



# **Nikotin Bağımlılığının Nörobiyolojisi ve Tedavide Kullanılan İlaçlar**

Dr Pınar Pazarlı  
Göğüs Hastalıkları ve TB uzmanı  
Sakarya Üniversitesi

---



# Madde Bağımlılığı

- ❖ **1994**; nikotin bağımlılığı = madde bağımlılığı
  - ❖ Madde ve madde dışı etkenleri kapsayan **karmaşık bir süreçtir.**
  - ❖ Tekrarlanan uygulamalar sonunda **tolerans ve fizyolojik bağımlılık** gelişir
  - ❖ Anksiyete ve stres azaltma gibi olumlu duygusal değişimler sağlayan **pekiştireçlere sahiptir.**
-

# Nikotin Bağımlılığı

## Biyopsikososyal Model

A

**NÖROBİYOLOJİK**

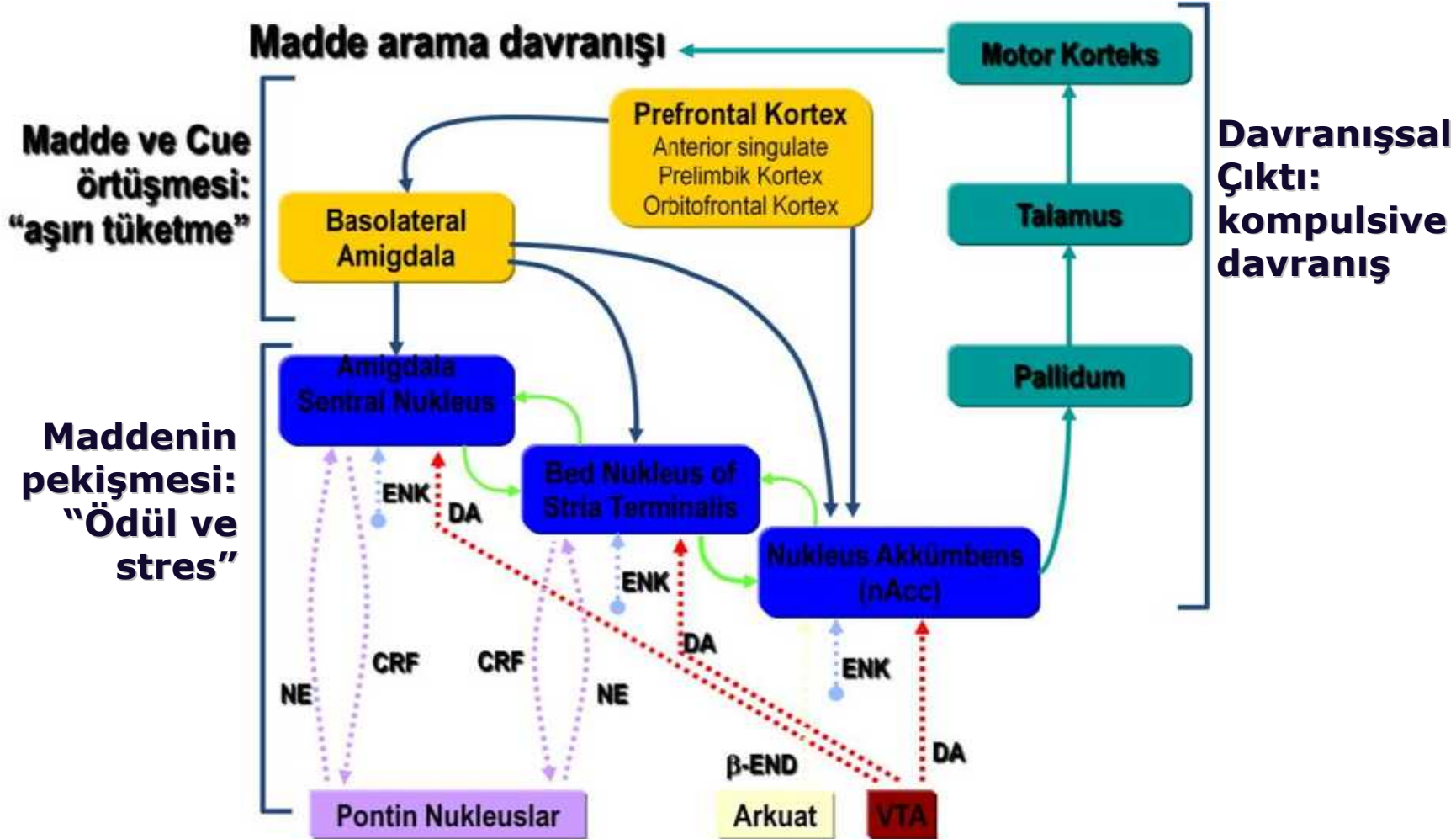
B

**PSİKOLOJİK**

C

**SOSYAL**

# Nöral Döngüler



# Nikotinin farmakodinamiği ve bağımlılığın nörobiyolojisi

Nikotinin farmakodinamiğinin anlaşılmasında **iki önemli özellik:**

## **1. Kompleks doz - yanıt ilişkisi**

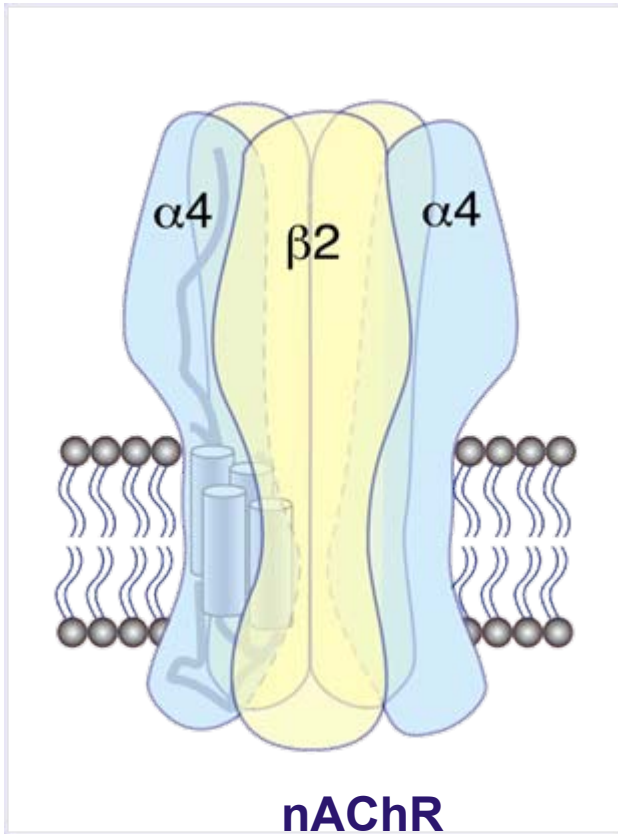
Etkileri

- Çok ve karmaşık
- Toksik
- Selektif değil

## **2. Kısa süreli maruziyet ile tolerans**

---

# Nikotinin farmakodinamiği ve bağımlılığın nörobiyolojisi



- ❖ Nikotinin etkileri; Beyin, otonomik gangliyon ve nöromusküler bileşkedeki **nikotinic asetilkolin reseptörleri (nAChRs)** aracılığıyla gerçekleşir
- ❖ nAChR, 290 kDa ağırlılığında 5 protein alt ünitesinden oluşan heteropentamerik bir glukoprotein. En sık formu, **α4-β2** ünitelerinden oluşan pentamer
- ❖ Nikotinin **α4-β2** nAChR'e affinitesi diğer reseptörlere göre daha yüksek

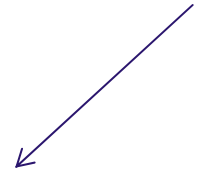
# Nörobiyolojik Boyut

## ❖ İki süreç;

### 1. Nikotinin ödüllendirici ve alımı pekiştirici etkileri

**(Psikostimulan Etki)** → Nörobiyolojik değişiklikler

### 2. Nikotin Yoksunluk Sendromu **(Yüksek Kortikal Aktivasyon)**





Ödüllendirme Yolu

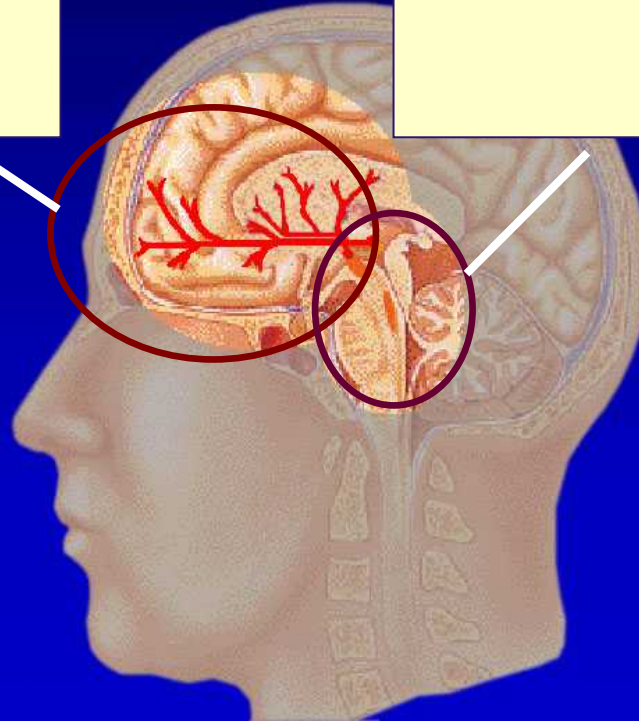
(Nucleus Accumbens)

**DOPAMİN**

Yoksunluk Semptomları

(Locus Coeruleus)

**NOREPİNEFRİN**



# 1. Psikostimulan Etki

## Pozitif pekiştirici etki

### ⑩ Zevk alma

- ↑ dopamin
- ↑ norepinefrin
- ↑  $\beta$  endorfin

### ⑩ İş performansında artma

- ↑ asetilkolin
- ↑ norepinefrin

### ⑩ Hafızada iyileşme

- ↑ asetilkolin
- ↑ norepinefrin
- ↑ vazopressin

## Negatif pekiştirici etki

### ⑩ Anksiyete ve gerginlikte azalma

- ↑  $\beta$  endorfin
- ↑  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA)

### ⑩ İştahın baskılanması

- ↑ dopamin
- ↑ norepinefrin
- ↑ serotonin

### ⑩ Yoksunluk belirtilerinde iyileşme

- ↑ asetilkolin
- ↑ nonkolinerjik nikotinik aktivite?

# 1. Psikostimulan Etki

<u>Tip</u>	<u>Örnek</u>	<u>Bağımlılık etkisi</u>
Narkotik analjezikler →	<b>Morfin</b>	Çok güçlü
	<b>Eroin</b>	Çok güçlü
SSS depresanları →	Barbitürat	Güçlü
	Etanol	Güçlü
	Anestezipler	Orta
Anksiyolitikler →	Benzodiazepin	Orta
Psikomotor uyarıcılar →	Amfetamin	Güçlü
	<b>Kokain</b>	Çok güçlü
	Kafein	Zayıf
	<b>Nikotin</b>	<b>Çok güçlü</b>

---

## 2. Yüksek Kortikal Aktivasyon

“İnsanlar neden sigara içer...  
Dinlenmek için, zevk için, zaman geçirmek  
için vs...”

Fakat, daha önemlisi,  
insanlar sigara içmeye devam ediyor;  
çünkü bırakmayı çok rahatsız edici  
buluyorlar.”

*Philip Morris, 1984*





# FARMAKOLOJİK TEDAVİ

---

# Günümüzde Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

- **Birincil Seçenekler**
    - Nikotin yerine koyma tedavileri
    - Bupropion
    - Vareniklin
  - **İkincil Seçenekler**
    - Nortriptilin (Noradrenerjik trisiklik antidepresan)
    - Klonidin (Alfa-2 nonadrenerjik agonist )
  - **Gelecekteki seçenekler**
    - Rimonobant (Kannabinoid reseptör antagonisti)
    - Nikotin aşısı
-

# Nikotin Yerine Koyma Tedavisi

**Nikotin bandı\***

**Nikotin nazal sprey**

**Nikotin oral formları**

- Nikotin sakızı\*
  - Nikotin sublingual tablet\*
  - Nikotin pastil
  - Nikotin inhaler
-

# Nikotin Bandı

- ❖ En sık kullanılan
- ❖ Gün boyu düzenli plazma nikotin düzeyi sağlar.
- ❖ 16-24 saatlik iki formu var

30cm<sup>2</sup> lik [21mg] 1

20cm<sup>2</sup> lik [14mg] 2

10cm<sup>2</sup> lik [7mg] 3

- ❖ Bant tercihen sabah, üst kola veya gövde ön yüzünde tüysüz bir bölgeye uygulanır





# Nikotin Bandı

- **Günde  $\geq 15$  adet sigara**

- No:1 2 - 4 hafta
- No:2 2 - 4 hafta
- No:3 2 - 4 hafta

- **Günde  $\leq 15$  adet sigara**

- No:2 2 - 4 hafta
  - No:3 2 - 4 hafta
-

# Nikotin Bandı Yan Etkileri

- ❖ Uygulama yerinde allerjik reaksiyon
- ❖ Aritmi
- ❖ Taşikardi
- ❖ Baş ağrısı
- ❖ Soğuk algınlığı benzeri semptomlar
- ❖ Kas ağrısı, eklem ve sırt ağrısı

- ❖ Bulantı, daha nadir olarak karın ağrısı, dispepsi
- ❖ Kabızlık, ya da diyare
- ❖ Sersemlik, anormal rüya görme
- ❖ Artrit
- ❖ Anksiyete, emosyonel değişiklikler,
- ❖ Öksürük
- ❖ Uykusuzluk

# Nikotin bandı kontrendikasyonları:

## ❖ Özel durumlarda önerilmemeli

- Gebeler (Grup D) ve süt emziren kadınlar
  - Akut ya da son 1 ay içinde geçirilmiş MI, unstable angina, ve ciddi aritmiler
-

# Nikotin Sakızı

- 2 mg'lık sakız ile 0.9 mg nikotin alınır
  - 4 mg'lık sakız ile 1.2 mg nikotin alınır
- ❖ **çigneme tekniđi** önemli:
  - ❖ *20-30 dakika,yavaş; nikotin tadını hissedene kadar sakızı 5-10 kez çigneyip sonra bir kaç dakika yanak mukozasında bekletir*
  - ❖ İki sakız arasında en az yarım saat ara bırakılmalıdır



# Nikotin Sakızı

- Günde 25 sigara üstünde içenler 4 mg'lık sakız,
  - Günde 25 sigaranın altında içenlerde 2 mg'lık sakız
  - Kullanım:
    - 1. günden 6. haftaya kadar 1 sakız /1-2 saat
    - 7. haftadan 10. haftaya kadar 1 sakız /2-4 saat
    - 10. haftadan 12. hafta sonuna kadar 1 sakız /4-8 saat
  - İlk 6 hafta günde 9 ve üstü sakız kullanımı önemli
  - Günde en fazla 24 adet çiğnenmesi önerilmektedir
-

# Nikotin Sakızı

- ❖ Nikotin sakız tedavisinin 8-12 hafta kullanılması yeterlidir. Süre uzatılabilir. Tedavinin bazen bir yıla kadar devam ettiği görülmüş
  - ❖ Hamilelerde grup C
  - ❖ Yan etki: Bulantı, Kusma, Hazımsızlık, Hıçkırık
-

# Nikotin sublingual tablet

- ❖ 2 mg'lık tabletler
  - ❖ Oral mukozanın her tarafından emilebilir
  - ❖ Tabletler 20 dakika kullanıldıktan sonra atılmalıdır .
- 
- Günde  $\geq 20$  sigara her saat 2 tablet
  - Günde  $\leq 20$  sigara her saat 1 tablet
- 
- Kullanım süresi 3 ay
  - Günde en fazla 40 tablet
-

# Sigara Bırakmada Günümüzde Tedavi Seçenekleri

- **Birincil Seçenekler**
    - Nikotin yerine koyma tedavileri
    - **Bupropion**
    - vareniklin
  - **İkincil Seçenekler**
    - Nortriptilin
    - Klonidin
  - **Gelecekteki seçenekler**
    - Rimonobant
    - Nikotin aşısı
-



# Bupropion

- ❖ Tedavi rehberlerine girmiş nikotin içermeyen ilk ilaç...  
(eski bir antidepresan, sigara bıraktırmadaki etkinliği antidepresan etkisinden bağımsızdır)
  - ❖ Norepinefrin ve dopaminin sinaptik geri alımının zayıf bir inhibitörüdür.
-

# Bupropion

- ❖ **Tedaviye sigara bırakılmadan önce başlanır,**
  - ❖ 7-14 gün içinde bir sürede hedef bırakma günü belirlenir.
  - ❖ ilk 3 gün 150 mg (1x1)
  - ❖ 4. günden itibaren 300 mg (2x1)
  - ❖ Tedavi süresi 7 - 12 hafta. Tedavinin 6 ay kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir.
  - ❖ Ciddi yoksunluk belirtileri olan olgularda nikotin yerine koyma tedavileri ve bupropion kombine kullanılabilir
-

# Bupropion

## **Dikkat edilmesi gereken husular:**

- ❖ İki doz arası en az 8 saat olmalı.
  - ❖ Son doz akşam erken saatlerde alınmalı.
  - ❖ Yan etkileri var:
    - baş ağrısı
    - uykusuzluk
    - ağız kuruluğu
  - ❖ Bupropionun günlük dozunun yarıya inmesi gereken olgular
    - Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
    - 65 yaş üzeri olgular
    - Ağırlığı 45 kg'ın altında olan olgular
-

# Bupropionun kontrendikasyonları

- ❖ Aktif ya da geçirilmiş epilepsi anamnezi
  - ❖ Konvulsiyon eşiğini düşüren ilaç kullanım öyküsü
  - ❖ Nöroleptik ya da alkol gibi epilepsi eşiğini düşüren ilaç kullanımı
  - ❖ MSS travma, cerrahi ve felç öyküsü (1 saat ve üzeri bilinç kaybı)
  - ❖ Bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsü.
  - ❖ Monoaminooksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanım
  - ❖ Anorexia nervosa, bulimia
-

# Bupropionun etkileştiđi ilaçlar

- ❖ Antidepresanlar (imipramin, paroxetine)
  - ❖ Betablokerler (metoprolol)
  - ❖ Tip 1c antiaritmikler (propafenon, flekanid)
  - ❖ Antipsikolitik (risperidon, thioridazin)
  - ❖ Hipoglisemik ajanlar ve insülin
  - ❖ Teofilin
  - ❖ Sistemik steroidler
  
  - ❖ Hamilelerde B Grubu ilaç kategorisinde
-

# Sigara Bırakmada Günümüzde Tedavi Seçenekleri

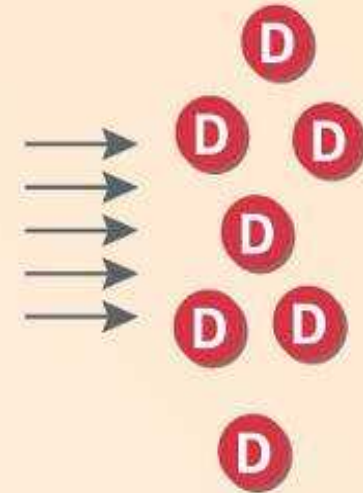
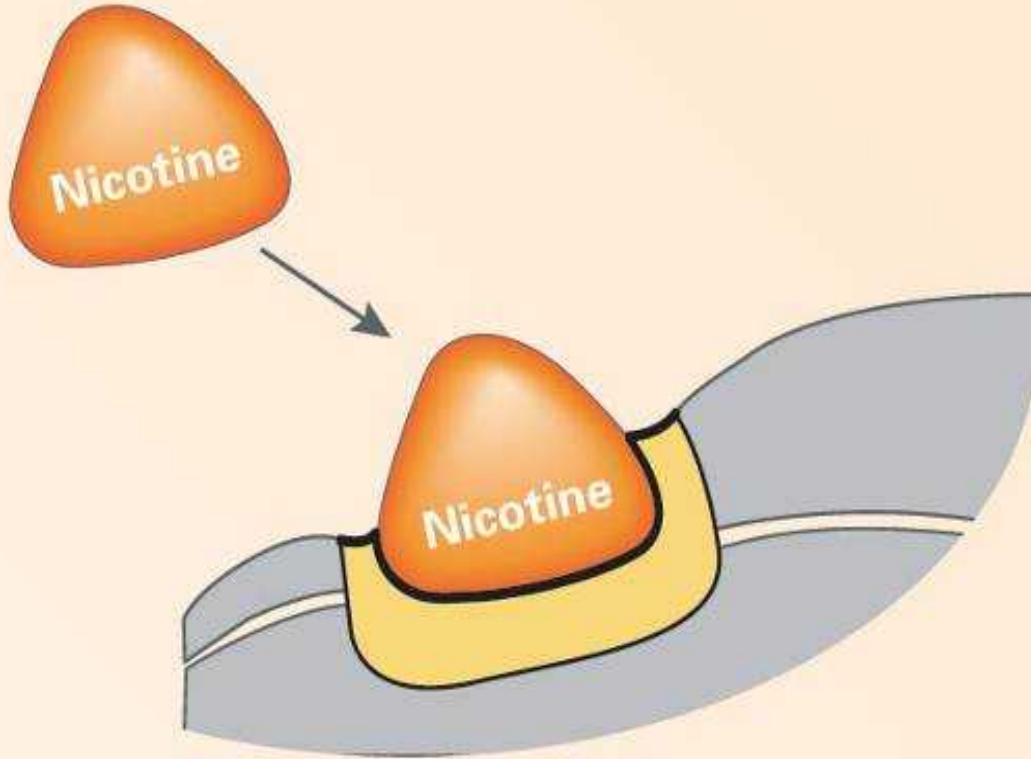
- **Birincil Seçenekler**
    - Nikotin yerine koyma tedavileri
    - Bupropion
    - **Vareniklin**
  - **İkincil Seçenekler**
    - Nortriptilin
    - Klonidin
  - **Gelecekteki seçenekler**
    - Rimonobant
    - Nikotin aşısı
-

# Vareniklin

- ❖  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  nikotinic reseptörlerin **parsiyel agonisti**
  - ❖ Nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar -nikotin kadar güçlü değil (etkisinin %32-45 kadar)
  - ❖ Dopamin sürekli orta dozda salınır.
  - ❖ Vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile dopamin salınımında artış olmaz. (**antagonist etki**)
-

# Nikotinin etki mekanizması

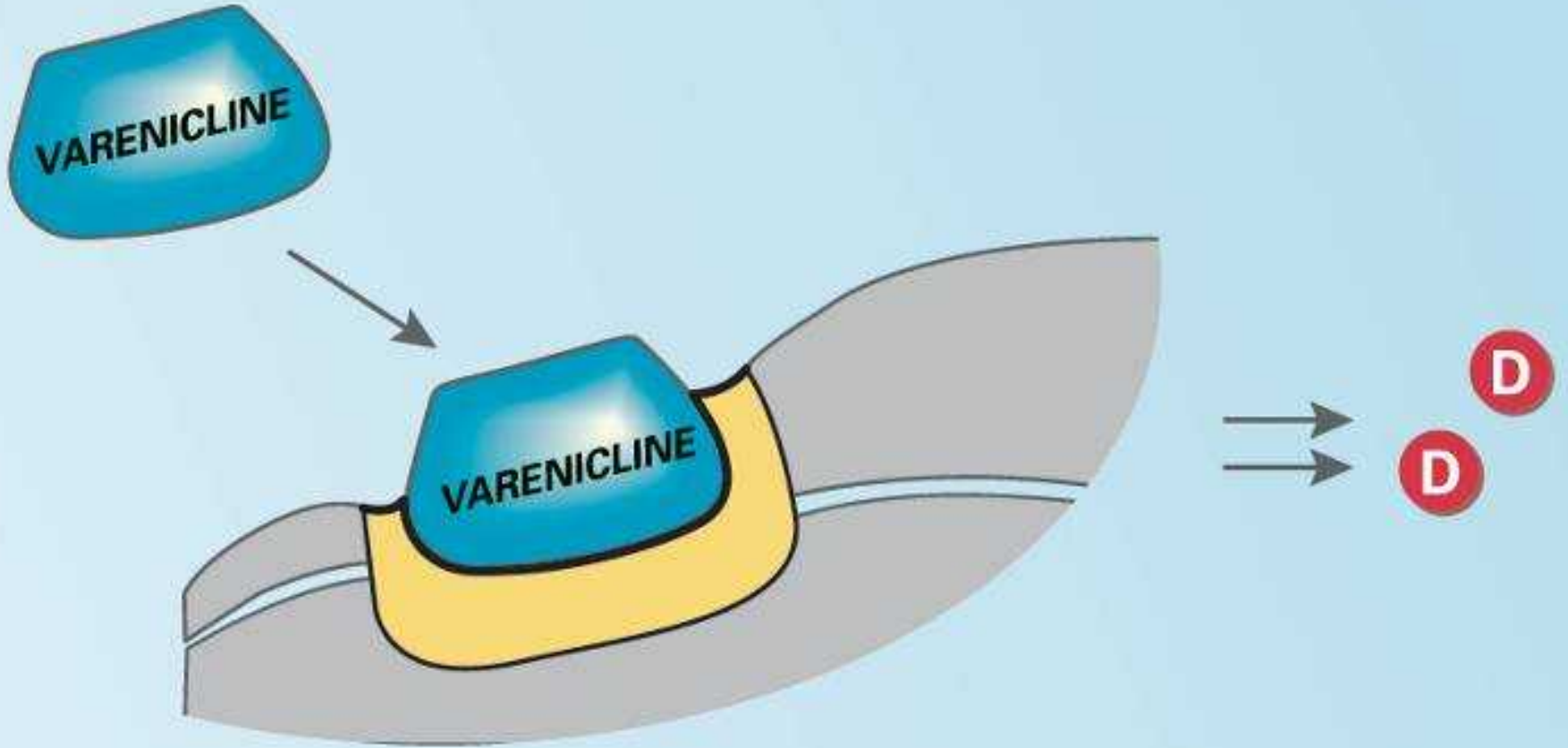
**D** = Dopamine



**$\alpha 4 \beta 2$  reseptörü**

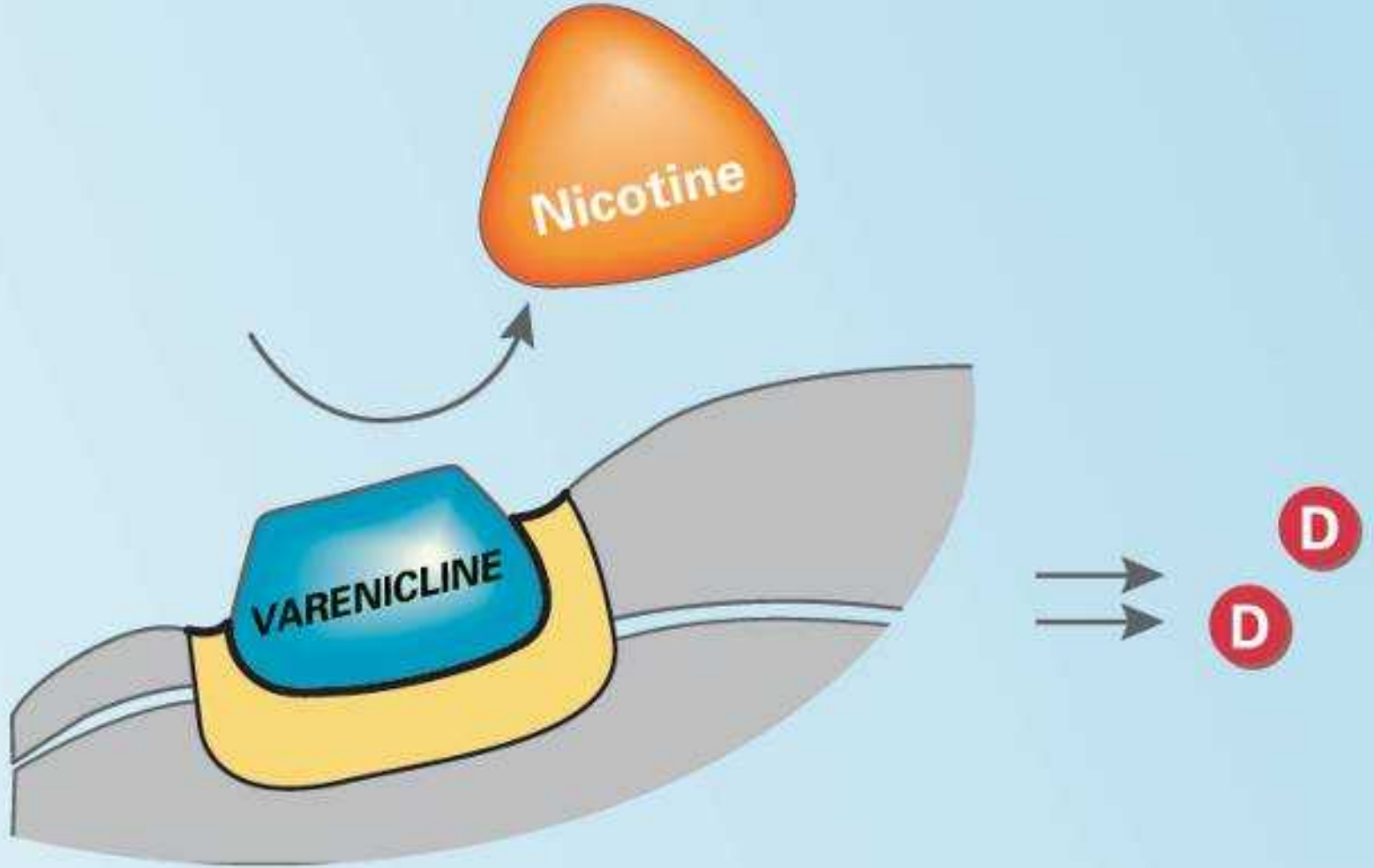


# Vareniklinin etki mekanizması



$\alpha 4 \beta 2$  reseptörü

# Vareniklin ve nikotin



$\alpha_4 \beta_2$  reseptörü

# Vareniklin

- ❖ Vareniklin tedavisine başladıktan 7-14 gün sonrasında bir bırakma günü tespit edilir
  - ❖ İlacın tok karına su ile beraber alınması
    - 3 gün boyunca 0.5 mg tablet
    - 4 gün boyunca günde iki defa 0.5 mg tablet
    - 7. günden itibaren 1 mg tablet günde iki defa
  - ❖ Etkinliği belirlemek için tedavi en az 12 hafta uygulanmalı
-

# Yan Etkiler

- ❖ **İlaç gebelerde ve süt veren annelerde kullanımı uygun değildir.**
  - ❖ **İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantı (%35.8) dir.** Diğer yan etkiler uykusuzluk (% 22 ), anormal düşler ( % 14.4), baş ağrısı( % 16.8) ve gastrointestinal yakınmalardır ( % 22.5).
  - ❖ **Bulantının sorun olduğu olgularda ilacın yemekler ile birlikte alınması önerilir, buna rağmen bulantı devam ederse ilacın günlük dozu 1 mg düşülür ve bulantı kontrol altına alındıktan sonra bir kez daha doz arttırılması ( 2x 1 mg) denenir.**
-

# Vareniklin

İlacın dikkatte azalma ve görme bozukluğu yapabildiğinin bildirilmesini takiben özellikle

- uzun süre araç kullananlarda
- ağır vasıta şöforlerinde
- pilotlarda
- hava trafik kontrolörlerinde

kullanılmaması önerilir

# Vareniklin Güvenilir mi?

## ❖ Duygulanım değişiklikleri?

- Depresyon
- İntihar

---

## Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database

D Gunnell, professor of epidemiology,<sup>1</sup> D Irvine, pharmacoepidemiologist,<sup>2</sup> L Wise, senior pharmacoepidemiologist,<sup>2</sup> C Davies, senior pharmacovigilance assessor,<sup>2</sup> R M Martin, professor of clinical epidemiology<sup>1</sup>

### WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

---

Varenicline is an effective smoking cessation product, but there are concerns that it may increase the risk of suicidal behaviour and suicide

Smokers are at an increased risk of suicide

### WHAT THIS STUDY ADDS

---

We found no clear evidence of an increased risk of self harm or depression associated with varenicline

# SONUÇ

İlacın prospektüsüne vareniklinin nöropsikiyatrik semptomları arttırabileceği, ajitasyon, depressif durum, intahar eğilimi ve varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri eklenmiştir

Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmadığından bu tür seçilmiş olgularda ancak psikiyatri uzmanlarının yakın takibi ile kullanımı önerilmektedir

---



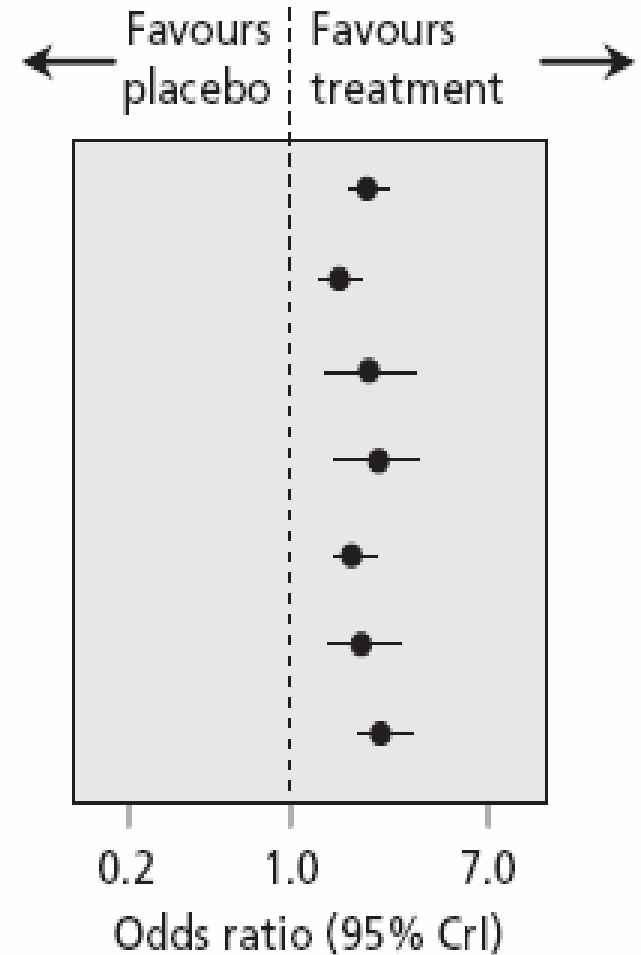
## Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials

Mark J. Eisenberg MD MPH, Kristian B. Filion MSc, Daniel Yavin BSc, Patrick Bélisle MSc, Salvatore Mottillo BSc, Lawrence Joseph PhD, André Gervais MD, Jennifer O'Loughlin PhD, Gilles Paradis MD MSc, Stephane Rinfret MD MSc, Louise Pilote MD PhD

# Farklı Farmakoterapiler

Pharmacotherapy	Odds ratio (95% CrI)
-----------------	----------------------

Bupropion	2.12 (1.76–2.56)
Nicotine gum	1.65 (1.37–2.01)
Nicotine inhaler	2.18 (1.38–3.45)
Nicotine nasal spray	2.37 (1.57–3.60)
Nicotine patch	1.88 (1.60–2.22)
Nicotine tablet	2.06 (1.47–2.87)
Varenicline	2.55 (1.99–3.24)





# Teşekkür ederim...

Prof Dr Esra Uzaslan

Doç Dr Zeynep Aytemur

---