

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA DESHABITUAZIO TABAKIKOAN:

Meta analisi eta berrikuspen sistematikoa

Egilea:

Asier Garmendia Zabaleta

Zuzendaria:

Nerea Jaureguizar Albonigamayor

AURKIBIDEA

UPV/EHUren gordailu digitalean (ADDI-n) argitaratzeko baimena	II
Partekatutako jabetza intelektualaren aitortzea	III
1. Sarrera	1
2. Helburuak	4
3. Material eta metodoak	5
3.1. Erabilitako kontzeptuen definizioak	5
3.2. Artikuluen bilaketa	5
3.3. Artikuluen aukeraketa	6
3.3.1. Aukeratzeko irizpideak	6
3.3.2. Baztertzeko irizpideak	6
3.4. Lanaren egituraketa	6
3.5. Analisi estatistikoa	7
4. Emaitzak	7
4.1. Lehen mailako helburuak	7
4.1.1. Artikuluen baheketa	8
4.1.2. Abstinentzia tasak	8
4.1.3. Segurtasuna	14
4.2. Bigarren mailako helburuak	25
4.2.1. Artikuluen baheketa	25
4.2.1.1. Vareniclina paziente psikiatrikoetan	25
4.2.1.2. Vareniclina paziente kardiobaskularrean	26
4.2.2. Abstinentzia tasak eta eragin desiragaitzak	27
4.2.2.1. Vareniclina paziente psikiatrikoan	27
4.2.2.1.1. Depresioan	31
4.2.2.1.2. Eskizofrenian	31
4.2.2.1.3. Asaldura bipolarrean	32
4.2.2.2. Vareniclina paziente kardiobaskularrean	32
5. Eztabaida	35
6. Ondorioak	37
7. Ikerketaren limitazioak	38
Bibliografia.....	39

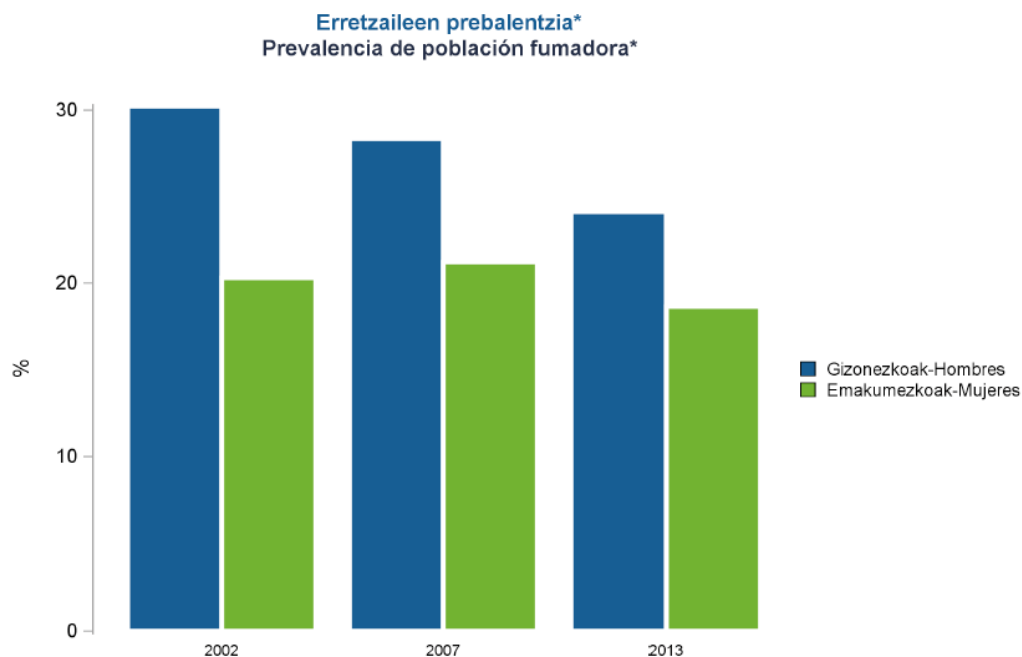
1. SARRERA

Gaur egun, tabakismoaren kontsumoak kezka handia sortzen du oraindik ere, bai herrialde garatuetan arazoa izaten jarraitzen duelako, bai herrialde azpigaratueto kontsumoa modu ikusgarrian igotzen ari delako. Jakina denez, tabakismoaren arriskua drogodependentzia bera baino, berari loturiko osasun arazoan ondoriozkoa da. Izan ere, tabakoa erretzea mundu mailako eta gizarte garatueto lehen morbi-mortalitate kausa saihegarria da, mortalitate altuko hainbat gaixotasunen (arazo kardio- eta zerebroaskularrak, EPOC-a, minbizi mota ugari) arrisku faktorea izateagatik.

Honen erakusgarri, XX. mendean tabakoak 100 milioi pertsona hil zituela uste da, eta estimazio batzuek XXI. mendean 1000 milioi hil ditzazkeela diote, hauetako %80 baino gehiago herrialde azpigaratuetan. Gauzak horrela, 2008-an Munduko Osasun Erakundeak MPOWER (Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise) neurri sozio-sanitarioak aurkeztu zituen, "lehenetasun maximodun" epidemia global honi aurre egiteko asmoz [1].

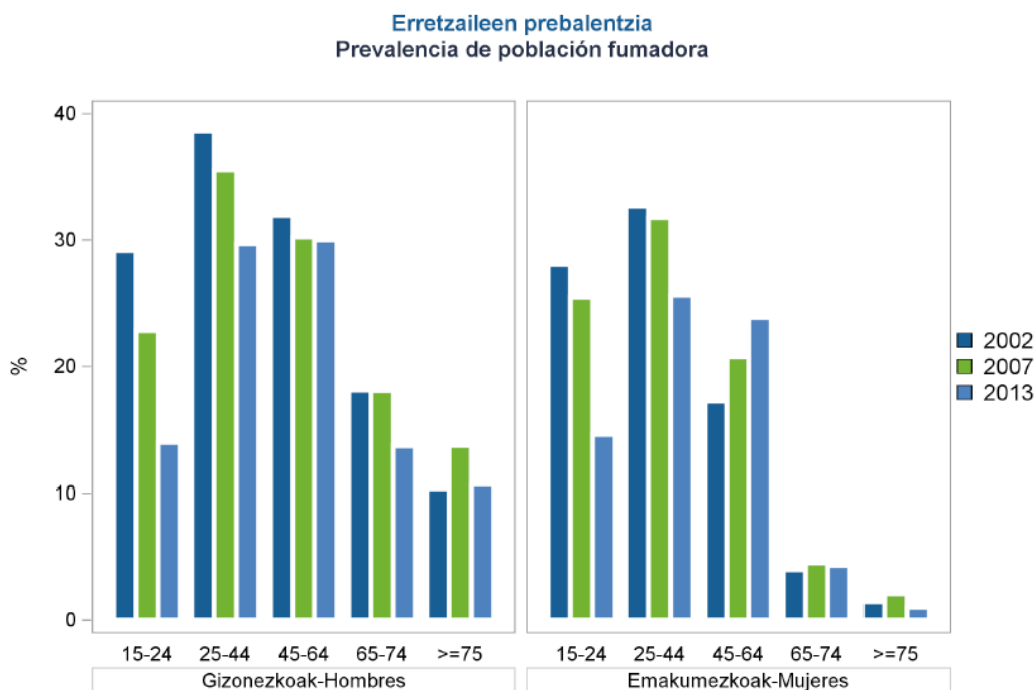
Gure ingurunean ere, erretzaile kopuruak behera egin duen arren, tabakoak eta beronek dakartzan osasun arazo ugariak garrantzi handia izaten jarraitzen dute. EAE-ko azken Osasun Inkestako (2013) datuak aurrekoekin konparatuta, ikus dezakegu gizonetan erretzaile tasa %30-etik %24-ra jaitsi zela 2002-2013 artean (**1. irudia**); emakumeetan %21-etik %19-ra jaitsi zen 2007-2013 artean, 1997-tik lehen jaitsiera izanik talde honetan. Gizonetan erretzaile tasa handiena 25-64 arto adinetan kokatzen zen, emakumeetan 25-44 urteen artean (**2. irudia**). Azpimarratzekoa da 15-24 urteko gazteetan, emakumeek gizonek baino pixka bat gehiago erretzen dutela, azken datuen arabera [2]. Heriotza tasan daukan eraginari behatuta berriz, ikus dezakegu Euskal Autonomia Erkidegoan gizonen heriotzen %28 eta emakumeen heriotzen %10 egotzi dakizkiokeela tabakoari [3].

Tabakoaren kontsumoaren bilakaera, 2002-2013 Evolución del consumo de tabaco, 2002-2013



1. irudia. Tabakoaren kontsumoaren bilakaera, 2002-2013 (EAE-ko Osasun Inkestatik hartuta).

Tabakoaren kontsumoaren bilakaera adinaren arabera, 2002-2013 Evolución del consumo de tabaco según la edad, 2002-2013



2. irudia. Tabakoaren kontsumoaren bilakaera adinaren arabera, 2002-2013 (EAE-ko Osasun Inkestatik hartuta).

Testuinguru honetan, "Tabako-kerik gabeko Euskadi", Eusko Jaurlaritzaren Osasun Sailak abiarazitako programa da, 2013-2020 Osasun Planaren barnean. Programa honek MPOWER planaren ildo bera jarraitzen du, tabakismoaren prebentzio eta tratamendurako.

Prebentzioa tresna boteretsuena izan daitekeen arren, tabakismoaren tratamendu farmakologikoa oso baliagarria suertatu da kontsumo jaitsiera horretan laguntzeko. Aholku medikoak eta linea telefonikoek koste-efikazia handia izan badezakete ere, farmakoek deshabetuazio arrakasta modu esanguratsuan areagotzen dute. Espainian, 3 terapia farmakologikok bakarrik daukate tratamendu honetarako indikazio onartua: Nikotinaren Ordezkapen Terapiak (Nicotine Replacement Therapy = NRT), Bupropionak eta Vareniclinak.

Nikotinaren ordezkapenak abstinentziaren sintomak arintzea dakar, tabakoko nikotina ekarpena konpentsatzean. Hainbat administrazio bide eta forma farmazeutiko daude: partxe transdermikoak, txikleak, aho edo sudur-bidezko espraiak, inhalagailuak, zurrupatzeko konprimituak, etab. NRT-aren administrazio bide hauek erretzean baino beranduago helduko dira garunera, bereziki partxeen kasuan. Hala ere, ordezkapen terapiaz maila plasmatico egonkorragoak lortzen direnez gero, nikotinarekiko dependentzia arindu, baina ez du areagotzen. Ordezkapen terapiak, nikotinagatiko intoxikazioa (gorakoak, min abdominala, buruko mina, izerditzea, zurbiltasuna) eragin ahal izateaz aparte, forma ezberdinen arabera efektu desiragaitz lokalak izan ditzake (azaleko narritadura partxeekin; aho eta faringeko mukosaren narritadura txikle, aho bidezko esprai eta tabletekin; etab.) [4-8].

Bupropiona, Espainian 2000. urtean baimendutako farmako antidepressioa, katekolaminen (dopamina eta noradrenalina) birkaptazio neuronalaren inhibitzaile selektiboa.

Gomendatutako posologia hurrengoa da: 150 mg/egunean 6 egunez, ondoren 150 mg x 2/egunean jartzea posible izanik [9]. Bere eragin antidepressiboaren eta deshabetuaziorako potentziazioaren zergatia argi ez dagoen arren, honen atzean mekanismo noradrenergiko eta dopaminergiko horiek daudela uste da. Gainera, hartzaile nikotinkoen antagonista ere bada nerbio sistema zentralean, deshabetuazio tabakikorako abantaila garrantzitsua eskainiz. Dosi terapeutikoetan eragiten dituen efektu desiragaitz ohikoenak loezintasuna, aho lehorra eta goragalea dira. Oso frekuentzia txikietan, konbultsio eta asaldura psikiatrikoekin ere lotu izan da [10-11].

Azkenik, Vareniclinak (Espainian 2007-an baimendua), garuneko $\alpha 4\beta 2$ hartzaille nikotinikoen agonista partziala denez gero, bi modutara jokatu dezake: agonista bezala -hartzaille horietan eragina du, nikotina baino modu apalagoan, abstinentziaren sintomak arinduz- eta antagonista bezala –nikotinaren presentzian, honek hartzailleari lotzean eragiten duen dopamina askapena oztopatzen du, erretzeari lotutako plazer sententzioa neutralizatuz-. Gomendatutako posologia hurrengoa da: 0,5 mg/egunean 3 egunez, ondoren 0,5 mg x 2/egunean 4 egunez, eta hortik aurrera 1 mg x 2/egunean [9]. Efektu desiragaitz ohikoenak gorakoak, buruko mina, nasofaringitisa eta loaren asaldurak dira [12]. 2007-an komertzializatu zenetik, ikerketa batzuek efektu larriak ikusi izan dituzte, hauen artean arazo kardiobaskularrek edo neuropsikiatrikoek garrantzi berezia dutelarik. AEMPS-ek (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) 2 alerta argitaratu izan ditu horien inguruan, EMA-ren (European Medical Agency) ebazpenen arabera: 2008-an eragin neuropsikiatrikoen inguruan (suizidio arriskua ere handitzen ote duen planteatuz) eta 2011-n erreakzio kardiobaskularren inguruan [13-15]. Aipatu beharra dago eragin neuropsikiatrikoen inguruko alerta erretiratu egin zela 2016-ean, eragin horiek populazio psikiatriko eta ez psikiatrikoan aztertu zituen EAGLES ikerketaren (Vareniclinarekin egindako ikerketa handiena, 8058 pazienterekin) emaitzak ikusita [16,17]. Eragin kardiobaskularren inguruko alertak indarrean darrai, ezin izan baita arrisku hori handitu egiten den edo ez behar adinako ebidentzia mailekin frogatu. Izan ere, zaila da zehazten sintoma horiek farmakoak eragin edo paziente batzuek erretzeari uztean berez agertzen diren.

2. HELBURUAK

Tabakismoak gizartearen osasunean daukan izugarritzko garrantzia, eta osasun langileek honen kontrako borrokan dugun erantzukizunaren aurrean, gure esku daukagun baliabide eraginkorrenetarikoa bat aztertzea planteatu dugu: tratamendu farmakologikoa aztertzea, beraz.

Tratamendu honen inguruko azken ikerketa eta datuen meta analisi eta berrikuspina eginez, praktika klinikoan beraien aukeraketa eta preskripzioarekiko erabakian laguntzea da gure lanaren asmoa.

Horretarako, lehen mailako helburu bezala, aipatutako 3 aukera farmakologiko nagusien (NRT, Bupropion eta Vareniclina) eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzea ezarri dugu, bai monoterapiari, bai beraien arteko konbinazioei dagokienez.

Bigarren mailako helburuekin, Vareniclinari buruz AEMPS-ek argitaratutako alertei erreparatu nahi diegu, kezka horien atzean dagoen ebidentzia zein den zehazteko: Vareniclina paziente psikiatrikoetan; Vareniclina paziente kardiobaskularretan.

3. MATERIAL ETA METODOAK

3.1. ERABILITAKO KONTZEPTUEN DEFINIZIOAK

Eraginkortasuna neurtzerako orduan, modu ezberdinean egin izan da ikerketa bakoitzean:

- Prebalentzia Puntualeko Abstinentzia - PPA (Point prevalence abstinence): abstinentzia azken 7 egunetan.
- Luzaroko Abstinentzia-LA (Prolonged abstinence): definizio honek abstinentziako lapsusak onartzen ditu hasierako epean, normalean erretzea eteten denetik 2 asteraino.
- Etengabeko Abstinentzia-EA (Continuous abstinence) (Abstinentzia mantendu ere deitua): tabakoaren abstinentzia osoa erretzea eteten denetik; abstinentziaren definizio zorrotzena da (batzuetan lapsus gutxi batzuk onar daitezke).

Eraginkortasunaren inguruan, efikazia eta efektibitate terminoak desberdindu behar dira. Efikazia (gure lanean aztertu nahi izan dena) testuinguru ideal batean (patologia gutxidun pazienteak, medikaziorik ez edo gutxi batzuk hartzen dituztenak, erretzeari uzteko motibatuak, jarraipen zorrotza eginda, etab.) farmakoek duten arrakasta terapeutikoa da. Efektibitatea berriz, eguneroko praktika klinikoan aurki daitezkeen pazienteekin (pluripatologikoak, polimedikatuak, erretzeari uzteko motibazio faltarekin, jarraipen zorrotzik egin gabe, etab.) farmakoen arrakasta terapeutikoz datza [18].

Gainera, abstinentzia zehazteko ere ezberdintasunak daude. Pazienteek aitortutako esperientziaz aparte, objetiboagoak diren arnaseko karbono monoxido mailak, eta odoleko, gernuko edo listuko kotinina mailak ere erabili ziren ikerketa ezberdinetan. Guzti hauek onartu dira balizko determinazio metodo bezala.

3.2. ARTIKULUEN BILAKETA

Artikuluen bilaketa elektronikoa egin zen, MEDLINE (PubMed) datu basean. Horretarako, bilaketa termino ezberdinak erabili ziren eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzeke,

populazio orokorrean alde batetik, eta patologia kardiobaskular eta psikiatrikodun azpitaldeetan bestetik.

3.3. ARTIKULUEN AUKERAKETA

3.3.1. Aukeratzeko irizpideak

Azken 10 urteetan argitaratutako, gizakietan egindako, ingelesezko, entsegu klinikoak aukeratu ziren. 1. mailako helburuetarako artikuluetan.

2. mailako helburuetarako irizpideak aurretik deskribatutako berak izan dira.

Lehen aipatu bezala, eraginkortasuna neurtzerako orduan, farmakoen efikazia neurtzen duten ikerketak hartu dira.

3.3.2. Baztertzeko irizpideak

Animalietan egindako entseguak, bukatu gabekoak edo kerik-gabeko tabakoaren edo zigarro elektronikoen erabilera aztertzen dutenak alde batera utzi dira. Gainera, farmakoterapia eguneroko praktika klinikoaren testuinguruan aztertzen zutenak, hau da, farmakoen efektibitatea neurtzen zutenak, baztertu dira. Tratamendua erretzeari utzi baino lehenago jasotzen egon badira, hilabete 1 edo gehiagoz, kanpoan utzi dira ikerketa horiek. Azkenik, artikulua azpipopulazio konkretuetan (sexu, arraza, adin talde, patologia konkretudunak, etab.) zentratzen baziren, kanpoan geratu dira, gure helburu nagusia populazio orokorra aztertzea baitzen.

3.4. LANAREN EGITURAKETA

1. mailako helburuak aztertzeko, entsegu klinikoetatik datuak atera, eta hauekin meta analisiak egin izan dira, farmakoen arteko eraginkortasun eta eragin desiragaitzak konparatzeko. Artikuluen ezaugarri eta emaitzak tauletan batu dira atal honetan. Gainera, taula hauetako datu garrantzitsuenak testuan deskribatu dira.

2. mailako helburuetarako, ez da meta analisisirik egin, errebisio sistematikoa bakarrik baino. Honela, artikuluen datu garrantzitsuenak Odds Ratioaren bidez neurtu izan dira, testuan deskribatuz. Batutako ikerketen datu espezifikoagoak tauletan bildu ditugu.

3.5. ANALISI ESTADÍSTIKOA

Eraginkortasunaren inguruko datuak, eta eragin desiragaitzen alderdi interesgarrienak (gertaera desiragaitz totalak, gertaera desiragaitzengatik tratamendu uzteak) Odds Ratioaren bidez neurtu izan dira (%95-eko CI edo Confidence Interval, eta p edo esanguratsutasuna barne), farmakoen edo populazioen (psikiatriko - ez psikiatriko) arteko konparaketak egiterakoan, bai meta analisi bai berrikuspen sistematikoan.

Meta analisiak eta Forest plot grafikak Review Manager (RevMan Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) software-a erabilia sortu ditugu. Gutxienez 2 artikulu konparatuko dira kategoría bakoitzean (NRT vs Bupropion, etab.). Eragin desiragaitzen atalean, gertaera desiragaitz guztien maiztasuna 2 modutara neurtu da hartutako ikerketetan: gertaera desiragaitzen kopuru totala, edo gertaera desiragaitzak izandako paziente kopurua. Konparaketa egiteko, bi metrika horietatik artikulu gehienek jasotzen zituztena aukeratu da, aukera farmakologiko bikote posible guztientzat.

Erabilitako Odds Ratioak, efektu finkoen modeloarekin kalkulatu dira, ikerketen arteko heterogeneitatea ez esanguratsua izatekotan (χ^2 bidez, $p > 0.1$ baldin bazen). Eraginkortasunari begira, ikerketa bakoitzeko abstinentzia “kriterio gogorrenari” zegokiona hartu da, ranking honen arabera: 1- Etengabeko abstinentzia/Luzaroko abstinentzia 12 hilabetera; 2- Etengabeko abstinentzia/Luzaroko abstinentzia 6 hilabetera; 3- Prebalentzia puntualeko abstinentzia 12 hilabetera; 4- Prebalentzia puntualeko abstinentzia 6 hilabetera; 5- Etengabeko abstinentzia/Luzaroko abstinentzia 3 hilabetera.

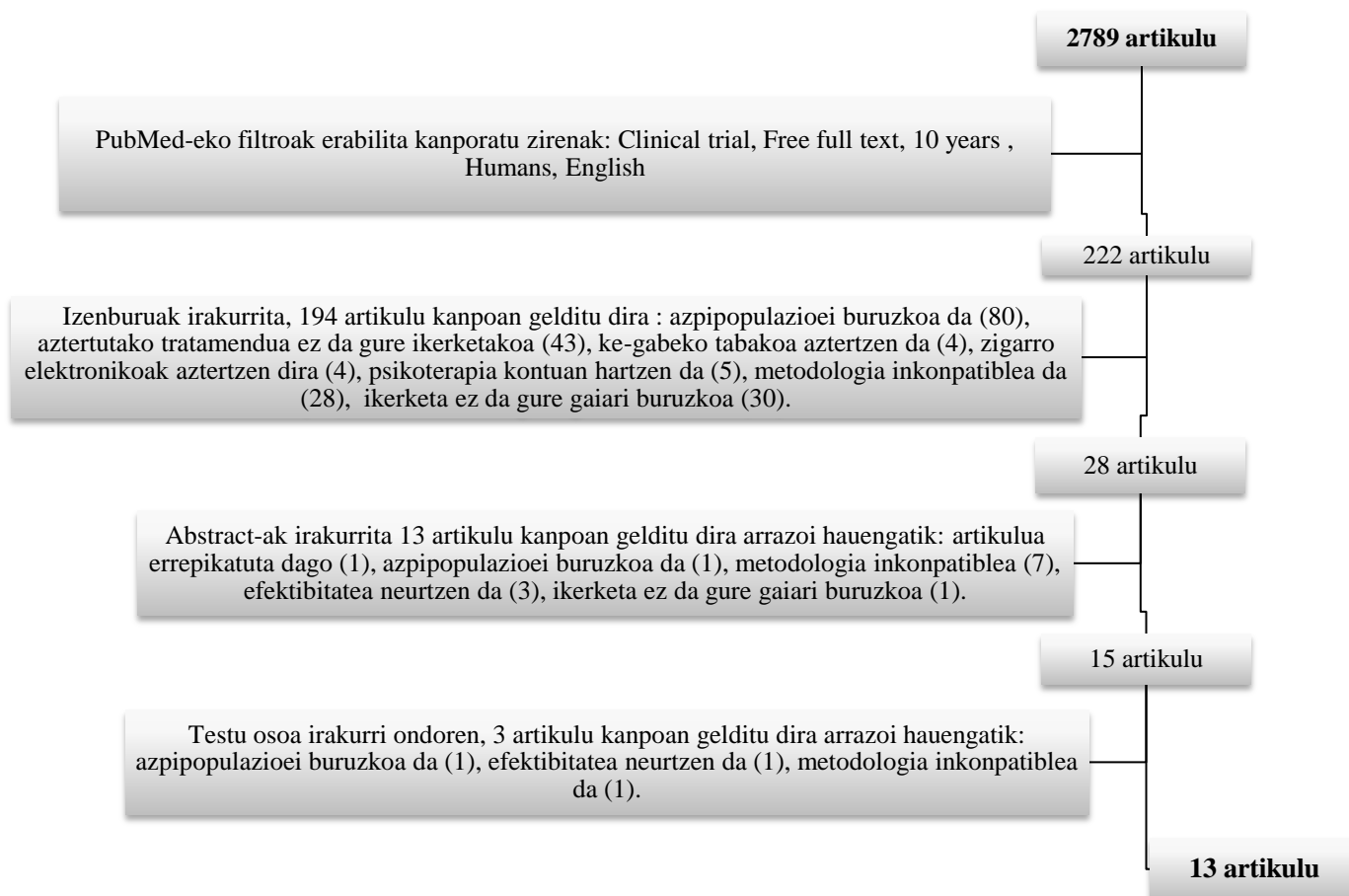
Luzaroko abstinentzia eta Etengabeko abstinentzia sinonimotzat hartu izan dira meta analisisa egiterako orduan. NRT terapiaren modalitate ezberdinak (txikleak, partxea, etab.) ere sinonimotzat hartu ziren abstinentzia tasei dagokienez, beste ikerketa batzuetan, eta honetan bertan ikusi denez, oso antzeko eraginkortasuna izaten baitute.

4. EMAITZAK

4.1. LEHEN MAILAKO HELBURUAK

4.1.1. Artikuluen baheketa

PubMed-erako bilaketan: “smoking cessation OR tobacco cessation” AND “pharmacotherapy” AND “efficacy OR safety OR adverse effects” terminoak erabili ziren. Metodologiako atalean izendatutako filtroekin ikerketen baheketa egin ondoren, hasierako artikuluetatik 13-rekin geratu gara (13891 pazienteren datuekin) 1. mailako helburuen garapenerako [17,19-30]. Bilaketaren zehaztasunak **3. irudian** aurki daitezke



3. irudia: Artikuluen bilaketa eta aukeraketa. Pausu bakoitzean artikulua kanpoan uzteko arrazoiak zehazten dira.

4.1.2. Abstinentsia tasak

13 ikerketa hauen abstinentsia tasen inguruko datu zehatzak **1. taulan** batu dira. Gainera, ikerketa hauen emaitzak batzekotan, meta analisi bat egin zen, 13 ikerketetatik 12-rekin (**4. irudia**) (Ebbert 2014 ikerketarekin ezin zen konparaketarik egin, Vareniclina + Bupropion konbinaketa ez baitzen beste inongo ikerketatan jasotzen).

1. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako abstinentzia tasen inguruko datuak, 13 ikerketen datuetan oinarrituta.

Ikerketa	Diseinua				Eraginkortasuna				Konbinazioak
	Iraupena (Jarraipen denbora)	Interbentzioa (n)	Konparaketa (n)	Guztira	NRT	BP	VN	PB	
Anthenelli 2016	3 hilabete (6 hilabete)	NRT ptx 21 mg (1013) Bupropion 150 mg x 2 (1001) Vareniclina 1 mg x 2 (1005)	Plazeboa (1009)	4028	3. hilabetean: % 26.4 EA 6. hilabetean: % 18.5 EA	3. hilabetean: % 26.1 EA 6. hilabetean: 18.8 EA	3. hilabetean: % 38.0 EA 6. hilabetean: % 25.5 EA	3. hilabetean: % 13.7 EA 6. hilabetean: % 10.5 EA	
Aubin 2008	3 hilabete (12 hilabete)	NRT ptx 21 mg (230) Vareniclina 1 mg x 2 (247)		477	3. hilabetean: % 43.2 EA; % 47.0 PPA 6. hilabetean: % 27.3 EA; % 34.1 PPA 12. hilabetean: % 20.3 EA; % 31.4 PPA		3. hilabetean: % 55.9 EA; % 62.0 PPA 6. hilabetean: % 32.4 EA; % 38.6 PPA 12. hilabetean: % 26.1 EA; % 34.8 PPA		
Baker 2016	3 hilabete (12 hilabete)	NRT ptx 21, 14 eta 7 mg (262) Vareniclina 1 mg x 2 (424) NRT ptx + pla 4 edo 2 mg (421)		1086	3. hilabetean: ptx % 25.7 PPA 6. hilabetean: ptx % 22.8 PPA, % 14.9 LA 12. hilabetean: ptx % 20.8 PPA		3. hilabetean: % 31.8 PPA 6. hilabetean: % 23.6 PPA, % 16.5 LA 12. hilabetean: % 19.1 PPA		3. hilabetean: NRT ptx + pla % 29.5 PPA 6. hilabetean: NRT ptx + pla % 26.8 PPA, % 15.4 LA 12. hilabetean: NRT ptx + pla % 20.2 PPA
Ebbert 2014	3 hilabete (12 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 + Bupropion 150 mg x 2 (249)	Vareniclina 1 mg x 2 + Plazeboa (257)	506			3. hilabetean: VN + PB % 43.2 LA; % 48.6 PPA 6. hilabetean: VN + PB % 27.6 LA; % 31.9 PPA 12. hilabetean: VN + PB % 24.5 LA; % 29.2 PPA	3. hilabetean: VN + BP % 53.0 LA; % 56.2 PPA 6. hilabetean: VN + BP % 36.6 LA; % 38.2 PPA 12. hilabetean: VN + BP % 30.9 LA; % 36.6 PPA	

1. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako abstinentzia tasen inguruko datuak, 13 ikerketen datuetan oinarrituta. (Jarraipena)

Ikerketa	Diseinua				Eraginkortasuna				Konbinazioak
	Iraupena (Jarraipen denbora)	Interbentzioa (n)	Konparaketa (n)	Guztira	NRT	BP	VN	PB	
Ebbert 2015	6 hilabete (12 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 (760)	Plazeboa (750)	1510			6. hilabetean: % 32.1 EA, % 43.0 PPA 12. hilabetean: % 27.0 EA, % 34.0 PPA	6. hilabetean: % 6.9 EA, % 17.0 PPA 12. hilabetean: % 9.9 EA, % 19.0 PPA	
Fossati 2007	2 hilabete (12 hilabete)	Bupropion 150 mg x 2 (400)	Plazeboa (193)	593		2. hilabetean: % 41.0 EA, % 47.0 PPA 12. hilabetean: % 25.3 EA, % 35.0 PPA		2. hilabetean: % 22.3 EA, % 27.0 PPA 12. hilabetean: % 13.6 EA, % 20.0 PPA	
Gonzales 2010	3 hilabete (12 hilabete)	Bupropion 150 mg x 2 (671) Vareniclina 1 mg x 2 (696)	Plazeboa (685)	2052		3. hilabetean: % 29.6 EA	3. hilabetean: % 43.9 EA	3. hilabetean: % 17.6 EA	
Koegelenberg 2014	3 hilabete (6 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 + NRT ptx 15 mg (216)	Vareniclina 1 mg x 2 + Plazebo ptx (219)	435			2. hilabetean: VN + PB % 34.7 EA; % 43.8 PPA 3. hilabetean: VN + PB % 32.0 EA; % 39.7 PPA 6. hilabetean: VN + PB % 19.2 EA; % 28.8 PPA		2. hilabetean: VN + NRT % 44.4 EA; % 50.5 PPA 3. hilabetean: VN + NRT % 45.8 EA; % 53.7 PPA 6. hilabetean: VN + NRT % 32.9 EA; % 43.5 PPA
Kralikova 2009	6 hilabete (12 hilabete)	NRT (209): Inhalatua 10 mg Txiklea 4 mg	Plazeboa (105)	314	4. hilabetean: % 20.1 EA, % 26.3 PPA 12. hilabetean: % 18.7 EA, % 21.5 PPA			4. hilabetean: % 8.6 EA, % 13.3 PPA 12. hilabetean: % 8.6 EA, % 10.5 PPA	

1. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako abstinentzia tasen inguruko datuak, 13 ikerketen datuetan oinarrituta. (Jarraipena)

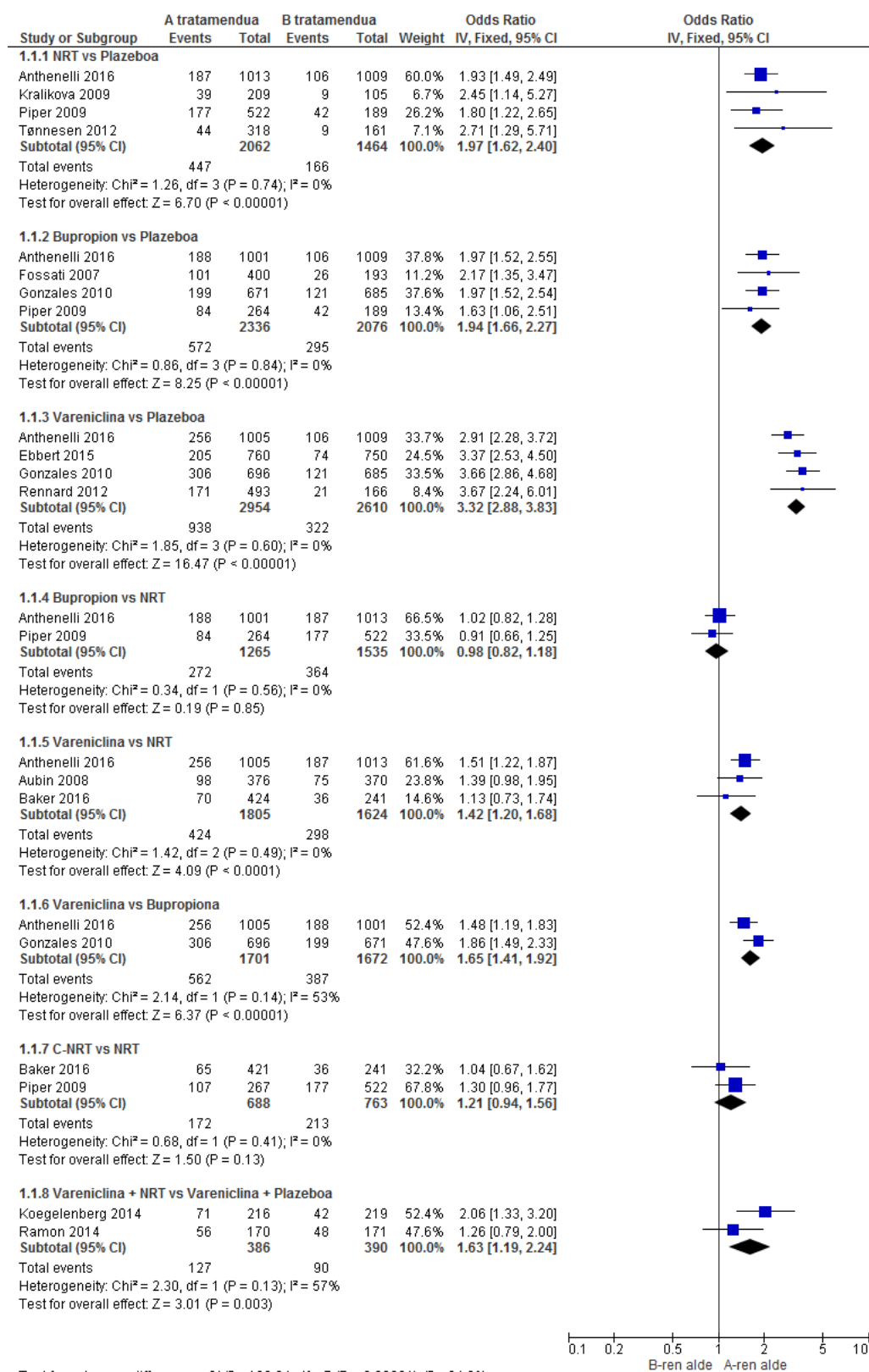
Ikerketa	Diseinua				Eraginkortasuna				Konbinazioak
	Iraupena (Jarraipen denbora)	Interbentzioa (n)	Konparaketa (n)	Guztira	NRT	BP	VN	PB	
Piper 2009	2 hilabete (6 hilabete)	NRT pla 2 edo 4 mg (260) NRT ptx 21, 14 eta 7 mg (262) Bupropion 150 mg x 2 (264) NRT pla + ptx (267) Bupropiona + NRT pla (262)	Plazeboa (189)	1504	2. hilabetean: pla % 40.4 PPA; ptx % 44.7 PPA 6. hilabetean: pla % 33.5 PPA; ptx % 34.4 PPA	2. hilabetean: % 40.2 PPA 6. hilabetean: % 31.8 PPA		2. hilabetean: % 30.2 PPA 6. hilabetean: % 22.2 PPA	2. hilabetean: NRT pla + ptx % 53.6 PPA; Bupropiona + NRT pla % 50.4 PPA 6. hilabetean: NRT pla + ptx % 40.1 PPA; Bupropiona + NRT pla % 33.2 PPA
Ramon 2014	3 hilabete (6 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 + NRT ptx 21 mg (170)	Vareniclina 1 mg x 2 + Plazebo partxeak (171)	341			2. hilabetean: VN + PB % 40.4 EA; % 45.7 PPA 3. hilabetean: VN + PB % 31.8 EA; % 38.5 PPA 6. hilabetean: VN + PB % 28.2 EA; % 33.4 PPA		2. hilabetean: VN + NRT % 42.2 EA; % 47.2 PPA 3. hilabetean: VN + NRT % 39.1 EA; % 40.2 PPA 6. hilabetean: VN + NRT % 32.8 EA; % 35.1 PPA
Rennard 2012	3 hilabete (6 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 (425)	Plazeboa (141)	566			3. hilabetean: % 53.1 EA; % 58.6 PPA 6. hilabetean: % 34.7 EA; % 42.4 PPA	3. hilabetean: % 19.3 EA; % 24.1 PPA 6. hilabetean: % 12.7 EA; % 17.5 PPA	
Tønnesen 2012	3 hilabete (12 hilabete)	NRT spray-a 1 mg (318)	Plazebo spray-a (161)	479	6. astean: % 26.1 EA 6. hilabetean: % 15.7 EA 12. hilabetean: % 13.8 EA			6. astean: % 16.1 EA 6. hilabetean: % 6.8 EA 12. hilabetean: % 5.6 EA	

* NRT: Nikotina Ordezkapen Terapia. BP: Bupropiona. VN: Vareniclina. PB: plazeboa. Prebalentzia Puntualeko Abstinentzia - PPA (Point prevalence abstinence): abstinentzia azken 7 egunetan. Luzaroko Abstinentzia-LA (Prolonged abstinence): definizio honek abstinentziako lapsusak onartzen ditu hasierako epean, normalen erretzea eteten denetik 2 asteraino. Etengabeko Abstinentzia-EA (Continuous abstinence) (Abstinentzia mantendu ere deitua): tabakoaren abstinentzia osoa erretzea eteten denetik; abstinentziaren definizio zorrotzena da (batzutan lapsus gutxi batzuk onar daitezke). NRT modalitateak: txiklea (txk), inhalatzailea (inh), pilula (pla), partxea (ptx).

Bupropion eta Vareniclinarako deskribatzen diren dosiak egunerokoak dira. NRT-an: partxe 1 eguneko, eta spray, txikleak etab. pazientearen eta ikerketaren arabera (gehienetan ez baita zehazten). **Kralikova 2009 ikerketan ez zen ezberdintzen NRT txikle edo inhalatuaren artean.

1. taulan ikus dezakegu Vareniclina eta Bupropiona konbinatuta, Vareniclina bakarrik erabilia baino emaitza hobek izateko joera erakutsi duela (OR 1.37), estatistikoki ez esanguratsua dela kontuan izanda. Bupropion eta NRT-a batuta, Bupropiona bakarrik ematearen antzeko emaitzak lortzen dira (OR 1.06). Esan beharra dago Vareniclina + Bupropion (**Ebbert 2014**) eta Bupropion + NRT (**Piper 2009**) konbinaketak aztertzen zituzten ikerketa bana baino ez ditugula aurkitu, emaitz hauen balioa mugatuz.

4. irudiko meta analisisian ikus dezakegunez, ikerketa hauen arabera: NRT-a (OR 1.97, $p < 0.05$), Bupropiona (OR 1.94, $p < 0.05$), eta Vareniclina (OR 3.32, $p < 0.05$) plazeboa baino eraginkorragoak dira; antzeko emaitzak lortzen dira NRT vs Bupropion (OR 0.98) konparaketa egitean; Vareniclinak emaitza hobek ditu NRT-az (OR 1.42, $p < 0.05$) eta Bupropionaz (OR 1.65, $p < 0.05$) konparatzean; C-NRT vs NRT konparaketa egitean, konbinaketak monoterapiak baino emaitza hobek izateko joera erakutsi du (OR 1.21), desberdintasuna estatistikoki esanguratsua izan ez arren; Vareniclina + NRT konbinaketak Vareniclinaren monoterapiak baino eraginkortasun handiagoa erakutsi du (OR 1.83, $p < 0.05$).



4. irudia: Erretzeari uzteko farmakoterapiekin erlazionatutako abstinentzia tasen Forest plot-ak, 12 ikerketatan oinarritutako datuekin. Egindako konparaketak: NRT vs Plazeboa (4 ikerketa), Bupropion vs Plazeboa (4 ikerketa), Vareniclina vs Plazeboa (4 ikerketa), Bupropion vs NRT (2 ikerketa), Vareniclina vs NRT (3 ikerketa), Vareniclina vs Bupropion (2 ikerketa), C-NRT vs NRT (2 ikerketa), Vareniclina + NRT vs Vareniclina vs Plazeboa (2 ikerketa).

*NRT: Nicotine Replacement Therapy. C-NRT: Combination Nicotine Replacement Therapy (2 NRT modalitate konbinatzean).

4.1.3. Segurtasuna

Gertaera desiragaitzen inguruan, 12 ikerketen emaitzak **2. taulan** batu dira (*Gonzales 2010* ikerketa ezin izan zen sartu, gertaera desiragaitzen inguruko datu faltagatik) [24]. Gainera, 2 meta analisi ezberdin egin ziren honen inguruan: **5. irudikoa**, 4 ikerketatako “gertaera desiragaitz totalen” datuekin [17,22-23,26]; **6. irudikoa**, 8 ikerketatako “gertaera desiragaitzengatik tratamendu uzteen” datuekin [17,19,22,25,27-30].

2. taulan ikus dezakegunez, modu orokorrean: NRT-ak, Bupropionak eta Vareniclinak plazeboak baino gertaera desiragaitz gehiago eragiten dituzte; Bupropionak vs NRT-ak antzera; Vareniclinak, bai NRT bai Bupropionak baino gehiago; C-NRT-ak, NRT-ak baino gehiago; Bupropion + NRT-ak, Bupropionak bakarrik baino gehiago; Vareniclinak + NRT-ak, Vareniclinaren antzera. Farmako bakoitzaren arabera: NRT-an gertaera desiragaitzak administrazio bidearen araberakoak dira, aho bidezkoetan (orofaringitisa, goragalea) eta partxeetan (dermatitisa, azaleko azkura); Bupropionean lo asaldurak, idorreria eta xerostomia sarriago ikusi dira besteetan baino; Vareniclinarekin buruko mina, lo asaldurak eta arazo gastrointestinalak (idorreria, gorakoa, dispepsia) sarriago gertatu dira; plazeboarekin sintoma fisiko (goragale, idorreria, orofaringitis) nahiz psikikoak (lo asaldurak, antsietatea, depresioa) ikusi dira, sintoma hauek agertzea, edozein tratamendu taldetan, hein batean erretzeaz uzteari egotzi dakizkiokeela pentsaraziz. Konbinaketei dagokienez, ez daukagu ikerketa askorik hauen inguruan, baina badirudi bai Vareniclina + NRT (**Ramon 2014**) bai Bupropion + NRT (**Piper 2009**) terapietan, monoterapian baino eragin desiragaitz gehiago daudela.

Gertaera desiragaitzak larritasun arin edo ertainekoak ziren gehienbat, tratamendu guztietan. Gertaera Desiragaitz Serioak (GDS) antzeko maiztasuna izan zuten, tratamendu mota guztietan, eta plazeboan.

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta.

Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera									
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi arnasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoal/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikia-trikoak	Beste batzuk	GDS
Anthenelli 2016	Pertsonak: NRT ptx 698/1006 (69,4%); BP 704/989 (71.2%); VN 720/990 (72.7%); PB 649/999 (65%)		Goragalea: NRT ptx 95 (9.4%); BP 90 (9.1%); VN 243 (24.5%); PB 63 (6.3%)	Oro-faringitisa: NRT ptx 65 (6.5%); BP 79 (8%); VN 86 (8.7%); PB 73 (7.3%) Xerostomia: NRT ptx 31 (3.1%); BP 70 (7.1%); VN 29 (2.9%); PB 26 (2.6%) Goi arnasbideko infekzioa: NRT ptx 27 (2.7%); BP 13 (1.3%); VN 31 (3.1%); PB 29 (2.9%)	Dermatitis: NRT ptx 51 (5.1%); BP 6 (0.6%); VN 11 (1.1%); PB 11 (1.1%)	NRT ptx 129 (12.8%); BP 87 (8.8%); VN ; VN 116 (11.7%); PB 11 (1.1%)	NRT ptx 129 (12.8%); BP 87 (8.8%); VN ; VN 116 (11.7%); PB 11 (1.1%)	Zorabioa: NRT ptx 38 (3.8%); BP 51 (5.2%); VN ; VN 33 (3.3%); PB 28 (2.8%)	NRT ptx 28 (2.8%); BP 20 (2%); VN 39 (3.9%); PB 24 (2.4%)	Antsietatea: NRT ptx 45 (4.5%); BP 64 (6.5%); VN 46 (4.6%); PB 57 (5.7%) Depresioa: NRT ptx 27 (2.7%); BP 13 (1.3%); VN 31 (3.1%); PB 29 (2.9%) Ideazio suizida: NRT ptx 2 (0.2%); BP 1 (0.1%); VN 0; PB 3 (0.3%)	NRT ptx 21 (2.1%); BP 19 (1.9%); VN 16 (1.6%); PB 16 (1.6%)	

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera										
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi amasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoal/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikiatrikoak	Beste batzuk	GDS	
Aubin 2008	Totalak: NRT ptx 260/370; VN 319/376		Goragalea: NRT ptx 27 (7.3%); VN 37 (9.8%) Gorakoak: NRT ptx 4 (1.1%); VN 23 (6.1%) Idorreria: NRT ptx 36 (9.7%); VN 140 (37.2%) Dispepsia: NRT ptx 10 (2.7%); VN 22 (5.9%) Beherakoa: NRT ptx 9 (2.4%); VN 31 (8.2%) Min abdominala: NRT ptx 4 (1.1%); VN 21 (5.6%) Flatulentziak: NRT ptx 5 (1.4%); VN 22 (5.9%)	Disgeusia: NRT ptx 4 (1.1%); VN 22 (5.9%)			NRT ptx 36 (9.7%); ; VN 72 (19.1%)	Zorabioa: NRT ptx 13 (3.5%); ; VN 28 (7.4%)	Amets anormalak: NRT ptx 31 (8.4%); VN 44 (11.7%) Insomnia: NRT ptx 71 (19.2%); VN 80 (21.3%)	NRT ptx 9 (2.4%); ; VN 21 (5.6%)	Ideazio suizida: NRT ptx 0; VN 1 (0.3%)	Kontzentratzeko arazoak: NRT ptx 5 (1.4%); VN 24 (6.4%)	NRT ptx 8 (2.2%); VN 2 (0.5%)

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera									
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi amasbidetako arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoa/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikiatrikoak	Beste batzuk	GDS
Baker 2016	Pertsonak: -		Goragalea: NRT ptx 20/141 (8.3%) NRT ptx + pla 62/421 (14.7%) VN 121/424 (28.5%) Gorakoak: NRT ptx 6 (% 2.5); NRT ptx + pla 13 (3.1%); VN 22 (5.2%) Zotina: NRT ptx 0 NRT ptx + pla 26 (6.2%); VN 1 (0.2%) Idorreria: NRT ptx 5 (2.1%); NRT ptx + pla 13 (3.1%); VN 29 (6.8%) Dispepsia: NRT ptx 4 (1.7%); NRT ptx + pla 42 (10%); VN 22 (5.2%)	Oro-faringitisa: NRT ptx 3 (1.2%); NRT ptx + pla 33 (7.8%); VN 7 (1.7%)	Dermatitis: NRT ptx 27 (11.2 %); NRT ptx + pla 48 (11.4 %); VN 9 (2.1%) Azku- ra: NRT ptx 53 (22%); NRT ptx + pla 74 (17.6 %); VN 7 (1.7%)	NRT ptx 15 (6.2%) ; NRT ptx + pla 28 (6.7%) ; VN 29 (6.8%)	Zorabioa: NRT ptx 18 (7.5%) ; NRT ptx + pla 20 (4.8%) ; VN 27 (6.4%) Letargia: NRT ptx 10 (4.2%) ; NRT ptx + pla 26 (6.2%) ; VN 68 (16%)	Amets anormalak: NRT ptx 40 (16.6%); NRT ptx + pla 55 (13.1%); VN 98 (23.1%) Insomnia: NRT ptx 35 (14.5%); NRT ptx + pla 45 (10.7%); VN 94 (22.2%)			NRT ptx 0 (0.0%); NRT ptx + pla 0 (0.0); VN 1 (0.2%)	

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera										
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi arnasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoa/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikia-trikoak	Beste batzuk	GDS	
Ebbert 2014	Pertsonak: -		Goragalea: VN + BP 55/249 (22.1%); VN + PB 54/257 (21%) Idorreria: VN + BP 26 (10.4%); VN + PB 19 (7.4%)				VN + BP 21 (8.4%); ; VN + PB 22 (8.6%)		Lo asaldurak guztira: VN + BP 100 (40.2%); VN + PB 91 (35.4%); Amets anormalak: VN + BP 9 (3.6%); VN + PB 19 (7.4%)	VN + BP 7 (2.8%); ; VN + PB 17 (6.6%)	Antsietatea: VN + BP 18 (7.2%); VN + PB 8 (3.1%); Antsietate sintomak: VN + BP 9 (3.6%); VN + PB 5 (1.9%) Sintoma depresiboak: VN + BP 9 (3.6%); VN + PB 2 (0.8%)	Suminkortasuna: VN + BP 21 (8.4%); VN + PB 12 (4.7%) Kontzentratzeko arazoak: VN + BP 14 (5.6%); VN + PB 10 (3.9%); Humore asaldurak: VN + BP 13 (5.2%); VN + PB 7 (2.7%)	VN + BP 6 (2.4%); VN + PB 6 (2.3%)
Ebbert 2015	Pertsonak: VN 618/751 (82.3%); PB 538/742 (72.5%)		Goragalea: VN 209 (27.8%); PB 67 (9%) Idorreria: VN 38 (5.1%); PB 13 (1.8%)	Oro-faringitisa: VN 98 (13%); PB 89 (12%) Goi arnasbideko infekzioa: VN 63 (8.4%); PB 63 (8.5%)			VN 62 (8.3%); ; PB 54 (7.3%)		Amets anormalak: VN 86 (11.5%); PB 43 (5.8%) Insomnia: VN 80 (10.7%); PB 51 (6.9%)	VN 46 (6.1%); ; PB 34 (4.6%)	Antsietatea: VN 52 (6.9%); PB 65 (8.8%) Depresioa: VN 25 (3.3%); PB 35 (4.7%) Humore deprimitua: VN 26 (3.5%); PB 27 (3.6%) Ideazio suizida: VN 6 (0.8%); PB 10 (1.4%)	Suminkortasuna: VN 39 (5.2%); PB 30 (4%) Humore asaldura: VN 20 (2.7%); PB 14 (1.9%) Kontzentratzeko arazoak: VN 13 (1.7%); PB 17 (2.3%)	VN 28 (3.7%); PB 16 (2.2%)

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera										
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi amasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoa/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikiatrikoak	Beste batzuk	GDS	
Fossati 2007	Pertsonak: BP 179/400 (% 44.8); PB 51/193 (%26.4);	Arinak: BP 148 (% 37); PB 89 (% 46) Ertainak: BP 184 (% 46); PB 83 (% 43) Larriak: BP 64 (% 16); PB 21 (% 11)	Idorreria: BP 44 (11%); PB 7 (3.6%)	Xerostomia: BP 25 (6.3%); PB 4 (2.1%)			BP 20 (5%); PB 8 (4.2%)	Zorabioa: BP 21 (5.3%); PB 14 (7.3%)	Insomnia: BP 69 (17.3%); PB 12 (6.2%)				BP 8 (2%); PB 2 (1%)
Koegelenberg 2014	Totalak: -		Goragalea: VN + NRT ptx 59/216 (27.3%); VN + PB 54/219 (24.7%)		VN + NRT ptx 31 (14.4 %); VN + PB 17 (7.8%)	VN + NRT ptx 17 (7.9%); VN + PB 22 (10%)		Amets anormalak: VN + NRT ptx 10 (4.6%); VN + PB 13 (5.9%) Insomnia: VN + NRT ptx 43 (19.9%); VN + PB 35 (15.1%)	Depresioa: VN + NRT ptx 5 (2.3%); VN + PB 3 (1.4%)			VN + NRT ptx 4 (1.8); VN + PB 3 (1.4%)	
Kralikova 2009	Totalak: NRT 82/209 PB 26/ 105	Arinak: NRT 47 (57%); PB 22 (85%) Ertainak: NRT 28(34%); PB 3 (12%) Larriak: NRT 7 (9%); PB 1 (4%)		Oro-faringitisa: NRT 15 inh (18.3%); 2 txk (2.4%); PB 2 inh (7.7%); 1 txk (7.7%)				Berti-go: NRT 3 (3.6%); PB 1 (7.7%)				Palpitazioak: NRT 1 (1.2%)	0

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

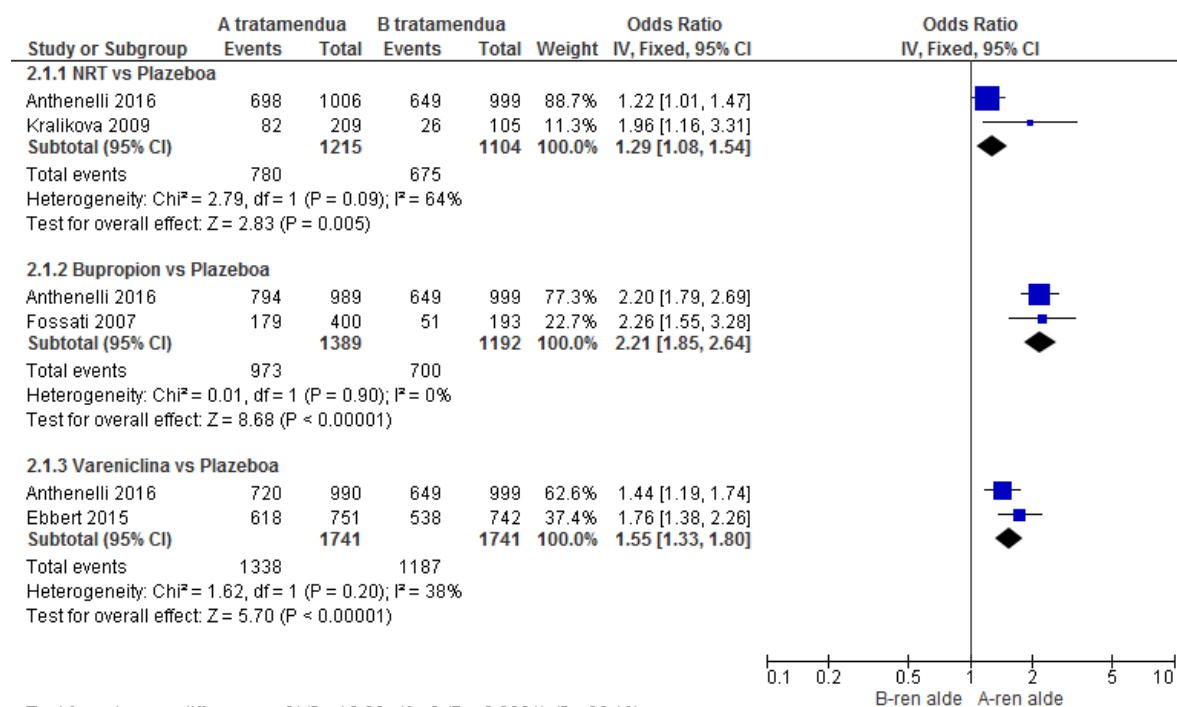
Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera									
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi arnasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoa/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikia-trikoak	Beste batzuk	GDS
Piper 2009	Totalak: NRT ptx 585/264 NRT pla 566/260 NRT pla + ptx 697/262 BP 524/262 BP + NRT pla 654/267 PB 359/189		Goragalea: NRT ptx 25 (4.3%); NRT pla 44 (7.8%); NRT pla + ptx 55 (7.9%); BP 20 (3.8%); BP + NRT pla 33 (5%); PB 16 (4.4%) Zotina: NRT ptx 0 NRT pla 35 (6.2%); NRT pla + ptx 22 (3.2%); BP 0 BP + NRT pla 7 (1.1%); PB 1 (0.3%)	Oro-faringitisa: NRT ptx 11 (1.9%); NRT pla 38 (6.7%); NRT pla + ptx 40 (5.7%); BP 11 (2.1%); BP + NRT pla 15 (2.3%); PB 12 (3.3%)	Dermatitis: NRT ptx 86 (14.7%); NRT pla 3 (1%); NRT pla + ptx 62 (8.9%); ; BP 14 (2.7%); ; BP + NRT pla 14 (2.1%); ; PB 10 (2.7%)	NRT ptx 26 (4.4%); ; NRT pla 29 (5.1%); ; NRT pla + ptx 34 (4.9%); ; BP 23 (4.4%); ; BP + NRT pla 30 (4.6%); ; PB 24 (6.7%)		Lo asaldurak guztira: NRT ptx 66 (11.3%); NRT pla 18 (3.2%); NRT pla + ptx 63 (9%); BP 88 (16.8%); BP + NRT pla 69 (10.6%); PB 20 (5.6%)				NRT ptx 4 (1.5%); NRT pla 4 (1.5%); NRT pla + ptx 6 (2.3%); BP 7 (2.7%); BP + NRT pla 6 (2.2%); PB 5 (2.6%)

2. taula: Farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzak, 12 ikerketatan oinarrituta. (Jarraipena)

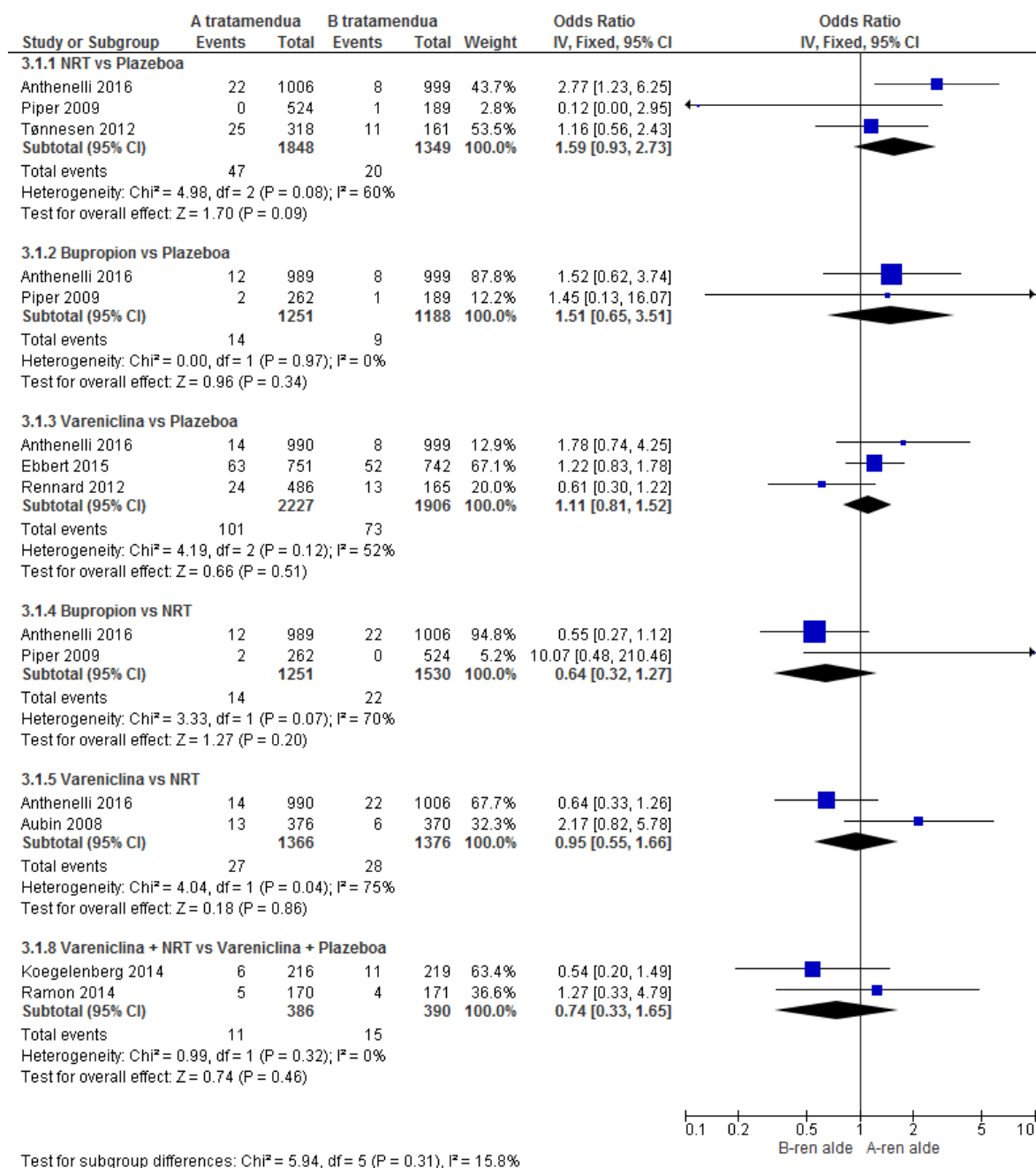
Ikerketa	Guztira	Larritasunaren arabera	Sintomaren arabera										
			Arazo gastro-intestinalak	Aho / goi amasbideko arazoak	Azaleko arazoak	Zefalea	Zorabioa/ bertigoal/ letargia	Lo asaldurak	Astenia	Psikia-trikoak	Beste batzuk	GDS	
Ramon 2014	Pertsonak: VN + NRT ptx 70/170 (41.3%); VN + PB 68/171 (39.7%)		Goragalea: VN + NRT ptx 31 (18.3%); VN + PB 33 (19.1%) Idorreria: VN + NRT ptx 15 (8.8%); VN + PB 13 (7.6%) Dispepsia: VN + NRT ptx 10 (5.9%); VN + PB 8 (4.7%)						Amets anormalak: VN + NRT ptx 29 (17.3%); VN + PB 26 (15.1%) Insomnia: VN + NRT ptx 29 (17.3%); VN + PB 23 (13.2%)		Depresioa: VN + NRT ptx 5 (2.3%); VN + PB 3 (1.4%)		0
Rennard 2012	Totalak: VN 348/486 PB 89/165		Goragalea: VN 43 (8.8%); PB 18 (10.9%) Idorreria: VN 142 (29.2%); PB 15 (9.1%)	Oro-faringitisa: VN 34 (7%); PB 14 (8.5%)			VN 55 (11.3 %); PB 20 (12.1 %)		Amets anormalak: VN 61 (12.6%); PB 5 (3%) Insomnia: VN 43 (8.8%); PB 6 (3.6%) Amesgaiztoak: VN 8 (1.6%) PB 2 (1.2%)		Antsietatea: VN 4 (0.8%); PB 5 (3%) Antsietate sintomak: VN 13 (2.7%); PB 8 (4.8%) Depresioa: VN 4 (0.8%); PB 5 (3%) Humore deprimitua: VN 5 (1%); PB 5 (3%) Ideazio suizida: VN 1 (0.2%); PB 2 (1.2%)	Humore asaldurak: VN 8 (1.6%); PB 2 (1.2%)	VN 6 (1.2%); PB 1 (0.6%)

* **NRT**: Nikotina Ordezkapen Terapia. **BP**: Bupropiona. **VN**: Vareniclina. **PB**: plazeboa. **GDS**: Gertaera Desiragaitz Serioak (Serious adverse event) - Derrigorrezko deklaraziozko gertaerei deitzen zaie hala: heriotza arriskua, heriotza, ospitalizazioa, lesio iraunkorra edo ezintasuna, edo anomalia kongenitua suposatzen dutenak. Ez nahasi gertaera desiragaitz larriekin.

** Gertaera desiragaitz ohikoena (populazioen %5 baino gehiagotan) sartzen dira taula honetan, edozein maiztasundun gertaera desiragaitz psikiatriko (ideazio suizida, depresioa, antsietatea, humore asaldurak, kontzentrazioa arazoak) eta kardiobaskular batzuekin batera. Ikerketa batzuetan, gertaera desiragaitzen kopuru totala da deskribatzen dena, ez pazienteen ze ehunekok sufritu dituzten. Besteetan kontrakoa gertatzen da. **Kralikova 2009** ikerketan ez zen ezberdintzen NRT txikle edo inhalatuaren arteko emaitzetan.



5. irudia: Erretzeari uzteko farmakoterapiekin izandako gertaera desiragaitzen Forest plot grafika, 4 ikerketatan oinarritutako datuekin. Egindako konparaketak: NRT vs Plazeboa (2 ikerketa), Bupropion vs Plazeboa (2 ikerketa), Vareniclina vs Plazeboa (2 ikerketa). *NRT: Nicotine Replacement Therapy.



6. irudia: Erretzeari uzteko farmakoterapiekin erlazionatutako gertaera desiragaitzengatik tratamendu uzteen Forest plot grafika, 8 ikerketatan oinarritutako datuekin. Egindako konparaketak: NRT vs Plazeboa (2 ikerketa), Bupropion vs Plazeboa (2 ikerketa), Vareniclina vs Plazeboa (3 ikerketa), Bupropion vs NRT (2 ikerketa), Vareniclina vs NRT (2 ikerketa), Vareniclina + NRT vs Vareniclina vs Plazeboa (2 ikerketa).

*NRT: Nicotine Replacement Therapy.

5. irudiko meta analisisian ikus dezakegunez, ikerketa hauen arabera: NRT-ak (OR 1.29, $p < 0.05$), Bupropionak (OR 2.21, $p < 0.05$) eta Vareniclinak (OR 1.55, $p < 0.05$) plazeboak baino gertaera desiragaitz gehiago eragiten dituela ikusi dugu. **6. irudiko** meta analisisia aztertuta, ikus dezakegu gertaera desiragaitzengatik tratamendu uzteak: sarriago gertatzeko joera ikusi da NRT (OR 1.59), Bupropion (OR 1.51) eta Vareniclinan (OR 1.11) plazeboarekin konparatuta, estatistikoki esanguratsua izan ez den arren; gutxiagotan gertatzeko NRT-arekin Bupropionarekin baino (OR 0.64), estatistikoki ez esanguratsua izanik; Vareniclinarekin berdintsua dela NRT-az konparatzean (OR 0.95); Vareniclina + NRT konbinaketarekin Vareniclinaren monoterapiarekin baino gutxiagotan gertatzeko joera dagoela (OR 0.74), estatistikoki ez esanguratsua izanik.

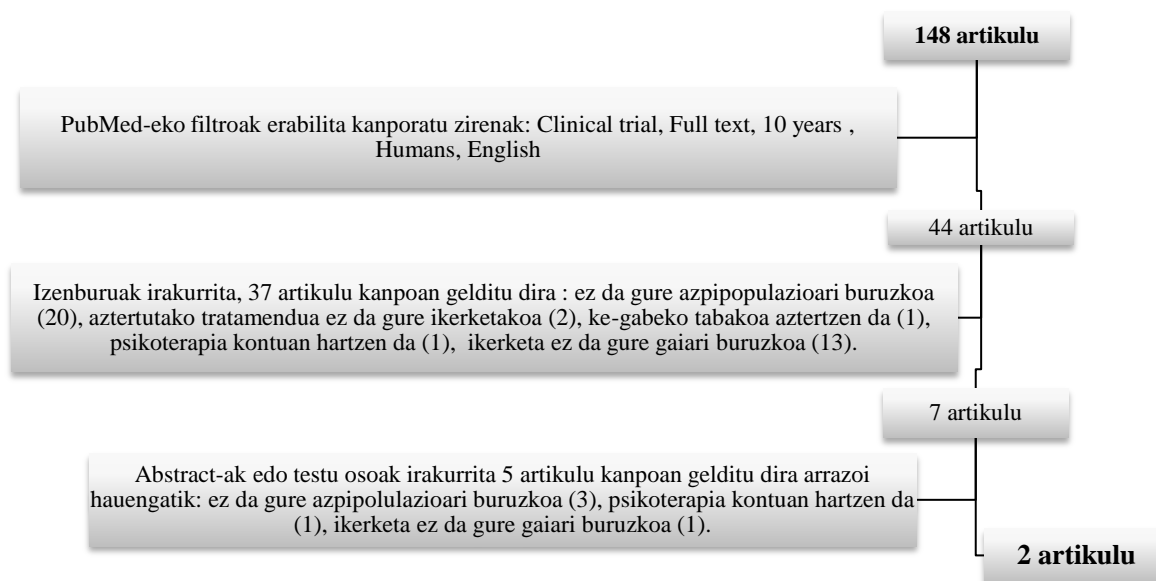
4.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

4.2.1. Artikuluaren baheketa

4.2.1.1. Vareniclina paziente psikiatrikoetan

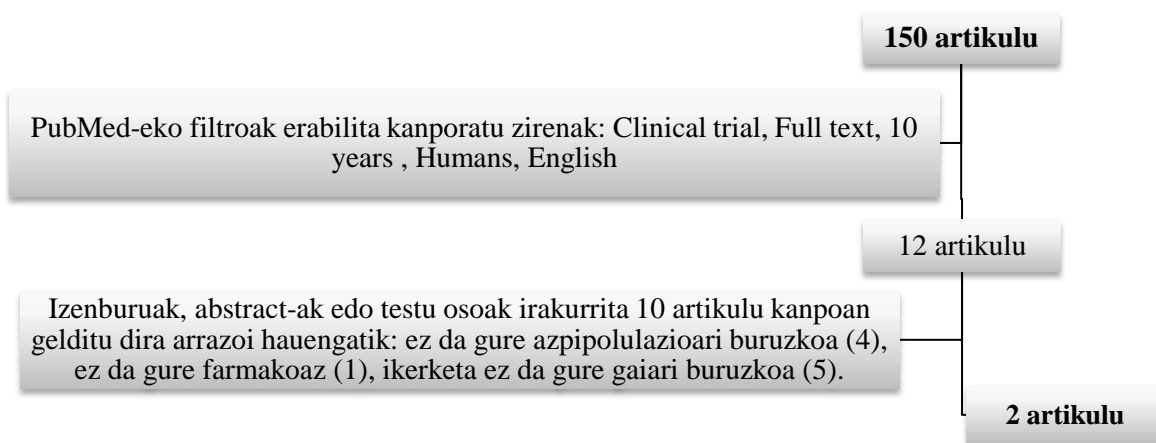
PubMed-en bilaketa hau egin zen: “smoking cessation OR tobacco cessation” AND “varenicline” AND “psychiatric safety OR psychiatric adverse effects”. Ondoren, PubMed-eko filtroak erabilita, ikerketa kopurua 148-ra jaitsi zen. Azkenik, 44 artikulua geratzen ziren baheketa bukatzeko: 42 baztertu ziren abstract-ak edo artikulua osoak irakurrita. Beraz, 2 artikulurekin geratu gara errebisiorako, 4387 pazienteren datuak biltzen dituztenak [17,31]. Zehaztasunak **7. irudian** ikusi daitezke.

Patologiaren arabera bilaketetan (depresioa, eskizofrenia eta asaldura bipolarra), aurreko filtro berak erabiliz, 2 artikulua aukeratu ziren depresiodun populazioan eragin neuropsikiatrikoak aztertzeko (572 pazienterekin) [32-33], 3 eskizofrenikoetan (291 pazienterekin) [34-36] eta 3 asaldura bipolardunetan (79 pazienterekin) [34,37-38].



7. irudia: Azpipopulazio psikiatrikoan artikuluen bilaketa eta aukeraketa. Pausu bakoitzean artikulua kanpoan uzteko arrazoiak zehazten dira. Azkenean, 2 artikulu aukeratu dira.

4.2.1.2. Vareniclina paziente kardiobaskularrean



8. irudia: Azpipopulazio kardiobaskularrean artikuluen bilaketa eta aukeraketa. Pausu bakoitzean artikulua kanpoan uzteko arrazoiak zehazten dira. Azkenean, 2 artikulu aukeratu dira.

PubMed-en bilaketa hau egin zen: “smoking cessation OR tobacco cessation” AND “varenicline” AND “cardiovascular”. Ondoren, PubMed-eko filtroak erabilia, ikerketa kopurua 150-ra jaitsi zen. Azkenik, 12 artikulua geratzen ziren baheketa bukatzeko, eta horietatik 10 baztertu ziren. Beraz, 2 artikulurekin geratu ginen errebisiorako, 1016 pazienteren datuak biltzen zituztenak [39-40]. Detaileak **8. irudian** ikusi daitezke.

4.2.2. Abstinentsia tasak eta gertaera desiragaitzak

4.2.2.1. Vareniclina paziente psikiatrikoan

2 artikulua aukeratu ziren, eragin desiragaitz neuropsikiatrikoak aztertzen zituztenak, bai patologia psikiatrikoen aurrekariak zituzten pazienteetan bai aurrekaririk ez zutenetan (**Anthenelli 2016; McClure 2010**) [17,31]. Gainera, **Anthenelli 2016** (EAGLES) ikerketan, tratamendurako farmako ezberdinak ere aztertzen ziren: NRT, Bupropion eta Vareniclina, eta plazebozko kontrolarekin. Beraz, modalitate farmakologikoen araberako datuak ikerketa honetatik aterako dira, **McClure 2010** ikerketan Vareniclina baino ez baita aztertzen.

Artikuluen ezaugarri eta eraginkortasunaren inguruko datuak **3. taulan** batzen dira, eta eragin desiragaitzenak **4. taulan**.

Eraginkortasunari dagokionez, gutxiagotuta dagoela ikusten da bi lanetan, populazio ez psikiatrikoarekin konparatuta. **Anthenelli 2016** ikerketan, konparazio horretan 6. hilabeterako abstinentsia handiagoa izan zen paziente osasuntsuetan, baina ez zen estadistikoki esanguratsua izan, tratamendu mota guztietan ($p > 0.05$). **McClure 2010** ikerketan, 6. hilabeterako abstinentsia handiagoa izan zen partaide osasuntsuetan, 1.36-ko OR-az (% 95 CI 0.85 – 1.75; $p > 0.05$), estadistikoki ez esanguratsua ere kasu honetan.

3. Taula: Ikerketen ezaugarriak eta ikusitako abstinentzia tasak patologia psikiatrikodun pazienteetan.

Ikerketa	Diseinua				Eraginkortasuna populazio psikiatrikoan			
	Iraupena (Jarraipen denbora)	Interbentzioa (n)	Konparaketa (n)	Guztira	NRT	BP	VN	PB
Anthenelli 2016	3 hilabete (6 hilabete)	NRT partxea 21 mg (1025); Bupropion 150 mg x 2 (1033); Vareniclina 1 mg x 2 (1032)	Plazeboa (1026)	4116	3. hilabetean: % 20.4 EA 6. hilabetean: % 13.0 EA	3. hilabetean: % 19.3 EA 6. hilabetean: % 13.7 EA	3. hilabetean: % 29.2 EA 6. hilabetean: % 18.3 EA	3. hilabetean: % 11.4 EA 6. hilabetean: % 8.3 EA
McClure 2010	3 hilabete (6 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 (271)		271			6. hilabetean: % 32.5 PPA	

* NRT: Nikotina Ordezkapen Terapia. BP: Bupropiona. VN: Vareniclina. PB: plazeboa. Prebalentzia Puntualeko Abstinentzia - PPA (Point prevalence abstinence): abstinentzia azken 7 egunetan. Etengabeko Abstinentzia-EA (Continuous abstinence) (Abstinentzia mantendu ere deitua): tabakoaren abstinentzia osoa erretzea eteten denetik; abstinentziaren definizio zorrotzena da (batzutan lapsus gutxi batzuk onar daitezke). NRT modalitateak: txiklea (txk), inhalatzailea (inh), pilula (pla), partxea (ptx).

Tratamendu farmakologikoaren arabera, aurretik ikusi izan den bezala, Vareniclinak erakutsi du eraginkortasun handiena ikerketa hauetan, bai plazeboarekin konparatuta (OR 2.50, % 95 CI 1.90 – 3.29; p <0.05) bai NRT (OR 1.51, % 95 CI 1.19 – 1.93; p <0.05) edo Bupropionaz (OR 1.41, % 95 CI 1.11 – 1.79; p <0.05) alderatzean.

4. Taula: Gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoak tratamendu bitartean.

			Anthenelli 2016	McClure 2010	
Guztira		GD kopurua	NRT ptx 737/1016 (72.5%); BP 742/1017 (73.0%); VN 783/1026 (76.3%); PB 696/1015 (68.6%)		
		GD-gatik tratamendu uzteak	NRT ptx 14 (1.4%); BP 17 (1.7%); VN 20 (1.9%); PB 18 (1.7%)		
		GDS	NRT ptx 24 (2.4%); BP 29 (2.9%); VN 23 (2.2%); PB 25 (2.5%)		
		Heriotzak	NRT ptx 0 (0.0%); BP 1 (0.1%); VN 0 (0.0%); PB 1 (0.1%)		
Gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoak	Datu orokorrak	GD kopurua	NRT ptx 71 (7.0%); BP 88 (8.6%); VN 89 (8.7%); PB 61 (6.0%)		
		GDNPN	NRT ptx 2 (0.2%); BP 1 (0.1%); VN 0 (0.0%); PB 6 (0.6%)		
		Heriotzak	NRT ptx 0 (0.0%); BP 0 (0.0%); VN 0 (0.0%); PB 0 (0.0%)		
	Sintomen arabera	Asaldura depresiboak	Depresioa	NRT ptx 47 (5%); BP 45 (4%); VN 49 (5%); PB 46 (5%)	VN 28.1%
			Humore deprimitua	NRT ptx 52 (5%); BP 47 (4%); VN 47 (5%); PB 52 (5%)	
			Sintoma depresiboak	NRT ptx 12 (1%); BP 8 (1%); VN 11 (1%); PB 13 (1%)	
		Antsietate asaldurak	Antsietatea	NRT ptx 93 (9%); BP 105 (10%); VN 86 (8%); PB 63 (6%)	VN 42.6%
			Agitazioa/Tentsioa	Agitazioa: NRT ptx 39 (4%); BP 56 (6%); VN 47 (5%); PB 41 (4%)	VN 50.6%
				Tentsioa: NRT ptx 10 (1%); BP 5 (<1%); VN 9 (1%); PB 6 (1%)	
			Suminkortasuna/Amorrua	Suminkortasuna: NRT ptx 61 (6%); BP 42 (4%); VN 48 (5%); PB 67 (7%)	VN 41.7%
				Amorrua: NRT ptx 4 (<1%); BP 4 (<1%); VN 11 (1%); PB 5 (<1%)	
				Urduritasuna	
			Ezinegona	NRT ptx 14 (1%); BP 20 (2%); VN 17 (2%); PB 9 (1%)	
		Izu-erasoak	NRT ptx 2 (<1%); BP 7 (1%); VN 2 (<1%); PB 3 (<1%)		
		Lo asaldurak	Amets anormalak	NRT ptx 140 (14%); BP 84 (8%); VN 118 (12%); PB 53 (5%)	VN 56.6%
Amesgaiztoak	NRT ptx 30 (3%); BP 9 (1%); VN 13 (1%); PB 14 (1%)				
Insomnia guztira	NRT ptx 104 (10%); BP 119 (12%); VN 94 (9%); PB 66 (7%)		VN 39.6%		
Hasierako insomnia	NRT ptx 10 (1%); BP 8 (1%); VN 15 (1%); PB 2 (<1%)				

		Tarteko insomnia	NRT ptx 13 (1%); BP 16 (2%); VN 11 (1%); PB 8 (1%)	
	Tendentzia suizidak	Jokaera suizida	NRT ptx 0 (0.0%); BP 1 (0.1%); VN 1 (0.1%); PB 3 (0.3%)	
		Ideazio suizida	NRT ptx 29 (2.8%); BP 19 (1.8%); VN 41 (4.0%); PB 36 (3.5%)	
	Beste batzuk	Kontzentratzeko zailtasuna		VN 33.6%
		Nahasmena		VN 19.6%

* NRT ptx: Nikotina Ordezkapen Terapia, partxea. BP: Bupropiona. VN: Vareniclina. PB: plazeboa. GD: gertaera desiragaitzak. GDS: Gertaera Desiragaitz Serioak. GDNP: Gertaera Desiragaitz Neuro-Psikiatriko Nagusiak (ideazio suizida, suizidio saiakera, haluzinazioak, patologia psikiatrikoen exazerbazioak, antsietate larria, agresibitatea).

Gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoak bi elementuren arabera aztertu ziren: historia psikiatrikoaren arabera eta tratamendu farmakologikoaren arabera.

Historia psikiatrikoaren arabera, *Anthenelli 2016* ikerketan gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoak (bai efektu arinei bai larriei dagokienez); sarriago gertatu izan zirela ikusi da, aurrekaridun pazienteetan (OR 2.88, % 95 CI 2.23 – 3.71; p <0.05). *McClure 2010* ikerketan, berriz, ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi, salbuespen batekin: antsietatedun paziente gehiago ikusi ziren paziente psikiatrikoetan (OR 1.69, % 95 CI 1.19 – 2.42; p <0.05). Orokorrean, lo asaldurak eta antsietate arazoak izan ziren sintoma ohikoenak.

Tratamendu farmakologiko ezberdinei begiratuta, ez zen ezberdintasun estadistikoki esanguratsurik ikusi gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoetan (p >0.05), ez orokorrean ez sintomaz sintoma, Vareniclinarekin barne.

Beraz, sintoma neuropsikiatrikoen areagotzea (tendentzia suizidena barne) ez zen inolako tratamendu farmakologikorekin lotu, lehendikoa historia psikiatrikoarekin baino. Plazeboaren taldean ere antsietate, depresio eta lo arazoak agertu dira, tratamendu farmakologikoen antzeko maiztasunean. Honen salbuespen bakarra lo asaldurena da, Vareniclina-ren taldean ohikoagoak baitziren.

4.2.2.1.1. Depresioan

2 artikulua aukeratu dira, Vareniclinaren ondoriozko eragin desiragaitzetan zentratzen direnak (**Anthenelli 2013; McClure 2009**), depresiodun edo depresioaren aurrekariak izandako pazienteetan [32-33]. **Anthenelli 2013** artikuluan Vareniclina plazeboarekin konparatu zen. **McClure 2009** artikuluan depresio aurrekari gabeko pazienteekin konparaketa egin zen.

Anthenelli 2013 ikerketan (525 paziente) eraginkortasun handiagoa ikusi zen Vareniclina hartu zuten partaideetan, jarraipen osoan zehar, 12. hilabetaraino (OR 2.36, % 95 CI 1.40 – 3.98; $p < 0.05$). **McClure 2009** ikerketan (1117 paziente) ez zen ikusi 3. hilabeterako abstinentsia tasetan ezberdintasun esanguratsurik ez psikiatrikoen alde (OR 1.05, % 95 CI 0.84 – 1.33; $p > 0.05$).

Eragin desiragaitzei dagokienez, **Anthenelli 2013** ikerketan ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi Vareniclina eta plazeboaren artean, inongo sintoma neuropsikiatrikoki dagokionez (tendentzia suizidetan barne). **McClure 2009** artikuluan ikusi zen depresio historiadun populazioan depresio, tentsio/agitazio, suminkortasun/amorru, nahasmena, kontzentratzeko arazoak, lo egiteko arazoak hein handiagoan agertzen zirela 21 egunetara ($p < 0.05$), eta antsietatea (OR 1.68, % 95 CI 1.21 – 2.34; $p < 0.05$) eta depresioa (OR 1.90, % 95 CI 1.32 – 2.71; $p < 0.05$) 3 hilabetetara, modu esanguratsuan.

4.2.2.1.2. Eskizofrenian

3 artikulua aukeratu dira, Vareniclinaren ondoriozko eragin desiragaitzetan zentratzen direnak (**Evins 2014; Smith 2016; Williams 2012**), eskizofreniadun pazienteetan [34-36]. Ikerketa guztietan plazebodun kontrola ezarri zen.

Evins 2014 ikerketan (77 partaide) abstinentsia tasa esanguratsuki handiagoak ikusi ziren Vareniclinadun taldean, jarraipen osoan zehar, 12. hilabeteraino (OR 3.90, % 95 CI 1.20 – 13.80; $p < 0.05$). **Smith 2016** ikerketan (87 paziente) arrakasta handiagoa ikusi zen Vareniclinarekin tratatutako partaideetan, abstinentsia eta craving-ari dagokienez ($p < 0.05$); **Williams 2012** ikerketan (127 paziente) abstinentsia tasak handiagoak izan ziren Vareniclinaz tratatutako pazienteetan, bai 12. astean ($p < 0.05$) bai 24. astean ($p > 0.05$), estatistikoki ez esanguratsuan izanik azken kasu honetan.

Gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoei dagokienez, *Evins 2014* ikerketan ez zen hauen areagotzerik ikusi Vareniclinaz tratatutakoak plazebodunekin konparatuta. *Smith 2016* ikerketan ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi Vareniclina eta plazeboaren artean, inongo sintoma neuropsikiatrikoki dagokionez (tendentzia suizidetan barne). *Williams 2012* ikerketan ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi tratamendu moten arabera, ez kopuru totalean ez sintomaz sintoma (tendentzia suizidetan barne).

4.2.2.1.3. Asaldura bipolarrean

3 artikulua aukeratu dira, Vareniclinaren ondoriozko eragin desiragaitzez aritzen direnak (**Chengappa 2014; Evins 2014; Frye 2013**), asaldura bipolardun pazienteetan [34,37-38]. Ikerketa guztietan plazebodun kontrola ezarri zen.

Chengappa 2014 lanean (60 partaide), Vareniclinaz tratatutako taldean abstinentzia tasa handiagoak aurkitu ziren 3 hilabetetara (OR 8.10, % 95 CI 2.03 – 32.50; $p < 0.05$). *Evins 2014* ikerketan (10 partaide) abstinentzia tasa esanguratsuki handiagoak ikusi ziren Vareniclinadun taldean, jarraipen osoan zehar ($p < 0.05$). *Frye 2013* ikerketan (9 paziente) abstinentzia tasak handiagoak eta craving tasak txikiagoak izan ziren Vareniclinaz tratatutako pazienteetan ($p < 0.05$).

Gertaera desiragaitz neuropsikiatrikoei dagokienez, *Chengappa 2014* artikuluan ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi Vareniclinadun taldean, amets anormalen kasuan izan ezik ($p < 0.05$). *Evins 2014* ikerketan ez zen eragin hauen areagotzerik ikusi Vareniclinaz tratatutakoak plazebodunekin konparatuta. *Frye 2013* ikerketan ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi tratamendu moten arabera, sintoma hipomaniakoen areagotzea izan ezik ($p < 0.05$).

4.2.2.2. Vareniclina paziente kardiobaskularrean

2 artikulua aukeratu dira, patologia kardiobaskularrak zituzten paziente erretzaileekin Vareniclinaren eraginkortasuna, eta bereziki bere ondoriozko efektu desiragaitz kardiobaskularrak ikertzen zituztenak (**Eisenberg 2016; Rigotti 2010**) [39-40]. Bi artikuluetan, plazeboarekin kontrola ezarri zen.

Artikuluen ezaugarri eta eraginkortasunaren inguruko datuak **5. taulan** batzen dira, eta gertaera desiragaitzenak **6. taulan**.

Eraginkortasunari dagokionez, abstinentzia tasa altuagoak ikusi ziren bai **Eisenberg 2016** (302 partaide; OR 1.59, 95 % CI 0.97-2.62; $p > 0.05$) bai **Rigotti 2010** ikerketan (714 partaide; OR 3.14, 95% CI 1.93-5.11; $p < 0.05$).

5. Taula: ikerketen ezaugarriak eta ikusitako abstinentzia tasak patologia kardiobaskulardun pazienteetan.

Ikerketa	Diseinua				Eraginkortasuna	
	Iraupena (Jarraipen denbora)	Interbentzioa (n)	Konparaketa (n)	Guztira	VN	PB
Eisenberg 2016	3 hilabete (6 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 (151)	Plazeboa (151)	302	3. hilabetean: % 44.3 EA, % 57.7 PPA 6. hilabetean: % 35.8 EA, % 47.3 PPA	3. hilabetean: % 29.8 EA, % 36.4 PPA 6. hilabetean: % 25.8 EA, % 32.5 PPA
Rigotti 2010	3 hilabete (12 hilabete)	Vareniclina 1 mg x 2 (355)	Plazeboa (359)	714	3. hilabetean: % 47.0 EA, % 54.1 PPA 12. hilabetean: % 19.2 EA, % 27.9 PPA	3. hilabetean: % 13.9 EA, % 18.1 PPA 12. hilabetean: % 7.2 EA, % 15.9 PPA

* VN: Vareniclina. PB: plazeboa. Prebalentzia Puntualeko Abstinentzia - PPA (Point prevalence abstinence): abstinentzia azken 7 egunetan. Etengabeko Abstinentzia-EA (Continuous abstinence) (Abstinentzia mantendu ere deitua): tabakoaren abstinentzia osoa erretzea eteten denetik; abstinentziaren definizio zorrotzena da (batzutan lapsus gutxi batzuk onar daitezke).

Gertaera desiragaitz kardiobaskularrei dagokienez, **Eisenberg 2016** ikerketan ez zen mortalitate kardiobaskular (OR 5.07, 95% CI 0.24-106.43; $p > 0.05$) edo gertaera desiragaitz kardiobaskular nagusi totalen kopuruan (OR 0.85, 95% CI 0.28-2.59; $p > 0.05$) igoera esanguratsurik ikusi. **Rigotti 2010** ikerketan ere ikusi zen ez zela arriskua modu esanguratsuan igotzen, ez mortalitate kardiobaskular (OR 3.14, 95% CI 1.93-5.11; $p > 0.05$), ez gertaera desiragaitz kardiobaskular totaletan (OR 3.14, 95% CI 1.93-5.11).

6. Taula: gertaera desiragaitz kardiobaskularrak tratamendu bitartean.

		Eisenberg 2016	Rigotti 2010		
Guztira	GD-dun pazienteak		VN 288/353 (81.6%); PB 227/350 (64.9%)		
	GD-gatik tratamendu uzteak		VN 34 (9.6%); PB 15 (4.3%)		
	GDS	VN 18/151 (11,9%); PB 17/151 (11.3%)	VN 23 (6.5%); PB 21 (6.0%)		
	Heriotzak	VN 3 (1.9%); PB 0 (0.0%)	VN 2 (0.6%); PB 5 (1.4%)		
Eragin desiragaitz kardiobaskularrak	Datu orokorrak	Kopuru totala	VN 25 (7.1%); PB 20 (5.7%)		
		GDKBN	VN 6 (4.0%); PB 7 (4.6%)		
		Heriotzak	VN 2 (1.3%); PB 0 (0.0%)		
	Afektazioen araberak	Gaitz koronarioa	Miokardioko infartua	VN 3 (2.0%); PB 3 (2.0%)	
			Birbaskularizazio koronario beharra	VN 8 (2.3%); PB 3 (0.9%)	
			Angina pectoris	VN 1 (0.7%); PB 5 (3.3%)	
			Gutxiegitasun kardiobaskular kongestiboa	VN 0 (0.0%); PB 2 (0.6%)	
		Gaitz zerebro-baskularra	Iktusa		VN 2 (0.6%); PB 1 (0.3%)
			III		VN 1 (0.3%); PB 1 (0.3%)
		Gaitz baskular periferikoa			VN 5 (1.4%); PB 3 (0.9%)

* NRT: Nikotina Ordezkapen Terapia. BP: Bupropiona. VN: Vareniclina. PB: plazeboa. GD: gertaera desiragaitzak. GDS: Gertaera Desiragaitz Serioak. GDKBN: Gertaera Desiragaitz Kardiobaskular Nagusiak (heriotza, miokardioko infartua edo bularreko angina);. III: Istripu Iskemiko Iragankorra.

** Esan beharra dago gertaera desiragaitz kardiobaskular gehienak nagusi bezala sailka daitezkeela, beraz Rigotti-ren ikerketan GDKBN kopurua zehaztu ez arren, totalaren antzekoa izango dela estima dezakegu. Hau da, kopuru totala eta GDKBN oso gertuko kontzeptuak dira.

5. EZTABAIDA

Nikotina gure inguruneko eta munduko mortalitate kausa nagusienetakoa da, alkoholaren aurretik ere, heriotzen %10-ren erantzule izateraino [41]. Gainera, morbiditatean eta bizi kalitatean duen eragina ere aski ezaguna da. Hau bereziki garrantzitsua izan daiteke azpipopulazio psikiatrikoan, haietan askoz ohikoagoa baita tabakoarekiko dependentzia. Honen erakusgarri, Estatu Batuetan erretzaileen %44-a osatzen dute paziente hauek [42].

Hortaz, osasun langileok eskura ditugun tresna guztiak erabili behar ditugu, arazo honen kontra egiteko. Tresna hauen artean, farmakoterapiaren papera azpimarratu nahi izan dugu.

Beste meta analisi eta errebisioetan ikusi izan denez, Vareniclinak eskaintzen ditu emaitza onenak. Cochrane-eko berrikuspen sistematiko batean ikusi zenez, plazeboarekin erretzeari uzten dioten 10 pertsonako, NRT-arekin 15-ek uzten dute; eta NRT-arekin utzitako 10 pertsonako, 17-k uzten dute Vareniclinarekin [43]. Aurretiazko ikerketa batzuetan behatu da, kostu-efektibitateari dagokionez, Vareniclinak eskaintzen duela osasun eta ekonomiaren ikuspuntuetatik balantze onena [44-47].

Gainera, Vareniclinak, eraginkorra izateaz batera, ez du eragin desiragaitz psikiatriko edo kardiobaskularren areagotzerik suposatzen [48-49]. Emaitza hauek berretsi ditugu gure lanean. Hala ere, eragin desiragaitz kardiobaskularren inguruan eztabaida pixka bat dago oraindik, eta ikerketa batzuetan arrisku kardiobaskularra areagotzen dela ere ikusi da, meta analisisetan hori agertu ez arren [50].

Gure ikerketan ikusi dugunez, eta espero zenez, plazeboarekin konparatuta, NRT, Bupropion eta Vareniclinak, erretzeari uztean arrakasta izateko aukerak modu esanguratsuan igotzen dituzte. Hauen artean, Bupropionak NRT-aren antzeko eraginkortasuna erakusten duela esan genezake, eta Vareniclinak aurreko biek baino gehiago. Konbinazioei dagokienez, emaitz ezberdinak ikus ditzakegu: C-NRT, Vareniclina + NRT eta Vareniclina + Bupropion konbinazioek monoterapiak baino eraginkortasun handiagoa erakutsi dute, baina ez da hori ikusi Bupropion + NRT terapian.

Eragin desiragaitzei begira, ez da orokorrean ezberdintasun handirik ikusi tratamenduen artean. Logikoa denez, guztiek eragiten dute plazeboa baino eragin desiragaitz gehiago,

eta baita konbinaketek monoterapiak baino. Eragin batzuk sarriago ikusten dira farmakoaren ezaugarri eta administrazio bideen arabera: NRT modalitate ezberdinek administrazio bidearen araberako efektu lokalak izan ditzakete, aho bidezkoetan orofaringitisa eta goragaleak, eta partxeetan azaleko irritazioa agertuz; Bupropionarekin lo asaldurak, idorreria eta xerostomia agertzen dira; Vareniclinarekin arazo gastrointestinalak, buruko mina eta lo asaldurak (insomnioa, amets anormalak) ikusi dira. Eragin desiragaitz gehienak ez ziren larriak ezta GDS-ak izan, inongo modalitatetan: izan ere, aukeratu ditugun ikerketetan bertan aitortzen zen Gertaera Desiragaitz Serioetatik, ia guztiak ezin zirela tratamenduarekin lotu.

Azpipopulazioei dagokienez, populazio psikiatrikoan eraginkortasuna 10 bat puntu portzentual txikiagoa izan da populazio ez psikiatrikoan baino (EAGLES ikerketan ikusi ahal izan denez) [17], eta eragin desiragaitz psikiatriko asko (depresioa, antsietatea, suizidio arriskua) handituta daudela ikusi da, baina hori pazienteen historia psikiatrikoaren eta erretzeari uzteak suposatzen duen estresaren testuinguruan ulertu behar da, horiekin lotu baita, eta ez farmakoterapiarekin. Hala ere, medikua adi egon behar da, azpipopulazio honetan sintoma horien agerpena detektatzeko, ondorio larriak izan baino lehen, tratamenduren bat hartzen egon edo ez. Patologia kardiobaskulardun azpipopulazioan ez da ikusi Vareniclinak patologia horien larriagotze edo sintoma berrien agerpenean eraginik duenik.

Honen ildoan, Vareniclinaren inguruko alertak, eragin desiragaitz neuropsikiatrikoen (garrantzi berezia izanik suizidio arriskuak) inguruan ez da ikusi izan, aztertutako ikerketen arabera, arrisku hau modu esanguratsuan handitzen denik farmakoaren ondorioz, populazio psikiatriko ezta ez psikiatrikoan. Gauzak horrela, EMA-k alerta hori erretiratzea erabaki zuen 2016-ean. Eragin kardiobaskularren inguruko kezka oraindik darrai, arazo honen inguruan ikerketa gutxiago eta txikiagoak egin direnez gero. Halaber, gure errebisioan ikusi denez, Vareniclinak ez du sintoma hauen arriskua igotzen, baina egia da paziente gutxiren datuekin heldu garela ondorio horretara.

Beraz, bi arazo hauen inguruan ikertzen jarraitu behar litzateke, eta bereziki sintoma kardiobaskularren inguruan, azken honek baitu ikerketa eta ebidentzia maila txikiena bere atzean. Bitartean, arreta bereziz tratatu eta gainbegiratu behar dira azpipopulazio horiek.

Honetaz aparte, tratamendurako beste bide batzuk esploratzen jarraitu behar da, gaur egungo aukera terapeutikoen baina eraginkortasun edo tolerantzia hobea izatea posible delako. Bide hauen adibide izan daitezke Citisina (hartzaile nikotinkoen agonista partziala, lehen mailako tratamendua dena Europa Ekialdeko hainbat herrialdetan, baina ezezaguna gure ingurunean), Mecamylamina (nikotinarekin hartzaile kolinergikoen antagonista ez-leihakorra), Lobelina (nikotina hartzaileen agonista), Nortriptilina (2. generazioko antidepressibo triziklikoa) edo nikotinazko bakuna, besteak beste [51-52]. Nikotinazko bakunarekin esaterako, tratamendu berria denez gero, 1. eta 2. faseko entsegu klinikoak egiten ari dira, eraginkortasun (nikotinarekin aurkako antigorputzak sortzean datzana) mugatua ikusi den arren. Dena dela, ikerketa gehiagoren beharra dago ebidentzia maila nahikoa egoteko, terapia hauek tabakoa uzteko onartu eta indikazio argi bat eman baino lehen.

Tabakoaren deshabetuaziorako erabiltzen diren medikamentuen zerrenda egonkortu den arren, jadanik ezarrita dauden eta baita etortzeke dauden aukera berrien inguruan ikerketak egiten jarraitu behar da, tabakoak gure gizartearen osasun eta ekonomian suposatzen duen karga arintzeko, ahalik eta arrisku-onura erlazio onena lortuz. Espero dugu prozesu honetan laguntza txikiren bat eskaini izana.

6. ONDORIOAK

- NRT, Bupropion eta Vareniclinak plazeboa baino abstinentzia tasa altuagoak lortarazten dituzte, eta eragin desiragaitz gehiago dakartzate.
- Hiru aukera farmakologiko hauen artean, Vareniclina eraginkorrena da, abstinentzia tasak kontuan izanda.
- Eragin desiragaitz orokorrean dagokienez, ez dago desberdintasun esanguratsurik hiru farmakoen artean.
- Konbinazioetan, Vareniclina + NRT konbinaketak Vareniclinaren monoterapiak baino eraginkortasun handiagoa duela erakutsi du. C-NRT vs NRT, eta Vareniclina + Bupropionak vs Vareniclina konparaketetan berriz, konbinaketek abstinentzia tasak gehiago igotzeko joera ikusi da, baina ez da estatistikoki esanguratsua izan. Bupropion + NRT-a vs Bupropion bakarrik konparatzean, emaitza berdintsuak lortu dira bietan. Eragin desiragaitzetan ez zen emaitza estatistikoki esanguratsurik lortu, konbinaketek monoterapiak baino sintoma gehiago eragiteko joera ikusi bazen ere.

- Ez da ikusi guk jasotako ikerketetan Vareniclinak edo beste farmakoek eragin desiragaitz neuropsikiatrikoak modu esanguratsuan areagotzeko joera dutenik paziente psikiatrikoetan. Hala ere, abstinentzia tasak txikiagoak lortzeko joera igartzen da, bai plazebo eta baita NRT, Bupropion eta Vareniclinaren kasuetan.

- Eragin desiragaitz kardiobaskularretan ere, gure ikerketetan ez da ikusi Vareniclinak arriskua areagotzen duenik, ez mortalitate kardiobaskular ezta gertaera desiragaitz kardiobaskular nagusi totalen kopuruan.

Landu ditugun datu guzti hauekin ere, farmakoen preskripzioa paziente bakoitzaren osasunaren, egoera sozioekonomikoaren, edo preferentzia pertsonalaren arabera moldatu behar dela esan beharra dago. Gainera, aurretik farmako horiekin tolerantzia edo eraginkortasun emaitz eskasak izan badituzte ere kontuan hartu beharko da.

Orokorrean Vareniclinak emaitza hobeak erakutsi izan ditu, beraz hau izan liteke lehen aukera terapeutikoa, bereziki NRT edota Bupropionarekin arrakastarik izan ez duten pazienteetan. Gainera, konbinazioek ere abstinentzia tasen igoera nabaria erakutsi dute gure ikerketetan, monoterapiekin konparatuz.

7. IKERKETAREN LIMITAZIOAK

Errebisio sistematikoan eta meta analisisetan, kategoria batzutan ikerketa 1-2 bakarrik aurkitu izan dira, eta kategoria horietatik ateratako datuek duten balio estatistikoa mugatua izango dela esan beharra dago. Hauxe gertatu da, adibidez, patologia kardiobaskulardun azpipopulazioan, edo depresio, eskizofrenia eta asaldura bipolardun pazienteen inguruan.

Gainera, metodologia ezberdina darabilten lanen datuak batzeak ere emaitzak faltsutu ditzazke, hein batean. Hala ere, arazo hau ekiditzea oso zaila suertatzen da, gaia edozein izanda ere.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2008: Plan de medidas MPOWER; 2009.
- 2- Esnaola S, de Diego M, Elorriaga E, Martín U, Bacigalupe A, Calvo M, Aldasoro E, Pardillo B. Datu garrantzitsuak: 2013-ko Euskal Osasun Inkesta. Vitoria-Gasteiz: Osasun Saila, Azterlan eta Ikerkuntza Sanitarioko Zerbitzua; 2014.
- 3- Euskal Autonomi Erkidegoko Osasun Saila. Euskadirako osasun politikak: 2002-2010 osasun plana. 1. argit. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia; 2002.
- 4- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:Cd000146.
- 5- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nicotinell 21 mg/24 horas parche transdérmico: Ficha técnica; 2014.
- 6- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nicorette Ice Mint 2 mg Chicles medicamentosos: Ficha técnica; 2010.
- 7- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nicorette BucoMist 1 mg/pulsación solución para pulverización bucal: Ficha técnica; 2015.
- 8- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nicotinell Mint 1 mg comprimidos para chupar: Ficha técnica; 2014.
- 9- Lorenzo P, Ladero JM. Dependencia tabáquica-Tabaco y nicotina. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, coordinadores. Drogodependencias. 3ª edición. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 497-514.
- 10- Hughes JR., Stead LF., Hartmann-Boyce J., Cahill K., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD000031.
- 11- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Elontril (Bupropion) 150/300 mg Comprimidos de liberación prolongada: Ficha técnica; 2017.

- 12- European Medical Agency (EMA). Champix (Vareniclina) 0,5 mg comprimidos recubiertos con película: Ficha técnica; 2016.
- 13- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa-Vareniclina (Champix®): Revisión de la información de seguridad en Europa; 2008.
- 14- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa-Vareniclina (Champix®): evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares; 2011.
- 15- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006103.
- 16- European Medicines Agency (EMA). Champix Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Eskuragarri:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000699/WC500025256.pdf
(Artxibatua: <http://www.webcitation.org/6l0EAvMaR>).
- 17- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507–20.
- 18- Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ.* 1999;319:652–653.
- 19- Aubin H-J, Bobak A, Britton JR. et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open label trial. *Thorax* 2008;63:717–24.
- 20- Baker TB, Piper ME, Stein JH. et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:371–79.

- 21- Ebbert JO, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:155–163.
- 22- Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, Rennard SI, Russ C, McRae TD, Treadow J, Yu CR, Dutro MP, Park PW. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):687–694.
- 23- Fossati R, Apolone G, Negri E, Compagnoni A, La Vecchia C, Mangano S, Clivio L, Garattini S. General Practice Tobacco Cessation Investigators Group. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med*. 2007;167:1791–1797.
- 24- Gonzales D, Jorenby DE, Brandon TH, et al. Immediate versus delayed quitting and rates of relapse among smokers treated successfully with varenicline, bupropion SR or placebo. *Addiction*. 2010;105:2002–13.
- 25- Koegelenberg CF, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:155–161.
- 26- Kralikova E, Kozak JT, Rasmussen T, Gustavsson G, Le Houezec J. Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health*. 2009;9:433.
- 27- Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1253–1262.
- 28- Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med*. 2014;12:172.
- 29- Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob*. 2012;14(3):343–50.

- 30- Tønnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J*. 2012;40:548–554.
- 31- McClure JB, Swan GE, Catz SL, Jack L, Javitz H, McAfee T, Deprey M, Richards J, Zbikowski SM. Smoking outcome by psychiatric history after behavioral and varenicline treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2010;38(4):394–402.
- 32- Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;159(6):390–400.
- 33- McClure JB, Swan GE, Jack L, Catz SL, Zbikowski SM, McAfee TA, et al. Mood, side-effects and smoking outcomes among persons with and without probable lifetime depression taking varenicline. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(5):563–569.
- 34- Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(2):145-54.
- 35- Smith RC, Amiaz R, Si TM, Maayan L, Jin H, Boules S, et al. Varenicline effects on smoking, cognition, and psychiatric symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized trial. *PLoS One* (2016); 11(1):e0143490.10.1371/journal.pone.0143490
- 36- Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012;73(5):654-60.
- 37- Chengappa KNR, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2014;75(7):765-72.
- 38- Frye MA, Ebbert JO, Prince CA, Lineberry TW, Geske JR, Patten CA. A feasibility study of varenicline for smoking cessation in bipolar patients with subsyndromal depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2013;33(6):821-3.

- 39- Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin F, Bata I, et al. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2016; 133(1):21-30.
- 40- 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. *Circulation* 2010;121(2):221-9.
- 41- Mathers CD., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med.* 2006;3(11):e442.
- 42- Lasser K., Boyd JW., Woolhandler S., Himmelstein DU., McCormick D., Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA.* 2000;284(20):2606–2610.
- 43- Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD009329.
- 44- Athanasakis K, Igoumenidis M, Karampli E, Vitsou E, Sykara G, Kyriopoulos J. Cost-effectiveness of varenicline versus bupropion, nicotine-replacement therapy, and unaided cessation in Greece. *Clin Ther.* 2012;34(8):1803–1814.
- 45- Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, De Nigris E, Marbaix S, Mork A-C, Aubin H-J. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation—results from four European countries.
- 46- Hagen G, Wisløff T, Klemp M. Cost-effectiveness of varenicline, bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation. Report nr 10-2010. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2010.
- 47- Mahmoudi M, Coleman C, Sobieraj D. Systematic review of the cost-effectiveness of varenicline vs. bupropion for smoking cessation. *Int J Clin Pract.* 2012;66(2):171–182.
- 48- Wu Q, et al. Varenicline for smoking cessation and reduction in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2016;111(9):1554–1567.

49- Sterling LH, Windle SB, Filion KB, et al. Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5: pii: e002849.

50- Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, Victor C, Sproule BA, Kurdyak P, Selby P. Cardiovascular and Neuropsychiatric Events after Varenicline Use for Smoking Cessation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):913-922.

51- Ziedonis D, Das S, Larkin C. Tobacco use disorder and treatment: new challenges and opportunities. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017;19(3):271-280.

52- Beard E., Shahab L., Cummings DM., Michie S., West R. New pharmacological agents to aid smoking cessation and tobacco harm reduction: what has been investigated, and what is in the pipeline? *CNS Drugs*. 2016;30(10):951–983.