



Pharmacotherapy for *Nicotine Dependence*

ผศ.นพ.สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา, FCCP

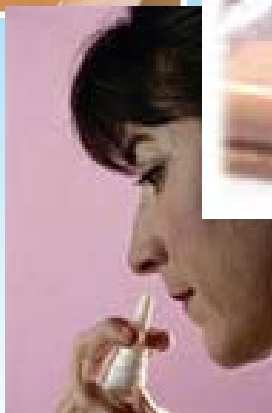
หน่วยโรคทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มศว.



Available Medications to Treat Tobacco Dependence



Bupropion

©2002 GSM

Nortriptyline



100% Satisfaction



Nicotine Replacement Therapy

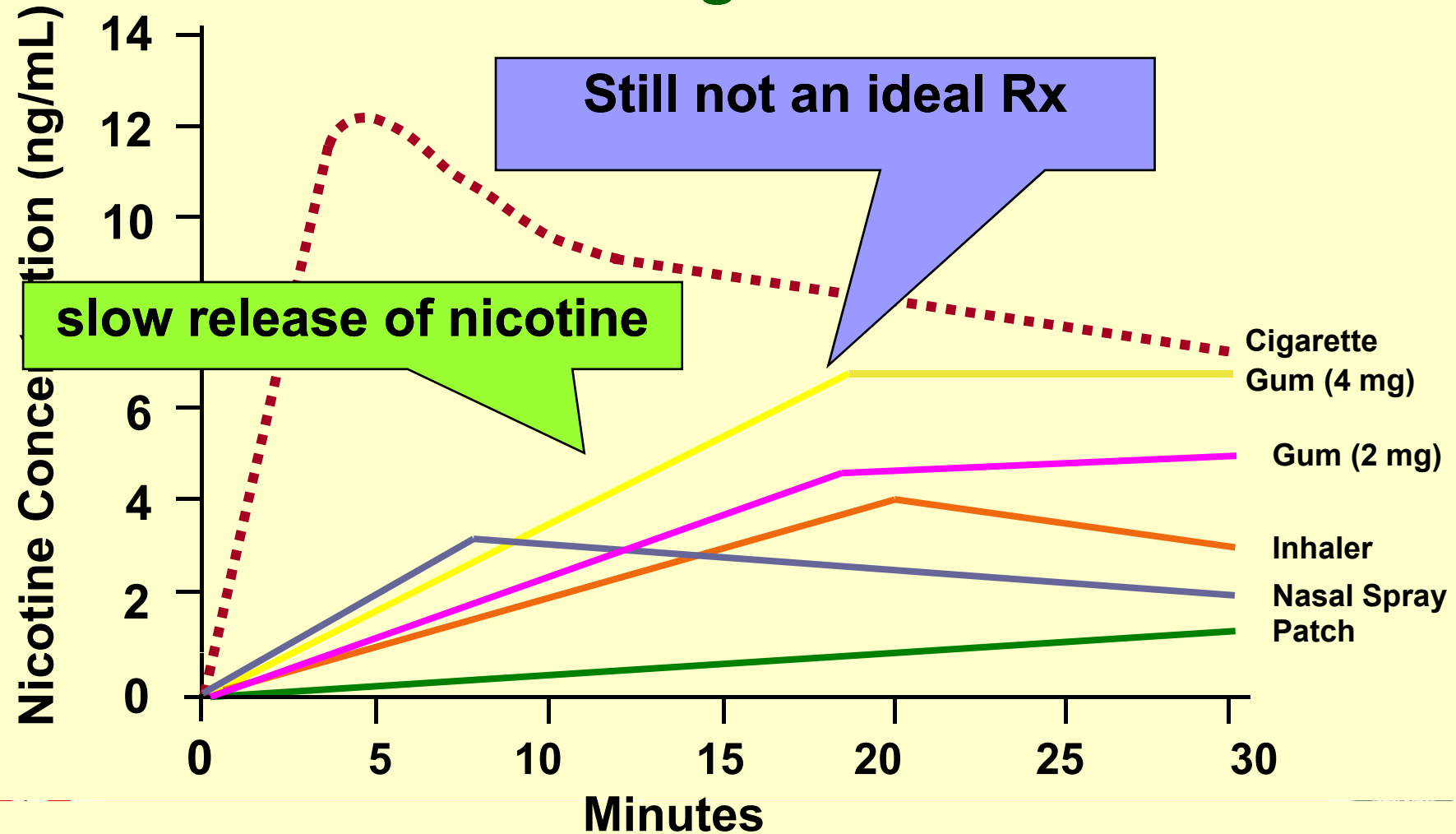


100% Smoke-Free SWU



Plasma Nicotine Levels*

Smoking VS NRT



* Balfour DJ & Fagerström KO. *Pharmacol Ther.* 1996;72:51-81.

Efficacy of Nicotine Replacement Therapy (NRT)*

Comparison	N Trials	N Participants	Pooled OR (95% CI)
Gum	53	17,783	1.43 (1.33–1.53)
Patch	41	16,691	1.66 (1.53–1.81)
Nasal spray	4	887	2.02 (1.49–3.73)
Inhaler	4	976	1.90 (1.36–2.67)
Tablets/lozenges	6	2739	2.00 (1.63–2.45)
Combination vs single type	7	3202	1.42 (1.14–1.76)
Any NRT vs control	111	43,040	1.58 (1.50–1.66)



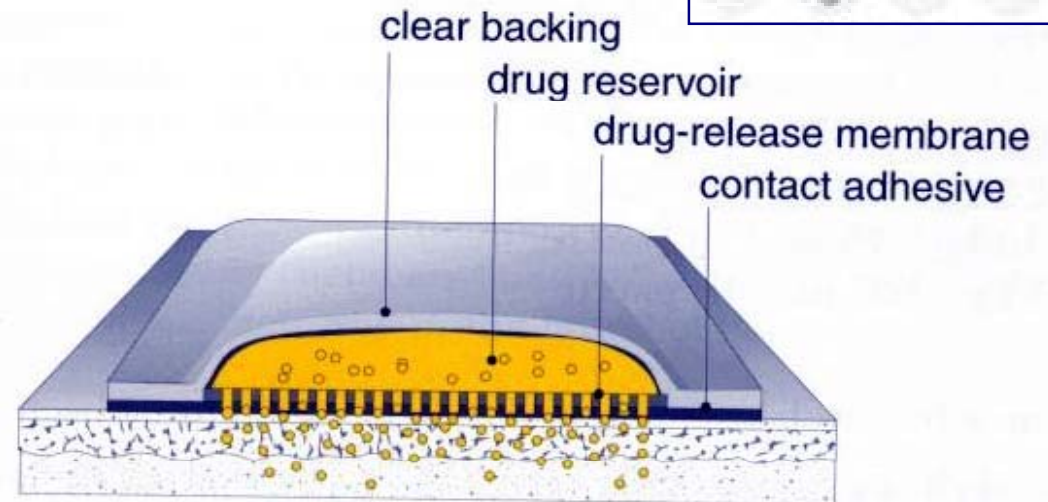
*Stead LF et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000146.

** Stead L, Lancaster T. *Int J Epidemiol.* 2005;34:1001–1003.



Nicotine Patch

- นิโคตินอยู่ใน polymer ที่หุ้มด้วย adhesive
- อาศัย concentration gradient ของนิโคตินระหว่างระบบและผิวหนัง



100% Smoke-Free SWU



นิโคตินชนิดแผ่นปิดผิวหนัง

■ ขนาดที่ใช้

□ สูบ ≤ 20 มวน/วัน

■ ใช้ 14 mg x 8 สัปดาห์

■ ใช้ 7 mg x 4 สัปดาห์

□ สูบ > 20 มวน/วัน

■ ใช้ 21 mg x 4 สัปดาห์

■ ใช้ 14 mg x 4 สัปดาห์

■ ใช้ 7 mg x 4 สัปดาห์

■ ติดแผ่นแปะ 24 ชม **ยกเว้นนอนไม่หลับหรือฝันร้าย**

■ **เปลี่ยนที่ติดทุกวัน**

■ **ไม่ควรติดซ้ำภายใน 1 สัปดาห์**



100% Smoke-Free



สิ่งที่ต้องบอกผู้ป่วยก่อนใช้

- ล้างมือ ทำความสะอาดผิวก่อน เช็ดให้แห้งก่อนติด
- ติดทันทีที่ตื่นนอน
- เลือกบริเวณที่ไม่มีขน ไม่มัน ไม่มีบาดแผล
- บริเวณคอ สะโพก ต้นแขนด้านนอก
- หากจำเป็นต้องติดบริเวณที่มีขน ให้ตัดขนออกก่อน (ไม่ควรโกน)
- **ไม่ควรตัดแผ่นยา**



100% Smoke-Free SWU



อาการไม่พึงประสงค์

■ อาการทางผิวหนัง (ร้อยละ 50)

☐ คัน แสบร้อน แดง

☐ 1 สัปดาห์แรก

☐ topical steroid หรือ antihistamine

■ อาการทาง systemic ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ผื่นร้าย

■ ผลต่อการนอน มักหายไปภายใน 2-3 วัน



100% Smoke-Free SWU



หมากฝรั่งนิโคติน

■ วิธีบริหารยา

- ☐ สัปดาห์ 1-6: 1 ชิ้น ทุก 1-2 ชั่วโมง (เมื่อรู้สึกอยาก)
- ☐ สัปดาห์ 7-9: 1 ชิ้น ทุก 2-4 ชั่วโมง
- ☐ สัปดาห์ 10-12: 1 ชิ้น ทุก 4-8 ชั่วโมง
- ☐ ปรับขนาดตามการตอบสนองของผู้ป่วย

■ ขนาดยาสูงสุด

- ☐ ขนาด 2 มก. วันละไม่เกิน 30 ชิ้น
- ☐ ขนาด 4 มก. วันละไม่เกิน 15 ชิ้น

■ อาจให้ค่อย ๆ ลดแล้วหยุดก็ได้



100% Smoke-Free ST



คำแนะนำหามาฝากฟรีโคติน

- “เคี้ยวแล้วหยุด” ราว 30 นาที-1 ชั่วโมง
- เคี้ยวช้า ๆ จนมีรสชาติซ่า แล้วหยุดพัก ไว้ที่กระพุ้งแก้ม 1-2 นาที
- หลีกเลี่ยงการกลืนน้ำลาย
- 15 นาทีก่อนและระหว่างเคี้ยว: งดอาหารและเครื่องดื่มที่เป็นกรด เช่น ชา กาแฟ น้ำส้ม น้ำอัดลม ไวน์



100% Smoke-Free SWU



อาการไม่พึงประสงค์

- เจ็บปาก แผลในปาก ระคายคอ
- ปวดกราม ฟัน
- คลื่นไส้ สะอึก ท้องอืด ท้องเดิน
- ส่วนใหญ่จะดีขึ้นใน 1 สัปดาห์
- *การเคี้ยวที่ถูกวิธีอาจลดอาการไม่พึงประสงค์ได้*



100% Smoke-Free SWU



Bupropion

- Inhibit reuptake of DA, NE
- dose 150 mg QD x 3 day then 150 mg BID
- Quit date no sooner than 7-10 day after onset

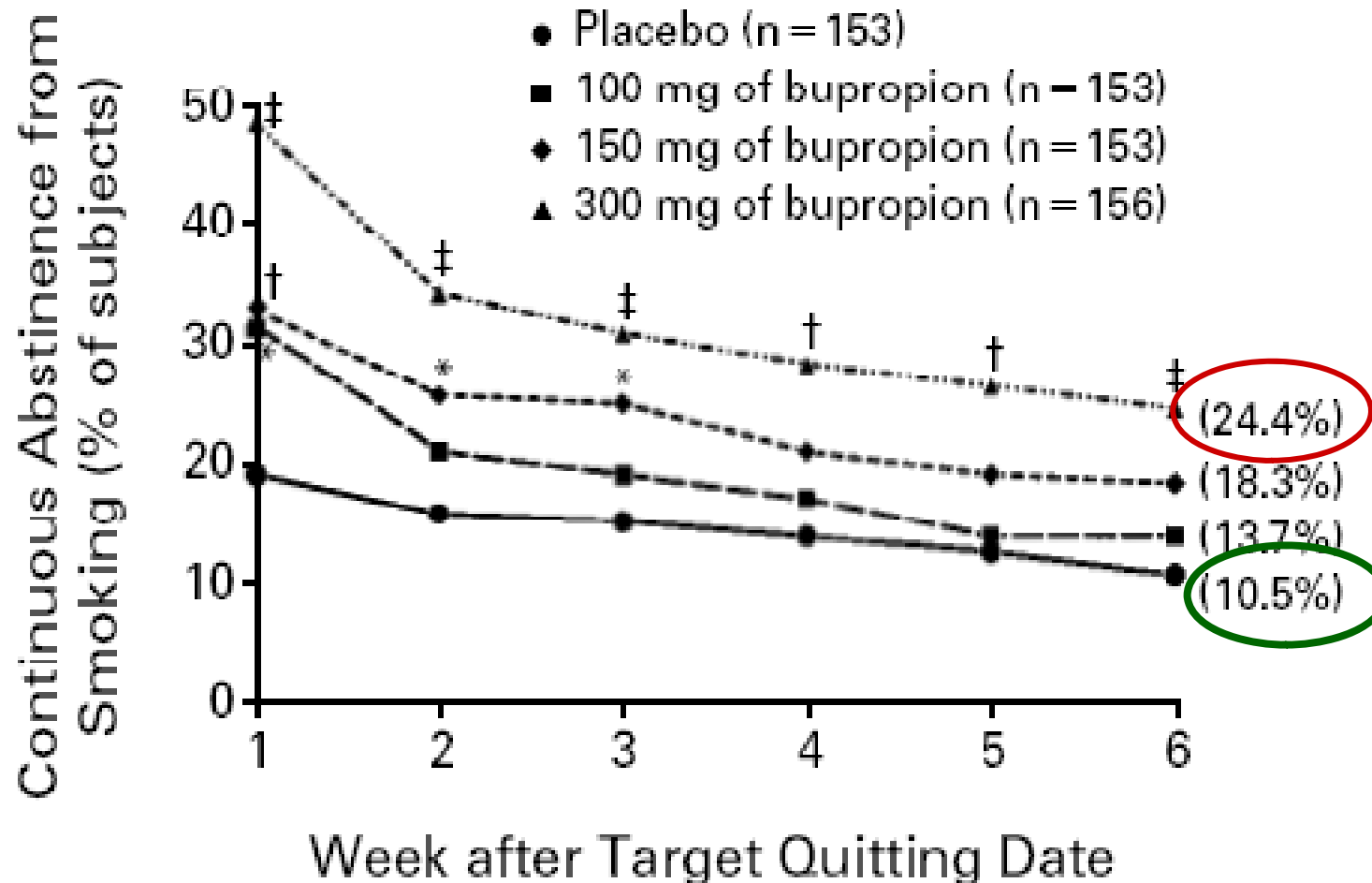


- **Contraindications**
- Absolute
 - ☐ *Hx seizure*
 - ☐ *Hx brain surgery*
- Relative
 - ☐ *Bulimia or anorexia nervosa*
 - ☐ *use theophylline, MAOI*
 - ☐ *alcoholic*

ke-Free SWU



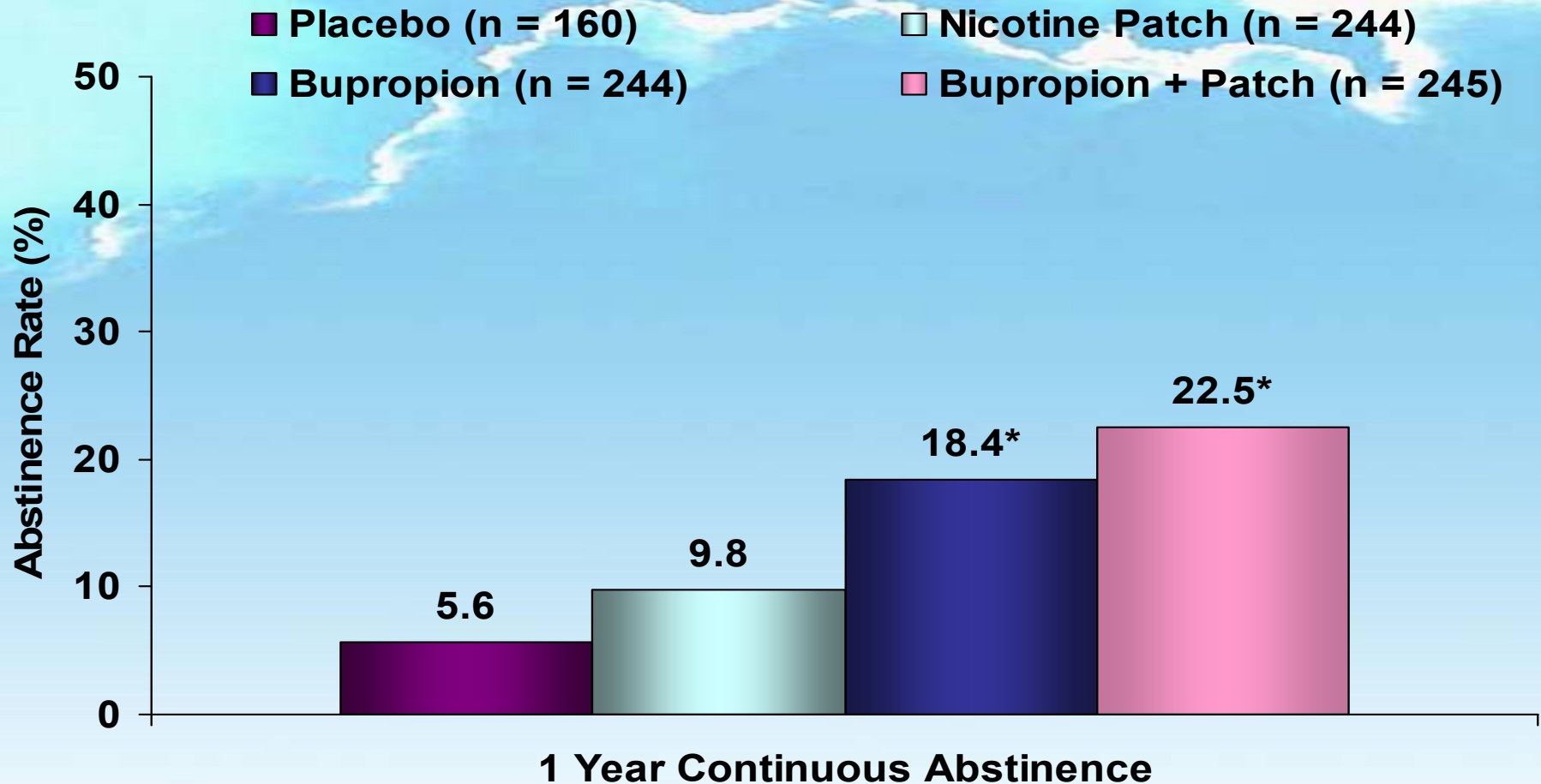
Bupropion VS Placebo*



*Hurt RD, et al. NEJM 1997;337:1195.



Bupropion VS NRT*



* $P \leq 0.001$ vs placebo and patch alone.

*Jorenby DE et al. *N Engl J Med.* 1999;340:685–691.

*Talwar A et al. *Med Clin North Am.* 2004;88:1517–1534.



อาการข้างเคียงของ Bupropion SR

- อาการชัก (seizures) 1:1000

- เช่น Hx of seizure, bulimia, anorexia nervosa, brain injury

- นอนไม่หลับ (35-40%)

- ปากแห้ง (10%)

- ระวังในผู้ที่มีโรคตับ ให้ลดขนาดลง

- ไม่เกิน 150 มิลลิกรัม วันเว้นวัน



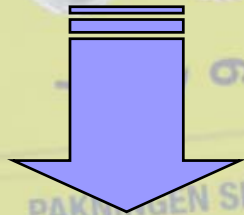
100% Smoke-Free SWU



Varenicline

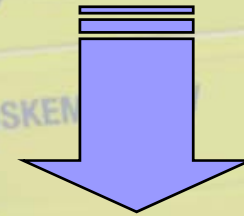
Dual Action

■ **Partial agonist** at $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotine Ach receptor



Relief withdrawal symptoms

■ **Antagonist** at $\alpha 4\beta 2$ subtype of nicotine Ach receptor



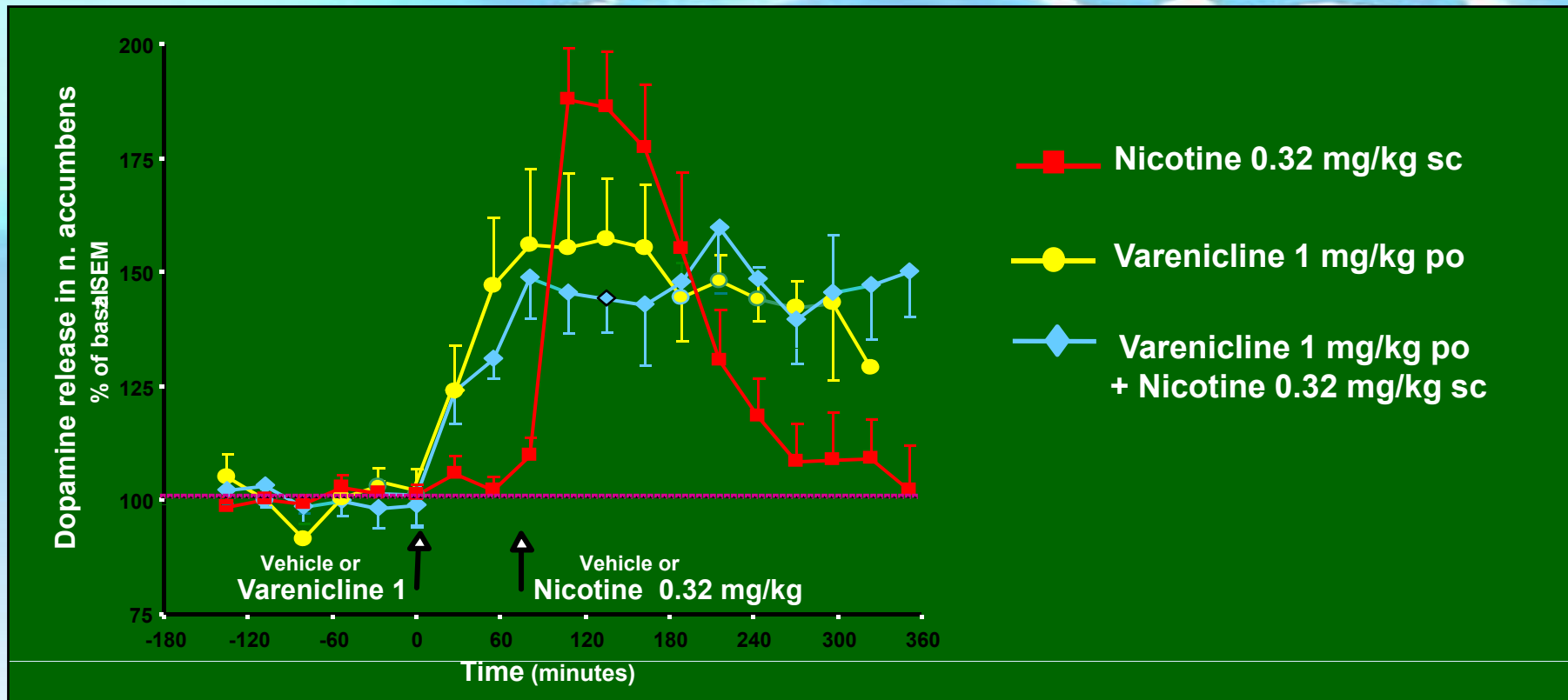
Prevent reinforcing effects of continued nicotine use



100% Smoke-Free SWU



Varenicline is a Partial Agonist In vivo: *Time Course of Dopamine Release*



Varenicline produces a slower, longer lasting and smaller ↑ dopamine release than nicotine and ↓ nicotine-induced dopamine release

100% Smoke-Free SWU



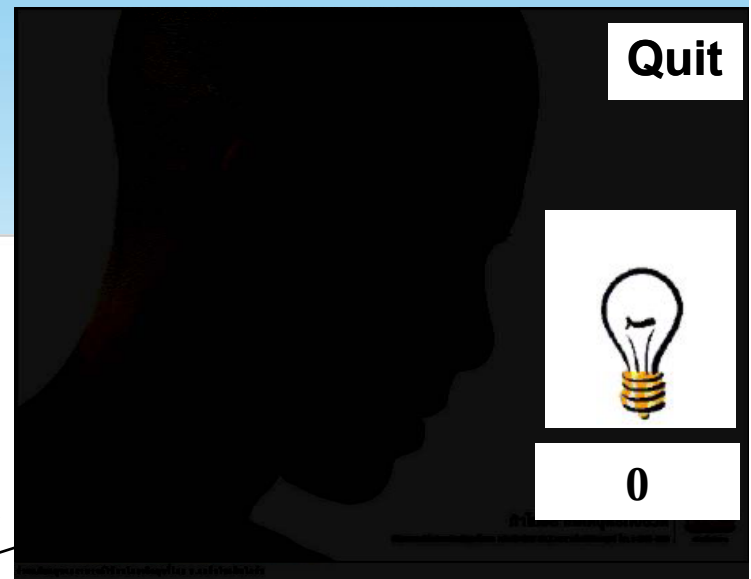
Simple Explanation

- smoking = lighting up a 60W bulb
- smokers hate darkness → smoke when the light fades
- *Varenicline switches the bulb on permanently (but only 20W)*
 - No darkness
 - smoking has little further effects

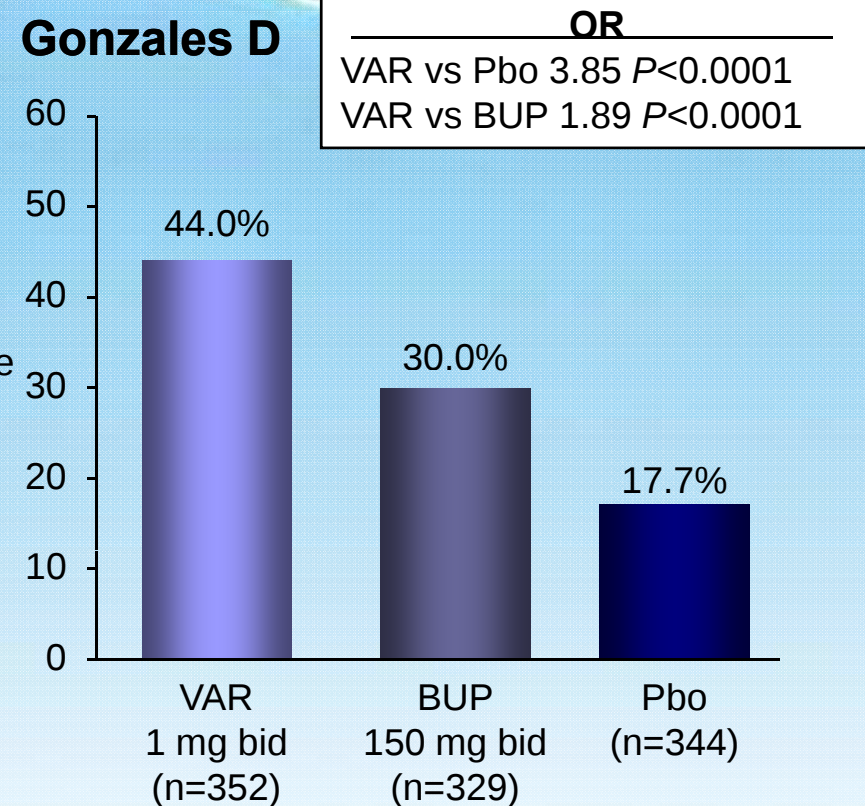
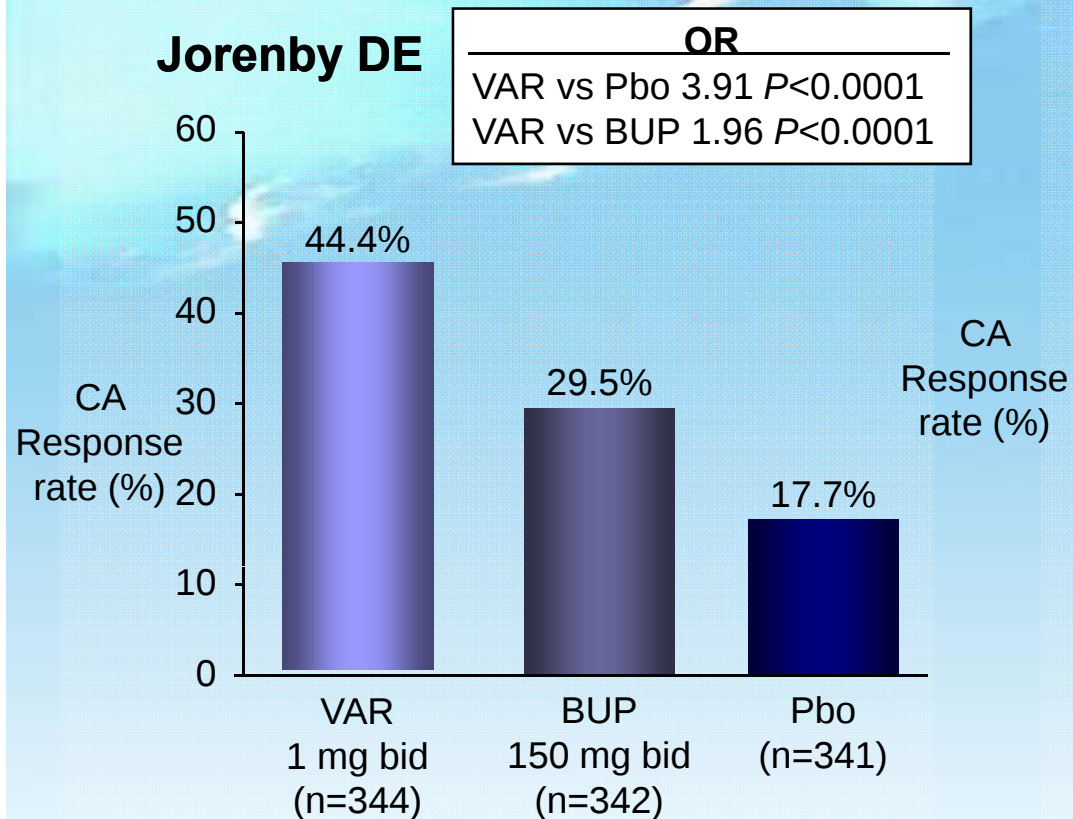


Smoking

60W



4-Week Continuous Abstinence (CA) Week 9–12



Nausea was reported by 28.6% (mostly mild or moderate). Severe N/V noted 2.7%.



100% Smoke-Free (W)

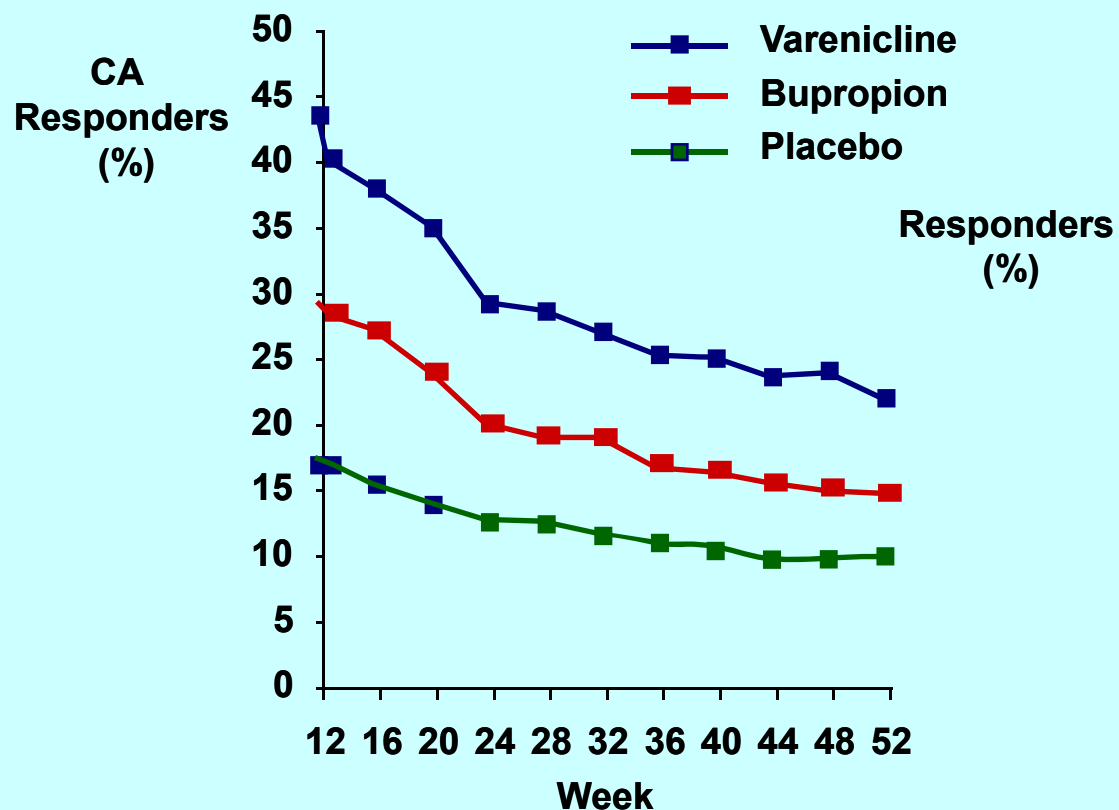
VAR=varenicline, Pbo=placebo, BUP=bupropion; OR = Odds ratio.

1. Champix Summary of Product Characteristics. Pfizer Ltd, Sandwich, UK. 2006.

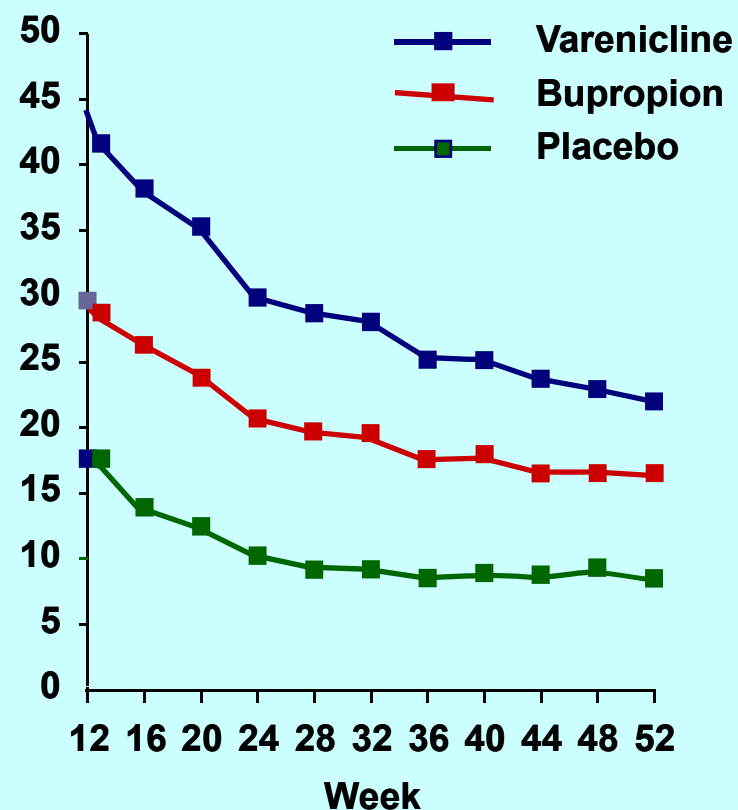


↑ Success Rate of Varenicline

Jorenby DE



Gonzales D

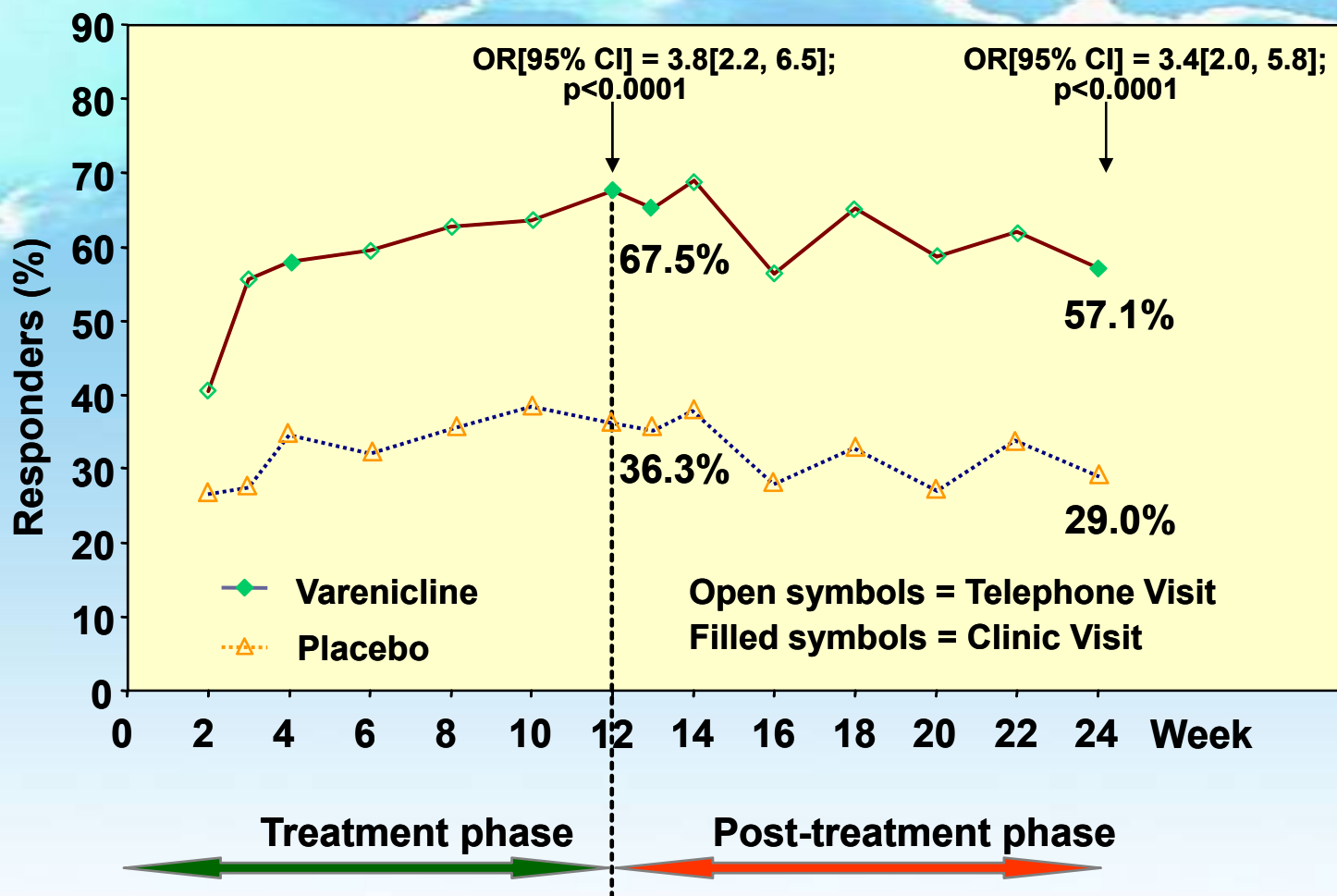


*Jorenby DE, et al. *JAMA*. 2006;296:56-63.

**Gonzales D, et al. *JAMA*. 2006;296:47-55.



Abstinence Rates in Asian



CI, confidence interval; OR, odds ratio



Safety and Side-effects

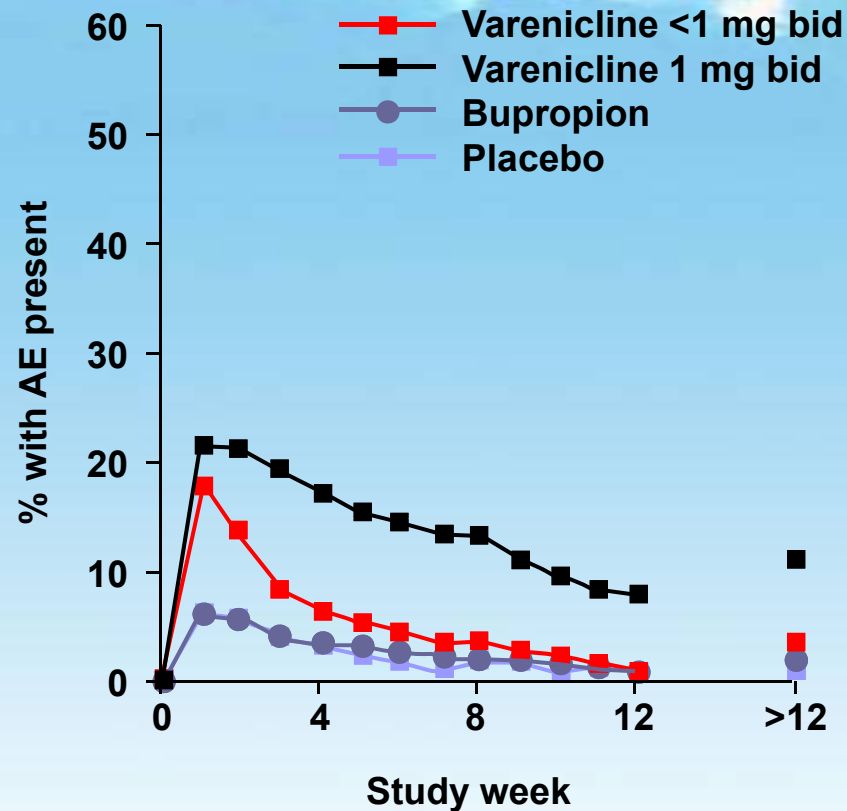
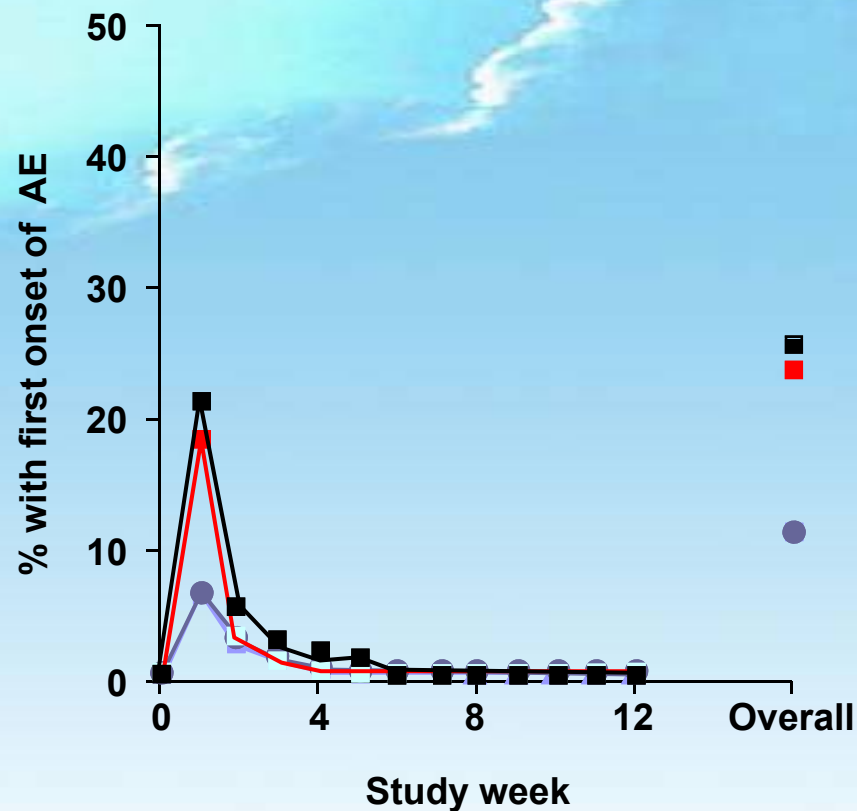
- The only medical *contraindication* is
 - end-stage renal disease
 - age <18
 - pregnancy
- **Cautions with epilepsy & psychiatric patients**
- One common side effect:
 - Nausea (30%) – mostly well tolerated
 - strange dreams, headache, flatulence, and insomnia



100% Smoke-Free SWU



Time Course of Nausea



Pfizer data on file: phase 2/3 fixed-dose, placebo-controlled studies.

100% Smoke-Free SWU



Dose & Timing of Varenicline

January 2008						
Su	M	Tu	W	Th	F	Sa
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

First 3 Days:
0.5mg/day

Next 4 Days:
0.5mg 2x/day

After First 7 Days:
Dose should increase to
1 mg 2x/day

**SMOKING
QUIT DATE**

100%

February 2008						
Su	M	Tu	W	Th	F	Sa
					1	2
	4	5	6	7	8	9
	11	12	13	14	15	16
	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	

March 2008

Su	M	Tu	W	Th	F	Sa
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Last Day of
Treatment:
12 weeks later





Pfizer
CHAMPIX
0.5 mg and 1 mg
FILM-COATED TABLETS
Varenicline

START AT DAY 1

The day I stop smoking should be between day 8 and day 14.

The day I stop smoking will be _____.

CHAMPIX
0.5 mg and 1 mg
FILM-COATED TABLETS
Varenicline
PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

KEEP THE PACKAGE INTACT

Week 1

1			1
2			2
3			3
4			4
5			5
6			6
7			7

Pfizer CHAMPIX 0.5 mg

KEEP THE PACKAGE INTACT

Week 2

8			8
9			9
10			10
11			11
12			12
13			13
14			14

Pfizer CHAMPIX 1 mg

Nortriptyline

■ ขนาด

☐ เริ่ม 25 mg Qhs X 3-5 วัน

☐ ปรับเป็น 50 mg Qhs X 3-5 วัน

☐ ปรับเป็น 75-100 mg Qhs x 6-12 สัปดาห์

■ เริ่มหยุดบุหรี่วันที่ 10-28 วันหลังเริ่มใช้

■ อาการข้างเคียง

☐ ง่วงนอน ปากแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก

☐ หน้ามืด ความดันต่ำ มือสั่น



100% Smoke-Free SWU



Bupropion SR & Nortriptyline*

Comparison	N Trials	N Participants	Pooled OR (95% CI)
Bupropion alone vs placebo	19	6443	2.06 (1.77–2.40)
Bupropion + nicotine patch vs placebo	2	728	1.60 (1.09–2.34)
All bupropion vs placebo	21	7171	1.99 (1.73–2.30)
Nortriptyline alone vs placebo	4	703	2.79 (1.70–4.59)
Nortriptyline + nicotine patch vs placebo	2	318	1.53 (0.90–2.61)
All nortriptyline vs placebo	6	1021	2.14 (1.49–3.06)

*Hughes JR, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000031.



New NRT

- ***Pulmonary inhaled nicotine***
- Similar to nicotine from smoking
- Rapidly ↑ serum nicotine levels
- Potential to addiction



100%



- ***Oral Nicotine***
- 2 forms
- Nicotine Straw & Drops
- Drink with beverages & absorb via intestinal mucosa
- Similar to pre-existing NRT

SWU



Abstinence Rate at 12 mo*

	Active NicVAX	Placebo	N = 301
NABI	10%	6%	
High- dose/intensive/ high-titer	21%	6%	



100% www.nabi.com SWU



Other Meds

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	ประสิทธิภาพ*
Naloxone ¹⁵	<u>Opioid</u> antagonists	0
Naltrexone ¹⁶	<u>Opioid</u> antagonists	0
Gabapentin ¹⁷	Modify GABA system	0
Tiagabine ¹⁸	↑ GABA activity	? ลดความอยากบุหรี่ เพิ่ม cognitive performance
Lobeline ¹⁹	Partial nicotinic agonist	0
Mecamylamine ²⁰	Nicotinic receptor antagonist	?
Atropine ²¹	<u>Muscarinic</u> receptor antagonist	0
Chlorpromazine ²¹	<u>Muscarinic</u> receptor antagonist	0
Venlafaxine ²²	Selective serotonin reuptake inhibitor	?
Fluoxetine ²³	Selective serotonin reuptake inhibitor	?
ชาหญ้าดอกขาว (<u>Vernonia cinerea</u> (L.) Less)	Unclear perhaps ↑ expression of dopamine receptor type 1	? ลดความอยากบุหรี่

*0 = "ไม่มีประสิทธิภาพ"; ? = ยังสรุปไม่ได้ ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

Quick Reminder

- จำไว้ว่า ยาช่วยเลิกบุหรี่ทุกชนิด
ไม่ได้ช่วยให้คน **อยาก** เลิกบุหรี่
เอง
- ใช้ในผู้ที่ตั้งใจเลิกบุหรี่เท่านั้น



100% Smoke-Free SWU



Pregnancy & Lactation

- ↑nicotine metabolism
- Try non-pharmacological Rx first
- risk VS benefits
 - Short-acting NRT (e.g. nicotine gum)
 - **Avoid bupropion**
- Always treat husband



*Giglia RC, et al. BMC Public Health 2006; 6:195.



Cardiovascular Diseases

- *NRT may be used safely in pts with cardiac disorders**
- in recent unstable angina or AMI (<2 wks) , serious cardiac arrhythmias
 - Bupropion or low-dose short-acting NRT



*Anderson JE, et al. Chest 2002; 121: 932-41.
*Molyneux A. BMJ 2004;328:454-56.



Smoking ≤ 10 cig/d

- Try non-pharmacological Rx
- If necessary
 - Low-dose NRT
 - Bupropion???



*Talwar A, et al. Med Clin N Am 2004; 88:1517-34.



Heavy Nicotine Dependence

- Combined therapy
- Long-acting NRT + Short-acting NRT
 - i.e. patch + gum
 - Usually high-dose (>21 mg/d)
- Bupropion + NRT (high-dose)



100% Smoke-Free SWU



Weight Gain



- Median wt gain ~3-5 kgs*
- Any Rx can delay, but NOT prevent*
- Exercise & diet Rx



*Anderson JE, et al. Chest 2002; 121: 932-41.



Conclusion

- **ALL smokers** making a quit attempt should receive pharmacotherapy **EXCEPT** those with contraindications.
- **Pharmacotherapy is effective.**
- **Combined Rx & behavioral modification are even better.**
- **Rx is just a part of quitting strategies, but will never replace a good counselling measures.**



100% Smoke-Free SWU



ขอบคุณที่เลิกสูบบุหรี่



100% Smoke-Free SWU

