



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΕ
ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ

Μεταπτυχιακή διατριβή της Ιωάννας Ψαρράκου

Αθήνα 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, αναστρέψιμους παράγοντες καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας σε όλο τον κόσμο. Στον αγώνα κατά του καπνίσματος, εκτός από τη συμβουλευτική, έχουν προστεθεί διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως η βαρενικλίνη και η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των οποίων είναι αντικείμενο επιστημονικής έρευνας.

Στόχοι της μελέτης: 1) Η αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης και της ΘΥΝ όσον αφορά τη διακοπή του καπνίσματος. 2) Η μεταβολή του λιπιδαιμικού profile, του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης μετά από μακροχρόνια χορήγηση βαρενικλίνης ή ΘΥΝ.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη αρχικά εντάχθηκαν 65 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν με βάση το φύλο και με αναλογία 5:1 στις παρακάτω δύο ομάδες για 6 μήνες: 1) Ομάδα βαρενικλίνης – ΒΑ (N=54): Έλαβε συστηματικά βαρενικλίνη. 2) Ομάδα θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης – ΘΥΝ (N=11): Τα άτομα της ομάδας αυτής έλαβαν υποκατάστατα νικοτίνης με τη μορφή μασώμενου δισκίου (τσίχλας) και διαδερμικού εμπλάστρου. Κατά την έναρξη της μελέτης προσδιορίστηκαν κλινικές παράμετροι, συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου - ΣΝ) και καταγράφηκε η φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον μετρήθηκαν η ολική χοληστερόλη, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η αρτηριακή πίεση στην έναρξη και στη λήξη της μελέτης.

Αποτελέσματα: Τη μελέτη ολοκλήρωσαν συνολικά 61 άτομα (30 άνδρες, 31 γυναίκες), ενώ 4 αποχώρησαν για προσωπικούς λόγους. Ανάμεσα στους συμμετέχοντες υπήρχαν και 11 άτομα με διαγνωσμένη ΣΝ και προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι δύο ομάδες ήταν ισοδύναμες ως προς τα βασικά τους χαρακτηριστικά και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην έναρξη της μελέτης ($p>0.05$). Τελικά μετά από 6 μήνες πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα 29 άτομα (58%) στην ομάδα ΒΑ και 8 άτομα (72.72%) στην ομάδα ΘΥΝ. Ακολούθως σχηματίστηκαν οι εξής υποομάδες: Α) Άτομα τα οποία έλαβαν βαρενικλίνη και διέκοψαν το κάπνισμα (N=29). Β) Άτομα τα οποία ξεκίνησαν να λαμβάνουν βαρενικλίνη την οποία όμως διέκοψαν και απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα (N=21). Γ) Άτομα που έλαβαν ΘΥΝ και κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα

(N=8). Δ) Άτομα τα οποία ξεκίνησαν να λαμβάνουν ΘΥΝ, αλλά την διέκοψαν και μαζί απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα (N=3). Στη στατιστική ανάλυση συμπεριελήφθησαν οι 3 πρώτες υποομάδες. Από τη στατιστική επεξεργασία, οι υποομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς όλες τις εξεταζόμενες παραμέτρους στην έναρξη της μελέτης ($p>0.05$). Μετά όμως από 6 μήνες οι υποομάδες Α και Γ πέτυχαν να μειώσουν τις τιμές της ολικής χοληστερόλης συγκριτικά, τόσο με τις τιμές αναφοράς ($p<0.001$, $p=0.045$, αντίστοιχα), όσο και σε σχέση με την υποομάδα Β ($p<0.001$, $p=0.013$, αντίστοιχα). Επιπλέον στην υποομάδα Α μειώθηκε η ολική χοληστερόλη σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ότι στην υποομάδα Γ ($p<0.001$). Από την άλλη μεριά, οι υποομάδες Α και Γ αύξησαν στατιστικά σημαντικά το BMI συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης ($p<0.001$, $p=0.013$, αντίστοιχα), όχι όμως και μεταξύ τους. Η υποομάδα Β έδειξε μόνο τάσης αύξησης του BMI στατιστικά μη σημαντική ($p=0.217$). Τέλος υπήρξε μικρού βαθμού αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε όλες τις υποομάδες, χωρίς όμως να ξεπεράσει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p>0.05$).

Συμπεράσματα: Τα ποσοστά διακοπής καπνίσματος και από τις δύο φαρμακευτικές παρεμβάσεις ήταν ικανοποιητικά, χωρίς να καταδειχτεί υπεροχή της μίας θεραπείας έναντι της άλλης θεραπείας. Επιπλέον τόσο η χορήγηση βαρενικλίνης, όσο και η ΘΥΝ σχετίζονταν με σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μεταβολή στην ομάδα της βαρενικλίνης. Τέλος και οι δύο φαρμακευτικές θεραπείες σχετίζονταν με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους και αμελητέα αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Μελλοντικές έρευνες χρειάζονται για να καταδείξουν την ευνοϊκή ή αρνητική επίδραση της βαρενικλίνης και της ΘΥΝ στο καρδιαγγειακό profile των καπνιστών.

Λέξεις κλειδιά: διακοπή καπνίσματος, βαρενικλίνη, θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης, βουπροπιόνη, λιπίδια, αρτηριακή πίεση, σωματικό βάρος.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
1.1 Η συμβολή του καπνίσματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα	6
1.2 Η σημασία των λιπιδίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα	8
1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ σε καπνιστές.....	10
1.4 Στρατηγική διακοπής καπνίσματος.....	11
1.5 Φαρμακευτικές μέθοδοι διακοπής καπνίσματος	13
1.5.1 Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης.....	13
1.5.1.1 Επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	15
1.5.1.2 Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο	17
1.5.2 Βουπροπιόνη.....	18
1.5.3 Βαρενικλίνη.....	19
1.5.3.1 Μηχανισμός δράσης βαρενικλίνης	19
1.5.3.2 Αποτελεσματικότητα βαρενικλίνης	21
1.5.3.3 Ενδείξεις, δοσολογία και χορήγηση βαρενικλίνης.....	22
1.5.3.4 Αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και προειδοποιήσεις στη χορήγηση.....	22
1.5.3.5 Διαθεσιμότητα και κόστος βαρενικλίνης.....	23
1.5.3.6 Η επίδραση της βαρενικλίνης στην καρδιαγγειακή λειτουργία και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	24
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	28
2.1 Προσέγγιση ασθενούς	28
2.2 Κλινικο-Εργαστηριακός έλεγχος	29
2.3 Στόχοι της μελέτης	32
2.4 Φαρμακευτική παρέμβαση.....	32
2.5 Στατιστική ανάλυση	33
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	34
3.1 Αποτελέσματα περιγραφικής στατιστικής.....	34
3.2 Χαρακτηριστικά των ομάδων φαρμακευτικής παρέμβασης κατά της έναρξης της μελέτης	37
3.3 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στη διακοπή καπνίσματος.....	38
3.4 Χαρακτηριστικά των υποομάδων της βαρενικλίνης κατά την έναρξη της μελέτης.....	40
3.5 Χαρακτηριστικά των υποομάδων θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης κατά την έναρξη της μελέτης.....	43
3.6 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στις παραμέτρους ενδιαφέροντος	44

3.6.1 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην ολική χοληστερόλη.....	45
3.6.2 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στο δείκτη μάζα σώματος.....	47
3.6.3 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην αρτηριακή πίεση	48
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	51
4.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά την έναρξη της μελέτης.....	51
4.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στη διακοπή καπνίσματος	55
4.3 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και στο σωματικό βάρος	56
4.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στο σωματικό βάρος	58
4.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στην αρτηριακή πίεση ...	60
4.6 Περιορισμοί μελέτης.....	61
4.7 Συμπεράσματα – προτάσεις	62
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	64

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η συμβολή του καπνίσματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, αναστρέψιμους παράγοντες καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας σε όλο τον κόσμο. Παρά την πληθώρα των αποδείξεων παγκοσμίως για τις βλαπτικές παρενέργειες του καπνίσματος, η μείωση χρήσης του καπνού γίνεται με εξαιρετικά αργούς ρυθμούς, καθώς το ποσοστό αυτό παραμένει συγκριτικά υψηλό, ειδικά ανάμεσα στις νεότερες γενιές¹. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ενεργών καπνιστών στις ηλικίες 20-34 κυμαίνεται στο 26.5% στον Καναδά, ενώ το 21.8% των νέων στις ΗΠΑ ηλικίας 18-24 καπνίζουν². Πρόκειται για εξαιρετικά ανησυχητικά ποσοστά λαμβάνοντας υπόψη την καταστροφική επίδραση που έχει η μακροχρόνια έκθεση στον καπνό σε πολλαπλές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού.

Σήμερα το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες ανάπτυξης και εξέλιξης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι το κάπνισμα πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), καθώς υπολογίζεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών που νοσηλεύονται για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι ενεργοί καπνιστές^{3, 4}. Επιπλέον τετραπλασιάζει τον κίνδυνο για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)⁵. Είναι εντυπωσιακό επίσης το γεγονός ότι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στον καπνό από μικρή ηλικία συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά, συμπεριλαμβανομένου της παχυσαρκίας, της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου⁶.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα οι συστάσεις για διακοπή του καπνίσματος αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των διεθνών οδηγιών πρόληψης ΑΕΕ⁷, ΣΝ και περιφερικής αρτηριοπάθειας⁸. Με δεδομένο μάλιστα ότι το κάπνισμα αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών νοσημάτων οι διεθνείς επιστημονικές ενώσεις προτείνουν όχι μόνο τη διακοπή του καπνίσματος, αλλά και την προστασία των μη-καπνιστών με την αποφυγή έκθεσής τους στον καπνό. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση της σχέσης της απαγόρευσης καπνίσματος σε δημόσιους χώρους και της συχνότητας εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου, διαπιστώθηκε από

10 μελέτες ότι ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου μειώθηκε κατά 17% (incidence relative ratio - IRR: 0.83, 95% CI: 0.75 to 0.92)⁹. Μάλιστα το όφελος αυτό ήταν ακόμα μεγαλύτερο για τα νέα άτομα και τους μη καπνίζοντες. Οι ίδιοι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το όφελος πρόληψης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου θα ενισχύονταν στα επόμενα χρόνια εφόσον η απαγόρευση καπνίσματος σε κοινόχρηστους ή επαγγελματικούς χώρους παρέμενε σε ισχύ. Μάλιστα το παραπάνω όφελος ήταν κατά 26% μεγαλύτερο για κάθε έτος παρακολούθησης μετά την εφαρμογή της απαγόρευσης καπνίσματος. Τα προσδοκώμενα οφέλη από τη διακοπή καπνίσματος έχουν περιγραφεί αναλυτικά στο παρελθόν, ειδικά όμως στα καρδιαγγειακά νοσήματα η διακοπή καπνίσματος παραμένει πιθανόν ένα από τα πιο αποτελεσματικά μέτρα δευτερογενούς πρόληψης σχετιζόμενη με μείωση κατά 36% της θνητότητας μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου^{10,11}.

Παρά την εκτεταμένη έρευνα που έχει διεξαχθεί πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, υπεύθυνοι για τις αγγειακές βλάβες που σχετίζονται με το κάπνισμα, παραμένουν άγνωστοι. Κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν αποπειραθεί να διερευνήσουν τη μοριακή βάση της επίδρασης τόσο του καπνίσματος όσο και της διακοπής του στις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει το λιπιδαιμικό profile, μειώνει το θρομβωτικό κίνδυνο, μειώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία¹². Επιπλέον το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο φορτίο διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως για παράδειγμα οι προ-φλεγμονώδεις παράγοντες (CRP, ινωδογόνο)^{13,14}. Αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος επιφέρει σε βάθος χρόνου, μείωση των συγκεντρώσεων των βιοδεικτών αυτών¹⁵.

Παράλληλα με τις βλαπτικές δράσεις του καπνίσματος σε αιμοστατικούς παράγοντες και στο λιπιδαιμικό profile, οι δυναμικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα πιθανότατα να παίζουν σημαντικό ρόλο στις ανεπιθύμητες δράσεις του καπνίσματος¹⁶. Πρόσφατα μάλιστα δεδομένα αποδεικνύουν ότι άτομα τα οποία εκτέθηκαν επανειλημμένα στον καπνό παρουσιάζουν διαταραχή στην ενδοθηλιακή τους λειτουργία 20 χρόνια αργότερα, μετά την ενηλικίωση¹⁷. Αναμφισβήτητο το κάπνισμα παρουσιάζει παθογενετική συνέργεια με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ειδικά με την υπερ-χοληστερολαιμία για την πρόσκληση αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου¹⁸. Με δεδομένη την πολυπαραγοντική αιτιολογία της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, οι έως τώρα

γνωστοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησής της μέσω του καπνίσματος αναλύονται στους εξής¹⁹:

1. Πρόκληση αθηροσκλήρωσης μέσω της παραγωγής μονοξειδίου του άνθρακα.
2. Συμπαθητικοτονική διέγερση από τη νικοτίνη η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου.
3. Διαταραχή λιπιδικού μεταβολισμού.
4. Δυσμενείς «πλειοτροπικές» δράσεις σε μια σειρά παραμέτρων που ρυθμίζουν την αγγειακή ομοιοστασία (π.χ. πηκτικότητα, φλεγμονή, ενδοθηλιακή λειτουργία κτλ)

Τέλος δεν πρέπει να λησμονείται ότι η έκθεση στον καπνό έχει, εκτός από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, επιπρόσθετα μακροπρόθεσμα αρνητικά αποτελέσματα, όπως είναι τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, οι κακοήθειες της αναπνευστικής οδού (καρκίνος πνευμόνων, ρινός, λάρυγγα) και ο καρκίνος του στομάχου²⁰. Εκτός όμως από τα απώτερα αποτελέσματα της έκθεσης στον καπνό από την παιδική ηλικία, υπάρχουν και άμεσα δυσμενείς επιδράσεις, όπως είναι ο αυξημένος κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου βρέφους, συχνές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και του μέσου ωτός, επιδείνωση του άσθματος και συχνά επεισόδια ανεξήγητου βήχα και αναπνευστικού συριγμού²¹. Παρά τα παραπάνω δεδομένα και το σημαντικό διακύβευμα, όπως είναι η υγεία, οι εκστρατείες διακοπής καπνίσματος έχουν έως τώρα απογοητευτικά αποτελέσματα.

1.2 Η σημασία των λιπιδίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Παρά την τεράστια πρόοδο που έχει σημειωθεί στη διάγνωση και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, εντούτοις ο επιπολασμός τους παραμένει ιδιαίτερα υψηλός, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπολογίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ότι το 2020 η ΣΝ και το ΑΕΕ θα αποτελούν αντίστοιχα την 1^η και 4^η αιτία θνητότητας και αναπηρίας^{22, 23}. Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που έχει αναγνωριστεί εδώ και δεκαετίες. Με τον όρο αυτό περιγράφονται μία σειρά από διαταραχές οι οποίες μπορούν να λαμβάνουν διάφορους φαινοτύπους, όπως για παράδειγμα υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, μικτή δυσλιπιδαιμία, διαταραχές στη

δομή λιπιδαιμικών παραμέτρων (μικρές πυκνές LDL), χαμηλή συγκέντρωση HDL κτλ. Ανάμεσα σε αυτούς τους φαινοτύπους κυρίαρχο ρόλο ασκεί η υπερχοληστερολαιμία. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Ένωσης και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας σε ασθενείς με αυξημένο ή πολύ αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να επιδιώκεται η ταχεία διόρθωση τυχόν δυσλιπιδαιμίας με εισαγωγή καλύτερου τρόπου ζωής και σε άλλοτε άλλο βαθμό με φαρμακευτική αγωγή²⁴. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο η χορήγηση των στατινών ως πρώτης επιλογής φάρμακα στην δευτερογενή πρόληψη συγκεντρώνει τη θετική γνωμοδότηση όλων των επιστημονικών ενώσεων μειώνοντας τις πιθανότητες τα άτομα αυτά να εμφανίσουν μελλοντικά κάποιο νέο καρδιαγγειακό σύμβαμα. Η άποψη αυτή στηρίζεται σε πολύ ισχυρές ενδείξεις μείωσης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο²⁵. Αντίθετα στην πρωτογενή πρόληψη η χορήγηση στατινών παραμένει αμφιλεγόμενη ακόμη και για υποομάδες ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου^{26,27}. Παρόλα αυτά είναι γενικά γνωστό ότι η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις χοληστερόλης και ειδικά της LDL-C χοληστερόλης αυξάνει το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικών αλλοιώσεων στα αγγεία και κατ' επέκταση τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων²⁸. Παράλληλα είναι ευρέως διαδεδομένο ότι η μείωση της LDL-C η οποία ξεκινά από νεαρή ηλικία και επί μακρό χρονικό διάστημα έχει ευνοϊκή επίδραση στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας²⁹. Συνολικά η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και όχι μόνο φαρμακευτικών αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής στρατηγικής της δευτερογενούς, αλλά και της πρωτογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης. Επομένως οποιαδήποτε παρέμβαση, η οποία βελτιώνει το λιπιδαιμικό profile, ακόμα και αν αυτό δεν εντάσσεται στον άμεσο θεραπευτικό της στόχο, μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο θεραπείας στο γενικό πληθυσμό. Με άλλα λόγια σε όσες παρεμβάσεις εφαρμόζονται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να συνεκτιμώνται ο άμεσος θεραπευτικός τους στόχος (π.χ. μείωση της αρτηριακής πίεσης) και οι τυχόν παράλληλες ευνοϊκές επιπτώσεις τους σε άλλους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία. Μία τέτοια «πλειοτροπική» δράση θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει τα κλινικά τους οφέλη.

1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ σε καπνιστές

Παρά το γεγονός ότι οι ενεργοί και πρώην καπνιστές αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των σύγχρονων δυτικών κοινωνιών παρουσιάζοντας αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, εντούτοις υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με το λιπιδαιμικό τους προφίλ και την επίπτωση που αυτό έχει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μελέτες, με όχι πάντα μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, έχουν δείξει ότι οι καπνιστές παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα HDL και υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων συγκριτικά με μη-καπνιστές³⁰. Από προηγούμενες μελέτες έχει αποδειχτεί ότι ο καπνός μέσω της νικοτίνης ασκεί αξιοσημείωτη επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα. Οι Batic-mujanovic και συνεργάτες³¹, παρατήρησαν μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και αντίθετα αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε καπνιστές συγκριτικά με μη καπνιστές. Παρόμοια αποτελέσματα εμφάνισε και η μελέτη του Neki NS³², ο οποίος απέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ λιπιδαιμικού profile και χρόνιου καπνίσματος. Συγκεκριμένα διαπίστωσε πολύ χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL, VLDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε καπνιστές. Τα αποτελέσματα αυτά είχαν επίσης αναφερθεί και σε άλλες παλαιότερες μικρές μελέτες^{33,34}. Ενδιαφέρον εύρημα είναι επίσης ότι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης σε καπνιστές παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό των τσιγάρων³⁵. Άξιο λόγου είναι το γεγονός ότι όχι μόνο σε όσους είναι καπνιστές, αλλά και σε όσους μασάνε καπνό, συντελούνται παρόμοιες αλλαγές στα επίπεδα των λιπιδίων, δηλαδή μείωση της HDL και αύξηση των υπολοίπων παραμέτρων^{36,37}.

Πέρα όμως από τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί προς τη διερεύνηση της επίπτωσης του καπνίσματος και των προγραμμάτων διακοπής του πάνω στη μεταβολωμική. Δηλαδή στην εκτίμηση της λειτουργικής δραστηριότητας των μεταβολιτών, αμέσως μετά τη γονιδιακή έκφραση. Σε μια πρόσφατη μελέτη αναλύθηκε η σχέση του καπνίσματος, της διακοπής του και της συγκέντρωσης των μεταβολιτών σε 1241 δείγματα ορού στα πλαίσια της KOPA μελέτης 4³⁸. Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι το κάπνισμα συνδέεται με τη συγκέντρωση διαφόρων αμινοξέων του λιπιδικού και γλυκεροφωσfolιπιδικού μεταβολισμού σε επίπεδο «ωμικής». Ανάμεσα σε 11 μεταβολίτες συνδεόμενους με το

κάπνισμα, 5 ταυτοποιήθηκαν σε άνδρες. Έτσι ανευρέθηκαν υψηλά επίπεδα διακυλ-φωσφατιδυλοχολινών, αλλά χαμηλότερα επίπεδα ακυλ-αλκυλ-φωσφατιδυλοχολινών και κορεσμένων διακυλ-φωσφατιδυλοχολινών. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει γενική αύξηση των επιπέδων των ακόρεστων λιπαρών οξέων σε ενεργούς καπνιστές. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι πιο επιρρεπή στην υπεροξειδωση και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων διαταραχών, όπως η αθηροσκλήρωση. Παρόλα αυτά οι περισσότερες από τις παραπάνω αλλαγές στο επίπεδο των μεταβολιτών είναι αναστρέψιμες μετά από τη διακοπή καπνίσματος, υποδεικνύοντας ένα σημαντικό καρδιοπροστατευτικό μηχανισμό.

1.4 Στρατηγική διακοπής καπνίσματος

Λαμβάνοντας υπόψη όσα προαναφέρθηκαν σχετικά με τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος, καθίσταται αδήριτη ανάγκη μία πανεθνική και διεθνής προσπάθεια ενημέρωσης και καταπολέμησης της διάδοσης του καπνίσματος. Επιπλέον καθίσταται πασιφανές ότι η προσπάθεια εκτός από την πρόληψη θα πρέπει να στοχεύσει και σε πληθυσμιακές ομάδες καπνιστών οι οποίοι είναι ήδη σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μία τέτοια εκστρατεία θα πρέπει να είναι οργανωμένη, στοχευμένη και με ενιαία εφαρμογή κάθετα σε όλες τις υγειονομικές δομές. Τα άτομα θα πρέπει να έχουν εύκολη και άμεση πρόσβαση σε μια ομάδα επιστημόνων που θα συγκροτούν εξειδικευμένα ιατρεία διακοπής καπνίσματος. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί στην Αθήνα όσο και πανελλαδικά δημόσια ιατρεία διακοπής καπνίσματος τα οποία λειτουργούν στη βάση διεθνών προτύπων παρέχοντας μία ολιστική αντιμετώπιση του προβλήματος διακοπής καπνίσματος, με αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα. Περισσότεροι από 30.000 Έλληνες έχουν επισκεφθεί τα ιατρεία διακοπής καπνίσματος που λειτουργούν επίσημα σε δημόσιες και ιδιωτικές υγειονομικές δομές της χώρας, ενώ αποδεικνύεται πως η επιτυχία των προγραμμάτων εξαρτάται και από την επιμονή του καπνιστή να κόψει το κάπνισμα. Στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» υπό την αιγίδα της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής πραγματοποιείται συστηματικά κλινική εργασία για τη διακοπή του καπνίσματος.

Ο καπνιστής που θέλει να σταματήσει το κάπνισμα αλλά δεν μπορεί από μόνος του θα πρέπει να απευθυνθεί σε οργανωμένες δομές για τη διακοπή του καπνίσματος

κυρίως με δική του βούληση, όταν δηλαδή νιώθει έτοιμος γι αυτή την επίμονη προσπάθεια. Τέτοιες υγιεινομικές υπηρεσίες απευθύνονται και σε όσους έχουν εμπειρία προηγούμενης αποτυχημένης προσπάθειας διακοπής καπνίσματος, με ή χωρίς βοήθεια. Σε έναν καπνιστή η ψυχοσωματική εξάρτηση μαζί με την τελετουργία που περιέχει η κίνηση του καπνίσματος (άναμα, εισπνοή, κίνηση, σβήσιμο) βοηθούν στην εξέλιξη του καπνίσματος σε μία ισχυρά καταναγκαστική συμπεριφορά. Η δύναμη του εθισμού είναι μεγάλη, γι' αυτό ενώ το 75-85% των καπνιστών δηλώνει ότι θέλει να διακόψει το κάπνισμα, μόνο 3-5% το καταφέρνει μόνο του. Το ένα τρίτο περίπου των καπνιστών έχει κάνει τουλάχιστον τρεις σοβαρές ανεπιτυχείς προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος γεγονός που αποδεικνύει ότι η εξάρτηση από τη νικοτίνη είναι ένα πολύ σημαντικό εμπόδιο για την επιτυχή διακοπή του καπνίσματος.

Όταν υπάρχει στρατηγική διακοπής καπνίσματος υπό ιατρική καθοδήγηση οι συμμετέχοντες εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, λαμβάνουν συχνή συμβουλευτική ψυχοθεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, το οποίο υπερβαίνει τη συνήθη κλινική πράξη. Η συμβουλευτική και η ψυχολογική υποστήριξη είναι απαραίτητα συστατικά της θεραπείας για τη διακοπή του καπνίσματος. Έχει αποδειχθεί ότι η υποστήριξη και παρακολούθηση που προσφέρεται, σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, όταν αυτή χρειάζεται, αυξάνουν πάρα πολύ τα ποσοστά επιτυχίας στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Η προσπάθεια διακοπής καπνίσματος είναι επίπονη, πολύπλοκη λόγω του υψηλού βαθμού εξάρτησης που προκαλεί το κάπνισμα. Συνεχής συμβουλευτική, παρότρυνση και φαρμακευτικές παρεμβάσεις είναι τα όπλα που έχει ο σύγχρονος ιατρός για την αντιμετώπιση της μάστιγας αυτής. Στόχος επομένως όλων των επαγγελματιών υγείας που ασχολούνται με τη διαδικασία διακοπής καπνίσματος είναι η ενημέρωση για τους τρόπους θεραπευτικής παρέμβασης που διατίθενται σήμερα και η εφαρμογή χρονοδιαγράμματος ενός προγράμματος διακοπής καπνίσματος. Οι ανάγκες ή η ιδιαιτερότητα του κάθε καπνιστή θα καθορίσουν τον τρόπο προσέγγισης και τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί.

Σε κάθε επίσκεψη στο ιατρείο θα πρέπει να γίνεται αρχικά εκτίμηση της έκθεσης στον καπνό, είτε ενεργητικά είτε παθητικά³⁹. Ακολούθως θα πρέπει σε συνεργασία με τους συμμετέχοντες να συμφωνείται η στρατηγική αντιμετώπισης τους προβλήματος και οι μέθοδοι διακοπής καπνίσματος που θα εφαρμοστούν. Οι τελευταίες συγκεντρώνουν σήμερα το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρά ποτέ, καθώς είναι ολοένα

και αυξανόμενος ο αριθμός των φαρμακευτικών σκευασμάτων που υποβοηθούν τη διακοπή καπνίσματος. Η διαχείριση των φαρμακευτικών αυτών μεθόδων γίνεται από ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό εκπαιδευμένο να ενημερώσει τους συμμετέχοντες και να αντιμετωπίσει τις τυχόν παρενέργειες.

1.5 Φαρμακευτικές μέθοδοι διακοπής καπνίσματος

Οι φαρμακευτικές μέθοδοι διακοπής καπνίσματος περιλαμβάνουν τη θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ) ή σκευάσματα που δρουν πιο κεντρικά σε ειδικούς νικοτινικούς ή μη ειδικούς υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ακολουθώντας κάποια σταδιακά βήματα για την ολοκλήρωση του στόχου τους. Θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον να μελετηθεί εάν και με ποιο τρόπο οι διάφορες παρεμβάσεις διακοπής καπνίσματος επιδρούν και σε άλλες παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως για παράδειγμα το λιπιδαιμικό προφίλ των καπνιστών, την αρτηριακή πίεση και στη συνέχεια εάν αυτές οι μεταβολές αυξάνουν τις ευεργετικές επιπτώσεις της διακοπής καπνίσματος στην υγεία.

1.5.1 Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης

Η φαρμακευτική ΘΥΝ αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μορφή φαρμακευτικής προσέγγισης για τη θεραπεία της εξάρτησης από τον καπνό καθώς βελτιώνει την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος μέσα από τους ακόλουθους μηχανισμούς: 1) Μειώνει τα συμπτώματα που συνοδεύουν την αποχή από το κάπνισμα. 2) Μειώνει την έντονη επιθυμία για τσιγάρο. 3) Μπορεί να λειτουργήσει ως ανασταλτικός παράγοντας της ψυχολογικής εξάρτησης που δημιουργείται μέσω της «τελετουργίας» του καπνίσματος. 4) Αποτελεί έναν τρόπο αντιμετώπισης της επιθυμίας σε περιόδους όπου το άτομο μπορεί να αισθανθεί έντονη επιθυμία για τσιγάρο⁴⁰.

Υπάρχουν έξι ενδεδειγμένες διαθέσιμες φαρμακοτεχνικές μορφές ΘΥΝ: η τσίχλα, το διαδερμικό έμπλαστρο, η ρινική και η εισπνεύσιμη μορφή χορήγησης, η υπογλώσσια μορφή και οι παστίλιες. Οι διαφορές στην ταχύτητα και στην αποτελεσματικότητα της δράσης της νικοτίνης στον οργανισμό, μέσα από τις διαφορετικές αυτές διαθέσιμες μορφές χορήγησης, επιτρέπουν στον ασθενή να επιλέγει τη μορφή θεραπείας που είναι πιο κατάλληλη για τις ανάγκες και τις

προτιμήσεις του. Η ΘΥΝ σε όλες τις μορφές της είναι γενικώς καλά ανεκτή από τον οργανισμό. Οι πιο κοινές παρενέργειες από τη χρήση της είναι οι τοπικές αντιδράσεις, ιδιαιτέρως ο ερεθισμός του δέρματος από τη χρήση του διαδερμικού έμπλαστρου και η ρινική ενόχληση από τη χρήση του εκνεφώματος, οι οποίες συνήθως δεν απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Οι διαταραχές του ύπνου, οι οποίες αποτελούν και σύμπτωμα της αποχής από τον καπνό, αναφέρονται επίσης και στην θεραπεία υποκατάστασης με χρήση διαδερμικών έμπλαστρων νικοτίνης.

Τα διαδερμικά έμπλαστρα (αυτοκόλλητα) νικοτίνης. Τα διαδερμικά έμπλαστρα νικοτίνης κυκλοφορούν σε δόσεις των 5, 10 και 15mg. Είναι επιθέματα, τα οποία ο καπνιστής κολλά σε κάποιο άτριχο σημείο του δέρματος, συνήθως στο μπράτσο. Κάθε μέρα, ένα καινούριο έμπλαστρο θα πρέπει να τοποθετείται σε διαφορετικό σημείο του σώματος, ώστε να μην ερεθιστεί το δέρμα. Η δόση εκκίνησης είναι συνήθως στα 15 mg και βαθμιαία μειώνεται στα 10 mg και μετά στα 5 mg. Καλό είναι τα διαδερμικά έμπλαστρα νικοτίνης να μην χρησιμοποιούνται για περισσότερο από οκτώ εβδομάδες. Είναι απαραίτητο η δόση και η διάρκεια της αγωγής να γίνεται με ιατρική συμβουλή.

Οι τσίχλες νικοτίνης. Οι τσίχλες κυκλοφορούν σε δόσεις των 2mg και των 4mg. Η επιλογή εξαρτάται από τον βαθμό της εξάρτησης του καπνιστή. Συνήθως, η τσίχλα θα πρέπει να λαμβάνεται για ένα-δύο μήνες και μέσα στον επόμενο μήνα να μειώνεται η χρήση της. Ο καπνιστής μασά την τσίχλα και μόλις αισθανθεί ένα κάψιμο στη γλώσσα, την τοποθετεί ανάμεσα στα δόντια και στα ούλα. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται, μόλις ο καπνιστής αισθανθεί ξανά την επιθυμία για τσιγάρο. Μια τσίχλα απελευθερώνει νικοτίνη για περίπου 30'. Η δοσολογία αφορά τη χρήση μιας τσίχλας κάθε δύο ώρες.

Το ρινικό εκνέφωμα νικοτίνης. Το ρινικό εκνέφωμα (σπρέι) νικοτίνης απελευθερώνει γρήγορα νικοτίνη στον βλεννογόνο της μύτης. Η χρήση του περιλαμβάνει μια-δύο εισπνοές κάθε ώρα. Χρησιμοποιείται το λιγότερο οκτώ φορές την ημέρα και όχι περισσότερο από σαράντα φορές.

Η εισπνεύσιμη μορφή νικοτίνης (πίπα νικοτίνης). Η πίπα νικοτίνης είναι ένας κύλινδρος που μοιάζει με τσιγάρο και απελευθερώνει νικοτίνη σε μεγάλη δόση. Η πίπα νικοτίνης φαίνεται ελκυστική, γιατί χρησιμοποιώντας την ο καπνιστής μιμείται την κίνηση του καπνίσματος. Ο καπνιστής αντικαθιστά το τσιγάρο με την πίπα νικοτίνης. Κατόπιν, εφόσον έχει αποσυνδεθεί η συνήθεια του καπνίσματος με το τσιγάρο, είναι πιο εύκολο για τον καπνιστή να διακόψει τη χρήση της πίπας. Καλό

είναι η πίπα νικοτίνης να χρησιμοποιείται κάθε φορά που αισθάνεται ο καπνιστής την επιθυμία για τσιγάρο. Ως προς τη δοσολογία, δεν πρέπει να ξεπερνιούνται οι δεκαέξι δόσεις νικοτίνης την ημέρα και οι δώδεκα εβδομάδες χρήσης. Η πίπα απελευθερώνει ισχυρή δόση νικοτίνης, γι' αυτό και πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

Τα ποσοστά διακοπής καπνίσματος αυξάνουν όταν τα σκευάσματα της ΘΥΝ χρησιμοποιούνται παράλληλα με άλλες παρεμβάσεις. Η χρήση των προϊόντων υποκατάστασης νικοτίνης θα πρέπει να απευθύνεται κυρίως σε καπνιστές, οι οποίοι είναι κινητοποιημένοι να επιτύχουν τη διακοπή και έχουν ισχυρή εξάρτηση από την νικοτίνη. Η ΘΥΝ αυξάνει τις πιθανότητες αποχής από το κάπνισμα. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με διαδερμικό έμπλαστρο νικοτίνης ταυτόχρονα με μία άλλη μορφή ταχείας χορήγησης νικοτίνης ήταν πιο αποτελεσματική από ότι η χορήγηση μίας μόνο φαρμακοτεχνικής μορφής υποκατάστασης νικοτίνης (RR 1.34, 95% CI 1.18 to 1.51, 9 μελέτες). Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες μορφές ΘΥΝ (τσίγλες, αυτοκόλλητα, ρινικό εκνέφωμα, εισπνεόμενες μορφές) μπορούν να βοηθήσουν τους ανθρώπους να σταματήσουν το κάπνισμα σε ποσοστό που μπορεί να φτάσει και το 70% και να αυξήσουν τις πιθανότητες η διακοπή αυτή να είναι παρατεταμένη. Η αποτελεσματικότητα της ΘΥΝ μοιάζει ανεξάρτητη της επιπλέον υποστήριξης που μπορεί να λάβει ο ασθενής. Αν μάλιστα η υποστήριξη αυτή είναι εντατική θα συμβάλλει όχι μόνο στη διακοπή, αλλά και στη διατήρηση της μακροχρόνιας αποχής από το κάπνισμα⁴¹.

1.5.1.1 Επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η ΘΥΝ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο και την πρώτη γενιάς φαρμακοθεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Όσον αφορά τα αποτελέσματά της αυτά κυμαίνονται από ικανοποιητικά έως απογοητευτικά καθώς υπάρχει ένα ευρύ φάσμα αποτελεσμάτων από τις διάφορες κλινικές μελέτες⁴². Σύντομα μετά την αποδοχή της φαρμακευτικής αυτής θεραπείας από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων στα μέσα της δεκαετίας του 1980, υπήρξαν αναφορές για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ΑΕΕ τα οποία πιθανόν να σχετίζονταν με τη ΘΥΝ^{43,44}. Από τότε ξεκίνησε μία εντατική προσπάθεια μελέτης των καρδιαγγειακών επιδράσεων της ΘΥΝ, για να διαπιστωθεί εάν και κατά πόσο οι

παραπάνω αναφορές στηρίζουν τη συσχέτιση αυτή. Είναι γνωστό άλλωστε ότι το κάπνισμα αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς η νικοτίνη αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την προθρομβωτική διάθεση⁴⁵. Αιμοδυναμικά αυτό έχει δυσμενείς συνέπειες με αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας.

Εντούτοις υπάρχουν ορισμένες μελέτες οι οποίες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα ανέφεραν αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 10-15 bpm και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5-10 mmHg ως επακόλουθο της ΘΥΝ^{46,47}. Αντίθετα, ορισμένες άλλες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι αυξανόμενες δόσεις των εμπλάστρων νικοτίνης (21, 42, and 63 mg/24 hours) δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κirkάδια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο⁴⁸. Το ίδιο διαπιστώθηκε και με το ρινικό εκνέφωμα νικοτίνης⁴⁹. Οι Tanus-Santos και συνεργάτες ανέφεραν αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας σε μη καπνιστές και σε νορμοτασικούς καπνιστές οι οποίοι έλαβαν διαδερμικά έμπλαστρα νικοτίνης (21 mg/24 hours)⁵⁰. Παρόμοια αποτελέσματα για αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας μετά από χορήγηση ρινικού εκνεφώματος ή χρήση τσιγλών για ΘΥΝ αναφέρθηκε και σε άλλες μελέτες υγιών και μη καπνιστών⁵¹.

Μία πιθανή εξήγηση για τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα στις αιμοδυναμικές παραμέτρους είναι ότι οι βαρείς καπνιστές αναπτύσσουν ανοχή στις υπερτασικές δράσεις της νικοτίνης, με αποτέλεσμα να μην διαταράσσονται οι αιμοδυναμικές παράμετροι στη διάρκεια διακοπής του καπνίσματος⁵². Επιπλέον η νικοτίνη είναι ένας σχετικά βραχείας δράσης υπερτασικός παράγοντας που όμως μπορεί να εξουδετερώνεται από τον κύριο μεταβολίτη του την κοτινίνη για αυτό και εμφανίζονται τα παραπάνω αντιφατικά αποτελέσματα⁵³. Οι Yugar-Toledo και συνεργάτες έδειξαν ότι η χρήση διαδερμικών εμπλάστρων νικοτίνης (21 mg / 24 hours) σε βαρείς καπνιστές που διακόπτουν το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει ελαφρώς την αρτηριακή πίεση νωρίς το πρωί και να εξασθενίσει την πτώση της πίεσης στη διάρκεια της νύχτας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο⁴⁹. Πιθανόν αυτές οι επιδράσεις να σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και απαιτούνται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση.

1.5.1.2 Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο

Λίγες κλινικές μελέτες έχουν μέχρι τώρα εξετάσει την ασφάλεια της ΘΥΝ σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Η ομάδα εργασίας για τη μελέτη της διαδερμικής ΘΥΝ σε ασθενείς με ΣΝ πραγματοποίησε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε 156 ασθενείς με ΣΝ οι οποίοι κάπνιζαν τουλάχιστον 1 πακέτο τσιγάρα την ημέρα⁵⁴. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διαδερμικά έμπλαστρα νικοτίνης (14-21 mg/24 hours) ή εικονικό φάρμακο ταυτόχρονα με εβδομαδιαίες συνεδρίες συμβουλευτικής. Η ομάδα που έλαβε ΘΥΝ πέτυχε σε υψηλότερο ποσοστό να διακόψει το κάπνισμα. Είναι σημαντικό όμως ότι οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης στηθάγχης, αρρυθμίας ή αλλαγών του ST-διαστήματος σε 24ωρη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Holter ρυθμού). Σε μία άλλη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 584 ασθενείς, ηλικίας τουλάχιστον 45 ετών, οι οποίοι κάπνιζαν το λιγότερο 15 τσιγάρα ημερησίως και είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Και αυτοί τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της διαδερμικής ΘΥΝ (7–21 mg/24 hours) ή σε εικονικό φάρμακο για 14 εβδομάδες⁵⁵. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και νοσηλεία για στηθάγχη, αρρυθμία ή καρδιακή ανεπάρκεια. Στη διάρκεια της μελέτης το καταληκτικό σημείο εμφάνισαν 5.4% των ατόμων που έλαβαν ΘΥΝ και 7.9% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, χωρίς αυτή η διαφορά να ξεπερνά τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.23$). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία που αφορούσαν τις νοσηλείες ή τις επισκέψεις σε εξωτερική βάση των δομών υγείας για επιδείνωση των καρδιαγγειακών συμπτωμάτων.

Οι Woolf και συνεργάτες εξέτασαν άτομα που έλαβαν ΘΥΝ μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Και αυτοί διαπίστωσαν την απουσία συσχέτισης μεταξύ ΘΥΝ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη διάρκεια του πρώτου χρόνου σε μια βάση δεδομένων με 663 καπνιστές⁵⁶. Επιπλέον η επίπτωση της ΘΥΝ στη μυοκαρδιακή ισχαιμία εξετάστηκε σε μία άλλη μελέτη. Σε αυτή 40 ασθενείς με ΣΝ που κάπνιζαν περισσότερο από ένα πακέτο την ημέρα και είχαν παρουσιάσει διαταραχές αιμάτωσης σε προηγούμενη δοκιμασία με thallium-201 single-photon emission computed tomography, έλαβαν διαδερμικά έμπλαστρα ΘΥΝ (14 ή 21 mg/24 hours)⁵⁷. Μετά από

επανάληψη της εξέτασης οι ασθενείς που έλαβαν είτε 14 είτε 21 mg διαδερμικών εμπλάστρων νικοτίνης εμφάνισαν μείωση της έκτασης των ισχαιμικών διαταραχών συγκριτικά με την αρχική έκταση, καθώς και αύξηση του χρόνου που απαιτείτο για την εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών ισχαιμίας. Επομένως σε γενικές γραμμές η ΘΥΝ θεωρείται ασφαλής, ακόμη και σε ασθενείς με ΣΝ και μπορεί να προσφερθεί στην καθ' ημέρα κλινική πράξη^{58,59}.

1.5.2 Βουπροπιόνη

Η βουπροπιόνη (zyban) είναι ένα ήπιο αντικαταθλιπτικό και αρχικά αξιοποιήθηκε ως τέτοιο. Στην πορεία των ερευνών όμως διαπιστώθηκε ότι προκαλεί απέχθεια προς το τσιγάρο. Θεωρείται ότι δρα στο κέντρο της απόλαυσης του τσιγάρου στον εγκέφαλο. Πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική παρακολούθηση και για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (7-19 εβδομάδες).

Υπάρχουν τουλάχιστον δύο λόγοι για τους οποίους η χορήγηση αντικαταθλιπτικών μπορεί να ωφελήσει κατά την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος: α) Η καταθλιπτική συμπτωματολογία μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα της αποχής από τη νικοτίνη και η διακοπή του καπνίσματος πολύ συχνά έχει ως συνέπεια την εμφάνιση κατάθλιψης. β) Η νικοτίνη μπορεί να έχει κάποιες αντικαταθλιπτικές ιδιότητες, οι οποίες συντηρούν τη συνέχιση του καπνίσματος. Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών μπορεί λοιπόν να αντικαταστήσει την επίδραση αυτή από την νικοτίνη. Η χορήγηση βουπροπιόνης βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό τα συμπτώματα που εμφανίζονται εξ' αιτίας της αποχής από το κάπνισμα. Μπορεί επίσης να δράσει ως ανταγωνιστής στον υποδοχέα νικοτίνης μειώνοντας την ανθεκτική δυνητική ενέργειά της.

Η χορήγηση βουπροπιόνης ξεκινά μια με δύο εβδομάδες πριν την ημερομηνία διακοπής, σε δοσολογία τουλάχιστον 150mg για τις τρεις πρώτες ημέρες και 150mg δύο φορές ημερησίως για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της θεραπείας. Η χρήση της συστήνεται και για την πρόληψη υποτροπής, όταν η διακοπή καπνίσματος έχει ήδη επιτευχθεί.

Οι σημαντικότερες παρενέργειες της χορήγησης βουπροπιόνης είναι οι κεφαλαλγίες, η αϋπνία, η ζάλη, η υπέρταση, οι επιληπτικές κρίσεις, η ξηροστομία και τα γαστρεντερικά συμπτώματα. Η βουπροπιόνη δεν μπορεί να λαμβάνεται ανεμπόδιστα από καπνιστές που ακολουθούν ήδη αγωγή για καρδιολογικό ή

διαβητολογικό πρόβλημα υγείας. Η λήψη της συνδυάζεται με την ψυχολογική στήριξη του καπνιστή, πιθανώς και με τη ΘΥΝ.

Θεραπεία διάρκειας επτά εβδομάδων, σε συνδυασμό ή όχι με ΘΥΝ οδηγεί σε ποσοστά διακοπής από 44-68%⁶⁰. Όσον αφορά τα ποσοστά επιτυχίας διακοπής του καπνίσματος με βουπροπιόνη είναι ανώτερα από τα προγράμματα υποκατάστασης της νικοτίνης (OR 1.59; 95% CI 1.29-1.96)⁶¹.

1.5.3 Βαρενικλίνη

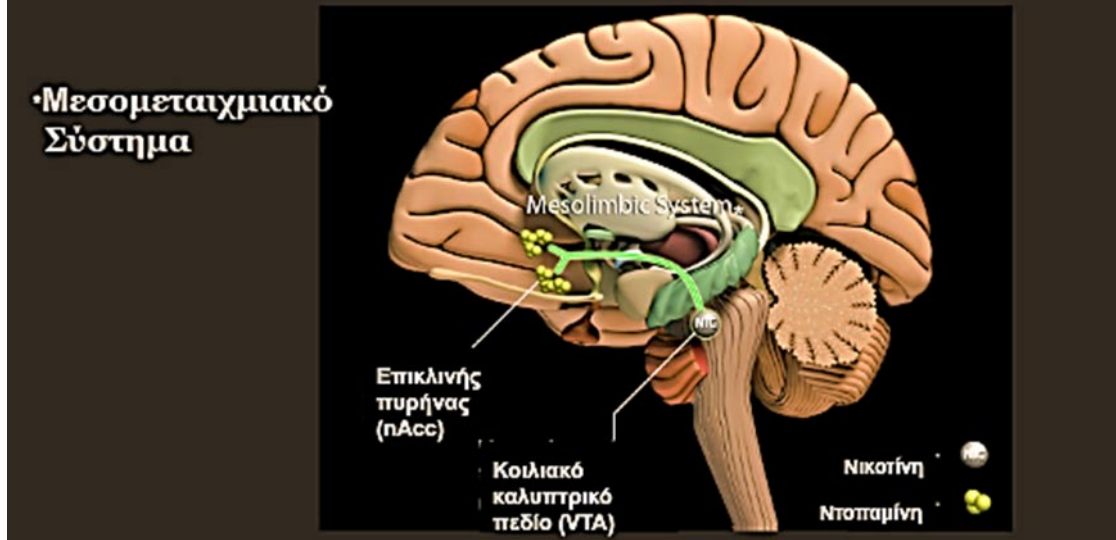
Η βαρενικλίνη αποτελεί πολλά υποσχόμενη θεραπεία και κεντρικό αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Γι' αυτό οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητά της και τις δράσεις της περιγράφονται παρακάτω αναλυτικά.

1.5.3.1 Μηχανισμός δράσης βαρενικλίνης

Η βαρενικλίνη (varenicline) συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους $\alpha 4\beta 2$ νευρωνικούς νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης, όπου δρα ως μερικός αγωνιστής. Παρουσιάζει, αφενός, δράση αγωνιστή με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και αφετέρου δράση ανταγωνιστή παρουσία της νικοτίνης.

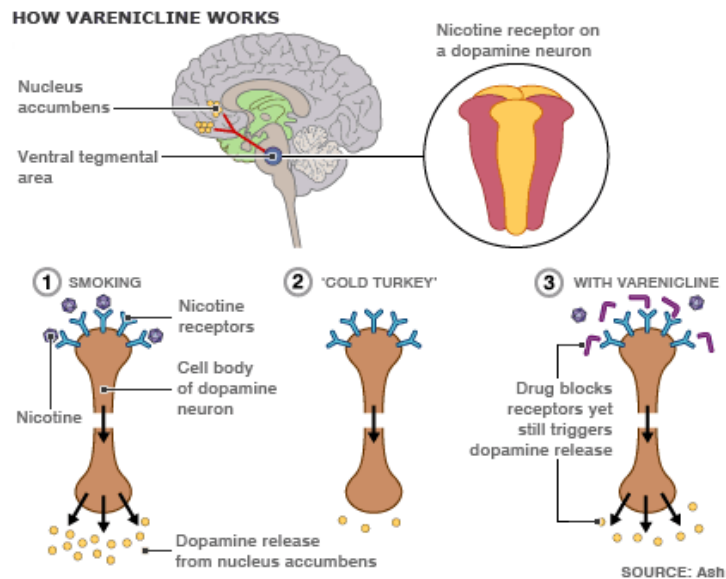
Οι υποδοχείς στη μεσολιμπική περιοχή του εγκεφάλου, στους οποίους προσδένονται οι περισσότερες εξαρτησιογόνες ουσίες, απευαισθητοποιούνται με τη μακροχρόνια έκθεση στη νικοτίνη, με αποτέλεσμα τη μείωση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης⁶². Οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι διάλυτοι ιόντων που ενεργοποιούνται από την ενδογενή ακετυλοχολίνη και από τη νικοτίνη. Αυτό το κανάλι ιόντων αποτελείται από τουλάχιστον 12 υπομονάδες που μπορούν να συνδυαστούν με ποικίλους τρόπους και να σχηματίσουν πολλούς υποτύπους διαύλων ιόντων. Γνωρίζουμε ότι ένας συγκεκριμένος υπότυπος νικοτινικού υποδοχέα, ο $\alpha 4\beta 2$, είναι απαραίτητος και επαρκής να προκαλέσει ευαισθητοποίηση, ανταμοιβή και ανοχή μέσω της νικοτίνης. Αυτή η ανακάλυψη επικέντρωσε την έρευνα σε ειδικούς αναστολείς για τον υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$ ⁶³ (εικόνες 1 & 2).

Champrix™ (βαρενικλίνη): Εκλεκτικός Μερικός Αγωνιστής του α4β2 Υποδοχέα



Εικόνα 1. Νικοτινικός υποδοχέας δράσης της βαρενικλίνης. (Picciotto Mr et al Nicotin Tob Res 1999;1Suppl 2:S121-5)

Η βαρενικλίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον νικοτινικό υποδοχέα α4β2, που έχει και αγωνιστική δράση, με χαμηλότερη εγγενή αποτελεσματικότητα από τη νικοτίνη και ανταγωνιστική δράση παρουσία νικοτίνης. Η σύνδεση της βαρενικλίνης με τον υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων στέρησης και επιθυμίας (δράση αγωνιστή) μέσω της απελευθέρωσης ντοπαμίνης και παράλληλα τη μείωση της ανταμοιβής και των επικουρικών δράσεων του καπνίσματος, εμποδίζοντας τη σύνδεση της νικοτίνης στους υποδοχείς (δράση ανταγωνιστή)⁶⁴. Διαγραμματικά ο μηχανισμός δράσης της βαρενικλίνης παρουσιάζεται στην **Εικόνα 2**.



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης βαρενικλίνης: Αποκλεισμός υποδοχέων νικοτίνης, χωρίς όμως να διακόπτεται η απελευθέρωση ντοπαμίνης (www.euroclinix.net).

1.5.3.2 Αποτελεσματικότητα βαρενικλίνης

Δύο παρόμοιες τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, κλινικές μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της βαρενικλίνης σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης και του εικονικού φαρμάκου στη διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτές τις μελέτες, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία 12 εβδομάδων και ακολούθησαν 40 εβδομάδες παρακολούθησης χωρίς θεραπεία. Ο πρωταρχικός στόχος και των δύο μελετών ήταν η αποχή από το κάπνισμα από την εβδομάδα 9 ως την εβδομάδα 12, που επιβεβαιωνόταν με τη μέτρηση μονοξειδίου του άνθρακα στο αίμα (στόχος: CO < 10ppm). Δευτερεύων στόχος ήταν η συνεχής αποχή από το κάπνισμα από την εβδομάδα 9 ως την εβδομάδα 52. Στη μελέτη του Gonzales και συν. η συνεχής αποχή από το κάπνισμα τις εβδομάδες 9 έως 12 ήταν 44% για την ομάδα με βαρενικλίνη, 29,5% για την ομάδα με βουπροπιόνη και 17,7% για την ομάδα με εικονικό φάρμακο⁶⁵. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η βαρενικλίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και το εικονικό φάρμακο. Η συνεχής αποχή από το κάπνισμα στις 52 εβδομάδες ήταν 21,9% για την ομάδα της βαρενικλίνης, 16,1% για την ομάδα της βουπροπιόνης και 8,4% για την ομάδα τους εικονικού φαρμάκου. Τα ποσοστά αυτά δείχνουν ότι η βαρενικλίνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι από τη βουπροπιόνη. Στη δεύτερη μελέτη του Jorenby και συν. τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, με τη διαφορά

ότι η βαρενικλίνη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη βουπροπιόνη και στο τέλος της θεραπευτικής περιόδου και μετά από 52 εβδομάδες (OR 1,9 στο τέλος της θεραπείας και 1,77 στο τέλος της μελέτης)⁶⁶. Και οι δύο αυτές μελέτες δείχνουν ότι η βαρενικλίνη είναι μία αποτελεσματική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος.

1.5.3.3 Ενδείξεις, δοσολογία και χορήγηση βαρενικλίνης

Η βαρενικλίνη ενδείκνυται ως βοήθημα για τη διακοπή του καπνίσματος. Οι καπνιστές θα πρέπει να ορίσουν μία ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος και θα πρέπει να ξεκινήσουν να λαμβάνουν τη βαρενικλίνη 1-2 εβδομάδες πριν την ημέρα διακοπής του καπνίσματος. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 1mg δύο φορές την ημέρα αφού προηγηθεί μία σταδιακή αύξηση της δόσης (για τις πρώτες 3 ημέρες 0,5 mg μία φορά την ημέρα, για τις επόμενες 4 ημέρες 0,5 mg δύο φορές την ημέρα και στη συνέχεια 1 mg δύο φορές την ημέρα). Η συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης είναι 12 εβδομάδες. Ωστόσο, η μελέτη του Tonstad και συν. έδειξε ότι η παρατεταμένη χορήγηση της βαρενικλίνης (12 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με 1 mg δύο φορές την ημέρα) βοηθά τους ασθενείς που έχουν διακόψει το κάπνισμα να διατηρήσουν την αποχή από αυτό και να μην υποτροπιάσουν⁶⁷. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα μετά από τις αρχικές 12 εβδομάδες θεραπείας μπορούν να προσπαθήσουν ξανά. Η βαρενικλίνη πρέπει να λαμβάνεται μετά το φαγητό και με ένα ολόκληρο ποτήρι νερό.

1.5.3.4 Αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και προειδοποιήσεις στη χορήγηση

Υπάρχουν ορισμένες αντενδείξεις για τη θεραπεία με βαρενικλίνη οι οποίες στηρίζονται κυρίως στην έλλειψη στοιχείων σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Η βαρενικλίνη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της βαρενικλίνης σε έγκυες γυναίκες. Για αυτό το λόγο αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. Επίσης δεν είναι γνωστό εάν η βαρενικλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να μειώνεται η χορηγούμενη δόση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της βαρενικλίνης είναι οι νευρολογικές (αϋπνία, κεφαλαλγία, έντονα όνειρα και/ή υπνηλία) και οι γαστρεντερολογικές (ναυτία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα και/ή μετεωρισμός) διαταραχές⁶⁸. Η πιο συχνή

αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία (29,4%), η οποία είναι κυρίως ήπια ως μέτρια και υποχωρεί με το χρόνο. Φαίνεται επίσης ότι η σταδιακή αύξηση της δόσης μειώνει την εμφάνιση της ναυτίας. Εντούτοις το 3% των ασθενών που λάμβαναν βαρενικλίνη για 12 εβδομάδες διέκοψαν πρόωρα τη θεραπευτική αγωγή εξαιτίας της ναυτίας. Η βαρενικλίνη ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης λόγω υπνηλίας και ζάλης. Η συγχορήγηση με σκευάσματα διαδερμικής νικοτίνης έχει προκαλέσει πτώση της αρτηριακής πίεσης και της συχνότητας εμφάνισης ναυτίας, εμέτων, ζάλης και κόπωσης.

Η βαρενικλίνη δεν αποτελεί επαγωγέα, αναστολέα ή υπόστρωμα του συστήματος κυτοχρώματος P450 και επομένως δεν είναι πιθανό να έχει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις της βαρενικλίνης με τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη, τη διαδερμική νικοτίνη, τη βουπροπιόνη, τη σιμετιδίνη και τη μετφορμίνη. Παρόλα αυτά οι αλλαγές στη φυσιολογία που σχετίζονται με τη διακοπή του καπνίσματος μπορούν να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική άλλων φαρμάκων. Επομένως, μπορεί να χρειάζεται τροποποίηση της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων, όπως της θεοφυλλίνης, της βαρφαρίνης και της ινσουλίνης. Μέχρι στιγμής δεν έχουν προσδιοριστεί άλλες ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα. Θα πρέπει διακόπτεται αμέσως η θεραπεία εάν τα άτομα εμφανίσουν κατάθλιψη ή αυτοκτονικό ιδεασμό. Καλό είναι να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της χορήγησης (κίνδυνος υποτροπής, ευερεθιστότητα, αϋπνία), ενώ υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων εάν προϋπάρχει ψυχική νόσος⁶⁹. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της βαρενικλίνης δεν φαίνεται να τροποποιείται από την ηλικία, τη φυλή, το γένος ή την καπνιστική κατάσταση.

1.5.3.5 Διαθεσιμότητα και κόστος βαρενικλίνης

Η βαρενικλίνη είναι διαθέσιμη σε ταμπλέτες του 0,5 mg και 1 mg. Το κόστος για τη θεραπεία μπορεί να είναι φαινομενικά υψηλό, αλλά είναι ίδιο με το κόστος των τσιγάρων, αν καπνίζει κανείς 25 τσιγάρα την ημέρα.

1.5.3.6. Η επίδραση της βαρενικλίνης στην καρδιαγγειακή λειτουργία και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Η βαρενικλίνη εισήχθη για πρώτη φορά ως φαρμακευτικός παράγοντας το 2006, ως μερικός και επιλεκτικός αγωνιστής των αλφα-4-βήτα-2 νικοτινικών ακετυλοχολινικών υποδοχέων. Στόχος της ήταν η ελάττωση των συμπτωμάτων στέρησης μετά από διακοπή λήψης της νικοτίνης μέσω της αναστολής απελευθέρωσης της ντοπαμίνης. Υπάρχει άλλωστε το δεδομένο ότι η υποτροπή καπνίσματος ενισχύεται ακόμα περισσότερο από την κατακλυσμιαία εισβολή ντοπαμίνης στο αίμα μετά τη διακοπή καπνίσματος⁷⁰. Επιπλέον η βαρενικλίνη αποτελεί έναν δυνητικό αγωνιστή της αλφα-7 υπομονάδας και έναν μερικό αγωνιστή της αλφα-3-βήτα-4 υπομονάδας των νικοτινικών ακετυλοχολινικών υποδοχέων⁷¹. Η δραστηριότητα αυτών των υπομονάδων πιθανόν να συμβάλει στις καρδιαγγειακές επιδράσεις του φαρμάκου διαμέσου της διέγερσης παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών καρδιακών νευρώνων, οδηγώντας σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής συσπαστικότητας και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης^{72,73}. Παρόλα αυτά λίγες κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει αναλυτικά τις επιπτώσεις της διακοπής καπνίσματος μέσω της χορήγησης βαρενικλίνης στις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Ανάμεσα στις κυριότερες, αλλά σπάνιες, ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται η κολπική μαρμαρυγή, το ΑΕΕ, ο θωρακικός πόνος και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο^{74,75}. Σε μια πρόσφατη μελέτη η χορήγηση βαρενικλίνης για 24 εβδομάδες δεν επέφερε καμία μεταβολή στην αρτηριακή πίεση, ενώ η καρδιακή συχνότητα μειώθηκε μόνο κατά 2 κτύπους το λεπτό συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου⁷⁶. Η βαρενικλίνη έχει επίσης αξιολογηθεί σε ασθενείς με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση, σταθερή στηθάγχη, περιφερική αρτηριοπάθεια, ΑΕΕ)⁷⁷. Σε αυτή τη μελέτη με 714 συμμετέχοντες καταγράφηκε μικρή αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0,5 mmHg στην ομάδα της βαρενικλίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ αντίθετα δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς τη διαστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Οι διαφορές μεταξύ της ομάδας της βαρενικλίνης και του εικονικού φαρμάκου δεν ήταν αντίστοιχα στατιστικά σημαντικές στις ακόλουθες παραμέτρους: καρδιαγγειακή θνητότητα (0.3% έναντι 0.6%; 95% CI, -1.3 to 0.7), θνητότητα από κάθε αιτία (0.6% έναντι 1.4%; 95% CI, -2.3 to 0.6), καρδιαγγειακά συμβάματα (7.1%

έναντι 5.7%; 95% CI, -2.3 to 5.0), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (6.5% έναντι 6.0%; 95% CI, -3.1 to 4.1).

Τον Ιούνιο του 2011, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) κυκλοφόρησε προειδοποίηση προς τους λειτουργούς υγείας, ότι η βαρενικλίνη σχετίζεται με μικρή αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο⁷⁸. Για το λόγο αυτό ο FDA απηύθυνε πρόσκληση στον κατασκευαστή του φαρμάκου να διενεργήσει μετα-ανάλυση μελετών με εικονικό φάρμακο προκειμένου να διερευνηθεί ο περαιτέρω κίνδυνος. Στη μετα-ανάλυση των Singh και συνεργατών διατυπώθηκαν επιφυλάξεις για την ασφάλεια και τον ενδεχόμενο κίνδυνο αυξημένης εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χρήση βαρενικλίνης σε καπνιστές χωρίς προηγουμένως γνωστή καρδιαγγειακή νόσο⁷⁹. Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικού επεισοδίου ή αρρυθμίας σε άτομα που έλαβαν βαρενικλίνη συγκριτικά με εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Peto's odds ratio 1.72, 95% CI 1.09–2.71). Παράλληλα στην ανάλυση των Prochaska και συνεργατών⁸⁰ συμπεριλήφθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπου συγκρίθηκε η βαρενικλίνη με ομάδα ελέγχου η οποία δεν έλαβε καμία παρέμβαση διακοπής καπνίσματος. Το κύριο πρωτογενές σημείο ήταν όπως και στην ανάλυση των Singh et al η διάγνωση ισχαιμικών ή αρρυθμιολογικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου ασταθής στηθάγχη, στεφανιαία επαναγγείωση, ΣΝ, αρρυθμίες, παροδικά ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια, ΑΕΕ, αιφνίδιος θάνατος, καρδιαγγειακός θάνατος και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) σε διάστημα 30 ημερών από τη διακοπή καπνίσματος. Σε σύνολο 22 μελετών με περισσότερους από 9000 συμμετέχοντες, οι 13 μελέτες συμπεριέλαβαν άτομα με ιστορικό ή με πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσο ή καρδιαγγειακό συμβάν. Η απόλυτη διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας (risk difference = 0.27%, 95% CI-0.10% to 0.63%). Από αυτό το εύρημα οι συγγραφείς της μετα-ανάλυσης συμπέραναν ότι η ισχύς της μελέτης ήταν αρκετά υψηλή προκειμένου να αναγνωρίσει διαφορές μεταξύ των ομάδων. Έτσι διατύπωσαν την εκτίμηση ότι η βαρενικλίνη είναι ασφαλής ακόμα και σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Ακολούθησαν και άλλες μελέτες και μετα-αναλύσεις στις οποίες δεν αναδείχθηκε αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος να σχετίζεται με τη λήψη της

βαρενικλίνης⁷⁸. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των φαρμακευτικών προγραμμάτων διακοπής καπνίσματος, η βαρενικλίνη φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι τόσο της ΘΥΝ (OR 1.57; 95% CI 1.29 to 1.91), όσο και της βουπροπιόνης (OR 1.59; 95% CI 1.29 to 1.96)⁸¹. Πιο αναλυτικά η βαρενικλίνη πλεονεκτούσε έναντι του διαδερμικού έμπλαστρου νικοτίνης (OR 1.51; 95% CI 1.22 to 1.87), της τσίχλας νικοτίνης (OR 1.72; 95% CI 1.38 to 2.13) και των άλλων μορφών ΘΥΝ (εισπνεόμενα, spray, χάπια κτλ; OR 1.42; 95% CI 1.12 to 1.79), αλλά δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το συνδυασμό τους (OR 1.06; 95% CI 0.75 to 1.48). Και σε αυτήν τη μετα-ανάλυση δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια των χορηγούμενων φαρμάκων.

Με δεδομένο, όπως προ-αναφέρθηκε, ότι το κάπνισμα δρα αρνητικά στο λιπιδαιμικό profile, είναι αναμενόμενο ότι η διακοπή του αναστρέφει τις δυσμενείς αυτές αλλαγές. Εντούτοις ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με το μηχανισμό και τα αποτελέσματα που έχει η φαρμακευτική θεραπεία διακοπής καπνίσματος στο λιπιδαιμικό profile, ακόμα και για σύντομο χρονικό διάστημα. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη εξέτασε τη βραχεία επίδραση της διακοπής καπνίσματος στο λιπιδαιμικό profile ατόμων που έλαβαν βαρενικλίνη⁸². Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 86 άτομα οι οποίοι έλαβαν για 12 εβδομάδες θεραπεία διακοπής καπνίσματος. Συγκεκριμένα όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν βαρενικλίνη, ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην τυχόν φαρμακευτική αντιδιαβητική ή υπολιπιδαιμική αγωγή την οποία ήδη ελάμβαναν. Οι ερευνητές μέτρησαν στην πρώτη και τελευταία επίσκεψη τα επίπεδα λιπιδίων, γλυκόζης νηστείας, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, παράλληλα με την κλινική εξέταση. Στο τέλος της μελέτης οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: 1) Επιτυχημένης θεραπείας (N=69): Άτομα που απείχαν από το κάπνισμα για 4 τουλάχιστον συνεχείς εβδομάδες με βάση τη μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα. 2) Αποτυχημένης θεραπείας (N=17): Άτομα που απέτυχαν να συμπληρώσουν την προαναφερθείσα περίοδο αποχής από το κάπνισμα. Εντούτοις και αυτή η ομάδα κατάφερε να μειώσει τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζε ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις της απολιποπρωτεΐνης A-I (apoA-I) και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά στη διάρκεια των 12 εβδομάδων στην ομάδα της επιτυχημένης θεραπείας συγκριτικά με την ομάδα της αποτυχημένης θεραπείας (apoA-I: 151.7±28.0 vs. 158.6±27.3mg/dL, αντίστοιχα, p<0.01; HDL-C: 54.6±15.7 vs. 57.9±14.3mg/dL, αντίστοιχα, p<0.01). Αντίθετα εντός της δεύτερης ομάδας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των ίδιων

λιπιδαιμικών παραμέτρων εντός της ομάδας της αποτυχημένης θεραπείας για την ίδια χρονική περίοδο των 12 εβδομάδων (apoA-I: 145.9 ± 33.4 vs. 146.8 ± 34.2 mg/dL, $p=0.87$; HDL-C: 52.6 ± 15.7 vs. 53.3 ± 16.3 mg/dL, $p=0.80$). Το μέγεθος της επίδρασης (Cohen's d) για την apoA-I και HDL-C στην ομάδα της επιτυχημένης θεραπείας προσδιορίστηκε σε 0.42 και 0.46, αντίστοιχα για apoA-I και HDL-C. Η μετα-ανάλυση στατιστικής ισχύος έδειξε apoA-I and HDL-C τιμές 0.94 και 0.96, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η επιτυχημένη διακοπή καπνίσματος με βαρενικλίνη φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα των apoA-I και HDL-C μετά από βραχύ χρονικό διάστημα. Πρόσφατα μάλιστα δημοσιεύτηκε μια ακόμα ερευνητική εργασία στην οποία αναδείχθηκε η επίδραση του καπνίσματος σε μια σειρά μεταβολιτών των λιπιδίων⁸³.

Όσον αφορά τους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχουν όπως προαναφέρθηκε αξιοσημείωτες επιδράσεις της βαρενικλίνης σε αυτούς, όπως για παράδειγμα η αρτηριακή πίεση, ο γλυκαιμικός έλεγχος^{77,82}. Αντίθετα έχει βρεθεί ότι η διακοπή του καπνίσματος μετά από θεραπεία με βαρενικλίνης συνδεόταν με αύξηση του σωματικού βάρους, χωρίς όμως να έχει έως τώρα αποδειχτεί κάποια αιτιολογική σχέση⁸⁴.

Συνοψίζοντας τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις διακοπής καπνίσματος αποδείχτηκε ότι η ΘΥΝ, η βουπροπιόνη και η βαρενικλίνη αποτελούν αρκετά ασφαλείς φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε υγιή άτομα ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ^{77,85}. Αν και υπήρξαν ενδείξεις για μειωμένη ασφάλεια της βαρενικλίνης και στατιστικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, εντούτοις νεότερα δεδομένα και μετα-αναλύσεις δεν επαλήθευσαν τις αρχικές ενδείξεις. Επομένως υπάρχει ακόμα ευρύ πεδίο έρευνας των μηχανισμών δράσης της βαρενικλίνης και των επιπτώσεών της στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πιθανόν μία απάντηση για τον ωφέλιμο ή όχι ρόλο της στο καρδιαγγειακό σύστημα να βρίσκεται στις παράπλευρες επιπτώσεις σε μεταβολικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους. Σε αυτό τον τομέα όμως τα δεδομένα είναι ελάχιστα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Προσέγγιση ασθενούς

Η αρχική προσέγγιση των καπνιστών ξεκινά με την αποσαφήνιση διάφορων μύθων που υπάρχουν γύρω από το κάπνισμα. Οι λειτουργοί υγείας που ασχολούνται συστηματικά με τη διακοπή καπνίσματος αρχικά θα πρέπει να αναγνωρίζουν τους προβληματισμούς των καπνιστών και να προσπαθούν να ξεδιαλύνουν κάποιες λανθασμένες απόψεις. Στόχος τους είναι η ενημέρωση για τους κινδύνους από την καπνιστική συμπεριφορά και η κινητοποίηση των καπνιστών για τη διακοπή του καπνίσματος. Απαραίτητο όμως στόχο αποτελεί η ενημέρωση για τους τρόπους θεραπευτικής παρέμβασης που διατίθενται σήμερα και η εφαρμογή χρονοδιαγράμματος ενός προγράμματος διακοπής καπνίσματος. Η συνήθης τακτική προσέγγισης και εκτίμησης του καπνιστή που ακολουθήθηκε στα πλαίσια της έρευνας αυτής ήταν η εξής:

- Αρχικά, έγινε αξιολόγηση και καταγραφή των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της καπνιστικής συνήθειας (αριθμός τσιγάρων, έτη καπνίσματος), καθώς και αξιολόγηση της διάθεσης για διακοπή καπνίσματος με τη βοήθεια ενός ερωτηματολογίου εκτίμησης των κινήτρων.
- Έπειτα, πραγματοποιήθηκε λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, το οποίο είχε στόχο να υπαγορεύσει το είδος της θεραπείας που πρέπει ν' ακολουθηθεί (π.χ. αν υπάρχουν προβλήματα υγείας ή λαμβάνονται φάρμακα που αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση μιας συγκεκριμένης θεραπείας).
- Αν ο καπνιστής δεν είχε τόσο ισχυρή διάθεση ή ακόμα και αρνητική για να διακόψει το κάπνισμα, καταβλήθηκε προσπάθεια ενίσχυσης των κινήτρων με λεπτομερή ενημέρωση για τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος και τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη διακοπή του και συστήθηκε επανεξέταση μετά από ένα εύλογο χρονικό διάστημα.
- Όταν ο καπνιστής είχε θετική διάθεση για διακοπή αναλύονταν οι λόγοι επιθυμίας διακοπής του καπνίσματος. Σε όλες τις περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε ενημέρωση σχετικά με τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος και τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη διακοπή του και καθορίστηκε από τον ίδιο τον καπνιστή η ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Ο/Η καπνιστής/στρια

δεσμευόταν να σταματήσει το κάπνισμα σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία και παροτρυνόταν για την κοινοποίηση της συγκεκριμένης ημερομηνίας στο οικείο του περιβάλλον, προκειμένου να του παρασχεθεί υποστήριξη στην υλοποίηση της προσπάθειάς του.

- Ο/Η καπνιστής/στρια, έπειτα από ενημέρωση σχετικά με τις καταστάσεις που πιθανώς να αποτελέσουν εμπόδιο ή να τον διευκολύνουν στην προσπάθεια διακοπής, παροτρυνόταν για τη συνειδητή προετοιμασία του μέχρι την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος (που ο ίδιος είχε ορίσει). Παράλληλα, παρέχόταν στον καπνιστή ενημέρωση σχετικά με τα στερητικά συμπτώματα αποχής από το κάπνισμα, την αναμενόμενη ένταση και τη διάρκειά τους.
- Η παροχή φαρμακευτικής αγωγής πραγματοποιήθηκε με γνώμονα το βαθμό εξάρτησης, τις αντενδείξεις των φαρμάκων και τις προτιμήσεις των καπνιστών. Επιλέχτηκε να χορηγηθούν στη μελέτης μας είτε ΘΥΝ είτε βαρενικλίνη, ενώ ως προς την απόφαση για το ποια θεραπεία ακολουθήθηκε η διαδικασία της τυχαίας λήψης απόφασης, αφού όμως προηγουμένως είχε διαπιστωθεί ότι ο καπνιστής/στρια μπορούσε να λάβει και τις δύο θεραπείες με βάση την πρόθεση, τη συμμόρφωση, τις αντενδείξεις, την πιθανότητα παρενεργειών.
- Τέλος, ο τρόπος παρακολούθησης και η συχνότητα της επανεξέτασης του/της καπνιστή/στριας καθορίζονταν από κοινού με τον θεράποντα ιατρό, ενώ επιπλέον δινόταν εγχειρίδιο με ενημερωτικό και συμβουλευτικό περιεχόμενο σχετικά με το κάπνισμα και τη διακοπή του.

2.2 Κλινικο-Εργαστηριακός έλεγχος

Στους ασθενείς συστήθηκε πριν από τη διενέργεια του κλινικο-εργαστηριακού ελέγχου να αποφύγουν την κατανάλωση καφέ, τσάι ή άλλων διεγερτικών ουσιών για τουλάχιστον 24 ώρες. Η κλινική εξέταση διενεργήθηκε μεταξύ 8 και 10 π.μ. και πριν από τη λήψη οποιουδήποτε φαρμακευτικού σκευάσματος. Ο κλινικός έλεγχος περιλάμβανε:

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Είχε ζητηθεί από τους ασθενείς να απέχουν από την κατανάλωση αλκοόλ και καφέ για μια τουλάχιστον ημέρα πριν από την κλινική εξέταση. Πριν από τον προσδιορισμό της αρτηριακής πίεσεως ο ασθενής παρέμενε σε ύπτια θέση για 15 min στο εξεταστικό

κρεβάτι. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως πραγματοποιήθηκε 2 φορές με μεσοδιάστημα 5 min. Ως τελική τιμή της αρτηριακής πίεσεως λήφθηκε ο μέσος όρος των δυο αυτών διαδοχικών μετρήσεων

Εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ακρόαση καρδιάς, ακρόαση-ψηλάφηση των περιφερικών αρτηριών (καρωτίδα, βραχιόνιος, μηριαία, ιγνυακή, οπίσθια κνημιαία, ραχιαία του ποδός) αμφοτερόπλευρα.

Προσδιορισμός παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Με βάση το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τη χρόνια φαρμακευτική αγωγή η οποία ήταν καταγεγραμμένη στο ατομικό βιβλιάριο ασθενείας του καθενός καθορίστηκε αν και κατά πόσο οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου: 1) Αρτηριακή υπέρταση: Υπερτασικοί θεωρήθηκαν όσοι ασθενείς είχαν επαναλαμβανόμενες τιμές στο νοσοκομείο $>140/90\text{mmHg}$ ή ήδη ελάμβαναν αντι-υπερτασική αγωγή. 2) Θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου: Άτομα με κληρονομικό αναμνηστικό ιστορικό ενός τουλάχιστον συγγενούς 1^{ου} βαθμού με γνωστή ΣΝ σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για τους άνδρες ή μικρότερη των 65 ετών για τις γυναίκες. 3) Δυσλιπιδαιμία: Άτομα με αυξημένες τιμές της LDL-C, σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες διεθνείς οδηγίες⁸⁶ ή άτομα που ήδη ελάμβαναν μακροχρονίως υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή. 4) Παχυσαρκία: Σε όσα άτομα προσδιορίστηκε το BMI και βρέθηκε $\geq 30\text{kg/m}^2$, θεωρήθηκε ότι ανήκουν στην ομάδα των παχύσαρκων ατόμων. 5) Σακχαρώδης διαβήτης: Η ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη τεκμηριωνόταν είτε από την εύρεση αυξημένης τιμής $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$, είτε από τη λήψη μακροχρονίως αντι-διαβητικής φαρμακευτικής αγωγής. 6) Φυσική δραστηριότητα: Με τη βοήθεια ερωτηματολογίου αξιολογήθηκε η φυσική δραστηριότητα. Βάσει του ερωτηματολογίου καταγράφηκαν οι καθημερινές και αθλητικές δραστηριότητες των συμμετεχόντων με βάση τον τύπο τους (π.χ. περπάτημα, τρέξιμο, κολύμβηση, γυμναστικές ασκήσεις κτλ), τη διάρκεια (π.χ. 30 min), την ένταση (π.χ. μικρή – μέτρια – μεγάλη) και τη συχνότητα εβδομαδιαίως (π.χ. 3 φορές ανά εβδομάδα). Ακολούθως θεωρήθηκε ότι άτομα με αυξημένη φυσική δραστηριότητα ήταν όσα συγκέντρωναν αερόβιες δραστηριότητες για 4 ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα, με μέση διάρκεια ημερησίως μεγαλύτερη από 30 min και οι οποίες ήταν τουλάχιστον μέτριας έντασης.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορούσε τη λήψη αίματος και τον προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων.

Οι αιμοληψίες διενεργήθηκαν το πρωί (8-10 π.μ.) μετά από 12ωρη νηστεία και πριν από τη λήψη οποιουδήποτε φαρμακευτικού σκευάσματος. Επίσης από όλους τους ασθενείς ζητήθηκε η αποφυγή κατανάλωσης καφέ και αλκοόλ από την προηγούμενη ημέρα καθώς και η αποφυγή τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά την προηγούμενη. Οι **βιοχημικές παράμετροι** που προσδιορίστηκαν ήταν οι εξής:

- Χοληστερόλη (mg/dl). Η μέτρηση έγινε με τη μέθοδο της οξειδάσης της χοληστερόλης.
- Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High Density Lipoprotein - HDL) (mg/dl). Ο προσδιορισμός έγινε με τη βοήθεια της φωτομέτρησης μετά από την προσθήκη πολυαιθυλεν-γλυκολ-τροποποιημένων ενζύμων.
- Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Low Density Lipoprotein - LDL) (mg/dl). Ο υπολογισμός έγινε με βάση το μαθηματικό μοντέλο υπολογισμού της (Friedwald equation).
- Τριγλυκερίδια (mg/dl). Η μέτρηση έγινε με τη βοήθεια χρωματογραφικής ενζυμικής μεθόδου.

Πιο συγκεκριμένα οι λιπιδαιμικές παράμετροι προσδιορίστηκαν ποσοτικά με τη βοήθεια συγκεκριμένων ενζυματικών μεθόδων (Roche/Hitachi 912 automatic analyzer; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Ο παραπάνω κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος επαναλήφθηκε στο τέλος της μελέτης, 6 μήνες μετά. Επιπλέον καταγράφηκε πόσα άτομα συμμορφώθηκαν με τη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή. Δηλαδή καταγράφηκε ο αριθμός των ατόμων τα οποία έλαβαν συστηματικά είτε βαρενικλίνη, είτε ΘΥΝ και πόσα άτομα για λόγους προσωπικής συμμόρφωσης είτε διέκοψαν, είτε έλαβαν περιστασιακά τη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα καταγράφηκαν στο τέλος της μελέτης: ο αριθμός των ατόμων τα οποία κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα, ο αριθμός των ατόμων τα οποία μείωσαν, αλλά δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα και ο αριθμός των ατόμων τα οποία δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα.

Επιτυχής διακοπή καπνίσματος θεωρήθηκε όταν τα άτομα ανέφεραν αποχή από το κάπνισμα για περισσότερο από 1 μήνα πριν από το τέλος της μελέτης. Δηλαδή όσοι ανέφεραν αποχή καπνίσματος τουλάχιστον από τον 5ο μήνα της μελέτης και μετά.

2.3 Στόχοι της μελέτης

Στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν:

- 1) Η μελέτη της ανταπόκρισης των καπνιστών στη φαρμακευτική θεραπεία διακοπής του καπνίσματος με βαρενικλίνη ή ΘΥΝ. Πιο συγκεκριμένα αξιολογήθηκαν η διάρκεια αποχής από το κάπνισμα, καθώς επίσης και ο βαθμός μείωσης της ποσότητας καπνού που τελικά κατανάλωναν μετά τη θεραπεία. Η **μηδενική υπόθεση** ήταν ότι οι δύο φαρμακευτικές προσεγγίσεις δεν διέφεραν ως προς την αποτελεσματικότητά τους.
- 2) Η μεταβολή του λιπιδαιμικού profile, της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους μετά από μακροχρόνια χορήγηση βαρενικλίνης ή ΘΥΝ. Η **μηδενική υπόθεση** ήταν ότι οι δύο φαρμακευτικές προσεγγίσεις επέφεραν παρόμοιες αλλαγές στις παραπάνω παραμέτρους ενδιαφέροντος.

2.4 Φαρμακευτική παρέμβαση

Οι συμμετέχοντες αφού ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στην έρευνα τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες με αναλογία 5:1 ως προς το φύλο για 6 μήνες.

Συγκεκριμένα η πρώτη ομάδα (ομάδα βαρενικλίνης – ΒΑ) έλαβε συστηματικά βαρενικλίνη (Champix) για έξι εβδομάδες. Η έναρξη και τιτλοποίηση της δόσης της βαρενικλίνης έγινε με βάση τις οδηγίες του παρόχου. Συγκεκριμένα τις πρώτες 3 ημέρες τα άτομα έλαβαν 0.5mg βαρενικλίνης άπαξ κάθε μέρα. Τις επόμενες 4 ημέρες (ημέρα 4^η έως 7^η) διπλασιάστηκε η δόση σε 0.5mg δύο φορές ημερησίως. Από τη δεύτερη εβδομάδα και μετά σε όσους χορηγήθηκε βαρενικλίνη αυτή δινόταν σε δόση 1 mg δύο φορές ημερησίως μέχρι το τέλος της μελέτης.

Τα άτομα που έλαβαν ΘΥΝ σχημάτισαν την (ομάδα ΘΥΝ). Συγκεκριμένα στην ομάδα αυτή συστήθηκε τους 3 πρώτους μήνες να μασάνε ένα δισκίο 2mg κάθε φορά που είχαν ανάγκη για τσιγάρο. Τους 3 επόμενους μήνες, συστήθηκε να μειωθεί σταδιακά ο αριθμός των δισκίων, έως πχ. τα 2 την ημέρα. Επιπρόσθετα στα άτομα της ομάδας αυτής συνδυάστηκε η επικόλληση διαδερμικού εμπλάστρου υποκατάστατου νικοτίνης (Nicorette) προκειμένου να μειώνεται σταθερά σε όλη τη διάρκεια της ημέρας η έξη για κάπνισμα. Για αυτό το λόγο ζητήθηκε από τα άτομα να

επικολλούν ένα διαδερμικό έμπλαστρο 15mg ημερησίως τις πρώτες 8 εβδομάδες και στη συνέχεια έμπλαστρα των 10mg στην υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης. Επομένως τα άτομα της ομάδας αυτής έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με μασώμενα δισκία και διαδερμικά έμπλαστρα για 6 μήνες.

Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να μην μεταβάλλουν τη χρόνια φαρμακευτική τους αγωγή (π.χ. αντι-υπερτασική, υπολιπιδαιμική κτλ), εκτός αν αυτό ήταν ιατρικά επιβεβλημένο.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις (standard deviation). Έγινε και έλεγχος για την κανονικότητα των μεταβλητών χρησιμοποιώντας την δοκιμασία κατά Shapiro-Wilk, Δεν υπήρξε απόκλιση των μεταβλητών από την κανονικότητα και δεν χρειάστηκε λογαριθμική μετατροπή. Για την σύγκριση δύο μέσων όρων χρησιμοποιήθηκε η ανεξάρτητη δοκιμασία κατά Student's t-test. Ενώ για την αξιολόγηση της μεταβολής κάθε συνεχούς μεταβλητής μέσα σε κάθε ομάδα ή υποομάδα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία (paired samples t-test). Για τη συγκριτική αξιολόγηση κατηγορικών, μη παραμετρικών, μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

Για τη στατιστική ανάλυση των συνεχών μεταβλητών κατά την έναρξη της μελέτης μεταξύ των υποομάδων χρησιμοποιήθηκε η μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA) και η δοκιμασία post-hoc Tuckey για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των υποομάδων. Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης έγινε συγκριτική αξιολόγηση των μεταβολών των μεταβλητών μεταξύ των 3 υποομάδων με την ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις MANOVA. Σ' όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως < 0.05 και αμφίπλευρο. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Αποτελέσματα περιγραφικής στατιστικής

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Στη μελέτη αρχικά εντάχθηκαν 65 άτομα τα οποία έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Τελικά όμως ολοκλήρωσαν τη μελέτη 61 άτομα, καθώς 4 ασθενείς αποχώρησαν για προσωπικούς λόγους. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων διεξήχθη σε αυτούς που συμμετείχαν σε όλα τα στάδια καταγραφής αρχικά και τελικά. Έτσι αποτελέσματα αξιολογήθηκαν από συνολικά 61 άτομα, εκ των οποίων 30 άνδρες και 31 γυναίκες. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 50 ± 12 έτη. Από τις καταγραφές των ερωτηματολογίων ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων παρουσίαζαν έναν τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση (26.23%), δυσλιπιδαιμία (39.34%), σακχαρώδη διαβήτη (9.84%), παχυσαρκία ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (37.71%) και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (34.43%). Θα πρέπει να τονιστεί ότι από την περαιτέρω επεξεργασία προέκυψε ότι το από το σύνολο των 61 ατόμων, τα 52 παρουσίαζαν τουλάχιστον 1 παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (85.25%), ενώ 38 από αυτούς είχαν δύο ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (62.30%).

Παράλληλα υπήρχαν 11 ασθενείς (18.03%) με γνωστή ΣΝ, καθώς όλοι τους ανέφεραν στο ιστορικό οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και η πλειοψηφία αυτών είχε υποβληθεί σε επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης (PCI ή CABG). Επιπλέον 3 συμμετέχοντες είχαν γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια (2 ισχαιμικής αιτιολογίας). Αξιολογώντας τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας διαπιστώθηκε ότι περίπου το 1/3 των συμμετεχόντων ανέφεραν συστηματική άσκηση (τουλάχιστον 30min περπάτημα, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας).

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι η μέση συστολική αρτηριακή πίεση ήταν $139 \pm 20 \text{ mmHg}$ (μέγιστη 180 mmHg και ελάχιστη 110 mmHg), ενώ η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν $82 \pm 8 \text{ mmHg}$ (ελάχιστη τιμή 60 mmHg και μέγιστη 100 mmHg). Σε όσους ασθενείς διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης εδόθησαν οδηγίες και παραπέμφθηκαν στους θεράποντες ιατρούς τους για περαιτέρω αξιολόγηση και αντιμετώπιση. Λόγω του αυξημένου επιπολασμού της παχυσαρκίας στον πληθυσμό της μελέτης διαπιστώθηκε ότι ο μέσος όρος του δείκτη μάζας σώματος ήταν αυξημένος $27.63 \pm 5.36 \text{ kg/m}^2$. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η συντριπτική

πλειοψηφία των συμμετεχόντων κατατάσσονται με βάση τα διεθνή όρια στις κατηγορίες των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών.

Όσον αφορά το λιπιδαιμικό profile δεν κατέστη εφικτός ο προσδιορισμός όλων των λιπιδαιμικών παραμέτρων σε όλους τους ασθενείς, με αποτέλεσμα οι τιμές των LDL-C, HDL-C και τριγλυκεριδίων να προσδιοριστούν σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών τόσο στην έναρξη, όσο και στη λήξη της μελέτης και να μην μπορούν να αξιολογηθούν στατιστικά. Αντίθετα τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν $234 \pm 43 \text{ mg/dl}$ (ελάχιστη τιμή 172 mg/dl και μέγιστη 342 mg/dl).

Σταχυολογώντας τη φαρμακευτική αγωγή που ήδη λάμβαναν οι συμμετέχοντες, παρατηρήθηκε ότι περίπου το $\frac{1}{4}$ των ατόμων λάμβανε αντι-υπερτασική αγωγή (κυρίως αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου).

Επιπλέον σε σημαντικό ποσοστό που άγγιζε το 40% τα άτομα λάμβαναν κάποιο φάρμακο από την κατηγορία των υπολιπιδαιμικών, με προεξάρχουσα την κατηγορία των στατινών. Επί συνόλω 24 δυσλιπιδαιμικών ατόμων, οι τρεις λάμβαναν συμπληρωματικά των στατινών ή αποκλειστικά φαινοφιμπράτη ή φάρμακα της κατηγορίας των ω-3 λιπαρών οξέων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς με διαγνωσμένη ΣΝ βρίσκονταν σε αγωγή με στατίνες.

Τέλος το σύνολο των διαβητικών ασθενών λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία και κυρίως συνδυασμούς αντι-διαβητικών δισκίων, ενώ κανένας ασθενής δεν ήταν σε ινσουλινο-θεραπεία, ούτε ρυθμιζόταν μόνο με δίαιτα.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης.

Αριθμός ατόμων	61
Άνδρες / γυναίκες, N	30/31
Ηλικία (έτη)	50±12
[μέγιστη - ελάχιστη τιμή]	[27 – 69]
Αρτηριακή υπέρταση, N	16 (26.23%)
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, N	21 (34.43%)
Δυσλιπιδαιμία, N	24 (39.34%)
Παχυσαρκία, N	23 (37.71%)
Σακχαρώδης διαβήτης, N	6 (9.84%)
Στεφανιαία νόσος, N	11 (18.03%)
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, N	11 (18.03%)
PCI/CABG, N	9 (14.75%)
Καρδιακή ανεπάρκεια, N	3 (4.92%)
Αυξημένη φυσική δραστηριότητα, N	18 (29.51%)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	234±43
[μέγιστη - ελάχιστη τιμή]	[175 – 392]
BMI (kg/m²)	27.63±5.36
[μέγιστη - ελάχιστη τιμή]	[18.37 – 42.24]
Συστολική ΑΠ (mmHg)	139±20
[μέγιστη - ελάχιστη τιμή]	[180 – 110]
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	82±8
[μέγιστη - ελάχιστη τιμή]	[60 – 100]

N, αριθμός ατόμων; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMI, body-mass index (δείκτης μάζας σώματος); ΑΠ, αρτηριακή πίεση.

3.2 Χαρακτηριστικά των ομάδων φαρμακευτικής παρέμβασης κατά της έναρξης της μελέτης

Με βάση το φύλο οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 5:1 σε δύο ομάδες οι οποίες έλαβαν φαρμακευτική αγωγή είτε με βαρενικλίνη (ομάδα ΒΑ), είτε θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ομάδα ΘΥΝ). Οι δύο ομάδες που προέκυψαν, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, ήταν ηλικιακά ισοδύναμες. Επιπλέον οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα βασικά τους χαρακτηριστικά, όπως αρτηριακή υπέρταση, κληρονομικό αναμνηστικό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, ΣΝ και καρδιακή ανεπάρκεια. Όσον αφορά το BMI, αυτό κυμαινόταν στα ίδια επίπεδα για τις δύο ομάδες (ΒΑ: $27.53 \pm 5.73 \text{ kg/m}^2$ έναντι ΥΝ: $28.08 \pm 3.30 \text{ kg/m}^2$, $p=0.823$). Με παρόμοια αναλογία τα επίπεδα τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p=0.671$ και $p=0.858$, αντίστοιχα). Είναι χαρακτηριστικό ότι οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορές ως προς τον αριθμό των πακέτων τσιγάρων που κατανάλωναν ετησίως (ομάδα ΒΑ: 121.8 ± 81.9 , έναντι ομάδας ΘΥΝ: 153.2 ± 136.56 , $p=0.556$).

Πίνακας 2. Διαφορές στα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης ατόμων που ξεκίνησαν να λαμβάνουν είτε βαρενικλίνη είτε θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ).

	Βαρενικλίνη	ΘΥΝ	p
Αριθμός ατόμων	50	11	
Άνδρες / γυναίκες, N	23/27	4/7	0.582
Ηλικία (έτη)	50±11	50±15	0.877
Αρτηριακή υπέρταση, N	13 (26%)	3 (27.27%)	0.842
Οικογενειακό ιστορικό, N	17 (34%)	4 (36.36%)	0.737
Δυσλιπιδαιμία, N	17 (34%)	7 (63.63%)	0.087
Παχυσαρκία, N	18 (36%)	5 (45.45%)	0.741
Σακχαρώδης διαβήτης, N	4 (8%)	2 (18.18%)	0.602
Στεφανιαία νόσος, N	10 (20%)	1 (9.09%)	0.214
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, N	10 (20%)	1 (9.09%)	0.214
PCI/CABG, N	8 (16%)	1 (9.09%)	0.244
Καρδιακή ανεπάρκεια, N	2 (4%)	1 (9.09%)	0.546
Άσκηση, N	16 (32%)	2 (18.18%)	0.450
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	235±46	228±54	0.679
BMI (kg/m²)	27.53±5.73	28.08±3.30	0.823
Συστολική ΑΠ (mmHg)	138±18	140±11	0.671
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	82±8	83±8	0.858
Αριθμός πακέτων ετησίως, N	121.8±81.9	153.2±136.56	0.556

N, αριθμός ατόμων; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMI, body-mass index (δείκτης μάζας σώματος).

3.3 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στη διακοπή καπνίσματος

Τελικά μετά από 6 μήνες πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα 29 άτομα (58%) στην ομάδα που έλαβε βαρενικλίνη και 8 άτομα (72.72%) στην ομάδα που έλαβε ΘΥΝ. Η διαφορά στο ποσοστό επιτυχίας των δύο φαρμακευτικών παρεμβάσεων δεν

ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.533$). Αντίθετα τα υπόλοιπα άτομα απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα. Μια ισχνή μειοψηφία ατόμων κατάφεραν να μειώσουν τη συνολική κατανάλωση της ποσότητας του καπνού (3 στην ομάδα BA και 1 στην ομάδα ΘΥΝ), χωρίς όμως ουσιαστικό αντίκρισμα, καθώς αυτή δεν διέφερε σημαντικά από την κατανάλωση καπνού στην έναρξη της μελέτης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι κανένας από τους συμμετέχοντες δεν ανέφερε αλλαγή στη μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβανε (αντι-υπερτασικά, υπολιπιδαιμικά, αντι-διαβητικά φάρμακα).

Όσον αφορά τη συμμόρφωση των ατόμων στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, διαπιστώθηκε ότι αυτή ήταν εξαιρετικά υψηλή (>85%) σε όσους κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα και στις δύο ομάδες φαρμάκων. Αντίθετα είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι όλα τα άτομα που απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα παρουσίαζαν χαμηλή συμμόρφωση στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή τόσο στην ομάδα της βαρενικλίνης, όσο και στην ομάδα της ΘΥΝ. Αυτό πρακτικά σήμαινε ότι τα άτομα αυτά ξεκίνησαν να λαμβάνουν συστηματικά τη φαρμακευτική αγωγή πλην όμως στη διάρκεια της μελέτης είτε τη διέκοψαν εντελώς (19 άτομα στην ομάδα BA, 2 άτομα στην ομάδα ΘΥΝ), είτε την συνέχισαν χωρίς όμως να την λαμβάνουν καθημερινά, αλλά περιστασιακά (2 άτομα στην ομάδα BA και 1 άτομο στην ομάδα ΘΥΝ).

Έχοντας όλα αυτά ως δεδομένα θελήσαμε στην κύρια φάση της μελέτης να αξιολογήσουμε συγκριτικά όλες τις παραμέτρους σε σχέση τόσο με την έναρξη της μελέτης και όσο και με την επιτυχία της φαρμακευτικής παρέμβασης. **Κάναμε την παραδοχή, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της μελέτης, ότι όσοι απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα ήταν εκείνοι με πολύ χαμηλή συμμόρφωση στη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή.** Με βάση την παραδοχή αυτή σχηματίστηκαν οι παρακάτω υποομάδες έχοντας ως κριτήρια αφενός το είδος της φαρμακευτικής θεραπείας στο οποίο τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν και αφετέρου το τελικό αποτέλεσμα, δηλαδή τη διακοπή καπνίσματος λόγω της μη συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή. Με άλλα λόγια στις υποομάδες που απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα ενοποιήσαμε όλους εκείνους που σταμάτησαν εντελώς τη φαρμακευτική αγωγή μαζί με αυτούς που συνέχισαν να λαμβάνουν περιστασιακά, τη φαρμακευτική αγωγή. Για το σκοπό αυτό σχηματίστηκαν οι εξής υποομάδες:

A) Άτομα τα οποία έλαβαν συστηματικά βαρενικλίνη και στα οποία η χορήγησή της οδήγησε σε διακοπή του καπνίσματος (N=29).

Β) Άτομα τα οποία ξεκίνησαν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με βαρενικλίνη την οποία όμως για λόγους συμμόρφωσης είτε διέκοψαν είτε δεν συνέχισαν συστηματικά και τα οποία τελικά δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα (N=21).

Γ) Άτομα τα οποία έλαβαν ΘΥΝ και κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα (N=8).

Δ) Άτομα τα οποία ξεκίνησαν να λαμβάνουν ΘΥΝ, αλλά την αγωγή αυτή για λόγους συμμόρφωσης είτε διέκοψαν, είτε δεν συνέχισαν συστηματικά και τα οποία τελικά δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα (N=3).

3.4 Χαρακτηριστικά των υποομάδων της βαρενικλίνης κατά την έναρξη της μελέτης

Λόγω της στοχευμένης παρέμβασης της παρούσας μελέτης ως προς την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας κυρίως της βαρενικλίνης, αλλά και λόγω της δυνητικής στατιστικής επεξεργασίας του όγκου των ατόμων που έλαβαν βαρενικλίνη, προχωρήσαμε σε συγκριτική αξιολόγηση μεταξύ όσων έλαβαν βαρενικλίνη (Πίνακας 3). Πιο αναλυτικά η μία υποομάδα (υποομάδα Α) συγκροτήθηκε από άτομα που έλαβαν βαρενικλίνη και πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα και η άλλη υποομάδα (υποομάδα Β) συγκροτήθηκε από άτομα που είτε διέκοψαν πρόωρα της λήψη βαρενικλίνης (N=19), είτε δεν την έλαβαν συστηματικά (N=2) και συνέχισαν να καπνίζουν. Από τη στατιστική επεξεργασία προέκυψε ότι δύο προ-αναφερθείσες υποομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, το κληρονομικό αναμνηστικό ιστορικό πρώιμης ΣΝ, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης ($p>0.05$). Επιπρόσθετα η κατανομή ατόμων με ΣΝ ή καρδιακή ανεπάρκεια δεν παρουσίαζε αξιοσημείωτες διακυμάνσεις μεταξύ των υπο-ομάδων αυτών κατά την έναρξη της μελέτης ($p>0.05$). Συμπληρωματικά διαπιστώθηκε ότι οι δύο υποομάδες είχαν παρόμοιο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, καθώς περίπου το 1/3 των συμμετεχόντων σε καθεμία από αυτές ανέφερε σημαντική φυσική δραστηριότητα στη διάρκεια της εβδομάδας. Από τις υπόλοιπες μετρούμενες παραμέτρους βρέθηκε ότι οι δύο υποομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα αίματος, το BMI και τα επίπεδα της συστολικής

και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Τέλος τα άτομα που τελικά δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα είχαν την τάση να είναι βαρύτεροι καπνιστές συγκριτικά με όσους πέτυχαν τη διακοπή καπνίσματος, όπως τουλάχιστον αποκαλύπτει ο αριθμός των πακέτων που ανέφεραν πως κατανάλωναν ετησίως οι συμμετέχοντες πριν από την έναρξη της μελέτης. Αναλυτικά όλες οι τιμές των παραπάνω παραμέτρων που αφορούν την έναρξη της μελέτης και πριν από την πραγματοποίηση των παρεμβάσεων αποτυπώνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Διαφορές στα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης μεταξύ ατόμων που εντάχθηκαν στην ομάδα της βαρενικλίνης και τελικά είτε διέκοψαν το κάπνισμα είτε απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα λόγω χαμηλής συμμόρφωσης στη λήψη της βαρενικλίνης.

	Επιτυχής διακοπή καπνίσματος	Αποτυχία διακοπής καπνίσματος	p
Αριθμός ατόμων	29	21	
Άνδρες / γυναίκες, N	18/11	5/17	0.017
Ηλικία (έτη)	50±10	50±12	0.910
Αρτηριακή υπέρταση, N	9 (31.03%)	4 (19.05%)	0.464
Οικογενειακό ιστορικό, N	12 (41.38%)	5 (23.81%)	0.731
Δυσλιπιδαιμία, N	11 (37.93%)	6 (28.57%)	0.475
Παχυσαρκία, N	11 (37.93%)	7 (33.33%)	0.700
Σακχαρώδης διαβήτης, N	3 (10.35%)	1 (4.76%)	0.584
Στεφανιαία νόσος, N	8 (27.59%)	2 (9.52%)	0.195
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, N	8 (27.59%)	2 (9.52%)	0.195
PCI/CABG, N	6 (20.69%)	2 (9.52%)	0.276
Καρδιακή ανεπάρκεια, N	1 (3.45%)	1 (4.76%)	0.901
Άσκηση, N	9 (31.03%)	7 (33.33%)	0.612
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	250±49	222±30	0.702
BMI (kg/m²)	27.42±4.62	27.65±6.95	0.923
Συστολική ΑΠ (mmHg)	135±18	142±18	0.156
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	83±7	81±9	0.358
Αριθμός πακέτων ετησίως, N	119.2±67.6	189±92.3	0.135

N, αριθμός ατόμων; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMI, body-mass index (δείκτης μάζας σώματος).

3.5 Χαρακτηριστικά των υποομάδων θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης κατά την έναρξη της μελέτης

Η ομάδα των ατόμων που έλαβε ΘΥΝ αναλύθηκε με βάση το τελικό αποτέλεσμα σε δύο υποομάδες: Γ) Η πρώτη υποομάδα της κατηγορίας αυτής συμπεριέλαβε άτομα που έλαβαν ΘΥΝ και πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα. Δ) Η δεύτερη υποομάδα της κατηγορίας αυτής συγκροτήθηκε από άτομα που είτε διέκοψαν πρόωρα της λήψη των υποκαταστάτων (N=2), είτε δεν τα έλαβαν συστηματικά (N=1) και συνέχισαν να καπνίζουν. Αναλύοντας τα αποτελέσματα μεταξύ των υποομάδων των ατόμων που έλαβαν ΘΥΝ διαπιστώνεται ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης, αν και τούτο δεν μπορεί να υποστηριχτεί απόλυτα στατιστικά καθώς ο αριθμός των ατόμων σε κάθε υποομάδα είναι μικρός. Επομένως η αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των παραμέτρων θα πρέπει να γίνει με επιφύλαξη.

Πίνακας 4. Διαφορές στα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης μεταξύ ατόμων που εντάχθηκαν στην ομάδα της θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης και τελικά είτε διέκοψαν το κάπνισμα είτε απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα λόγω χαμηλής συμμόρφωσης στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

	Επιτυχής διακοπή καπνίσματος	Αποτυχία διακοπής καπνίσματος
Αριθμός ατόμων	8	3
Άνδρες / γυναίκες, N	3/5	1/2
Ηλικία (έτη)	50±12	51±17
Αρτηριακή υπέρταση, N	2	1
Οικογενειακό ιστορικό, N	2	2
Δυσλιπιδαιμία, N	4	3
Παχυσαρκία, N	2	3
Σακχαρώδης διαβήτης, N	1	1
Στεφανιαία νόσος, N	0	1
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, N	0	1
PCI/CABG, N	0	1
Καρδιακή ανεπάρκεια, N	0	1
Άσκηση, N	1	1
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	229±52	225±43
BMI (kg/m²)	27.83±3.27	28.98±5.11
Συστολική ΑΠ (mmHg)	139±19	140±14
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	83±9	84±10
Αριθμός πακέτων ετησίως, N	129.91±69.23	169.89±99.88

N, αριθμός ατόμων; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMI, body-mass index (δείκτης μάζας σώματος).

3.6 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στις παραμέτρους ενδιαφέροντος

Με δεδομένο ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά δεν άλλαξαν στη διάρκεια της μελέτης, π.χ. επίπτωση αρτηριακής πίεσεως, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδης διαβήτης

κτλ, μετρήσαμε τις επιδράσεις των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, δηλαδή είτε της βαρενικλίνης, είτε της ΘΥΝ στις ακόλουθες παραμέτρους: ολική χοληστερόλη, BMI, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αξιολογήσαμε τις παραμέτρους αυτές και σε άτομα τα οποία ξεκίνησαν τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αλλά στην πορεία παρουσίασαν πολύ χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και τελικά απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα. Δηλαδή οι παράμετροι αυτές μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης είτε κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα, είτε όχι. Στη δεύτερη περίπτωση 21 άτομα στην ομάδα ΒΑ και 3 άτομα στην ομάδα της ΘΥΝ απέτυχαν με βάση τα κριτήρια της μελέτης να διακόψουν το κάπνισμα. Επομένως οι παράμετροι ενδιαφέροντος μετρήθηκαν στην αρχή και στο τέλος της μελέτης σε όλες τις υποομάδες: Α, Β, Γ και Δ.

Λόγω του ότι η ομάδα Δ τελικά συμπεριέλαβε 3 άτομα, ο αριθμός των οποίων είναι κάτω από το όριο στατιστικής ισχύος, η υποομάδα αυτή δεν εντάχθηκε στη στατιστική ανάλυση. Με τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εκτιμήθηκαν οι μεταβολές των παραμέτρων που μετρήθηκαν στην αρχή και στο τέλος της μελέτης (ολική χοληστερόλη, BMI, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση) συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς κατά την έναρξη της μελέτης μέσα σε κάθε υποομάδα (p-samples t-test), όσο και σε σχέση με τις μεταβολές τους στις υπόλοιπες υποομάδες (MANOVA, post-hoc Tuckey test).

3.6.1 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην ολική χοληστερόλη

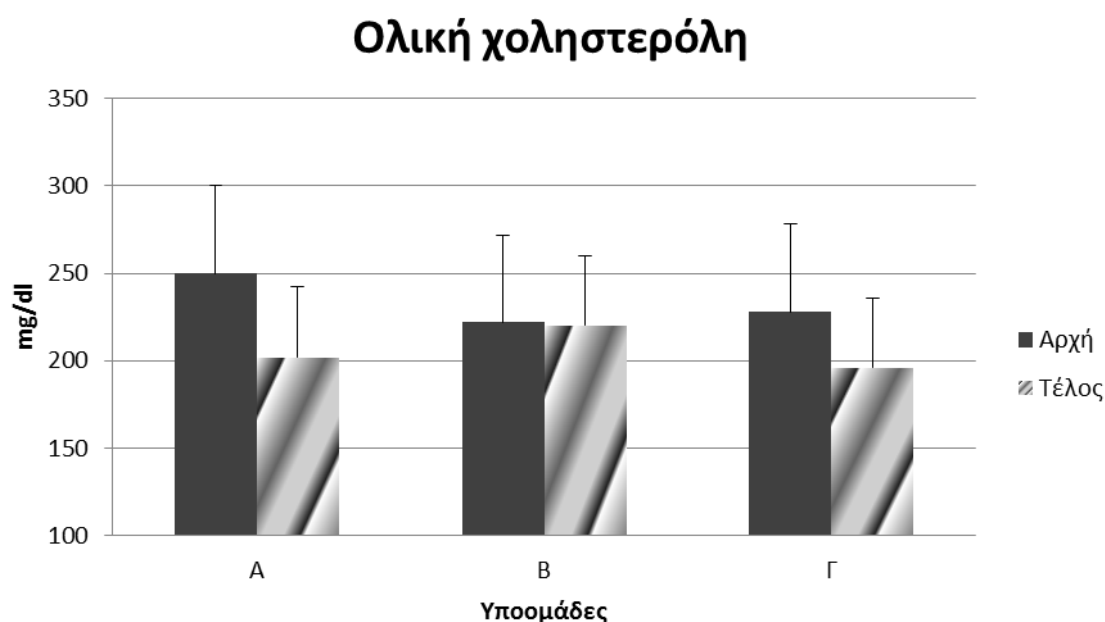
Ένα από τα κύρια ευρήματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης μετά από 6 μήνες στις υποομάδες Α και Γ σε σχέση με τις τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα τα άτομα τα οποία έλαβαν συστηματικά βαρενικλίνη και διέκοψαν το κάπνισμα παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης στη διάρκεια των 6 μηνών παρέμβασης (από $250 \pm 49 \text{mg/dl}$ σε $202 \pm 33 \text{mg/dl}$, $p < 0.001$). Ανάλογο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και στην υποομάδα Γ που έλαβε ΘΥΝ και κατάφερε να διακόψει το κάπνισμα, ολοκληρώνοντας επιτυχώς τη θεραπεία (από $228 \pm 39 \text{mg/dl}$ σε $196 \pm 25 \text{mg/dl}$, $p = 0.045$). Αντίθετα η υποομάδα Β δεν παρουσίασε στατιστικά

σημαντική μεταβολή των τιμών της ολικής χοληστερόλης στη διάρκεια της μελέτης (από $222 \pm 30 \text{ mg/dl}$ σε $220 \pm 21 \text{ mg/dl}$, $p=0.932$).

Από την ανάλυση MANOVA της μεταβολής της ολικής χοληστερόλης στη διάρκεια της μελέτης προέκυψε ότι υπήρξε συνολικά μια σημαντική μεταβολή της τιμής της ($p=0.002$). Η περαιτέρω ανάλυση των υποομάδων (post-hoc Tuckey Test) έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς της μεταβολή της ολικής χοληστερόλης στη διάρκεια της μελέτης μεταξύ όλων των υποομάδων: I) A έναντι B, $p<0.001$. II) A έναντι Γ, $p<0.001$. III) B έναντι Γ, $p=0.013$. Αυτό σημαίνει πρώτα από όλα ότι η υποομάδα A είχε την υψηλότερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της ολικής χοληστερόλης έναντι των άλλων δύο υποομάδων. Δεύτερον, η υποομάδα Γ ήταν αποτελεσματικότερη στη μείωση της ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με την υποομάδα B, πλην όμως κατώτερη σε σχέση με την υποομάδα A. Συνοπτικά δηλαδή όσοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή είτε με βαρενικλίνη είτε με ΘΥΝ επέτυχαν να μειώσουν τις τιμές της ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με εκείνους που διέκοψαν τη λήψη βαρενικλίνης και απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα. Η υποομάδα A μείωσε σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό την ολική χοληστερόλη σε σχέση με τις άλλες 2 υποομάδες. Όλα τα αποτελέσματα της ολικής χοληστερόλης και των μεταβολών της δίνονται παραστατικά από το Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Μεταβολή στην τιμή της ολικής χοληστερόλης στη διάρκεια της μελέτης στις υποομάδες: A) Βαρενικλίνη και διακοπή καπνίσματος, B) Βαρενικλίνη χωρίς

διακοπή καπνίσματος, Γ) Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ) και διακοπή καπνίσματος.



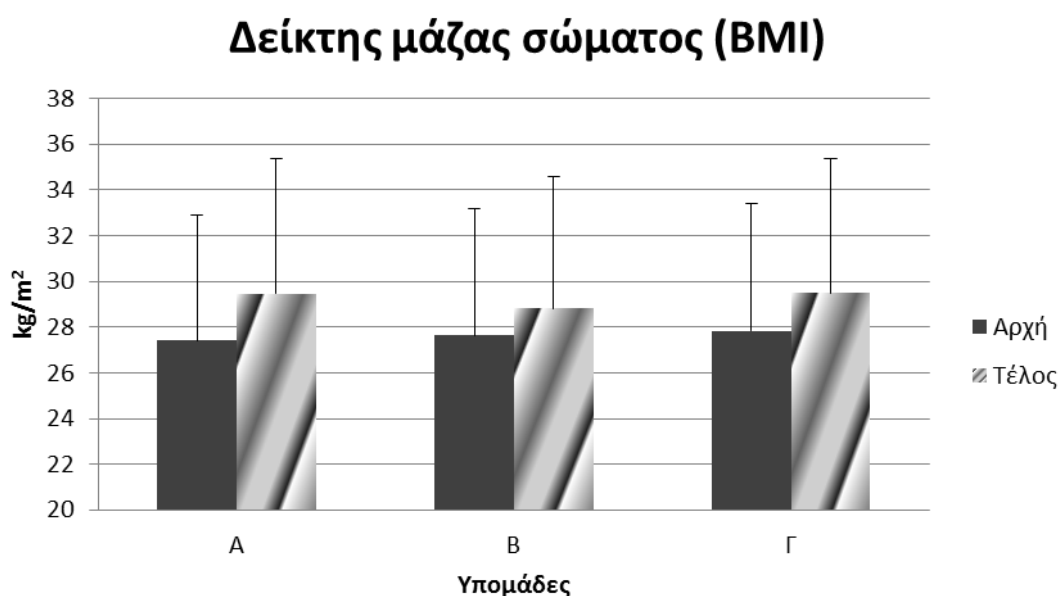
3.6.2 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στο δείκτη μάζα σώματος

Στην έναρξη της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων ως προς τις τιμές του δείκτη μάζας σώματος (A: $27.42 \pm 4.62 \text{ kg/m}^2$, B: $27.65 \pm 6.95 \text{ kg/m}^2$, Γ: $27.83 \pm 3.27 \text{ kg/m}^2$, $p=0.569$). Η χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων και η επακόλουθη διακοπή του καπνίσματος οδήγησαν σε αύξηση του σωματικού βάρους στις υποομάδες αυτές, η οποία ξεπέρασε τα όρια στατιστικής σημαντικότητας (A: $+2.05 \pm 0.88 \text{ kg/m}^2$, $p=0.013$ και Γ: $+1.66 \pm 0.78 \text{ kg/m}^2$, $p=0.020$). Στην υποομάδα που απέτυχε να διακόψει το κάπνισμα η αύξηση του σωματικού βάρους ήταν ήσσονος βαθμού (B: $+0.41 \pm 0.33 \text{ kg/m}^2$, $p=0.217$). Τα αποτελέσματα του δείκτη μάζας σώματος φαίνονται παραστατικά στο Σχήμα 2.

Από την ανάλυση MANOVA της μεταβολής του BMI στη διάρκεια της μελέτης και στις 3 υποομάδες προέκυψε ότι δεν υπήρξε συνολικά μια σημαντική μεταβολή της τιμής της ($p=0.155$). Η περαιτέρω ανάλυση των υποομάδων (post-hoc Tuckey Test) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς της μεταβολή του BMI στη

διάρκεια της μελέτης μεταξύ όλων των υποομάδων: I) A έναντι B, $p=0.318$. II) A έναντι Γ, $p=0.693$. III) B έναντι Γ, $p=0.584$.

Σχήμα 2. Μεταβολή στην τιμή του δείκτη μάζας σώματος (BMI) στη διάρκεια της μελέτης στις υποομάδες: A) Βαρενικλίνη και διακοπή καπνίσματος, B) Βαρενικλίνη χωρίς διακοπή καπνίσματος, Γ) Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ) και διακοπή καπνίσματος.



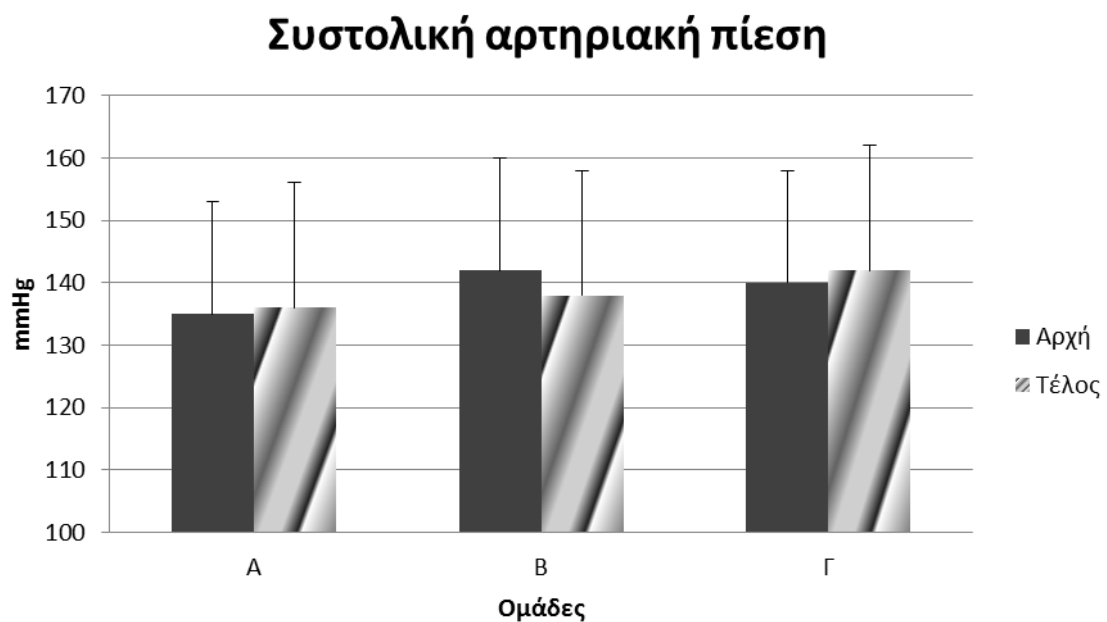
3.6.3 Αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην αρτηριακή πίεση

Κατά την έναρξη της μελέτης οι υποομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα τόσο της συστολικής (A: $135 \pm 18 \text{ mmHg}$, B: $142 \pm 18 \text{ mmHg}$, Γ: $139 \pm 19 \text{ mmHg}$, $p=0.772$) όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (A: $83 \pm 7 \text{ mmHg}$, B: $81 \pm 9 \text{ mmHg}$, Γ: $83 \pm 9 \text{ mmHg}$, $p=0.803$).

Η εφαρμογή των φαρμακευτικών παρεμβάσεων δεν επέφερε αξιόλογη μεταβολή στις τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε όλες τις υποομάδες (A: από $135 \pm 18 \text{ mmHg}$ σε $136 \pm 16 \text{ mmHg}$, $p=0.732$ και B: από $142 \pm 18 \text{ mmHg}$ σε $138 \pm 21 \text{ mmHg}$, $p=0.225$ και Γ: από $139 \pm 19 \text{ mmHg}$ σε $142 \pm 21 \text{ mmHg}$, $p=0.496$).

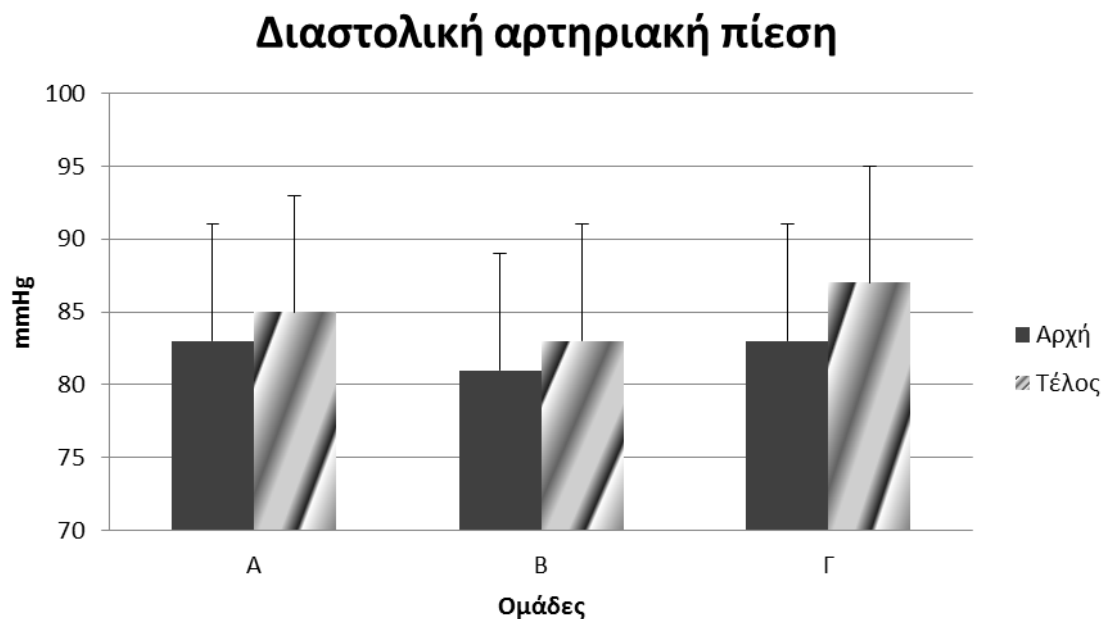
Συγκρίνοντας στη συνέχεια τις μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (MANOVA) στη διάρκεια της μελέτης και στις 3 υποομάδες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της τιμής της ($p=0.581$). Η περαιτέρω ανάλυση των υποομάδων (post-hoc Tuckey Test) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς της μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της μελέτης μεταξύ όλων των υποομάδων: I) A έναντι B, $p=0.150$. II) A έναντι Γ, $p=0.507$. III) B έναντι Γ, $p=0.730$. Τα αποτελέσματα της συστολικής αρτηριακής πίεσης φαίνονται παραστατικά στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3. Μεταβολή στην τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της μελέτης στις υποομάδες: A) Βαρενικλίνη και διακοπή καπνίσματος, B) Βαρενικλίνη χωρίς διακοπή καπνίσματος, Γ) Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ) και διακοπή καπνίσματος.



Κατά αναλογία με τη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν και η κατανομή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Πιο αναλυτικά η εφαρμογή των φαρμακευτικών παρεμβάσεων δεν επέφερε αξιόλογη μεταβολή στις τιμές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε όλες τις υποομάδες (Α: από $83 \pm 7 \text{ mmHg}$ σε $85 \pm 9 \text{ mmHg}$, $p=0.526$ και Β: από $81 \pm 9 \text{ mmHg}$ σε $83 \pm 11 \text{ mmHg}$, $p=0.757$ και Γ: από $83 \pm 9 \text{ mmHg}$ σε $87 \pm \text{mmHg}$, $p=0.200$). Συγκρίνοντας στη συνέχεια τις μεταβολές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (MANOVA) στη διάρκεια της μελέτης και στις 3 υποομάδες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της τιμής της ($p=0.585$). Η περαιτέρω ανάλυση των υποομάδων (post-hoc Tuckey Test) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς της μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της μελέτης μεταξύ όλων των υποομάδων: I) Α έναντι Β, $p=0.671$. II) Α έναντι Γ, $p=0.595$. III) Β έναντι Γ, $p=0.511$ (Σχηματική παράσταση των αποτελεσμάτων στο Σχήμα 4).

Σχήμα 4. Μεταβολή στην τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της μελέτης στις υποομάδες: Α) Βαρενικλίνη και διακοπή καπνίσματος, Β) Βαρενικλίνη χωρίς διακοπή καπνίσματος, Γ) Θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (ΘΥΝ) και διακοπή καπνίσματος.



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά την έναρξη της μελέτης

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Ένωση στις κατευθυντήριες οδηγίες της έχει ενσωματώσει συστάσεις για διακοπή του καπνίσματος στα πλαίσια πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁸⁷. Στο κείμενο που έχει δημοσιευτεί περιλαμβάνονται ισχυρές συστάσεις για τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς επισημαίνεται έντονα η τεράστια συμβολή της διακοπής του καπνίσματος στην πρόληψη της ΣΝ. Παράλληλα σχολιάζεται εκτενώς η συμβολή των νεότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην επιτυχή διακοπή του καπνίσματος. Επειδή όμως σύμφωνα με τη συγγραφική ομάδα υπάρχουν υπόνοιες για αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τα φάρμακα αυτά, όπως επίσης απουσιάζουν δεδομένα ασφάλειας για μακρό χρονικό διάστημα, συστήνεται η χορήγηση τέτοιων σκευασμάτων να γίνεται για βραχύ χρονικό διάστημα, εν αναμονή των νεότερων αποτελεσμάτων. Σημειωτέον ότι οι εν λόγω κατευθυντήριες οδηγίες δημοσιεύτηκαν το 2012, ενώ πλέον η πλειοψηφία των δεδομένων υποστηρίζουν την ασφάλεια τόσο της βαρενικλίνης⁸⁸, όσο και της ΘΥΝ⁸⁹.

Εκτός όμως από τους ασθενείς χωρίς ΣΝ, η συμβολή της φαρμακευτικής αγωγής στη διακοπή έχει εξεταστεί και αξιολογηθεί και σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΣΝ. Στους ασθενείς αυτούς τονίζεται, κατ' αναλογία, η αποτελεσματικότητα της διακοπής καπνίσματος στη μείωση της θνητότητας (κατά 36%) μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου⁹⁰. Μάλιστα η αποτελεσματικότητα αυτή είναι πολύ υψηλότερη από την αντίστοιχη άλλων υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (lifestyle measures), όπως για παράδειγμα είναι η διαίτα, η απώλεια βάρους, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Ένωση στις πολύ πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της για τη σταθερή ΣΝ να τονίσει τη σημασία της διακοπής καπνίσματος στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης⁹¹. Στις κατευθυντήριες αυτές οδηγίες σχολιάζεται θετικά η αποτελεσματικότητα και συμβολή των φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως της ΘΥΝ και της βαρενικλίνης, στη διακοπή του καπνίσματος. Πλην όμως διατυπώνονται και εδώ επιφυλάξεις για τη βαρενικλίνη στηριζόμενοι οι συγγραφείς στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Singh et al⁷⁸. Νεότερα στοιχεία, όπως έχουν ήδη παρατεθεί στη γενικό μέρος της παρούσας εργασίας, έρχονται να γείρουν την πλάστιγγα προς την κατεύθυνση της ασφάλειας της βαρενικλίνης στα πλαίσια της στρατηγικής δευτερογενούς πρόληψης

της ΣΝ. Μάλιστα μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βάσης δεδομένων Cochrane⁸¹ ήρθε να επιβεβαιώσει την ασφάλεια των φαρμακευτικών σκευασμάτων για την υποβοήθηση διακοπής καπνίσματος, τονίζοντας επιπλέον την ισοδύναμη αποτελεσματικότητά τους.

Έχοντας όλα αυτά υπόψη η παρούσα ερευνητική εργασία ήρθε να εξετάσει την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών φαρμακευτικών παρεμβάσεων, της βαρενικλίνης και της ΘΥΝ, τόσο στη διακοπή του καπνίσματος, όσο και στη βελτίωση επιμέρους παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η ολική χοληστερόλη, το σωματικό βάρος και η αρτηριακή πίεση. Για το σκοπό αυτό καταστρώθηκε η τυχαιοποιημένη κατανομή των συμμετεχόντων ως προς το φύλο σε μία αναλογία βαρενικλίνη / ΘΥΝ 5:1. Με τη διάρθρωση έτσι της μελέτης εξασφαλίστηκε η ισοδύναμη κατανομή των ατόμων, με αποτέλεσμα οι δύο ομάδες να μην διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τα δημογραφικά και κλινικά τους χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία, αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία κτλ). Άλλωστε η εφαρμογή τυχαιοποίησης αποτελεί μία διαδικασία η οποία ισχυροποιεί την στατιστική ανάλυση, ειδικά όταν εφαρμόζεται σε μικρούς πληθυσμούς μελέτης, όπως στη δικιά μας.

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της περιγραφικής στατιστικής φαίνεται ότι τα άτομα που αναζήτησαν βοήθεια για τη διακοπή καπνίσματος και δέχτηκαν τελικά να συμμετάσχουν στη μελέτη, ήταν κυρίως άτομα μέσης ηλικίας (μέσος όρος ηλικίας ~50 έτη), ενώ συνολικά η ομάδα των συμμετεχόντων παρουσίαζε σε σημαντικά ποσοστά (25-40%) καθέναν από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου και παχυσαρκία. Η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων είχε έναν τουλάχιστον κλασσικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (85.25%), ενώ περίπου 6 στους 10 συμμετέχοντες είχαν κατά μέσο όρο 2 ή περισσότερους από τους παραπάνω παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Θα πρέπει μάλιστα τονιστεί ότι η συντριπτική πλειοψηφία όλων αυτών ελάμβανε μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή για την τροποποίηση των παραγόντων αυτών. Στη μελέτη μας το ποσοστό των διαβητικών ασθενών κυμαινόταν στα επίπεδα που προβλέπονται για τον ελληνικό πληθυσμό (~9%)⁹². Παρά το γεγονός ότι η μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια λειτουργίας μίας καρδιολογικής κλινικής, ήταν σχετικά περιορισμένος ο αριθμός των ασθενών με γνωστή ΣΝ (18.03%). Πιθανόν οι αναφερόμενες σε διάφορες μελέτες ανεπιθύμητες

ενέργειες των φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ να εξηγεί τη χαμηλή συμμετοχή, αρά και την απουσία κινήτρου να απευθυνθούν σε ειδικούς για φαρμακευτική υποβοήθηση της διακοπής καπνίσματος. Από την άλλη μεριά, είναι γνωστό ότι ασθενείς με γνωστή ΣΝ και μάλιστα μετά από κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν, όπως ήταν οι δικοί μας ασθενείς, είναι πολύ πιο περισσότερο δεκτικοί στην αναγκαιότητα διακοπής του καπνίσματος⁹³. Η δυσάρεστη εμπειρία προηγούμενου συμβάντος και η εντατική παρότρυνση από τους θεράποντες καρδιολόγους είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά εργαλεία στο να πείσουν και να «πιέσουν» έναν καπνιστή με ΣΝ να διακόψει το κάπνισμα. Για αυτό το λόγο και σε όλες τις μεγάλες μελέτες καταγραφής τα ποσοστά ενεργών καπνιστών ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΝ είναι εξαιρετικά χαμηλά συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας.

Επομένως σε μια πρώτη ανάγνωση φαίνεται ότι οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν ένα profile συνολικά αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ περίπου 1 στους 7 είχαν ήδη εγκατεστημένη ΣΝ. Αν και τονίζεται ότι οι συμμετέχοντες αποτελούν άτομα που αναζήτησαν βοήθεια από την ερευνητική ομάδα μας και δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, έμμεσα συνάγεται το συμπέρασμα ότι η συνήθεια του καπνίσματος είναι αρκετά συχνή σε άτομα με συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Το γεγονός μάλιστα ότι οι συμμετέχοντες ελάμβαναν ήδη φαρμακευτική αγωγή για τροποποίηση των παραγόντων αυτών, δείχνει ότι η διακοπή καπνίσματος στα πλαίσια εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων πιθανόν να μην τυγχάνει της ανάλογης προσοχής στα πλαίσια της προληπτικής ιατρικής, όσο οι υπόλοιποι παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ένας προβληματισμός για το εάν και κατά πόσο οι λειτουργοί υγείας και ειδικά αυτοί που ασχολούνται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι εξοικειωμένοι με τις αρχές και τις πρακτικές των μεθόδων διακοπής καπνίσματος. Αναμφίβολα οι λειτουργοί υγείας θα πρέπει να δαπανούν σημαντικό χρόνο από την ενασχόλησή τους με ασθενείς για την παροχή εξειδικευμένων και τεκμηριωμένων συμβουλών σε όσα άτομα απευθύνονται σε αυτούς και είτε πάσχουν από αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο, είτε είναι υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι λειτουργοί υγείας οφείλουν να είναι καταρτισμένοι σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή της διακοπής καπνίσματος σε βαθμό ανάλογο με την κατάρτισή τους για τη φαρμακευτική θεραπεία παραγόντων, όπως είναι η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία⁹⁴. Αντίθετα σε όλο και περισσότερες χώρες διαπιστώνεται ότι οι ιατροί εργαζόμενοι σε

ευρωπαϊκά συστήματα υγείας δεν είναι προετοιμασμένοι να προσφέρουν εξειδικευμένη βοήθεια και να εφαρμόσουν νεότερες μεθόδους για τη διακοπή του καπνίσματος, παρά τη θετική τοποθέτηση που έχουν απέναντι σε αυτές⁹⁵.

Τέλος η σύνθεση της ομάδας των συμμετεχόντων αντανακλά σε μεγάλο βαθμό, αλλά όχι απόλυτα, την κατάσταση στη σύγχρονη ελληνική κοινωνία. Βέβαια υπάρχει και ο αντίλογος ότι άτομα που απευθύνονται σε κέντρα για οργανωμένες υγιεινοδιατροφικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις χαρακτηρίζονται συνήθως από μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση για το πρόβλημα τους και συνήθως εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης⁹⁶. Επομένως παρά το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες πιθανόν να ανήκουν σε έναν υποπληθυσμό με αυξημένα αντανακλαστικά στο πρόβλημα του καπνίσματος, εντούτοις τα χαρακτηριστικά τους είναι σε μεγάλο βαθμό αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού. Έχοντας αυτή την παραδοχή υπόψη, φαίνεται ότι η συνήθεια του καπνίσματος είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη ανάμεσα σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και επομένως επιβάλλεται η εντατικοποίηση των μέτρων πρόληψης⁹⁷. Το γεγονός αυτό πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο και αναβιβάζει όλους τους καπνιστές σε υψηλότερη βαθμίδα κινδύνου. Για την αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου, απαιτείται τα έως τώρα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης να είναι αφενός εντατικά και αφετέρου να στοχεύουν σε εκείνους με διαστροφάτωση υψηλού κινδύνου. Προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να συμβάλλει η φαρμακευτική υποβοήθηση της διακοπής καπνίσματος. Δυστυχώς στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογήθηκε η προηγούμενη κατάσταση των συμμετεχόντων, δηλαδή δεν καταγράφηκαν οι προηγούμενες προσπάθειες διακοπής, εάν και κατά πόσο έγιναν στα πλαίσια ενός συστηματικού ιατρείου διακοπής καπνίσματος και εάν είχε δοκιμαστεί κάποιο φαρμακευτικό σχήμα. Πιθανόν τέτοιες πληροφορίες να βοηθούσαν να αξιολογηθεί καλύτερα ο βαθμός ευαισθητοποίησης των ασθενών, η προηγούμενη συμμόρφωσή τους, τα κίνητρα, ο βαθμός παρακίνησης από λειτουργούς υγείας και το συγγενικό περιβάλλον. Με αυτό τον τρόπο θα μπορούσε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής παρέμβασης σε σχέση με την προσωπικότητα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου. Παρόλα αυτά το γενικό συμπέρασμα είναι ότι η ομάδα που συμμετείχε στη μελέτη χαρακτηριζόταν από μέτριο προς υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και επομένως οποιαδήποτε παρέμβαση θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποτελεσματική διακοπή του καπνίσματος και άρα σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι εξ ορισμού ιδιαίτερης σημασίας και αξίας.

4.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στη διακοπή καπνίσματος

Η πρώτη παράμετρος που αξιολογήθηκε μετά το τέλος της φαρμακευτικής παρέμβασης ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα είτε στην ομάδα της βαρενικλίνης, είτε στην ομάδα της ΘΥΝ. Μετά από 6 μήνες παρέμβασης το 58% των ατόμων που έλαβαν βαρενικλίνη και το 72.72% των ατόμων που έλαβε ΘΥΝ κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα από τον 5^ο μήνα τουλάχιστον και μετά, σύμφωνα με τα κριτήρια που είχαμε θέσει. Τα ποσοστά επιτυχούς διακοπής καπνίσματος δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, αν και θα πρέπει να τονιστεί ότι ο αριθμός των ατόμων που απάρτιζαν την ομάδα της ΘΥΝ ήταν σαφώς λιγότερα έναντι της ομάδας της βαρενικλίνης. Συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες, τα ποσοστά επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος στην εργασία μας εμφανίζονται ελαφρώς υψηλότερα στην ομάδα της βαρενικλίνης⁶⁵ και σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της ΘΥΝ⁴¹. Στην τελευταία περίπτωση τα βελτιωμένα αποτελέσματα μπορούν να αποδοθούν στη συνδυασμένη χορήγηση υποκατάστατων νικοτίνης και όχι στη χορήγηση μίας μόνο φαρμακοτεχνικής μορφής. Άλλωστε σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2014, διαπιστώθηκε ότι η συνδυασμένη μορφή ΘΥΝ ήταν, όπως και η βαρενικλίνη, αποτελεσματικότερη έναντι της βουπροπιόνης και της ΘΥΝ με μία μόνο φαρμακοτεχνική μορφή⁹⁸. Οι συγγραφείς μάλιστα υπογράμμισαν ότι η συνδυασμένη θεραπεία δεν επέφερε και αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Άλλοι ερευνητές έχουν αρχίσει να τονίζουν την αναγκαιότητα να μελετηθεί συστηματικά η αποτελεσματικότητα των συνδυασμένων μορφών της ΘΥΝ, για αυτό και βρίσκονται σε εξέλιξη μεγάλες μελέτες έχοντας αυτό ως αντικείμενο αυτό έρευνας⁹⁹.

Μία άλλη πιθανή εξήγηση για τα ικανοποιητικά αποτελέσματα διακοπής καπνίσματος και στις δύο ομάδες ίσως αποτελεί η μακροχρόνια χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων για 6 μήνες, ακόμα και όταν το άτομο ανέφερε διακοπή του καπνίσματος για περισσότερο από μία εβδομάδα. Αν και η συνήθης πρακτική είναι να διακόπτεται η χορήγηση των φαρμάκων μετά το τρίμηνο εφόσον αποτυγχάνει το άτομο να διακόψει το κάπνισμα, εντούτοις πολύ πρόσφατα δεδομένα έρχονται να υποδείξουν την ευνοϊκή σχέση κόστους-οφέλους που έχει η «παρατεταμένη» χορήγηση βαρενικλίνης¹⁰⁰. Πιο συγκεκριμένα στην τελευταία

μελέτη καταδείχθηκε ότι η χορήγηση για 6 μήνες της βαρενικλίνης ήταν αποτελεσματικότερη, όσον αφορά τόσο το κόστος, όσο και την επιτυχή διακοπή καπνίσματος, συγκριτικά με τη χορήγηση του ίδιου φαρμάκου για 3 μήνες, τη βουπροπιόνη και τη ΘΥΝ που επίσης χορηγήθηκαν για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Είναι εξίσου σημαντικό να δοθεί έμφαση όχι μόνο στην αποτελεσματικότητα, αλλά και στην ασφάλεια των παρεμβάσεων. Πιο συγκεκριμένα δεν καταγράφηκαν σημαντικές και μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, ούτε χρειάστηκε κάποιος να διακόψει την αγωγή λόγω αυτών. Σε αυτό πιθανόν να συνέβαλλε και η προσεκτική επιλογή των συμμετεχόντων. Οι ασθενείς με ΣΝ που επελέγησαν δεν παρουσίαζαν αστάθεια και ήταν υπό σταθερή φαρμακευτική αγωγή για μακρό χρονικό διάστημα. Το ίδιο συνέβη και με όσους είχαν επιπλέον καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη μεριά, οι υπόλοιποι συμμετέχοντες που προσήλθαν και εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν ικανοποιητική ιατρική παρακολούθηση από τους θεράποντες ιατρούς τους και ελάμβαναν στη συντριπτική πλειοψηφία φαρμακευτική αγωγή για τη διόρθωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επομένως το επίπεδο ιατροφαρμακευτικής παρακολούθησης όλων των συμμετεχόντων ήταν υψηλό και πιθανότατα υψηλότερο από αυτό που απαντά κάποιος στο γενικό ελληνικό πληθυσμό.

Συνοπτικά θα λέγαμε ότι και οι δύο φαρμακευτικές παρεμβάσεις οδήγησαν σε σημαντικά ποσοστά στη διακοπή του καπνίσματος, με εξαιρετική ασφάλεια. Η παρούσα μελέτη δεν κατάφερε να αποδείξει τυχόν υπεροχή κάποιας από τις δύο παρεμβάσεις. Αναμφίβολα απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση των ενθαρρυντικών μας αποτελεσμάτων σε ένα πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό, λαμβάνοντας υπόψη τις πρόνοιες που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

4.3 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και στο σωματικό βάρος

Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει ο έλεγχος του λιπιδαιμικού profile μετά την εφαρμογή διαφορετικού τύπου φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Στην παρούσα εργασία ανάμεσα στα άτομα που κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα τόσο η θεραπεία με βαρενικλίνη όσο και η ΘΥΝ επέφεραν στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με τις αρχικές τιμές στις υποομάδες αυτές. Το πιο σημαντικό όμως εύρημα της παρούσας εργασίας ήταν ότι η υποομάδα της

βαρενικλίνης που διέκοψε το κάπνισμα επέτυχε μεγαλύτερου βαθμού μείωση της ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με την αντίστοιχη υποομάδα της ΘΥΝ. **Η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη εργασία που δείχνει ότι η συστηματική θεραπεία είτε με βαρενικλίνη, είτε με υποκατάστατα νικοτίνης μειώνουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, αλλά και επιπλέον ότι αυτό γίνεται σε στατιστικά σημαντικότερο βαθμό στην ομάδα της βαρενικλίνης έναντι της ομάδας ΘΥΝ.** Από τα έως τώρα δεδομένα δεν προκύπτει κάποια διεθνώς δημοσιευμένη εργασία που να εξάγει συμπεράσματα από τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο φαρμακευτικών μεθόδων ως προς τα επίπεδα των λιπιδίων. Επομένως αυτό το εύρημα έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία καθώς υποδηλώνει ότι η φαρμακευτική υποβοήθηση της διακοπής του καπνίσματος μπορεί να συνοδεύεται και από παράλληλες θετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό profile, όπως είναι τα λιπίδια. Δυστυχώς, όπως τονίζεται και στους περιορισμούς της μελέτης, δεν υπήρχε η δυνατότητα προσδιορισμού και των υπολοίπων λιπιδαιμικών παραμέτρων με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ολοκληρωμένα συμπεράσματα. Σε μία μόνο προηγούμενη μελέτη διαπιστώθηκε η ευνοϊκή επίδραση της βαρενικλίνης σε λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως ήταν η αύξηση στις συγκεντρώσεις της apoA-I και της HDL-C⁸². Σε εκείνη τη μελέτη τα άτομα που δεν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα, παράλληλα με τη διακοπή της βαρενικλίνης, δεν παρουσίασαν τα παραπάνω ευνοϊκά αποτελέσματα. Αντίστοιχα και στη δικιά μας εργασία, όσοι διέκοψαν τη βαρενικλίνη αποτυγχάνοντας να διακόψουν το κάπνισμα είχαν σχεδόν αμετάβλητα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τις υποομάδες της βαρενικλίνης και της ΘΥΝ. Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν η φαρμακευτική αγωγή με βαρενικλίνη οδήγησε στη μείωση της ολικής χοληστερόλης ή αυτή οφειλόταν στη διακοπή του καπνίσματος αυτού καθαυτού. Λόγω του σχεδιασμού η μελέτης μας δεν είχε ισχύ στο να αποδείξει σχέση αιτίου-αιτιατού, ούτε να αποκαλύψει του υποκείμενους μηχανισμούς.

Από την άλλη μεριά η ευνοϊκή επίδραση της ΘΥΝ στα επίπεδα των λιπιδίων έχει προηγούμενα αναφερθεί^{101,102}. Το καινούργιο στοιχείο το οποίο ήρθε η παρούσα εργασία να προσθέσει στην έως τώρα επιστημονική γνώση είναι ότι και ο συνδυασμός διαφόρων φαρμακοτεχνικών μορφών της ΘΥΝ έχει επίσης θετικά αποτελέσματα. Μελλοντικά θα μπορούσε να εξεταστεί συγκριτικά η αποτελεσματικότητα των σχημάτων υποκατάστασης νικοτίνης στα επίπεδα των λιπιδίων. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να αποσαφηνιστεί εάν και κατά πόσο η συνδυασμένη ΘΥΝ, εκτός από τα υψηλότερα ποσοστά διακοπής καπνίσματος,

υπερέχει και σε άλλες παράπλευρες παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι της χρήσης μίας μόνο φαρμακοτεχνικής μορφής της. Σε σχέση με τη βαρενικλίνη δεν καταφέραμε να διακρίνουμε κάποια σημαντική διαφορά ως προς την επίδραση στην ολική χοληστερόλη.

Συνοψίζοντας η παρούσα εργασία έρχεται να υποστηρίξει ότι η ΘΥΝ σχετίζεται με μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης. Αφετέρου η θεραπεία με βαρενικλίνη αποδείχτηκε για πρώτη φορά να σχετίζεται και αυτή με μείωση της ολικής χοληστερόλης και μάλιστα σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό έναντι της ΘΥΝ. Τα ευρήματα της μικρής αυτής μελέτης είναι αρκετά υποσχόμενα και θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον να εξεταστούν σε μεγαλύτερες μελέτες. Σε αυτή την περίπτωση είναι απαραίτητο να εξεταστούν και οι τυχόν μηχανισμοί μέσω των οποίων η βαρενικλίνη ασκεί την παραπάνω θετική επίδραση.

4.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στο σωματικό βάρος

Αντίθετα με την ευνοϊκή επίδραση των δύο εξεταζομένων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, υπήρξε σημαντική άνοδος του BMI στο τέλος του εξαμήνου θεραπείας. Το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν απροσδόκητο, καθώς έρχεται σε συμφωνία με δεδομένα από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση όπου τεκμηριώθηκε ότι η διακοπή καπνίσματος μέσω οποιασδήποτε παρέμβασης οδηγεί σε σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους κατά 4-5 kg στη διάρκεια των 12 μηνών¹⁰³. Οι συγγραφείς αυτής της μετα-ανάλυσης σχολίασαν ότι η άνοδος του σωματικού βάρους είναι πολύ μεγαλύτερη τους πρώτους 3 μήνες της διακοπής, ενώ αργότερα μετριάζεται σε βάθος χρόνου 12 μηνών. Είναι όμως εξαιρετικά δύσκολο να προβλεφθεί η μεταβολή του βάρους για καθέναν που εντάσσεται σε πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος, καθώς η ανταπόκριση σε αυτό είναι απρόβλεπτη, κυμαινόμενη μεταξύ σημαντικής απώλειας βάρους και αντίθετα αξιοπρόσεκτης αύξησης βάρους που μπορεί να ξεπερνά τα 10kg. Παρόλα αυτά το κυρίαρχο στοιχείο είναι η μεσοσταθμική αύξηση του σωματικού βάρους σε αυτούς που διακόπτουν το κάπνισμα. Κατά αντιστοιχία με τη δικιά μας μελέτη, πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία μελέτη με χορήγηση βαρενικλίνης ή ΘΥΝ, όπου διαπιστώθηκε ότι

και οι δύο παρεμβάσεις επέφεραν σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους σε νορμοβαρείς / υπέρβαρους ενήλικες μετά από 3 μήνες¹⁰⁴. Οι ερευνητές μάλιστα προχώρησαν ένα βήμα παρακάτω παρατηρώντας ότι η αύξηση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που παρουσίαζαν υψηλότερη εξάρτηση από τη νικοτίνη, όπως αυτή αξιολογήθηκε με το δείκτη: Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). Για αυτό το λόγο πρότειναν τη συμπληρωματική εφαρμογή προγραμμάτων απώλειας του σωματικού βάρους παράλληλα με τα προγράμματα διακοπής του καπνίσματος. Αντίθετα μία άλλη, πολύ πρόσφατη, μελέτη ανέφερε ότι η βαρενικλίνη υπερτερούσε ως προς τα αυτοκόλλητα νικοτίνης καθώς οδήγησε σε μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους¹⁰⁵. Κάτι τέτοιο μένει να αποδειχτεί σε επόμενες μεγαλύτερες και μακροχρόνιες μελέτες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη μας τα άτομα που έλαβαν αρχικά βαρενικλίνη την οποία στη συνέχεια διέκοψαν, αποτυγχάνοντας να διακόψουν το κάπνισμα, αύξησαν αλλά όχι στατιστικά σημαντικά το σωματικό τους βάρος. Η αύξηση αυτή πιθανότατα οφείλεται στην αρχική αποχή από το κάπνισμα η οποία δεν τελεσφόρησε.

Επομένως η παρούσα μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει αυτό που είναι γενικά γνωστό ότι οποιαδήποτε φαρμακευτική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος δεν απαλλάσσει τους συμμετέχοντες από την ανεπιθύμητη αύξηση του σωματικού βάρους που συνήθως εμφανίζουν¹⁰⁶. Τα τωρινά δεδομένα δεν προσφέρουν κάποια εναλλακτική επιλογή για την αποτελεσματική και μακροχρόνια αντιμετώπιση του φαινομένου της αύξησης του σωματικού βάρους, ειδικά τους πρώτους μήνες της προσπάθειας για διακοπή καπνίσματος. Έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες σχετικά με του υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αύξησης του σωματικού βάρους¹⁰⁷. Το κομβικό σημείο όμως όλων αυτών είναι η απομάκρυνση της νικοτίνης από τον οργανισμό. Κάτι τέτοιο αυξάνει την όρεξη και παράλληλα κινητοποιεί μηχανισμούς συσσώρευσης λίπους και μειωμένου καταβολισμού. Είναι γνωστό άλλωστε από πειραματικά δεδομένα ότι η νικοτίνη ευνοεί την απώλεια βάρους σε πειραματόζωα, είτε λαμβάνουν νορμολιπιδαιμική τροφή, είτε υπερλιπιδαιμική τροφή¹⁰⁸. Άρα η απόσυρσή της από τον οργανισμό κινητοποιεί αντιροπιστικούς μηχανισμούς. Μένει να αποδειχτεί στην πορεία εάν και κατά πόσο τα φαρμακευτικά σχήματα μπορούν να περιορίσουν το φαινόμενο αυτό ή απαιτούνται συμπληρωματικές παρεμβάσεις.

4.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων φαρμακευτικής παρέμβασης στην αρτηριακή πίεση

Από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες δεν προκύπτει να υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της διακοπής του καπνίσματος σε σκληρά καταληκτικά σημεία (π.χ. θάνατος) σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση¹⁰⁹. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μία μη σημαντική τάση ανόδου της συστολικής αρτηριακής πίεσης στις δύο υποομάδες που ολοκλήρωσαν επιτυχώς την αγωγή με βαρενικλίνη και τη ΘΥΝ. Αντίθετα η υποομάδα της βαρενικλίνης που διέκοψε πρόωρα της λήψης της παρουσίασε μία ελαφρά πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Περίπου ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα και στην περίπτωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης με τη διαφορά ότι όλες οι υποομάδες, δηλαδή αυτές που έλαβαν επιτυχώς είτε βαρενικλίνη είτε ΘΥΝ, αλλά και εκείνη που έλαβε βαρενικλίνη αλλά δεν κατάφερε να διακόψει το κάπνισμα παρουσίασαν μία μικρή, στατιστικά μη σημαντική άνοδο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Σημειωτέον ότι όλες οι παραπάνω μικρές μεταβολές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων.

Όσον αφορά τη βαρενικλίνη τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν τα υπάρχοντα πολύ λίγα δεδομένα. Σύμφωνα με αυτά η χορήγηση της βαρενικλίνης δεν επιφέρει καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης^{110,111}. Λαμβάνοντας υπόψη ότι υπάρχει αναφορά για βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από λήψη βαρενικλίνης, μελλοντικά θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η επίδρασή της σε αιμοδυναμικές παραμέτρους σε διάφορους υποπληθυσμούς ενδιαφέροντος, όπως είναι οι αμιγώς υπερτασικοί, οι νορμοτασικοί καθώς και οι ηλικιωμένοι. Μέσα από τέτοιες μελέτες θα αποσαφηνιστεί ο ρόλος της στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και τις λειτουργίες τους, καθώς επίσης θα μπορέσουν να αποκλειστούν δυνητικές ανεπιθύμητες ή να επιβεβαιωθούν τυχόν ευεργετικές της επιδράσεις. Επιπλέον είναι απαραίτητο να διαλευκανθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων δρα η βαρενικλίνη στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Για τη ΘΥΝ τα ευρήματα της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας έρχονται να συνταχθούν με εκείνα των μελετών που υποστηρίζουν ότι η ΘΥΝ δεν έχει σημαντικές επιπτώσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι συγκριτικά με όλες τις προηγούμενες μελέτες, η παρούσα διέφερε στο ότι εφαρμόστηκε συνδυασμένη θεραπεία με 2 φαρμακοτεχνικές μορφές της ΘΥΝ σε

κάθε ασθενή. Το εύρημα αυτό ενισχύει το profile ασφάλειας της ΘΥΝ, ακόμα και όταν χορηγείται πολλαπλώς και σε συνολικά αυξημένη δόση. Η θετική ή αρνητική επιρροή μιας τέτοιας προσέγγισης μένει να αποδειχτεί σε επόμενες εργασίες που θα εξετάσουν πιο αναλυτικά περισσότερες αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους.

4.6 Περιορισμοί μελέτης

Αναμφίβολα στην παρούσα ερευνητική μελέτη υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Καταρχήν ο αριθμός των ατόμων που στρατολογήθηκε ήταν σχετικά μικρός στο σύνολο, αλλά και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Ειδικά στην υποομάδα που έλαβε ΘΥΝ ο πολύ μικρός αριθμός ατόμων που διέκοψαν τη λήψη τους και τελικά απέτυχαν να διακόψουν το κάπνισμα οδήγησε στο να μην συμπεριληφθεί αυτή η υποομάδα στη στατιστική ανάλυση, λόγω αδυναμίας στατιστικής επεξεργασίας. Προκειμένου να αντισταθμίσουμε το μικρό αριθμό συμμετεχόντων τέθηκαν μία σειρά κριτηρίων επιλογής με αποτέλεσμα οι ομάδες που σχηματίστηκαν ήταν ομοιογενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά. Το ερωτηματολόγιο καταγραφής των κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών το οποίο χρησιμοποιήθηκε αποτελεί ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο το οποίο χρησιμοποιείται στη Β Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική του Νοσοκομείου «Αττικών» της Αθήνας.

Αν και η αρχική επιδίωξη ήταν να συμπεριλάβουμε άτομα χωρίς ΣΝ, τελικά εντάξαμε στη μελέτη ορισμένους, θέλοντας να εξετάσουμε την επίδραση των φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε αυτό τον υποπληθυσμό. Αυτή η επιλογή είχε το μειονέκτημα ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς ήδη ελάμβαναν στατίνες και μάλιστα σε υψηλές δόσεις. Επίσης δεν πρέπει να παραγνωριστεί το γεγονός ότι ένα σημαντικό τμήμα του μελετούμενου πληθυσμού ελάμβανε ήδη υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή (π.χ. στατίνες) η οποία έχει άμεσο αντίκτυπο στα επίπεδα των λιπιδίων. Επομένως οι επιδράσεις των φαρμακευτικών παρεμβάσεών μας στο λιπιδαιμικό profile των ασθενών υποεκτιμήθηκαν. Θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον να πραγματοποιηθεί μία τέτοια μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΝ ή σε άτομα με χωρίς δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή. Από την άλλη μεριά δεν συμπεριλάβαμε στην παρούσα μελέτη άτομα ελέγχου που δεν θα ελάμβαναν κανένα φαρμακευτικό σκεύασμα. Η ένταξη μίας τέτοιας ομάδας θα βοηθούσε να αξιολογήσουμε καλύτερα

την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών μας παρεμβάσεων διαχωρίζοντάς την από την ευνοϊκή επίδραση που μπορεί να έχει αυτή καθαυτή η συμμετοχή σε μια μελέτη.

Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης ήταν η απουσία δεδομένων για τις υπόλοιπες λιπιδαιμικές παραμέτρους (HDL, LDL, τριγλυκερίδια) και τη γλυκόζη νηστείας. Δεν κατέστη δυνατόν να πραγματοποιηθούν οι εξετάσεις αυτές, ενώ λόγω της ώρας εξέτασης των ασθενών στα πλαίσια λειτουργίας του Νοσοκομείου δεν ήταν εφικτή η λήψη τιμών νηστείας, τόσο των λιπιδίων, όσο και της γλυκόζης. Τέλος δεν μπορούμε να αποκλείσουμε στην παρούσα εργασία την επιρροή αστάθμητων παραγόντων στη διαμόρφωση του τελικού αποτελέσματος (πχ. δίαιτα). Δεν υπήρξε στη διάρκεια της μελέτης έλεγχος των διατροφικών συνηθειών προκειμένου να σταθμιστεί η παρατηρηθείσα αύξηση του σωματικού βάρους στις υποομάδες που διέκοψαν το κάπνισμα.

4.7 Συμπεράσματα – προτάσεις

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω αποτελέσματα και σχόλια και λαμβάνοντας υπόψη τις μηδενικές υποθέσεις της παρούσας ερευνητικής μελέτης, διαπιστώνεται κατ' αρχήν ότι τόσο η βαρενικλίνη, όσο και η συνδυασμένη ΘΥΝ αποτελούν ασφαλείς φαρμακευτικές προσεγγίσεις σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή ακόμα και σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ. Στην παρούσα μελέτη τα ποσοστά διακοπής καπνίσματος και από τις δύο φαρμακευτικές παρεμβάσεις ήταν ικανοποιητικά και μάλιστα υψηλότερα από ορισμένες προηγούμενες μελέτες. Επιπλέον επιβεβαιώθηκε η μηδενική υπόθεση ότι δεν καταδείχτηκε υπεροχή της μίας θεραπείας έναντι της άλλης θεραπείας, ως προς το ποσοστό των ατόμων που τελικά διέκοψαν το κάπνισμα μετά από 6 μήνες.

Όσον αφορά τις επιπτώσεις σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των δύο φαρμακευτικών προσεγγίσεων και οι δύο σχετίζονταν με σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η μείωση της ολικής χοληστερόλης στην υποομάδα της βαρενικλίνης που διέκοψε το κάπνισμα ήταν στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στην υποομάδα της ΘΥΝ. Μένει να αποδειχτεί στο μέλλον εάν και κατά πόσο η επιλογή του συγκεκριμένου φαρμακευτικού σκευάσματος είναι ο αιτιολογικός παράγοντας μίας τέτοιας διαφοράς. Από την άλλη

μεριά οι υποομάδες παρέμβασης, ανεξαρτήτως θεραπείας, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους που πιθανόν να σχετίζεται περισσότερο με τη διακοπή του καπνίσματος αυτή καθαυτή παρά με τη λήψη των συγκεκριμένων σκευασμάτων. Τέλος και οι δύο φαρμακευτικές θεραπείες σχετίζονταν με μικρή, αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως να είμαστε σε θέση να αποδείξουμε κάποια σχέση αιτίου-αιτιατού.

Η παρούσα μελέτη παρά τους περιορισμούς της παρουσιάζει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα: 1) Παρέχει ορισμένα νέα δεδομένα στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την επίδραση της βαρενικλίνης σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Φαίνεται πως η συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία συγκεντρώνει ορισμένα πλεονεκτήματα τα οποία όμως θα πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον. 2) Μελετήθηκε η συνδυασμένη ΘΥΝ με τη χρήση ταυτόχρονα περισσότερων του ενός φαρμακοτεχνικών μορφών. Πιθανόν ένας τέτοιος συνδυασμός να αυξάνει την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού σχήματος, χωρίς να συνοδεύεται και από αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αδιαμφισβήτητα απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες οι οποίες θα εξετάσουν τις προτεινόμενες παραμέτρους και θα διερευνήσουν του υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, στα πλαίσια του αγώνα που διεξάγεται για τη διακοπή του καπνίσματος και την αναχαίτιση των βλαπτικών του συνεπειών στον ανθρώπινο πληθυσμό.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

-
- ¹ Samet JM. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:103-12.
- ² McClave-Regan AK, Berkowitz J. Smokers who are also using smokeless tobacco products in the US: a national assessment of characteristics, behaviours and beliefs of 'dual users'. *Tob Control*. 2011;20:239-42.
- ³ Davidson L, Wilcox J, Kim D, Benton S, Fredi J, Vaughan D. Clinical features of precocious acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2014;127:140-4.
- ⁴ Al Suwaidi J, Zubaid M, El-Menyar AA, Singh R, Asaad N, Sulaiman K, Al Mahmeed W, Al-Shereiqli S, Akbar M, Al Binali HA. Prevalence and outcome of cigarette and waterpipe smoking among patients with acute coronary syndrome in six Middle-Eastern countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:118-25.
- ⁵ Starby H, Delavaran H, Andsberg G, Lövkvist H, Norrving B, Lindgren A. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype--a study of 2,505 patients from the lund stroke register. *Neuroepidemiology*. 2014;42:161-8.
- ⁶ Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:276-283.
- ⁷ Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:315-53.
- ⁸ Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health*. 2013;127:435-41.
- ⁹ Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2009;54:1249-55.
- ¹⁰ Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.

-
- ¹¹ Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003041.
- ¹² Eagles CJ, Martin U. Non-pharmacological modification of cardiac risk factors: part 3. Smoking cessation and alcohol consumption. *J Clin Pharm Ther.* 1998;23:1-9.
- ¹³ Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med.* 2005;11:e160.
- ¹⁴ De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 1996;11:185–191.
- ¹⁵ Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;11:1557–1566
- ¹⁶ Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:509-15.
- ¹⁷ Juonala M, Magnussen CG, Raitakari OT. Parental smoking produces long-term damage to vascular function in their children. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:569-74.
- ¹⁸ Nishiyama M, Kimijima M, Muto T, Kimura K. Presence of an interaction between smoking and being overweight increases risks of hypertension, diabetes, and cardiovascular disease in outpatients with mood disorders. *Environ Health PrevMed.* 2012;17:285-91.
- ¹⁹ Lietz M, Berges A, Lebrun S, Meurrens K, Steffen Y, Stolle K, Schueller J, Boue S, Vuillaume G, Vanscheeuwijck P, Moehring M, Schlage W, De Leon H, Hoeng J, Peitsch M. Cigarette-smoke-induced atherogenic lipid profiles in plasma and vascular tissue of apolipoprotein E-deficient mice are attenuated by smoking cessation. *Atherosclerosis.* 2013;229:86-93.
- ²⁰ Young RP, Hopkins RJ, Smith M, Hogarth DK. Smoking cessation: the potential role of risk assessment tools as motivational triggers. *Postgrad Med J.* 2010;86:26-33
- ²¹ Heath J, Young S, Bennett S, Ginn MB, Cox G. Evidence-based smoking cessation interventions for patients with acute respiratory disorders. *Annu Rev Nurs Res.* 2009;27:273-96.
- ²² Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE,

Towfighi A; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:315-53.

²³ Mannu GS, Zaman MJ, Gupta A, Rehman HU, Myint PK. Update on guidelines for management of hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:1239-49.

²⁴ Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, Ikram MA, Stricker BH, Hofman A, Franco OH. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA*. 2014;311:1416-23.

²⁵ Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.

²⁶ Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

²⁷ de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD009868.

²⁸ Ference BA, Mahajan N. The role of early LDL lowering to prevent the onset of atherosclerotic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:312.

²⁹ Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jiménez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:327-42.

³⁰ Shahzad F, Tawwab S, Ahsan U. Lipid profiles of non-diabetic healthy and ischaemic heart disease patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23:242-6.

³¹ Batic-mujanovic O, Pranjic N. influence of smoking on serum lipid and lipoprotein levels among familial medicine patients. *Med Arch*. 2008;62:264–67.

³² Neki NS. Lipid profile in chronic smokers. *JIACM*. 2002;3:51–54

-
- ³³ Krishnaswami S, Richard J, NirajKprasad, et al. Association between cigarette smoking and coronary arterial disease in patients in India. *International Journal of cardiology*. 1991;31:305–12.
- ³⁴ Stanford BA, Matter S, Fell RD. Sady - cigarette smoking, exercise and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 1984;52:73–83.
- ³⁵ Garrison RJ, Kannel WB, Feileib M, Castelli WP. Cigarette smoking and HDL Cholesterol. The Framingham Offspring study. *Atherosclerosis*. 1978;30:17–25.
- ³⁶ Khurana M, Sharma D, Khandelwal PD. Lipid profile in smokers and tobacco chewers. *J Assoc Physicians India*. 2000;48:895–7.
- ³⁷ Waheeb DM. influence of cigarette smoking on lipid profile in male university students. *PJP*. 2011;28:45–49
- ³⁸ Xu T, Holzapfel C, Dong X, Bader E, Yu Z, Prehn C, Perstorfer K, Jaremek M, Roemisch-Margl W, Rathmann W, Li Y, Wichmann HE, Wallaschofski H, Ladwig KH, Theis F, Suhre K, Adamski J, Illig T, Peters A, Wang-Sattler R. Effects of smoking and smoking cessation on human serum metabolite profile: results from the KORA cohort study. *BMC Med*. 2013;11:60.
- ³⁹ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Ezquerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Cieriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for

Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33: 1635–1701.

⁴⁰ Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, Strong M, Cantrell A. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2014;18:1-120.

⁴¹ Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD000146.

⁴² Fiore, MC.; Jean, CR.; Baker, TB., et al. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: Publish Health Service, US Dept of Health and Human Services; 2008. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update

⁴³ Rigotti NA, Eagle KA. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA.* 1986; 255:1018.

⁴⁴ Pierce JR. Stroke following application of a nicotine patch. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:402.

⁴⁵ Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46:91–111.

⁴⁶ Yugar-Toledo JC, Ferreira-Melo SE, Sabha M, Nogueira EA, Coelho OR, Colombo JFM, Irigoyen MC, Moreno H. Blood pressure circadian rhythm and endothelial function in heavy smokers: acute effects of transdermal nicotine. *J Clin Hypertens.* 2005; 7:721–8.

⁴⁷ Martins C, Ferreira-Melo SE, Sabha M, Coelho O, Yugar-Toledo JC, Quinaglia T, Moreira MM, Coca A, Junior HM. *Blood Press.* 2009; 18:255–60.

⁴⁸ Zevin S, Jacob P, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64:87–95.

⁴⁹ Benowitz NL, Hansson A, Jacob P. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension.* 2002; 39:1107–12.

⁵⁰ Tanus-Santos JE, Toledo JCY, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno H. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens.* 2001; 14:610–4.

-
- ⁵¹ Fishbein L, O'Brien P, Hutson A, Theriaque D, Stacpoole PW, Flotte T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of nicotine nasal spray devices on cardiovascular and pulmonary function. *J Investig Med*. 2000; 48:435–40.
- ⁵² Tanus-Santos JE, Sampaio RC, Hyslop S, Franchini KG, Moreno H. Endothelin ET(A) receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000; 396:33–7.
- ⁵³ Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med*. 1988; 319:1318–30.
- ⁵⁴ Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 1994;154:989–95.
- ⁵⁵ Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996; 335:1792–8.
- ⁵⁶ Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;110:968–70.
- ⁵⁷ Mahmarian JJ, Moye LA, Nasser GA, Nagueh SF, Bloom MF, Benowitz NL, Verani MS, Byrd WG, Pratt CM. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:125–30.
- ⁵⁸ Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416–421.
- ⁵⁹ Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
- ⁶⁰ Le Houezec J, Aubin HJ. Pharmacotherapies and harm-reduction options for the treatment of tobacco dependence. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1959–67.
- ⁶¹ Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329.

-
- ⁶² Maity N, Chand P, Murthy P. Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation. *Indian J Psychiatry*. 2014;56:17-23.
- ⁶³ Nocente R, Vitali M, Balducci G, Enea D, Kranzler HR, Ceccanti M. Varenicline and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new approach to the treatment of co-occurring alcohol and nicotine addiction? *Am J Addict*. 2013;22:453-9.
- ⁶⁴ Picciotto MR, Kenny PJ. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a012112.
- ⁶⁵ Gonzalez D, Renard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296:47-55.
- ⁶⁶ Jorenby DE, Hays TJ, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296:56-63.
- ⁶⁷ Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:64-71.
- ⁶⁸ Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1571-1577.
- ⁶⁹ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων 2009. Κεφάλαιο: 04.12.01.01. Βαρενικλίνη
- ⁷⁰ Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, Lu Y, Mansbach RS, Mather RJ, Rovetti CC, Sands SB, Schaeffer E, Schulz DW, Tingley FD 3rd, Williams KE. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*. 2007;52:985-94.
- ⁷¹ Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;70:801-5.
- ⁷² Ari H, Celiloğlu N, Ari S, Coşar S, Doganay K, Bozat T. The effect of varenicline on heart rate variability in healthy smokers and nonsmokers. *Auton Neurosci*. 2011;164:82-6.

-
- ⁷³ Wang J, Wang X, Irnaten M, Venkatesan P, Evans C, Baxi S, Mendelowitz D. Endogenous acetylcholine and nicotine activation enhances GABAergic and glycinergic inputs to cardiac vagal neurons. *J Neurophysiol.* 2003;89:2473-81.
- ⁷⁴ Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:56-63.
- ⁷⁵ Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47-55.
- ⁷⁶ Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:64-71.
- ⁷⁷ Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation.* 2010;121:221-9.
- ⁷⁸ Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation.* 2014;129:28-41.
- ⁷⁹ Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:1359-66.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD009329.

-
- ⁸² Iwaoka M, Shimamura H, Tsuji T, Kugiyama K. Twelve weeks of smoking cessation therapy with varenicline increases the serum levels of apolipoprotein A-I only in the success group. *J Cardiol*. 2014. [Epub ahead of print].
- ⁸³ Xu T, Holzapfel C, Dong X, Bader E, Yu Z, Prehn C, Perstorfer K, Jaremek M, Roemisch-Margl W, Rathmann W, Li Y, Wichmann HE, Wallaschofski H, Ladwig KH, Theis F, Suhre K, Adamski J, Illig T, Peters A, Wang-Sattler R. Effects of smoking and smoking cessation on human serum metabolite profile: results from the KORA cohort study. *BMC Med*. 2013;11:60.
- ⁸⁴ Taniguchi C, Tanaka H, Oze I, Ito H, Saka H, Tachibana K, Tokoro A, Nozaki Y, Nakamichi N, Suzuki Y, Suehisa H, Sakakibara H. Factors associated with weight gain after smoking cessation therapy in Japan. *Nurs Res*. 2013;62:414-21.
- ⁸⁵ Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955.
- ⁸⁶ Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- ⁸⁷ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv  nne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

-
- ⁸⁸ Oosterhuis I, Härmark L, van Puijenbroek E. Experiences with the use of varenicline in daily practice in the Netherlands: a prospective, observational cohort study. *Drug Saf.* 2014;37:449-57.
- ⁸⁹ Le Houezec J, Aubin HJ. Pharmacotherapies and harm-reduction options for the treatment of tobacco dependence. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1959-67.
- ⁹⁰ Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003041.
- ⁹¹ Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
- ⁹² Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Pastromas V, Paraskevopoulou E, Skliros E, Pappas S. Rising prevalence of diabetes among Greek adults: findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:325-9.
- ⁹³ Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:883-95.
- ⁹⁴ Pipe AL, Eisenberg MJ, Gupta A, Reid RD, Suskin NG, Stone JA. Smoking cessation and the cardiovascular specialist: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol.* 2011;27:132-7.

-
- ⁹⁵ Nobile CG, Bianco A, Biafore AD, Manuti B, Pileggi C, Pavia M. Are primary care physicians prepared to assist patients for smoking cessation? Results of a national Italian cross-sectional web survey. *Prev Med*. 2014. [Epub ahead of print].
- ⁹⁶ Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Lo SS, Yip AW, Kok WM, Ho SY, Lam TH. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *Am J Prev Med*. 2010;39:251-8.
- ⁹⁷ Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;33(6 Suppl):S318-26.
- ⁹⁸ Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014. [Epub ahead of print].
- ⁹⁹ Tulloch H, Pipe A, Els C, Aitken D, Clyde M, Corran B, Reid RD. Flexible and extended dosing of nicotine replacement therapy or varenicline in comparison to fixed dose nicotine replacement therapy for smoking cessation: Rationale, methods and participant characteristics of the FLEX trial. *Contemp Clin Trials*. 2014;38:304-313.
- ¹⁰⁰ von Wartburg M, Raymond V, Paradis PE. The long-term cost-effectiveness of varenicline (12-week standard course and 12 + 12-week extended course) vs. other smoking cessation strategies in Canada. *Int J Clin Pract*. 2014;68:639-46.
- ¹⁰¹ Korhonen T, Goodwin A, Miesmaa P, Dupuis EA, Kinnunen T. Smoking cessation program with exercise improves cardiovascular disease biomarkers in sedentary women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20:1051-64.
- ¹⁰² Hatsukami DK, Kotlyar M, Allen S, Jensen J, Li S, Le C, Murphy S. Effects of cigarette reduction on cardiovascular risk factors and subjective measures. *Chest*. 2005;128:2528-37.
- ¹⁰³ Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4439.
- ¹⁰⁴ Komiyama M, Wada H, Ura S, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Koyama H, Kono K, Takahashi Y, Hasegawa K. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS One*. 2013;8:e72010.
- ¹⁰⁵ Taniguchi C, Tanaka H, Nakamura N, Saka H, Oze I, Ito H, Tachibana K, Tokoro A, Nozaki Y, Nakamichi N, Sakakibara H. Varenicline is more effective in attenuating weight gain than nicotine patch 12 months after the end of smoking

cessation therapy: an observational study in Japan. *Nicotine Tob Res.* 2014;16:1026-9.

¹⁰⁶ Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD006219.

¹⁰⁷ Stadler M, Tomann L, Storka A, Wolzt M, Peric S, Bieglmayer C, Pacini G, Dickson SL, Brath H, Bech P, Prager R, Korbonits M. Effects of smoking cessation on β -cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:219-7.

¹⁰⁸ Mangubat M, Lutfy K, Lee ML, Pulido L, Stout D, Davis R, Shin CS, Shahbazian M, Seasholtz S, Sinha-Hikim A, Sinha-Hikim I, O'Dell LE, Lyzlov A, Liu Y, Friedman TC. Effect of nicotine on body composition in mice. *J Endocrinol.* 2012;212:317-26.

¹⁰⁹ Sobieraj DM, White WB, Baker WL. Cardiovascular effects of pharmacologic therapies for smoking cessation. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7:61-7.

¹¹⁰ Kato T, Umeda A, Miyagawa K, Takeda H, Adachi T, Toyoda S, Taguchi I, Inoue T, Node K. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function. *Hypertens Res.* 2014. [Epub ahead of print].

¹¹¹ Jain R, Jhanjee S, Jain V, Gupta T, Mittal S, Goelz P, Wileyto EP, Schnoll RA. A double-blind placebo-controlled randomized trial of varenicline for smokeless tobacco dependence in India. *Nicotine Tob Res.* 2014;16:50-7.