

PERAN VARENICLINE TERHADAP UPAYA BERHENTI MEROKOK

oleh:
Shirly Gunawan¹

ABSTRACT

The role of varenicline on smoking cessation.

Problem of smoking is still a big threat to human health worldwide. Indonesia is the fifth country with the highest aggregate level of tobacco consumption in the world. Many efforts have been made to facilitate smoking cessation. At present it seems the most effective smoking cessation management is the combination of non-pharmacological approach and pharmacotherapy intervention. One of the newest pharmacological therapy in this effort is varenicline, a nicotinic acetylcholine receptor partial agonist.

Key words: tobacco dependence, smoking cessation, varenicline.

ABSTRAK

Peran varenicline terhadap upaya berhenti merokok.

Masalah rokok hingga kini masih menjadi ancaman besar terhadap kesehatan manusia di seluruh dunia. Indonesia merupakan negara urutan kelima dengan tingkat agregat konsumsi tembakau tertinggi di dunia. Berbagai upaya telah dilakukan untuk memfasilitasi upaya berhenti merokok (*smoking cessation*). Saat ini tampaknya tatalaksana paling efektif adalah kombinasi antara pendekatan nonfarmakologi dan intervensi farmakoterapi. Salah satu terapi farmakologi terbaru dalam upaya ini adalah *varenicline*, suatu agonis parsial reseptor asetilkolin nikotinik.

Kata-kata kunci: ketergantungan tembakau, upaya berhenti merokok, *varenicline*.

PENDAHULUAN

Merokok merupakan suatu ancaman besar terhadap kesehatan manusia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 5,4 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat penyakit yang disebabkan rokok sebagai faktor risiko. Angka ini diperkirakan akan

meningkat terus hingga 8 juta kematian pada tahun 2030, di mana 80% terutama terjadi di negara-negara sedang berkembang.¹

Penggunaan tembakau akibat rokok merupakan faktor risiko dari 6 di antara 8 penyebab kematian tertinggi di dunia.¹ Paparan asap tembakau melalui rokok juga dapat menyebab-

¹ **Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara** (dr. Shirly Gunawan, Sp.FK)
Correspondence to:
dr. Shirly Gunawan, Sp.FK.
Department of Pharmacology and Therapy,
Faculty of Medicine,
Tarumanagara University
Jl. S. Parman No. 1,
Jakarta 11440.

kan masalah kesehatan, baik pada anak maupun dewasa. Selain itu rokok juga dapat membahayakan kehamilan, baik terhadap ibu maupun janin.²

Di Indonesia konsumsi rokok juga merupakan masalah kesehatan yang sangat perlu diperhatikan. Berdasarkan data Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan RI tahun 2002, konsumsi rokok di Indonesia mencapai 182 milyar batang dan merupakan urutan kelima di antara negara-negara dengan tingkat agregat konsumsi tembakau tertinggi di dunia. Dalam 30 tahun terakhir Indonesia mengalami peningkatan tajam konsumsi tembakau, dari 33 milyar batang per tahun di tahun 1970 menjadi 217 milyar batang di tahun 2000.³

Prevalensi merokok penduduk Indonesia usia 15 tahun ke atas pada tahun 2001 adalah 31,5%, lebih tinggi dibanding tahun 1995 yang besarnya 26,9%. Tahun 2003 terdapat sedikit peningkatan menjadi 31,6% dan pada tahun 2005 sebesar 35,4%. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi merokok dewasa pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (62% vs 1,3%). Peningkatan prevalensi merokok ditemukan meningkat cepat seiring dengan bertambahnya umur, dari 0,7% (10-14 tahun), ke 24,2% (15-19 tahun), melonjak ke 60,1 % (20-24 tahun). Sementara berdasarkan tingkat pendidikan, prevalensi merokok tertinggi terjadi pada kelompok tamat SD dan tamat SMA, masing-masing sebesar 33,3% dan 33,5%. Berdasarkan tingkat penghasilan, prevalensi merokok lebih tinggi pada pria berpenghasilan rendah dibanding yang berpenghasilan tinggi (62,9% vs 57,4%).³

Penelitian yang dilakukan Yulismar⁴ dari Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI pada tahun 2002 melaporkan sebanyak 17,6 % pelajar SMP di Bekasi adalah perokok. Selain pelajar, ternyata kebiasaan

merokok juga terjadi di kalangan guru. Penelitian Adrianison⁵ tahun 2004 pada sejumlah SMP di Depok menunjukkan kekerapan merokok di kalangan guru sebesar 21,8 %.

Penggunaan tembakau merupakan penyebab kematian yang dapat dicegah. Oleh karena itu di seluruh dunia dilakukan upaya untuk memfasilitasi program berhenti merokok (*smoking cessation*) agar dapat mengurangi masalah kesehatan yang timbul akibat penggunaan tembakau. Keberhasilan upaya berhenti merokok dikatakan dapat meningkatkan angka harapan hidup hingga 10 tahun.² Target upaya ini dapat dicapai dengan mengatasi masalah ketergantungan tembakau (*tobacco dependence*) pada seorang perokok. Tatalaksana paling efektif adalah kombinasi antara pendekatan nonfarmakologi dan intervensi farmakoterapi.⁶ Pada makalah ini akan dibahas secara khusus farmakoterapi terbaru *smoking cessation* yaitu *varenicline*. Pembahasan akan difokuskan pada sifat-sifat farmakologi *varenicline*, antara lain mekanisme aksi, farmakokinetik, dosis dan cara pemberian, indikasi klinis, efikasi klinis, efek samping serta interaksi obat.

KETERGANTUNGAN TEMBAKAU (TOBACCO DEPENDENCE)

Nikotin merupakan zat yang berperan utama pada ketergantungan tembakau. Secara klinis individu yang mengalami ketergantungan terhadap nikotin dapat dinilai dengan penilaian jumlah rokok yang dihisap setiap hari (0-40 batang rokok per hari selama beberapa minggu), terjadinya toleransi (jarang mengalami efek samping dari nikotin) serta adanya gejala nicotine withdrawal.⁷

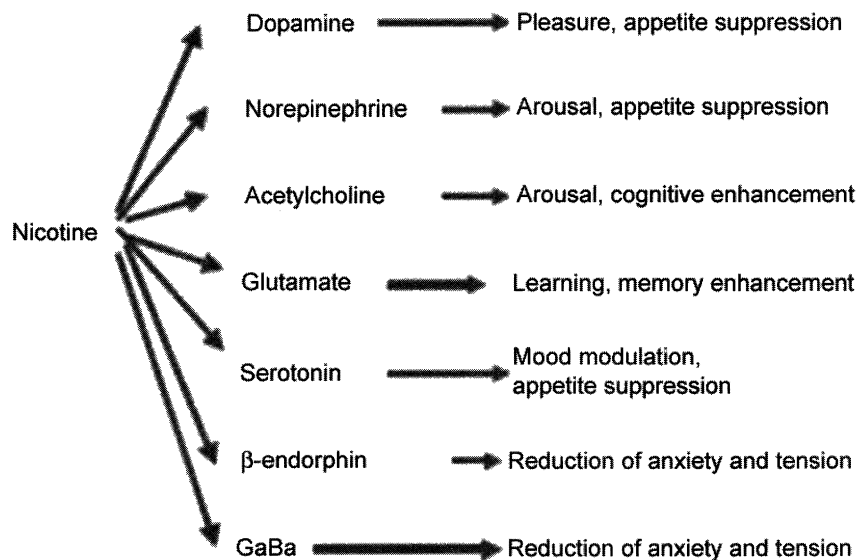
Delapan puluh persen perokok yang mencoba untuk berhenti merokok mengalami kekambuhan dalam bulan

pertama dan hanya 3% yang dapat bertahan hingga bulan ke-6.⁸ Hal ini menunjukkan betapa kuat pengaruh ketergantungan nikotin pada seorang perokok. Oleh karena itu pemahaman mengenai bagaimana nikotin dapat menyebabkan ketergantungan dan mempengaruhi perilaku seorang perokok menjadi dasar penting dalam mengoptimalkan terapi berhenti merokok.

Neurobiologi Nikotin

Nikotin merupakan zat yang dapat menyebabkan adiksi sama kuat seperti heroin. Sifat adiksi nikotin 1000 kali lebih poten dari alkohol, 10-100 kali lebih poten dibanding barbiturat dan 5-10 kali lebih poten dari kokain atau morfin. Di dalam asap rokok da-

pat ditemukan lebih dari 4000 zat kimia dan 69 karsinogen.⁹ Nikotin dalam asap tembakau dibawa oleh tar. Saat seseorang menghisap asap rokok, nikotin akan disaring dari tembakau dan dibawa melalui partikel-partikel dalam asap, masuk ke dalam paru dan diabsorpsi ke dalam sirkulasi vena pulmoner. Selanjutnya, nikotin yang memasuki sirkulasi arterial, didistribusi secara cepat ke dalam otak, dan nikotin akan berikatan dengan reseptor asetilkolin nikotinik (nAChRs).⁸ Nikotin akan mencapai lokasi ini dalam 10-20 detik setelah seseorang menghisap rokok. Aktivasi reseptor kolinergik oleh nikotin akan memediasi berbagai efek perilaku pada perokok melalui pelepasan berbagai macam neurotransmitter (Gambar: 1).⁸



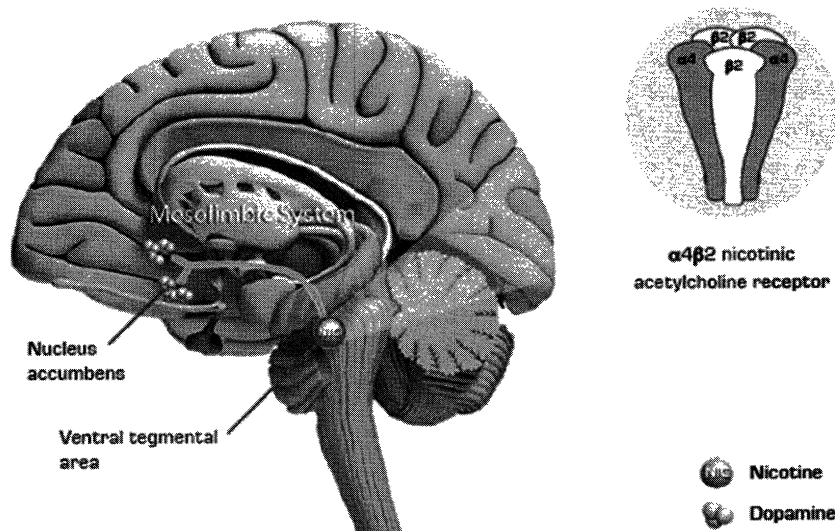
Gambar: 1. Aktivasi reseptor kolinergik oleh nikotin yang menyebabkan pelepasan berbagai neurotransmitter⁸

Reseptor asetilkolin nikotinik yang terutama terdapat pada manusia ialah sub tipe $\alpha 4\beta 2$. Reseptor yang terdapat di sistem saraf pusat maupun perifer

ini, terdiri atas 5 buah subunit yaitu 2 buah subunit $\alpha 4$ dan 3 buah subunit $\beta 2$. Ikatan nikotin pada reseptor sub tipe $\alpha 4\beta 2$ ini selanjutnya akan

mengaktivasi pelepasan dopamin di sistem mesolimbik otak, suatu sistem yang bertanggung jawab terhadap aktivasi *brain reward system*. Efek ini terjadi melalui stimulasi neuron dopaminergik di area tegmental ventral

yang selanjutnya akan meningkatkan pelepasan dopamin di nukleus accumbens (Gambar: 2). Interaksi nikotin dengan reseptor inilah yang memegang peranan penting dalam memediasi ketergantungan nikotin.⁵



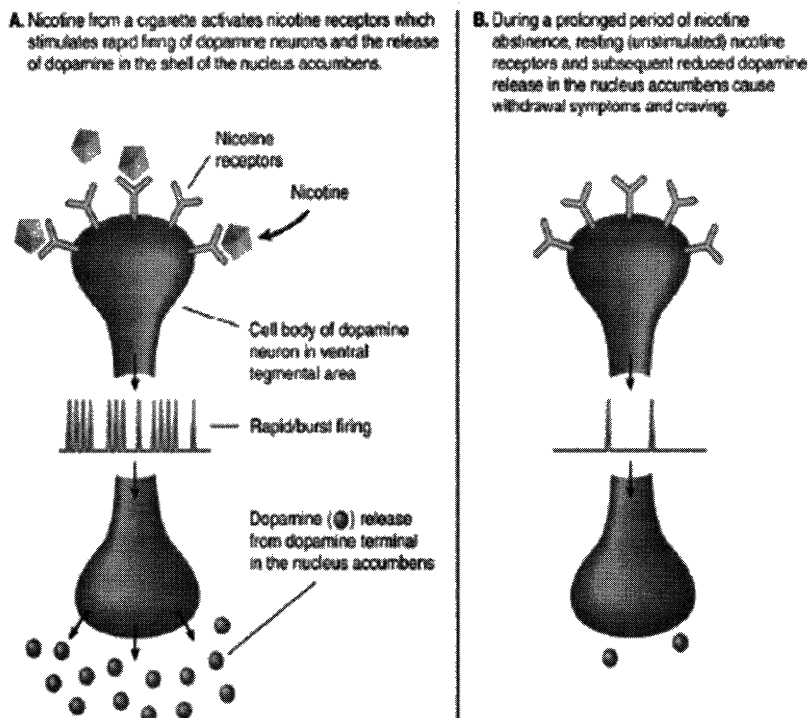
Gambar: 2. Peran sub tipe $\alpha 4 \beta 2$ kompleks reseptor asetilkolin nikotinik (nAChRs) dalam memediasi ketergantungan nikotin²

Pajanan nikotin kronik akan menyebabkan neuroadaptasi yang kelak berkembang menjadi toleransi. Neuroadaptasi berhubungan dengan peningkatan jumlah reseptor kolinerjik nikotinik. Saat seorang perokok memutuskan berhenti merokok, akan terjadi defisit jumlah nikotin yang selanjutnya juga mengurangi produksi dopamin dan neurotransmitter lainnya, sehingga terjadilah *withdrawal syndrome* (Gambar: 3).⁹

Nicotine Withdrawal

Efek *withdrawal syndrome* atau gejala putus obat biasanya terjadi pada penghentian pemberian nikotin, umumnya 4-6 jam setelah lepas nikotin pada perokok regular.¹⁰ Kadar do-

pamin akan menurun secara perlahan dengan waktu paruh 90 menit.² Gejala yang terjadi meliputi depresi, iritabilitas, kecemasan, sulit berkonsentrasi, penurunan denyut jantung, peningkatan nafsu makan, ketidaksabaran, *fatigue*, *restlessness*, insomnia serta *craving*. Gejala-gejala ini biasanya mencapai puncaknya dalam beberapa hari pertama dan menetap dalam 1 bulan kondisi abstinens.^{8,11} Kondisi inilah yang membuat seorang perokok secara tidak sadar akan berusaha mempertahankan kadar nikotin serum minimal untuk mencegah efek *withdrawal* ini dan mempertahankan *pleasure effect* dari nikotin dengan merokok kembali.^{10,11}

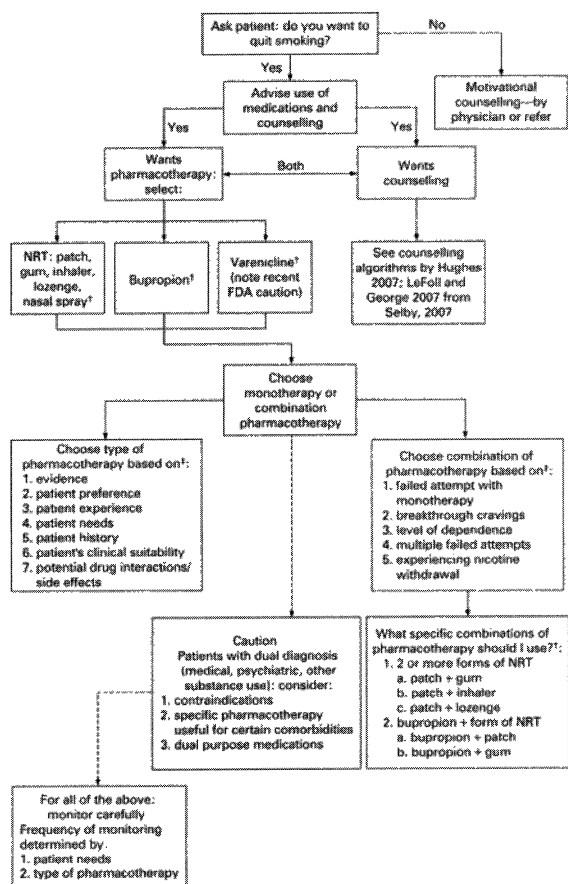


Gambar: 3. A. Efek nikotin pada reseptor nikotin, B. Nicotine withdrawal¹²

STRATEGI PENDEKATAN BERHENTI MEROKOK

Sebuah survei menyatakan bahwa sebagian besar perokok mempunyai keinginan kuat untuk berhenti merokok, sehingga sangat penting memberikan motivasi untuk berhenti merokok atas keinginan sendiri sedini mungkin. Upaya ini dapat diwujudkan melalui pendekatan nonfarmakologi yang dilengkapi dengan intervensi farmakoterapi.⁶ Hingga akhir tahun 1990-an, modalitas farmakoterapi yang tersedia untuk upaya berhenti merokok ialah *nicotine replacement therapy* (NRT). *Nicotine Replacement Therapy* tersedia dalam 5 formulasi yang ber-

beda yaitu inhaler, *nasal spray*, *gum*, tablet serta *patch*. Namun belakangan ini telah dikembangkan modaliti terapi lainnya seperti bupropion dan yang terbaru ialah *varenicline*.¹⁰ Ketujuh terapi ini oleh *US Public Health Service* telah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam *smoking cessation guidelines* 2008.¹³ Namun, memang belum ada konsensus yang menentukan obat yang harus digunakan pertama kali, sehingga pemilihan obat berdasarkan beberapa faktor pertimbangan seperti *evidence*, pilihan dan kebutuhan pasien serta keamanan obat tersebut (Gambar: 4).¹³



Gambar: 4. Algoritma penentuan farmakoterapi upaya berhenti merokok¹³

VARENICLINE

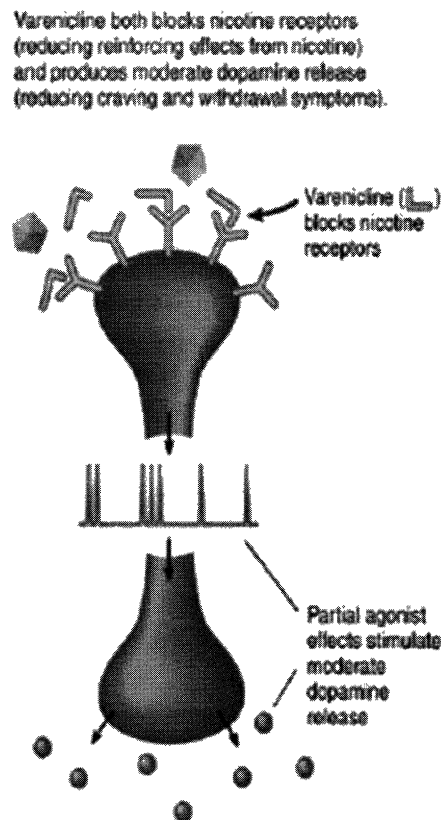
Varenicline pertama kali mendapat persetujuan Food Drug Administration (FDA) pada bulan Mei 2006 dan European Medicines Evaluation Agency (EMA) pada September 2006.^{10,12} Obat ini merupakan modifikasi dari *cytisine*, suatu tanaman alkaloid yang pada perang dunia II digunakan untuk mengatasi *nicotine craving*. Sejak itu, selama lebih kurang 40 tahun *cytisine* banyak digunakan sebagai terapi berhenti merokok di Eropa Timur dengan nama dagang Tabex*.¹² Namun, karena bioavailabilitas obat ini sangat kecil serta kurangnya dukungan uji klinik, maka penggunaan obat ini tidak berkembang. Selanjutnya, dikembangkan *varenicline* yang mempunyai struktur menyerupai *cytisine* dengan bioavailabilitas yang lebih besar.¹⁴

Mekanisme Aksi

Varenicline merupakan agonis parsial reseptor asetilkolin nikotinik $\alpha 4 \beta 2$ dalam sistem mesolimbik otak yang bersifat *highly selective*. Kerjanya terhadap reseptor ini akan menyebabkan 2 efek utama, pertama sebagai agonis parsial, artinya *varenicline* hanya mengikat sebagian reseptor. Obat ini menciptakan efek yang mirip dengan nikotin, yaitu juga menginduksi pelepasan dopamin, sehingga dapat menstimulasi *pleasure and reward effect*. Oleh karena itu, dapat mengurangi efek *withdrawal* dan *craving*. Bedanya, efek yang dihasilkan *varenicline* berlangsung lebih lambat dan lebih lama, serta menyebabkan pelepasan dopamin lebih sedikit dibanding nikotin (tidak sekuat nikotin, hanya 60%), sehingga potensi adiksi lebih kecil.

Efek kedua, *varenicline* juga berperan sebagai antagonis kompetitif, artinya *varenicline* akan mengurangi *binding site* atau tempat ikatan nikotin dengan reseptornya karena telah diduduki terlebih dahulu oleh *varenicline*. Keadaan ini akan menghambat efek nikotin. Jika seseorang tetap merokok

sementara menggunakan *varenicline*, maka obat ini akan menghambat nikotin dalam berikatan dengan reseptornya sehingga menghambat timbulnya *dopamine-induced behaviour* yaitu berkurangnya kepuasan yang dirasakan (Gambar: 5).^{10,12,14-15}



Gambar: 5. Mekanisme kerja varenicline¹²

Farmakokinetik

Varenicline diabsorpsi secara lengkap pada pemberian oral dan tidak dipengaruhi oleh makanan. Konsentrasi plasma maksimum akan dicapai dalam 3-4 jam, sementara kadar mantap obat (*steady state concentration*) akan dicapai dalam 4 hari. Ikatan protein *varenicline* kecil, hanya $\leq 20\%$. Obat ini mengalami metabolisme minimal, sebagian besar (92%) akan

diekskresi melalui urin dalam bentuk *unchanged* dan waktu paruh eliminasi sekitar 24 jam. *Varenicline* tidak mengalami perubahan sifat farmakokinetik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan (klirens kreatinin >50 dan <80 ml/menit). Pada gangguan fungsi ginjal sedang (klirens kreatinin ≥ 30 dan ≤ 50 ml/menit), konsentrasi *varenicline* akan meningkat 1,5 kali lipat. Penyesuaian dosis baru direkomendasi-

kan pada gangguan fungsi ginjal berat (klirens kreatinin ≤ 30 ml/menit) karena terjadi peningkatan konsentrasi hingga 2,1 kali lipat. Penyesuaian dosis tidak diperlukan untuk pasien geriatri atau gangguan fungsi hepar.^{14,15}

Dosis dan Cara Pemberian

Pemberian *varenicline* dimulai sejak satu minggu sebelum tanggal henti rokok. Dosis yang direkomendasikan ialah 1 mg dua kali sehari selama 12 minggu sesudah satu minggu periode titrasi. Dosis titrasi *varenicline* yang direkomendasikan ialah 0,5 mg sekali sehari selama tiga hari pertama, dilanjutkan dengan 0,5 mg dua kali sehari pada hari ke-4 hingga ke-7, dan selanjutnya 1 mg dua kali sehari mulai hari ke-8 hingga selesai terapi. *Varenicline* sebaiknya diminum setelah makan dengan segelas air putih untuk meminimalisasi efek samping mual-muntah. Bagi pasien-pasien dengan gangguan ginjal berat, dosis awal yang direkomendasikan ialah 0,5 mg/hari hingga dosis maksimum 0,5 mg dua kali sehari.¹⁶

Indikasi Klinis

US Public Health Service telah memasukkan *varenicline* sebagai terapi lini pertama dalam *smoking cessation guidelines* 2008 bersama dengan NRT dan bupropion.¹⁷ *Varenicline* dapat menjadi pilihan pengobatan bagi pasien yang belum pernah sama sekali menerima farmakoterapi atau bagi yang gagal dengan farmakoterapi lainnya. Penggunaan obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil dan wanita menyusui berdasarkan data keamanan pada kedua populasi ini be-

lum tersedia.

Efikasi Klinis

Varenicline versus plasebo

Beberapa uji klinik acak terkontrol telah membuktikan bahwa *varenicline* lebih unggul dibanding plasebo untuk upaya berhenti merokok (*smoking cessation*). Uji klinik fase 2 yang dilakukan oleh Nides dkk¹⁸ dan Oneken dkk¹⁹ menunjukkan *varenicline* dosis 1 mg yang diberikan satu kali sehari atau dua kali sehari meningkatkan rata-rata henti rokok (CAR, *continuous abstinence rate*) dibandingkan plasebo selama periode pengobatan 7 minggu yaitu 6 minggu pertama dengan obat aktif dilanjutkan satu minggu dengan plasebo (Tabel: 1). Rata-rata *abstinence* pasien yang menerima *varenicline* dua kali sehari lebih besar dibanding dengan yang satu kali sehari. Dua uji klinik lainnya yang membandingkan efikasi antara *varenicline* dengan plasebo dilakukan oleh Nakamura dkk²⁰ dan Tsai²¹ pada subyek Asia (Jepang, Korea, Taiwan). Hasil studi keduanya menunjukkan kelompok *varenicline* mencapai rata-rata *abstinence* lebih tinggi secara signifikan pada minggu ke-9-12 dibanding kelompok plasebo (Tabel: 2). Sebuah studi lainnya juga dilakukan pada populasi Asia (Cina, Singapura, Taiwan) oleh Wang dkk.²² Hasil studi menunjukkan *varenicline* bermakna secara statistik dibanding plasebo selama 12 minggu terapi (50,3% vs 31,6%; OR 2,31; 95% CI 1,45-3,67, $P=0,0003$), juga selama periode *follow-up* non-terapi 12 minggu selanjutnya (38,2% vs 25%; OR 1,92; 95% CI 1.18-3,13; $P=0,0080$).

Tabel: 1. Rata-rata *abstinence* pasien yang menerima *varenicline* vs plasebo²³

	CAR for any 4-week period during the 7-week treatment phase		End of treatment CAR Weeks 9-12		CAR Weeks 4-52		CAR Weeks 9-52	
	Varenicline 1 mg/day vs placebo	Varenicline 1 mg bid vs placebo	Varenicline 0.5 mg bid vs placebo*	Varenicline 1 mg bid vs placebo*	Varenicline 1 mg/day vs placebo	Varenicline 1 mg bid vs placebo	Varenicline 0.5 mg bid vs placebo*	Varenicline 1 mg bid vs placebo*
Nides et al 2006 (N = 638)	37% vs 17%; OR 2.97; p < 0.001	48% vs 17%; OR 4.71; p < 0.001			6% vs 5%; ns (p-value not provided in publication)	14% vs 5%; p < 0.01		
Oncken et al 2006 (N = 647)			44% vs 12%; OR 6.32; p < 0.001	49% vs 12%; OR 8.07; p < 0.001			19% vs 4%; p < 0.001 (OR not provided in publication)	22% vs 4%; p < 0.001 (OR not provided in publication)

*Pooled titrated and non-titrated treatment groups.
Abbreviations: CAR, continuous abstinence rate; OR, odds ratio.

Tabel:2. Rata-rata *abstinence* pasien yang menerima *varenicline* vs plasebo pada subyek Asia²³

	CAR Weeks 9-12	CAR Weeks 9-24	CAR Weeks 9-52
	Varenicline 1 mg bid vs placebo	Varenicline 1 mg bid vs placebo	Varenicline 1 mg bid vs placebo
Nakamura et al 2007 (N = 515)	65% vs 40% OR 2.98; p < 0.001	38% vs 30% OR 1.47; p = 0.149	35% vs 23% OR 1.81; p = 0.036
Tsai et al 2007 (N = 250)	60% vs 32% OR 3.22; p < 0.001	47% vs 22% OR 3.38; p < 0.001	

Abbreviations: CAR, continuous abstinence rate; OR, odds ratio.

Tonstad dkk²⁴ dari hasil penelitiannya menunjukkan terapi *maintenance varenicline* memberikan kontribusi pada kondisi abstinens kelompok *varenicline* dibanding plasebo. Hal ini dibuktikan pada pasien yang telah menyelesaikan periode terapi 12 minggu, kemudian selama 12 minggu berikutnya diacak untuk menerima *varenicline maintenance* atau plasebo. Hasilnya menunjukkan rata-rata yang lebih baik pada kelompok *varenicline* (44% vs 37%, OR 1,34; *P*= 0,02).

Varenicline versus bupropion SR

Uji klinik yang dilakukan Gonzales dkk²⁵ dan Jorenby dkk²⁶ membandingkan pemberian *varenicline* 1 mg dua kali sehari dengan bupropion SR (*sustained-release*) dan plasebo. Rata-rata *abstinence* pada minggu ke 9-12 dan minggu ke 9-52 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok *varenicline* dibanding plasebo.

Varenicline juga secara signifikan menunjukkan efikasi lebih besar dibanding bupropion SR pada studi dari Jorenby, namun tidak signifikan pada studi Gonzales (Tabel: 3).

Varenicline versus NRT

Aubin dkk.²⁷ melakukan penelitian membandingkan *varenicline* dengan NRT yang dilakukan secara acak dan terbuka (*randomized, open-label*). Hasilnya menunjukkan rata-rata *abstinence* selama periode 4 minggu terapi *varenicline* secara signifikan lebih tinggi dibanding dengan *nicotine patch*. Namun, penggunaan hingga minggu ke-52 tidak menunjukkan data statistik yang signifikan (tabel 4). Bukti efikasi lainnya ditunjukkan Stapleton dkk²⁸ yang membandingkan *varenicline* dengan

bemacam-macam NRT dengan desain studi *non-randomized* pada 412 subyek. Hasil studi menunjukkan rata-rata *abstinence* selama 4 minggu lebih tinggi pada kelompok *varenicline* dibanding kelompok NRT (OR 1,70; 95%CI 1,09-2,67).

Efek Samping

Efek samping yang paling sering dilaporkan ialah mual (30%), sakit kepala (20%), insomnia (20%) serta

mimpi yang abnormal (15%).^{12,25-27} Rata-rata kejadian mual dilaporkan dengan intensitas ringan hingga sedang dan tidak membutuhkan penghentian terapi. Hanya 3% individu yang sampai membutuhkan penghentian terapi.^{12,16} Efek samping ini dapat diminimalisasi dengan pemberian dosis sesuai rekomendasi (pemberian dosis titrasi) dan pemberian obat bersama makanan.¹⁶

Tabel: 3. Rata-rata *abstinence* pasien yang menerima *varenicline* vs obat aktif lain²³

	End of treatment CAR				CAR through Week 52			
	Varenicline 1 mg bid vs NRT transdermal patch ^a	Varenicline 1 mg bid vs placebo ^b	Bupropion SR 150 mg bid vs placebo ^b	Varenicline 1 mg bid vs bupropion SR 150 mg bid ^b	Varenicline 1 mg bid vs NRT transdermal patch ^c	Varenicline 1 mg bid vs placebo ^d	Bupropion SR 150 mg bid vs placebo ^d	Varenicline 1 mg bid vs bupropion SR 150 mg bid ^d
Gonzales et al 2006 (N = 1023)		44% vs 18%; OR 3.85; p < 0.001	30% vs 18%; OR 2.00; p < 0.001	44% vs 30%; OR 1.93; p < 0.001		22% vs 8%; OR 3.09; p < 0.001	16% vs 8%; p = 0.001 (OR not provided in publication)	22% vs 16%; OR 1.46; p = 0.057
Jorenby et al 2006 (N = 1022)		44% vs 18%; OR 3.85; p < 0.001	30% vs 18%; OR 2.02; p = 0.001	44% vs 30%; OR 1.90; p < 0.001		23% vs 10%; OR 2.66; p < 0.001	15% vs 10%; OR 1.50; p = 0.08	23% vs 15%; OR 1.77; p = 0.004
Aubin et al 2008 (N = 746)	56% vs 43%; OR 1.70; p < 0.001				26% vs 20%; OR 1.40; p = 0.056			

^aEnd of treatment CAR = varenicline Weeks 9–12, NRT Weeks 8–11.
^bEnd of treatment CAR = Weeks 9–12.
^cLong-term CAR = varenicline Weeks 9–52; NRT Weeks 8–52.
^dLong-term CAR = Weeks 9–52.
Abbreviations: CAR, continuous abstinence rate; NRT, nicotine replacement therapy; OR, odds ratio.

Efek samping lain yang dilaporkan ialah peningkatan berat badan. Penelitian Jorenby dkk.²⁶, menunjukkan subyek yang *abstinence* selama minggu ke-9 hingga 12, pada kelompok *varenicline* mengalami peningkatan berat badan sebanyak 2,89 kg, kelompok bupropion 1,88 kg, dan pada kelompok plasebo 3,15 kg. Sementara itu juga terdapat sebuah laporan adanya *suicidal idea* pada kelompok *varenicline* dari studi Aubin.²⁷ Oleh karena itu, FDA dan EMEA memperingatkan perlunya monitor perilaku berkaitan dengan adanya laporan agitasi, depresi serta ide bunuh diri pada para pengguna *varenicline*. Selain itu FDA juga mendapatkan laporan adverse event berupa gangguan

penglihatan dan perubahan pada kesadaran, sehingga perlu dipertimbangkan pula penggunaan *varenicline* pada individu yang mengendarai kendaraan dan menjalankan mesin-mesin berat. Di Amerika, penggunaan *varenicline* tidak diperbolehkan pada pilot dan *air-traffic controller*.¹⁶ Penggunaan *varenicline* dosis 1 mg 2 kali sehari sejauh ini dilaporkan aman untuk diberikan hingga 12 bulan.²³

Interaksi Obat

Varenicline tidak menyebabkan interaksi obat yang berarti dengan obat-obat seperti warfarin dan digoksin. *Varenicline* tidak menghambat enzim metabolisme sitokrom P450.¹² Ada laporan mengenai meningkatnya

efek samping mual pada penggunaan varenicline bersama NRT dibanding NRT tunggal.¹⁴

KESIMPULAN

Varenicline merupakan suatu terapi farmakologi terbaru yang disetujui dalam pengobatan program berhenti merokok (*smoking cessation*). Sebagai agonis parsial reseptor asetilkolin nikotinik, *varenicline* memiliki kelebihan pada mekanisme aksi, yaitu dapat mengatasi *craving* dan gejala *withdrawal* dibanding NRT atau bupropion. Selain itu sebagai antagonis kompetitif, *varenicline* dapat mengu-

rangi *pleasure effect* dari nikotin.

Sifat-sifat farmakokinetik *varenicline* tidak menghasilkan efek samping yang serius serta interaksi obat yang berarti. Walaupun demikian pengawasan terhadap obat ini masih terus perlu dilakukan. Sejauh ini, pemberian *varenicline* hingga 12 bulan dinyatakan aman dari efek samping serius. Bukti-bukti dari uji klinik menunjukkan *varenicline* lebih unggul dibanding plasebo, bupropion serta NRT. Namun masih dibutuhkan studi-studi lebih lanjut untuk membuktikan serta memantapkan efikasi klinis dari *varenicline*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2008. Available from : http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_forward_summary_2008.pdf. Accessed at 2009, May 19.
2. Swar N, Richmond R, Borland R, Peters M, Stillman S, Litt J, et al. Smoking cessation pharmacotherapy: an update for health professionals. Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners 2007.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Konsumsi tembakau dan prevalensi merokok di Indonesia. Available from : http://www.litbang.depkes.go.id/tobaccofree/media/FactSheet/FactInd/7_konsumsiprevalensi.pdf. Accessed at 2009, May 19.
4. Yulismar. Kekerapan merokok dan hubungan antara pengetahuan, sikap dengan perilaku merokok pada murid SLTP kabupaten Bekasi tahun 2002. Tesis. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta.2003.
5. Adrianison. Kekerapan merokok serta hubungan antara pengetahuan, sikap dengan perilaku merokok guru dan karyawan sekolah menengah pertama di kota Depok tahun 2004. Tesis. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta.2005.
6. Galanti LM. Tobacco smoking cessation management: Integrating varenicline in current practice. *Vascular Health Managment* 2008;4:353-63
7. George TP, O'Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2004;25:42-8
8. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: Implications for smoking cessation treatment. *The American Journal of Med* 2008;121:S3-S10
9. Action on Smoking and Health (ASH). Harmful chemicals in cigarettes and tobacco smoke. Quit Smoking-Stop. Available from : <http://www.quit-smokking-stop.com/harmful-chemicals-in cigarretes.html>. Accessed at 2009, May 19.
10. Whitley HP, Moorman KL. Varenicline: A review of the literature and place in therapy. *Pharm Pract* 2007;5:51-8.
11. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharm and Ther* 2008;83:531-41.
12. ASH Guidance Notes. Varenicline: Guidance for health professionals on a new prescription-only stop smoking medication. [cited 2009 May 23]. Available from : <http://>

- www.newash.org.uk/files/documents/ASH 447/ pdf. Accessed at 2009, May 19.
13. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009;18:34-42.
 14. Potts LA, Garwood CL. Varenicline: The newest agent for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1381-4.
 15. Stack NM. Smoking cessation: An overview of treatment options with a focus on varenicline. *Pharmacotherapy* 2007;27:1550-7.
 16. Fagerstrom KO, Jimenez-Ruiz. Pharmacological treatments for tobacco dependence. *Eur Respir Rev* 2008;17:192-8.
 17. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008;359:2018-24.
 18. Nides M, Oneken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8.
 19. Oneken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky EJ, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7.
 20. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR. Efficacy and safety of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007;29:1040-56.
 21. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsue KC, Billing CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007;29:1027-39.
 22. Wang C, Xiao D, Chan KPW, Pothirat C, Garza D, Davies S. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study. *Respirology* 2009;14:384-92.
 23. Fagerstrom K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2008;4:353-63.
 24. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves K. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
 25. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oneken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
 26. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
 27. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oneken C, Billing CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax* 2008;63:717-24.
 28. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008;103:146-54.