3-36.5)
Flaster + guma za žvakanje	2.6 (2.5-5.2)	26.5 (28.6-45.3)
Flaster (dugotrajno; > 14 nedelja) + ad lib NZT (guma za žvakanje ili spej)	3.6 (2.5-5.2)	36.5 (28.6-45.3)
Flaster + bupropion	2.5 (1.9-3.4)	28.9 (23.5-25.1)

- Pacijenti često oklevaju da koriste lekove za prestanak pušenja
- Ohrabriti pacijente da koriste farmakoterapiju kada nema kontraindikacija
- Pomoći pacijentima da razreše dileme i zabrinutost



1

Komplijansa

2

Celokupan tok terapije →

Povećanje  
uspešnosti  
prestanka



1

U zemljama gde su dostupne sve vrste lekova prve linije najbolja opcija je Vareniklin ili u kombinaciji sa flasterom ili brzo delujućim oblicima NZT. Ipak, i druge vrste terapija daju uspešne rezultate i potrebno je od dostupnih lekova odrediti ono što najbolje odgovara pacijentu.

2

Lekovi nisu čaroban lek i potrebna je rešenost za prestanak pušenja.

3

Lekovi smanjuju nagon za pušenjem, ali je ne eliminišu u potpunosti.

4

Lekove treba uzimati u preporučenim dozama i potrebnom vremenu, uz dozvoljeno individualno prilagođavanje prema preporuci lekara tamo gde je to potrebno.

5

Pacijentu treba skrenuti pažnju na moguće neželjene simptome i naglasiti u kojim slučajevima da se javi lekaru radi razmatranja tih simptoma i eventualnog korigovanja terapije.



**Čestitamo!** Završili ste kurs **Farmakoterapija**. Nadamo se da Vam je ovaj modul pružio dovoljno informacija u vezi sa lekovima za odvikavanje od pušenja. Svi lekari treba da imaju adekvatno znanje o dostupnim lekovima za odvikavanje od pušenja za čiju upotrebu postoje dokazi o efikasnosti. Lekari koji primenjuju farmakoterapiju u odvikavanju od pušenja mogu da uoče i lično njihove prednosti. Dodatne informacije se mogu naći u ENSP Vodiču za lečenje zavisnosti od duvana iz 2017. Preporučujemo Vam da pročitate ovaj Vodič.

