

Tütün Bağımlılığı Tedavisinde Yeni Gelişmeler

New Advances in Therapy for Tobacco Dependence

Ebru Çakır Edis, Tuncay Çağlar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Tütün ürünleri tüm dünyada önlenebilen en önemli ölüm ve hastalık nedenidir. Bazı Batı ülkelerinde sigara içme hızı yavaş bir düşüş gösterse de tütün kullanım prevalansı halen yüksektir ve bir çok gelişmekte olan ülkede artmaktadır. Tütün bağımlılığı biyolojik ve psikolojik anlamda karmaşık bir sorundur ve hastalık olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde tütün bağımlılığı için lisanslı iki tedavi (nikotin replasman tedavisi ve bupropion) olmasına rağmen uzun süreli tütün bırakma oranları genel olarak %30'un altındadır. Son yıllarda varenicline, rimonabant ve nikotin aşıları gibi yeni ilaçlar ile yapılan araştırmalar umut vericidir. (*Akciğer Arşivi: 2006; 7: 99-103*)

Anahtar Kelimeler: Tütün, bağımlılık, yeni tedaviler (rimonabant, varenicline, nikotin aşıları)

Summary

Tobacco products are the largest cause of avoidable death and disease in world. Although smoking prevalence continues to fall slowly in some Western countries, tobacco use prevalence remains high and rising in many developing countries. Tobacco dependence is recognised as a disease and biologic and psychiatric complex problem. In spite of licence two treatments available for tobacco dependence (nicotine replacement therapy and bupropion), long-term tobacco abstinence rates are typically <30%. Recently, researchs for new drugs (i.e. rimonabant, varenicline, nicotine vaccines) are hopefull. (*Archives of Lung: 2006; 7: 99-103*)

Key Words: Tobacco, dependence, new treatments (rimonabant, varenicline, nicotine vaccines)

Giriş

Sigara kanser, solunum ve kardiyovasküler hastalıklar ile önlenebilen en önemli ölüm nedenidir. Ülkemizde hala sigara nedeniyle ölen insan sayısının, trafik kazalarından ölenlerin sayısının yaklaşık olarak 10 katı olduğu tahmin edilmektedir (1). Türkiye'de sigara kullanma oranının eğitim seviyesine ve mesleklere göre değişmekle birlikte ortalama erkeklerde %51, kadınlarda %49 olduğu bildirilmiştir (2).

Sigara içenlerin %70'inden fazlası bırakmayı istemektedirler ve her yıl %30-50'si denemektedir. Bununla beraber herhangi bir yardım almaksızın sigara içenlerin ancak %5'i girişimlerinde başarılı olmaktadır (3). Günümüzde far-

makolojik tedaviler kombine edildiği zaman bile uzun süreli tütün bırakma oranları genel olarak %30'un altındadır (4). Bu nedenle yeni tedavilerin geliştirilmesine veya geniş kullanılabilen tedavilere ihtiyaç vardır, böylece tütün bırakma girişiminde bulunan içiciler arasında bırakma oranları artacaktır. Bu derlemede tütün bırakma girişimi için geliştirilen yeni tedaviler irdelendi.

1) Tütün Bağımlılığında Rutinde Kullanılan Tedaviler

1) Nikotin Replasman Tedavi (NRT): NRT tütün bağımlılığının tedavisi için yaygın kullanılan tedavi biçimidir. Cochran İnceleme Grubu (5) NRT kullanımının sigara bırakma

başarı oranlarını 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Günümüzde tütün bağımlılığı tedavisi için kullanılan 5 tip NRT vardır (Tablo 1). Bu tedavilerin tümü yoksunluk semptomlarını ve nikotin isteğini azaltır; birkaç karşılaştırmalı çalışma bunların hemen hemen eşit etkili olduğunu göstermiştir (6). Ancak sakız, inhaler ve nasal spreyin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada sakızın daha kolay kullanıldığı için halk tarafından tercih edildiği bildirilmiştir (7). Ülkemizde nikotin bantı, sakızı bulunmakta ve kullanılmaktadır. Ülkemizde sigara bırakma polikliniklerinde davranış tedavisi ile birlikte kullanılan NRT ile başarılı sonuçlar alınmıştır (8,9).

2) Bupropion: Bupropion tütün bağımlılığının tedavisinde etkisi gösterilen ilk non-nikotin tedavisidir. Amerika'da orijinal bir antidepresandır (Wellbutrin, GlaxoSmithKline). Randomize çalışmaların tümü bupropionun uzun süre yoksunlukta yaklaşık 2 kat başarı sağladığını göstermiştir (10). Bupropion lokus ceruleusda adrenerjik nöronların uyarılmasında azalma, nükleus accumbenste ekstrasellüler dopaminde artış, dopamin geri alımında azalma ve nikotinic asetilkolin reseptörlerinde fonksiyonel antagonizmayı içeren çeşitli mekanizmalar ile etkili olur (11,12). Mekanizma her ne olursa olsun, bupropion yoksunluk semptomlarını ve isteği azaltmada; tütünü bırakmayı arttırmada orta derecede etkilidir (13). Bupropionun yan etkileri uykusuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve epilepsi riskinde artmadır. Bupropion kullananlarda konvulzyon görülme riski 1:1000 olduğu için bu ilaç epileptik hastalarda kontrendikedir (14).

II) Potansiyel Tütün Bağımlılığı Tedavileri

Tablo 2'de gösterilen bu tedavilerin güvenilirlikleri henüz kanıtlanmamıştır.

1) Nortriptilin: Nortriptilinin 5 çalışmada sigarayı bırakmak için etkinliği gösterilmiş ve OR: 2.8 bulunmuştur (3). Nortriptilin noradrenalinin (ve olası serotonin, 5HT) geri alınımını bloke ederek yoksunluk ve depresif semptomları azaltır (11, 12). Etkisinin sağlam kanıtlarına ve kısmen düşük maliyetine rağmen genellikle NRT veya bupropion uygun görülmediğinde ikincil tedavi olarak düşünülmüştür. Yan etkileri taşikardi, bulanık görme, üriner retansiyon, ağız kuruluğu, kabızlık ve hipotansiyondur (15).

2) Klonidin: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir alfa-2- noradrenerjik agonisttir. Alkol ve opioid yoksunluk semptomlarında azalma gösterilmiştir (16). Bir çalışmada daha önceki bırakma girişimlerinde başarılı olamayan tiryakilerde klonidin ile 4 hafta sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında yoksunluk oranlarında 2 kat düzelme saptanmış ve bu etki 6 ay sürmüştür (17). Yan etkileri kabızlık, yorgunluk, güçsüzlük, ağız kuruluğudur, nadiren alerjik reaksiyon, bradikardi, birden kesilmesinde tansiyonda ciddi değişiklikler görülür.

3) Varenicline: (CP-526, 555, Pfizer) Varenicline ile yapılan faz II ve faz III klinik çalışmaların sonuçları umut verici bulunmuştur (18). Bunun üzerine Pfizer Amerika'da FDA onayı almış ve "CHANTIX™" adı ile piyasaya sürülmüştür (19). Pfizer Vareniclini 1997'de keşfetti, nikotin reseptörü parsiyel agonisti ve selektif nikotinic reseptör modulatorü olarak tanımlandı. Parsiyel agonist ($\alpha_4 - \beta_2$) olarak yoksunluk semptomları önler ve bağımlılık yapmaz. 3-4 haftada azaltılarak dozu ayarlanır (4). Yan etkileri halsizlik, uykusuzluk, meteorizm ve tat alma bozukluğudur.

4) Rimonabant: Selektif cannabinoid-1 reseptör antagonisti olarak adlandırılan ilaçların (CB1) beyinde sigara içenlerde değiştiği varsayılan enerji denge sistemini düzenlediğine inanılır ve antagonistlerinin şişman kişilerde kilo kaybı

Tablo 1. Tütün Bağımlılığı Tedavisinde Rutinde Kullanılan İlaçlar*

İlaçlar	Olası mekanizma	Şuanki durumu	Avantajı	Dezavantajı
Nikotin sakızı**	Nikotin replasmanı-isteği ve yoksunluğu azalır.	Bazı ülkelerde OTC	En iyi bilinen yol	Uyum zayıflığı, çene ağrısı
Nikotin bant**	Nikotin replasmanı-isteği ve yoksunluğu azaltır.	Bazı ülkelerde OTC	İyi uyum, düşük bağımlılık	Sabit doz, yavaş salınım, akut isteği tedavi etmez. Deri irritasyonu, uykusuzluk
Nikotin pastili/dilaltı tablet	Nikotin replasmanı-isteği ve yoksunluğu azaltır.	Bazı ülkelerde OTC	Yüksek dozu sakızdan daha iyi nikotin salınımı sağlar.	Uyum zayıflığı
Nikotin inhaler	Nikotin replasmanı-isteği ve yoksunluğu azaltır.	Bazı ülkelerde OTC, bazı ülkelerde reçete ile.	Sigaranın el-ağız aktivasyonu sağlar.	Uyum zayıflığı
Nikotin nazal sprey	Nikotin replasmanı-isteği ve yoksunluğu azaltır.	Bazı ülkelerde OTC, bazı ülkelerde reçete ile.	Hızlı nikotin salınımı	Kötü uyum, potansiyel bağımlılık
Bupropion**	Dopamin geri alımında azalma; isteği ve yoksunluğu azaltır.	Tüm ülkelerde yalnızca reçete ile.	Bağımlılık yapmaz.	Epilepsi riskinde artış, nadiren allerji

* Foulds J, Burke M, Steinberg M, et al. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. Expert Opin Emerg Drugs 2004; 9: 39-53.

** Türkiye de onaylı ilaçlar

yapabileceği gösterilmiştir (20). Bileşiğin en umut vericisi CB1 reseptör antagonisti rimonabant (SR-141716A, Ac-complia, Sanofi-Synthelabo)'dir. Hayvan çalışmalarında nikotin alımını ve nükleus accumbensde nikotin neden olduğu dopamin salınımını azaltır. Belki en önemlisi korteks ve nükleus accumbensde dopamin, noradrenalin ve 5-HT seviyelerinin artışının görülmesidir. Ayrıca sigaraya tekrar başlama (relaps) riskini de azalttığı öne sürülmüştür (21). STRATUS-US çalışması ön verilerinde rimonabantın etkisi umut vericidir. Çalışmaya 11 merkezde 787 sigara içen kaydedilmiştir. Katılımcılar 5 mg (n= 262) veya 20 mg (n= 261) dozda rimonabant veya plasebo ile randomize edilmiş. Çalışma 10 haftada sonlandırılmıştır. 20 mg rimonabant alan gruptaki kişiler için bırakma oranları plasebo alanlara göre 2 katıdır (4). Rimonabant birkaç yan etkisi ile (halsizlik, yorgunluk, tremor) iyi tolere edilir.

Faz III klinik çalışmaların sonuçları rimonabantın obezite, obezite ile ilişkili dislipidemi ve diyabetin tedavisinde olduğu kadar sigara bıraktıktan sonra kilo kontrolünde de başarılı olduğunu göstermektedir (22).

5) Nikotin aşılı: Aşıların ardındaki esas konağa enjekte edilen antijendir. Konağın immün sistemi bu antijeni yabancı cisim olarak algılayacaktır ve antikor üretimine yol açacaktır. Nikotin kendisi çok antijenik olmayan küçük bir moleküldür. İmmün yanıtı arttırmak amacıyla nikotin büyük moleküllere, genellikle proteinlere bağlanabilir ve antijeniteyi artırır. Nikotin molekülü beyne rahatça geçecek kadar küçük olmasına rağmen nikotin-antikor kombinasyonu kan- beyin bariyerinden geçiş için çok büyüktür, bu nedenle beyinde nikotin etkisini azaltır veya elimine eder. Bu teorik olarak nikotin psikolojik etkisinin önemli kısmını önleyecek ve sigaranın denemeye değer etkisini azaltarak devam eden tüketimi azaltacaktır.

Tablo 2. Potansiyel tütün bağımlılığı tedavileri*

İlaçlar	Olası mekanizma	Şuanki durumu	Avantajı	Dezavantaj
Nortriptilin	Noradrenalin geri alım inhibitörü- moralde düzelme	Güvenlik ve etkinliği klinik çalışmalarla destekli	İyi etki verileri	Kötü yan etki profili
Klonidin	α_2 -Adrenoreseptör agonisti- yoksunluk semptomlarını azaltır	Onayı daha çok ikincil tedavi	Etkinlik için bazı bulgular	Kötü yan etki profili
Mecamylamine	nACh reseptör antagonisti- nikotin güçlendirici etkisini azaltır	Yalnızca küçük çalışmalar rapor	Bant ile kullanılabilir edilmiş.	Etkinlikte yetersiz veri
Dekstroz tablet	Karbonhidrat isteğini azaltır	Tek geniş çalışma yayınlanmış, sonuçlar umut verici	İyi güvenlik, düşük maliyet	Tabletlere uyum kötü
Meclobemide	Reversibl MAO-A inhibitörü, NA ve 5-HT seviyeleri artar	Tek geniş çalışma yayınlanmış, sonuçlar umut verici	Bir çalışmada pozitif sonuçlar	Yayınlanmış bir çalışmada aynı yan etkiler
Naltrexone	Opioid reseptör antagonisti	Yalnız bir çalışma yayınlanmış	Ek alkol problemi olanlarda potansiyel yararlı	Bir çalışmada etkinliğinin olmayışı ve yan etki
Selegiline	İrreversibl MAO-B inhibitörü, DA seviyesini artırır	İki çalışma umut verici sonuç gösterdi	Nikotin bantı ile çalışmada iyi sonuçlar	Olası irreversible etkiler
Anti-anksiyete ilaçlar (örn: buspirone)	Anksiyeteyi azaltır	Çeşitli ilaçların çalışmalarını etkinliğinin az olduğunu gösterir.	Hastaların rahat kabullenmesi	Etkinlik yok, bazı ilaçlarda potansiyel bağımlılık
SSRI-anti	Yoksunluğun eşlik ettiği kötü duyguyu azaltır	Bazı bileşik çalışmalarında iyi etkinlik gösterilememiş.	Birçok SSRI'da çok iyi yan etki profili	Etkinlik olmayışı
Varenicline	Nikotin reseptör parsiyel agonisti	Faz III klinik çalışmalar	İyi tolere edilir	Halsizlik, tat bozukluğu, meteorizm
Rimonabant	CB1 reseptör antagonisti	Büyük bir çalışma yapıldı	Kilo alımında azalma	Halsizlik, tremor
Nikotin aşılı	Antijen- antikor yapısının kan- beyin engelini geçememesi	Faz I çalışmalar	Sigara içenler, bırakanlar ve hiç içmeyenlerde kullanılabilir	Kısa yarılanma ömrü

5-HT: Serotonin; DA: Dopamin; MAO: Monoamin oksidaz; NA: Noradrenalin; nACh: Nikotinik asetilkolin

* Foulds J, Burke M, Steinberg M, et al. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. Expert Opin Emerg Drugs 2004; 9: 39-53.

Xenova Araştırma Şirketi tarafından Belçika'da Faz I çalışmada TA-NIC nikotin aşısının güvenlik ve immünogenetiği çalışılmıştır. Aşı kanda serbest nikotine bağlanan nikotin antikoruna neden olacak şekilde kolera toksin B'ye bağlanmıştır. Faz I çalışması 60 sağlıklı gönüllü (50 sigara içicisi, 10 tane içmeyen) 6 gruba ayrılarak yapılmıştır. Çalışmanın ilk 12 haftasındaki veriler TA-NIC'in güvenli ve immünogenetik olduğunu göstermiştir. Gruplar arasında güvenlik ve yan etki açısından fark saptanmamıştır (23).

Nabi Biofarmakoloji nikotin aşısını P. Aeruginosa ekzoprotein A ile geliştirmiştir (NicVAX, Amerika). Faz I çalışmada 20 sigara içmeyen gönüllüye tek doz aşı veya plasebo yapılmıştır (23), lokal reaksiyon hafif-orta derecede gelişmiştir. Şirket 3 çalışma alanında 3 doz seviyesini test eden Faz II çalışmalarını başladığını Ağustos 2003'te bildirdi (4).

Cytos (Nicotine- β) aşısı ise virüs benzeri madde ile geliştirilmiştir. 40 sağlıklı sigara içmeyen gönüllüde faz I çalışmalarında başarı sağlamış ve İsviçre'de faz II çalışmalara başlamışlardır (24).

6) GTS-21: GTS-21 (DMXB-A, anabaseine) nikotin reseptörlerinin subtiplerine, α_7 -nAChR'e selektif bağlanan bir bileşiktir. Ek olarak GTS-21 α_4 - β_2 reseptörlerine etkili orta derecede potent bir antagonisttir. nAChR disfonksiyonu şizofreni, dikkat bozukluğu hastalığı, Alzheimer ve Parkinson gibi sigara ile ilişkili hastalıkların bir kısmı ile bağlantılıdır. İnsan ve hayvanlarda GTS-21 kognitif fonksiyonları düzeltir ve bu özelliği ile demans için yeni tedavi olarak araştırılmaya başlanmıştır (25). Aynı zamanda nöroprotektiftir. Bu bileşik nikotinden daha az toksiktir, otonomik ve kognitif performansı arttıran dozda iskelet kas sistemine etkisi yoktur. Faz I klinik çalışmalar yüksek dozda yan etki olmaksızın oral alımın güvenli olabildiğini gösterir (26).

7) Bromokriptin: Araştırmacılar nikotin içeren stimulan ilaçların güçlendirici etkilerinin dopamin aracılığıyla olduğunu öne sürdüler. Bu dopamin antagonistlerinin sigara içimini arttıracığını, agonistlerin azaltacağını gösterir. Bromokriptin parkinson hastalığı için onaylanan bir tedavi olan dopamin agonistidir ve sigara içme isteğinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Halüsünasyon, konfüzyon, bulantı, hipotansiyon yan etkileridir.

8) Selegiline: MAO-B inhibitörü selegiline, keza bir Parkinson tedavisi ve dopaminerjik agonistidir, gelecekte sigara bırakma araştırmaları için umut göstermektedir. Nikotin bantlarına selegiline ilavesi sigara içme isteğini anlamlı bir şekilde azaltmıştır ve nikotin replasmanı için ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir (28). Selegiline 10 mg/güne karşın plasebo ile yapılan 8 haftalık bir çalışmada, bırakma oranlarında düzelme sağlayan selegiline iyi tolere edilmiştir (29).

9) Reboxetine: Antidepresan olarak sigara bırakma ajanları içinde etkili olabilir çünkü günümüzde antidepresanların nAChRs ile bağlantısı gösterilmiştir. Antidepresan ve selektif noradrenalin uptake inhibitörü reboxetine'nin nAChRs ile bağlantısı incelenmiştir. Hayvan çalışmalarında reboxetinin nAChRs fonksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur ve sigara bırakma aracı olarak potansiyel etkili olabileceğini göstermiştir (30).

10) Naltrexone: Opioid (narkotik) antagonistler alkol ve opioit bağımlılığında kullanılabilen potansiyel ajanlardır.

Plasebo kontrollü laboratuvar çalışmalarında naltrexone kullanımı, özellikle sedasyon gibi yan etkilerde anlamlı artışa rağmen içilen sigara miktarda azalma ile ilişkili bulunmuş ve CO seviyesini azaltmış ancak sigara isteği veya akut yoksunluk semptomlarında etkili bulunmamıştır (31).

11) Glikoz: Oral dekstrozun (glikoz) sigara bırakmaya yardımcı edebileceği olasılığı ileri sürülmüştür. Avantajları ucuz, güvenli bir alternatif olabilmesidir ve diğer tütün bağımlılığı tedavilerine ilave edilebilir. Aktivasyon mekanizması açık değildir, fakat sigarayı bıraktıktan sonra karbonhidrat alımının arttığı gözlemlenmiştir. Glikoz karbonhidrat için isteği azaltır. Plasebo kontrollü çalışmalar glikoz tabletlerin sigaraya yoksunluk süresince isteği azaltabileceği hipotezi için bazı destekler sağlamıştır ve ilk yeterli güçte çalışma glikoz tabletlerin plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı, transdermal bantlarla karşılaştırıldığında anlamlı olmayan oranlarda bırakmayı arttırdığını bulmuşlardır (32).

12) Potansiyel yeni nikotin tedavileri: Nikotin çubukları (33), nikotin solüsyonu (34), bukkal yapışan nikotin tabletleri (35) ve pulmoner salınımlı nikotin inhaler formlar üzerinde çalışan formülasyonlardır.

Tıbbi hastalıklara karşın bağımlılık tedavisinin esası psikolojik destek olarak kalmıştır. Nikotin bağımlılığı tedavisinde davranışsal tedavi ve danışmanlık etkisinin her ikisini de araştırmalar açıkça destekler. Ülkemizde yapılan bir çalışmada NRT tedavisi ile davranış eğitimi yöntemleri karşılaştırılmış NRT ile başarı oranı % 31,5 saptanırken davranış eğitimi yöntemi ile başarı oranı % 24,2 olarak saptanmıştır (36). Buna rağmen psikolojik tedaviler hem klinik uygulamada, hem de geliştirilen yeni farmakoterapilerin değerlendirilmesinde daha az kullanılır. Verilen farmakoterapi ile uyum çalışılan her tütün ilacı için büyük sorundur, bu nedenle daha fazla dikkat tedaviye uyumu içeren psikolojik tedaviler üzerinde olmalıdır.

Sonuç olarak NRT ile bupropion tedavisinin kombinasyonu ile elde edilen başarı oranlarının artırılması için yeni tedavilere gereksinim vardır ve bu konudaki araştırmalar umut vericidir.

Kaynaklar

1. Kunt Uzaslan E. Sigaranın Brakılmasında Hekimin Rolü ve Sigara Brakma Polikliniğine Başvuran Hastaya Yaklaşım. Akciğer Arşivi: 2003; 4: 225-34.
2. Sarandöl A. Nikotin Bağımlılığı ve Tedavi Yaklaşımı. Akciğer Arşivi: 2002; 3: 129-39.
3. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long term abstinence among untreated smokers. Addiction 2004; 99: 29-38.
4. Foulds J, Burke M, Steinberg M, et al. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. Expert Opin Emerg Drugs 2004; 9: 39-53.
5. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD 000146. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD 000146.
6. Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray and an inhaler. Arch Intern Med 1999; 159: 2033-8.
7. Schneider NG, Terrace S, Koury MA, et al. Comparison of three nicotine treatments: initial reactions and preferences with guided use. Psychopharmacology 2005; 182: 545-50.

8. Aytemur Solak Z, Gündüz Telli C, Erdinç E. Sigarayı Bırakma Tedavisinin Sonuçları. *Toraks Dergisi* 2003; 4: 73-7.
9. Salepçi B, Fidan A, Oruç Ö ve ark. Sigara bırakma polikliniğimizde başarı oranları ve başarıda etkili faktörler. *Toraks Dergisi* 2005; 6: 151-8.
10. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD 000031. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD 000031.
11. Cryan JF, Gasparini F, van Heeke G, et al. Non-nicotinic neuropharmacological strategies for nicotine dependence: beyond bupropion. *Drug Discov Today* 2003; 8: 1025-34.
12. George TP, O'Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 42-8.
13. Çağlar T. Sigara bırakmada NRT ve antidepresan kullanımı. *STED* 1999; 8, 3470-1.
14. Balbani AP, Montovani JC. Methods for smoking cessation and treatment of nicotine dependence. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005; 71: 820-7.
15. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 281-99.
16. Gossop M. Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 1988; 21: 253-9.
17. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259: 2863-6.
18. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 571-6.
19. Chantix™ . <http://www.chantix.com>
20. Ward SJ, Dykstra LA. The role of CB1 receptors in sweet versus fat reinforcement: effect of CB1 receptor deletion, CB1 receptor antagonism (SR141716A) and CB1 receptor agonism (CP-55940). *Behav Pharmacol* 2005; 16: 381-8.
21. Cohen C, Perrault G, Gribel G, et al. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 145-55.
22. Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16: 156-62.
23. Bunce CJ, Loudon PT, Akers C, et al. Development of vaccines to help treat drug dependence. *Curr Opin Mol Ther* 2003;5: 58-63.
24. Cerny T. Anti-nicotine vaccination: where are we? *Recent Results Cancer Res* 2005;166: 167-75.
25. Kitagawa H, Takenouchi T, Azuma R, et al. Safety, pharmacokinetics and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 542-51.
26. Kem WR. The brain alpha7 nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBBA (GTS-21). *Behav Brain Res* 2000; 113: 169-81.
27. Jarvik ME, Caskey NH, Wirshing WC, et al. Bromocriptine reduces cigarette smoking. *Addiction* 2000; 95: 1173-83.
28. Biberman R, Neumann R, Katzir I, et al. A randomized controlled trial of oral selegiline plus nicotine skin patch compared with placebo plus nicotine skin patch for smoking cessation. *Addiction* 2003; 98: 1403-7.
29. George TP, Vessicchio JC, Temrine A, et al. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 136-43.
30. Miller DK, Wong EH, Chesnut MD, et al. Reboxetine: functional inhibition of monoamine transporters and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 687-95.
31. Epstein AM, King AC. Naltrexone attenuates acute cigarette smoking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 29-37.
32. West R, Willis N. Double-blind placebo controlled trial of dextrose tablets and nicotine patch in smoking cessation. *Psychopharmacology* 1998; 136: 201-4.
33. D'Orlando KJ, Fox BS. Tolerability and pharmacokinetics of single and repeated doses of nicotine with The Straw, a novel nicotine replacement product. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 63-70.
34. Westman EC, Tomlin KF, Perkins CE, et al. Oral nicotine solution for smoking cessation: a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 391-6.
35. Park CR, Munday DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int J Pharm* 2002; 237: 215-26.
36. Örsel O, Örsel S, Alpar S, ve ark. Sigarayı bırakmada nikotin replasman tedavisi ve davranış eğitimi yöntemlerinin karşılaştırılması: Doğal izlem çalışması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 354-61.