

KÜSIMUS

Kas kasutada nortriptüllini lisaks motiveerivale intervjuerimisele või mitte midagi loobumise määra tõstmiseks?	
POPULATION:	loobumise määra tõstmiseks
INTERVENTION:	nortriptüllini lisaks motiveerivale intervjuerimisele
COMPARISON:	mitte midagi
MAIN OUTCOMES:	Suitsetamisest loobumise määr (nortriptüllin vs platseebo); jälgimisperiood vähemalt 6 kuud; Tõsiste kõrvaltoimete esinemine (nortriptüllin vs platseebo); Unetuse esinemine kõrvaltoimena (nortriptüllin vs platseebo); Ärevuse esinemine kõrvaltoimena (nortriptüllin vs platseebo); Uuringust väljalangemine ravimi kõrvaltoimete tõttu (nortriptüllin vs platseebo);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

HINNANG

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nortriptüllini kasutatakse enamasti 2. rea preparaadina suitsetamisest loobumise korral ning <u>oluline on välja selgitada antud preparaadi efektiivsus ja ohutus.</u> Olemasolevatest suitsetamisest loobumise ravijuhenditest on vaid mõnes üksikus juhendis välja toodud konkreetseid soovitusi nortriptüllini kasutamise kohta: 1) European Network for Smoking and Tobacco Prevention 2018. aasta ravijuhendis (1) on mainitud, et nortriptüllin on efektiivne ravim suitsetamisest loobumise korral, kuid ravimit soovitatakse kasutada tubakasõltuvuse puhul siiski 2. rea preparaadina.	

	2) International Primary Care Respiratory Group'i 2017. aasta ravijuhendis (2) on välja toodud, et nortriptülliin on odav ravim, mis on näidanud efektiivsust suitsetamisest loobumisel. Oluline on arvestada ravimi määramise puhul ka võimalike kõrvaltoimetega nagu sedatsioon, suukuivus, minestustunne ning arütmia teke kroonilise südamehaiguse korral - seetõttu tuleks ravimit kasutada 2. rea preparaadina. 3) ACC 2018. aasta ravijuhendis (3) on mainitud, et nortriptülliin on suitsetamisest loobumisel näidanud uuringute alusel üles efektiivsust, kuid kuna ravim ei ole antud näidustusel FDA poolt aktsepteeritud, siis kasutatakse antud preparaati seetõttu harva. Lisaks on juhendis välja toodud, et nortriptülliini kasutamise korral on oluline võtta arvesse võimalikku QT- intervalli pikenemise riski kroonilise kardiovaskulaarhaiguse korral.	
--	--	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Olemasolev tõendusmaterjal põhineb Howes et al 2020. aasta süstemaatilisel ülevaatel (4), millesse on kaasatud 6 randomiseeritud kontrollitud uuringut (N=975), mis käsitlesid <u>nortriptülliini monoteraapia efektiivsust suitsetamisest loobumisel võrreldes platseeboga</u> (5, 6, 7, 8, 9, 10). <i>Howes et al 2020. aasta süstemaatiline ülevaade pärineb suitsetamisest loobumise juhendi "Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force" tarbeks spetsiaalselt koostatud süstemaatilise ülevaatest</i> (11), mis omakorda tõi välja <i>Howes et al 2020. aasta uuringu</i>. Kuna <i>Patnode et al 2021. aasta ülevaate</i> puhul tehti tõendusmaterjali otsing kuni 2020. aasta septembrini, siis ei olnud meil antud kliinilise küsimuse tarbeks lisaotsingut vajalik teha. Suitsetamisest loobumise efektiivsuse hindamisel kaasati <i>Howes et al 2020. aasta süstemaatilisse ülevaatesse uuringud</i>, mille kestvus oli <u>vähemalt 6 kuud</u> ning uuringutesse olid kaasatud <u>peamiselt täisealised inimesed tavapopulatsiooni hulgast</u>. Ülevaatesse kaasatud uuringutes rakendati interventsioonina <u>nortriptülliini 75-100mg ööpäevaseid annuseid või tiitriti</u>	

	<u>nortriptülliini seerumi tase vastavalt depressioonipuhustele ravisoovitustele</u> (tiitrimine toimus suitsetamisest loobumise kuupäevale eelneva nädala jooksul). Lisaks kasutati kõikide uuritavate puhul ka <u>erinevat käitumuslikku sekkumist</u> (sekkumine varieerus lühinõustamisest kuni korduvate grupi- või individuaalsessioonideni ja erineva intensiivsusega käitumisteraapiani). Raviperiood oli varieeruv ning kestis <u>12 nädalast kuni 14 nädalani</u>. Suitsetamisest loobumise määr Kuuel juhuslikustatud uuringul põhinev metaanalüüs näitas, et 6-kuulise jälgimisperioodi järel oli <u>nortriptülliini saanud patsientide rühmas kaks korda rohkem suitsetamisest loobunud inimesi</u> võrreldes platseebot saanud rühmaga: RR 2.03, 95% CI 1.48 - 2.78; P < 0.0001 (6 RCT; N=975). Analüüsi tulemused ei muutunud ka kahe kõrge nihke riskiga uuringu eemaldamise järgselt (8, 9).	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Suitsetamisest loobumise korral nortriptüllini kasutamisel esinevate soovimatute mõjude tõendusmaterjal pärineb põhiliselt samuti eelpool mainitud süstemaatilise ülevaatest (4). Nortriptüllinravi ohutuse hindamisel kaasati analüüsi randomiseeritud kontrollitud uuringud sõltumata uuringu kestvuse ajast. <u>Süstemaatilise ülevaate tulemused:</u> 1) Tõsiste kõrvaltoimete esinemine Süstemaatilises ülevaates (4) analüüsitud <i>Haggsträm et al 2006</i> (n=103) randomiseeritud kontrollitud uuringu (6) põhjal selgus, et <u>sekkumis- ega platseeborühmas ei esinenud ühtegi tõsist kõrvaltoimet</u> (juhtude arv vastavalt 0/52 vs 0/51) - efekti suurus ei ole seetõttu hinnatav. 2) Unetuse esinemine kõrvaltoimena Süstemaatilises ülevaates (4) analüüsitud kahe randomiseeritud kontrollitud uuringu (N=247) (5, 6) tulemuste alusel tõenäoliselt <u>esines interventsioongrupis nortriptüllini kasutamise puhul unetust vähem (juhtude arv 10/120) võrreldes platseebogrupiga (18/127):</u> RR 0.58, 95% CI 0.28 - 1.21; P = 0.15. Väga laia usaldusvahemiku tõttu ei ole siiski tegemist statistiliselt olulise tulemusega, pealegi võib tõsta nortriptüllini kasutamine suitsetamisest loobumise eesmärgil unetuse riski osadel patsientidel. 3) Ärevuse esinemine kõrvaltoimena Süstemaatilises ülevaates (4) analüüsitud ühe väikese randomiseeritud kontrollitud uuringu (n=144) (5) alusel selgus, et <u>nortriptüllini kasutamise grupis (juhtude arv 12/68) võis esineda vähem ärevust kui platseebogrupis (21/76):</u> RR 0.64, 95% CI 0.34 - 1.20; P = 0.16. Tegemist ei ole statistiliselt olulise tulemusega ning lai usaldusvahemik võib viidata asjaolule, et teatud inimestel võib nortriptüllini kasutamine kaasa tuua ärevuse suurenemist. 4) Uuringust väljalangemine ravimi kõrvaltoimete tõttu Süstemaatilises ülevaates (4) analüüsitud nelja randomiseeritud kontrollitud uuringu alusel (N=537) (6, 12, 9, 10) selgus, et <u>võrreldes platseebogrupiga (19/272) esines interventsioonrühmas (36/265) uuringust väljalangemist ravimi kõrvaltoimete tõttu peaaegu 2 korda enam:</u> RR 1.99, 95% CI 1.18 - 3.36; P = 0.01.	
---	--	--

	Eemaldades süstemaatilise ülevaate analüüsimisel kaks kõrge nihke riskiga uuringut (12, 9) ei ilmnenud olulist mõju ega muutust analüüsi tulemustele. Cahill et al 2013. aasta süstemaatilise ülevaates (13) on nortriptülliini võimalike kõrvaltoimena lisaks välja toodud ka <u>suukuivus, unisus, minestustunne ning kõhukinnisus</u> (jälgitud uuringutes, milles kasutati nortriptülliini depressiooni raviks ning ravimi doos oli sageli üle 150mg päevas). Kokkuvõttes võib antud tõendusmaterjali põhjal järgeldada, et hetkel ei ole siiski piisavalt kvaliteetset tõendusmaterjali, et <u>teha lõplikke järeldusi</u> nortriptülliini ohutuse ja soovimatute mõjude kohta antud ravimi rakendamisel suitsetamisest loobumisel.	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Olemasoleva tõendusmaterjali tõendatuse aste tulemusnäitajate lõikes: 1) <u>Suitsetamisest loobumise määr</u>: suure nihke riski ning tõenduse ebatäpsuse tõttu on tõendatuse aste madal. 2) <u>Tõsiste kõrvaltoimete esinemine</u>: väga suure tõenduse ebatäpsuse tõttu on tõendatuse aste madal. 3) <u>Unetuse esinemine kõrvaltoimena</u>: väga suure tõenduse ebatäpsuse tõttu on tõendatuse aste madal. 4) <u>Ärevuse esinemine kõrvaltoimena</u>: väga suure tõenduse ebatäpsuse tõttu on tõendatuse aste madal.	

	5) <u>Uuringust väljalangemine ravimi kõrvaltoimete tõttu</u>: suure nihke riski ning tõenduse ebatäpsuse tõttu on tõendatuse aste madal. Kokkuvõttes hindan seega olemasoleva tõendusmaterjali tõendatuse astme madalaks.	
--	---	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	<i>Borelli et al, 2005</i> randomiseeritud kontrollitud uuringus on toodud välja, et vanemad ja raskemas tervislikus seisundis suitsetajad <u>ei pruugi hinnata suitsetamisest loobumist oluliseks</u> (14). Ülejäänud tulemusnäitajate puhul, mida on antud kliinilise küsimuse raames käsitletud (tõsiste kõrvaltoimete esinemine, unetuse ja ärevuse esinemine kõrvaltoimena ning uuringust väljalangemine ravimi kõrvaltoimete tõttu), <u>tõenäoliselt ei esine patsientide seas suurt varieeruvust</u> ning antud tulemusnäitajad võiksid olla enamiku inimeste arvates samamoodi olulised.	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Olemasoleva tõendusmaterjal alusel on <u>kokkuvõttes pigem siiski soovitud sekkumine</u> ehk nortriptüliini kasutamine suitsetamisest loobumise korral.	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ● Don't know	Tõendusmaterjal nortriptüllini kasutamise kulude kohta suitsetamisest loobumise korral puudub, kuid <u>antud ravim on suhteliselt odav ning seetõttu võib eeldada, et kulu ei ole ülemäära suur.</u>	
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	Tõendusmaterjal nortriptüllini kasutamise kulude kohta puudub.	
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	Tõendusmaterjal nortriptüllini kasutamise kulutõhususe kohta suitsetamisest loobumise puhul puudub.	
---	---	--

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Olemasoleva tõendusmaterjali alusel <u>ei esine</u> sekkumise puhul olulist mõju võrdsusele ega ebavõrdsusele.	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know	<i>Howes et al 2020. aasta süstemaatilise ülevaate (4 RCT; N=537) tulemuste alusel selgus, et uuringust väljalangemine ravimi kõrvaltoimete tõttu oli nortriptüllinravi saavate patsientide grupis peaaegu kaks korda suurem kui platseebogrupis (RR 1.99, 95% CI 1.18 - 3.36; P = 0.01), <u>mistõttu võib sekkumise aktsepteeritavus olla teatud juhtudel varieeruv.</u></i>	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ No ○ Probably no	Olemasoleva tõendusmaterjali alusel võib kokkuvõttes hinnata, et <u>nortriptüllini kasutamine suitsetamisest loobumise puhul</u>	

○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	on läbiviidav.	
---	----------------	--

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. ENSP, . Guidelines for treating tobacco dependence.2018.
2. IPCRG, . Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG.2017.
3. ACC, . ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.2018.
4. Howes S, Hartmann-Boyce J,Livingstone-Banks J,Hong B,Lindson N. Antidepressants for smoking cessation.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
5. Da Costa CL, Younes RN,Lourenco MT-C. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo.Chest 2002; 2002.
6. Haggström FM, Chatkin JM,Sussenbach-Vaz E,Cesari DH,Fam CF,Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results.Pulmonary Pharmacology & Therapeutics; 2006.
7. Hall SM, Reus VI,Munoz RF,Sees KL,Humfleet G,Hartz DT,et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking.Archives of General Psychiatry; 1998.
8. Hall SM, Humfleet GL,Reus VI,Munoz RF,Hartz DT,Maude- Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation.Archives of General Psychiatry; 2002.
9. Prochazka AV, Weaver MJ,Keller RT,Fryer GE,Licari PA,Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation.Archives of Internal Medicine; 1998.
10. Wagena EJ, Knipschild PG,Huibers MJ,Wouters EF,Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people who are at risk for or have chronic obstructive pulmonary disease: Results from a randomized, placebo-controlled trial.Nicotine & Tobacco Research; 2005.
11. Patnode CD, Henderson JT,Melnikow J,et al. Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force.AHRQ; 2021.
12. Hall SM, Humfleet GL,Reus VI,Munoz RF,Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking.American Journal of Psychiatry; 2004.
13. Cahill K, Stevens S,Perera R,Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis.Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.
14. Borrelli B, Novak S,Hecht J,Emmons K,Papandonatos G,Abrams D. Home health care nurses as a new channel for smoking cessation treatment: outcomes from project CARES (Community-nurse Assisted Research and Education on Smoking).Prev Med; 2005.