

PROBLEMATIKA ZÁVISLOSTI NA NIKOTINU

MUDr. Lucie Pilařová

Psychiatrická klinika FN Brno

Kouření tabákových produktů je jedním z rizikových faktorů podílejících se na vzniku karcinomu plic, emfyzému, kardiovaskulárních chorob. Je to činnost poškozující zdraví, které však lze předcházet. Nikotin je vysoce návyková součást tabákových produktů. Závislost na nikotinu se rozvíjí velmi rychle, důvody relapsu jsou především přítomnost abstinčních příznaků „bažení po nikotinu“. Neurobiologické mechanismy odpovědné za rozvoj závislosti jsou dopaminová dráha odměny a noradrenalinová dráha abstinčních příznaků.

Klíčová slova: závislost na nikotinu, dopaminová cesta odměny, noradrenalinová dráha abstinčních příznaků.

THE PROBLEMS OF NICOTINE ADDICTION

Smoking of tobacco products is a chronic relapsing condition that harms men's health but that one can prevent. Smoking has been implicated as a cause of lung cancer, emphysema, and cardiovascular disease. Nicotine is a highly addictive compound found in cigarettes, chewing tobacco, and other tobacco products. Dependence on nicotine develops quickly. One of the major reasons for relapse to smoking is nicotine craving and symptoms of nicotine withdrawal. The neurobiological mechanism which is responsible for the development of nicotine addiction are the dopaminergic reward system and the norepinephrine pathway.

Key words: nicotine addiction, dopamine reward system, norepinephrine pathway.

Historie

Tabák a zvyk kouřit pochází z Ameriky, kde sloužil v době předkolumbovské v první řadě k náboženským účelům a léčebným metodám. S užíváním tabáku se jako první z Evropy seznámil Kolumbus, tabák byl přivezen do Evropy. Zasluky o seznámení Evropanů s tabákem jsou připisovány francouzskému velvyslanci v Portugalsku – Jeana de Villemaina Nicota – po němž nese i rostlina latinský název *Nicotiana Tabacum*, *N. rustica*. Ten jej v roce 1560 dovezl na francouzský královský dvůr, a to ve formě šňupacího prášku. Tabák se dlouho považoval za všelék, tato pověra vzala za své koncem 16. století. První cigarety vznikly až kolem roku 1830 a postupně vytlačily ostatní způsoby konzumace tabáku.

Nikotin

Nikotin je hlavním alkaloidem tabáku, tvoří jednu z 4700 chemických sloučenin obsažených v cigaretovém kouři. Prokazatelně je to hlavní farmakologicky aktivní látka s vysokým potenciálem závislosti. Čistý nikotin nemá žádné karcinogenní účinky. Nikotin působí na nikotinové receptory, podtyp acetylcholinových receptorů, které jsou lokalizovány především v kortexu, hipokampu, thalamu, hypothalamu, substantia nigra, locus coeruleus, ve vegetativních gangliích a nervosvalových ploténkách kosterních svalů (6). Nikotinové receptory hrají roli v mechanismu antinocicepce kognitivních poruch, modulaci afektivních poruch. Stimulací nikotinových receptorů dochází k uvolňování acetylcholinu, dopaminu, serotoninu, noradrenalinu, vazopresinu, ACTH, růstového hormonu, glutamátu a GABA. Nikotin je centrální gangliomimetikum, má lehce povzbuzující účinky, při stupňování dávky vyvolává třes, zvracení, stimuluje dechové centrum. Při dalším zvýšení dávky vyvolává křeče, které mohou přejít do konečného kómatu. Periferně se působení nikotinu projevuje v důsledku stimulace nikotinových acetylcholinových receptorů ve vegetativních gangliích. Účinky v gangliích sympatiku a parasympatiku jsou stejné, počáteční odpověď připomíná aktivaci obou vegetativních systémů. V kardiovaskulárním

aparátu se nikotin projevuje aktivací sympatiku (injekční podání nikotinu provází hypertenze, tachykardie z aktivace sympatiku se může střídát s vagovou bradykardií). V močovém a zažívacím systému se projevují spíše účinky parasympatikomimetické (nevolnost, zvracení, nucení na močení, průjmy). Nikotin vyvolává depolarizaci nervosvalové ploténky, což vede ke kontrakci svalu (od neorganizované fascikulace motorických jednotek až k silné kontrakci) (7).

Akutní intoxikace nikotinem je charakterizována nespavostí, emoční labilitou, pocity derealizace, bizarními sny, malátností, zvracením, pocením, tachykardií (10). Akutní otrava při kouření nebývá většinou nebezpečná, protože kouřením cigaret nelze dosáhnout letální dávky nikotinu, která se pohybuje kolem 50 mg (2 cigarety). Většina nikotinu obsaženého v cigaretovém kouři je rozložena vysokou teplotou nebo uniká cestou neinhalačního kouře. Nebezpečí toxických dávek nikotinu spočívá v centrální stimulaci s možnými křečemi, které mohou progredovat do kómatu se zástavou dechu, dále v hypertenzi, srdeční arytmii, depolarizaci nervosvalových plotének až dechové paralýzy (7). Dávka 40–60 mg nikotinu (extrakt z 2–3 cigaret) je spolehlivě smrtelná do 10 minut, jejím účinkům nelze zabránit. Pro chronickou otravu jsou typické bolesti hlavy, nechutenství, poruchy srdeční činnosti, gynekologické potíže. Příznaky chronické otravy jsou často směřovány s příznaky tabakizmu, kde přistupují i respirační potíže v důsledku dráždění dechových cest cigaretovým kouřem, který obsahuje dehet, kyslíčník uhelnatý, arzen.

V experimentu nikotin zlepšuje pozornost, proces ukládání informací, zvyšuje pracovní paměť, vizuální pozornost. Po aplikaci nikotinu laboratorním zvířatům vykazovala ve vodním bludišti statisticky lepší výsledky.

Fakta o kouření

Dle WHO je to činnost ohrožující lidské zdraví, je to světově nejrozšířenější příčina úmrtí, které lze předejít (11).

Prevalence kuřáků v České republice byla opakovaně sledována deskriptivními studiemi na reprezentativním

vzorku dospělé populace. Podle těchto studií byla prevalence kuřáků nejvyšší v 60. a 70. letech a od té doby pomalu klesala. V roce 1997 kouřilo 29,9 % dospělé populace (starší 15 let), v roce 1999 25,2 % (12). Podíl kuřáků v České republice je stále vysoký a roční spotřebou cigaret na hlavu se řadíme mezi prvních pět států Evropy (12).

Problémem se jeví i vzestupný trend kouření u dětí a mládeže, 80 % dospělých kuřáků začalo kouřit v dětství (15). Prevalence „dětských kuřáků“ stoupá s věkem (např. 2,8 % chlapců, 1,5 % děvčat kouří ve věku 11–12 let, 17,5 % chlapců, 14,6 % děvčat kouří ve věku 15–16 let) (1).

Kouření tabáku

Nikotin při kouření tabákových výrobků přechází do kouře, vstřebává se především sliznicemi trávicího (sliznice dutiny ústní) a dýchacího traktu. Při vykouření jedné cigarety obsahující cca gram tabáku s 1 % nikotinu, přechází do úst okolo 30 %, tj. okolo 3 mg nikotinu, z čehož se vstřebává asi jen 5 %. Důležitým faktorem resorpce nikotinu je rychlost a rytmus kouření. Tabákový kouř obsahuje i další látky, kterých je kolem 4000, a mezi něž patří harmalinové alkaloidy, pyridinové báze, kyanovodík, amoniak uhelnatý, metan, sirovodík. Kyselá netěkavá složka kouře obsahuje kyselinu mléčnou, kyselinu jantarovou, kyselinu malonovou. Za karcinogenitu odpovídají především specifické kancerogeny – nitrosaminornikotin, polycyklické aromatické uhlovodíky (8).

Kouření je příčinou nebo se podílí na více než 20 nemocích či chorobných stavech a je to nejčastější příčina předčasných úmrtí a nemocí. I když rakovina plic je z 90 % způsobena kouřením, většina kuřáků zemře především na kardiovaskulární choroby.

Kouření zapříčiňuje následující choroby nebo je vedlejším rizikovým faktorem (14):

- nádorového bujení – rakovina plic, úst, hrdla, hrtanu, jícnu, žlučníku, ledvin, slinivky, žaludku
- chronické obstrukční plicní choroby
- arteriosklerózy, ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu
- cerebrovaskulárních nemocí – například cévních mozkových příhod
- nemocí periferních tepen
- vředové choroby žaludku a duodena
- komplikace těhotenství a porodu – např. nízké porodní váhy, syndromu náhlého úmrtí novorozenců.

Kouření má rovněž spojitost s abnormalitami spermatu, mužskou impotencí, časnou menopauzou, osteoporózou, kataraktou a jinými očními problémy, se ztrátou sluchu, zraku, zhoršeným hojení ran, zhoršením imunity, vznikem alergií (14).

Závislost na nikotinu

Na tabák se rozvíjí velmi rychle závislost, jejíž mechanismus lze vyložit poměrně jednoduše dynamickým stereotypem na základě podmíněných reflexů z interoreceptorů (reagují na podněty vznikající v těle – útroby, cévy, šlachy, klouby) a exteroceptorů (receptory vystavené vnějším podnětům). Jsou vytvářeny abnormně podmíněné vazby, takže podněty z prostředí, které jsou spojeny s užíváním, vytváří významnou součást závislosti. Složka psychosociální zpočátku převažuje nad složkou toxikomanickou (fyzická závislost), která převládá až po určité době. Závislost psychosociální se projevuje potřebou mít v ruce cigaretu, hrát si s ní, manipulovat s cigaretou, což je závislost na cigaretě jako na předmětu bez ohledu na účinky látky.

Neurobiologie závislosti na nikotinu

Závislost je neurobiologicky zprostředkovaná mozková porucha (4). Mozek „na něčem závislý“ je kvalitativně odlišný od mozku „nezávislého“. Vdechnutím tabákového kouře u kuřáka dochází do sedmi sekund ke stimulaci acetylcholinových nikotinových receptorů. Kuřák velmi rychle pocítí zvýšení nabídky představ, lépe si vybavuje, má pocit, že mu to lépe myslí. Interakcí acetylcholinových a dopaminových neurotransmisí dochází do 10 minut od počátku kouření ke zvýšení spontaneity, iniciativity. Zanechání kouření je následováno řadou vážných patofyziologických příznaků provázejících odnětí nikotinu a dlouhotrvající lačnění po nikotinu. Neurobiologickým podkladem abstinčních příznaků je noradrenalinová dráha (16).

Tato dráha je mediována noradrenalinem a je soustředěna v neuronech locus coeruleus. Kouření znamená podráždění nikotinových receptorů v locus coeruleus. Pokud se aktivita kouření opakuje, dochází k neuroadaptaci na opakovanou stimulaci acetylcholinové neurotransmise. To má za následek, že při odvykání kouření nastává řada příznaků svědčících pro jejich snížení (např. zácpa, palpitace, poruchy koncentrace pozornosti, zvýšená chuť k jídlu, obezita, dysforie) (16).

Pokud tedy člověk abstínuje od kouření, hladina noradrenalinu klesá a stoupá frekvence výbojů noradrenergických neuronů v locus coeruleus do předního mozku.

Dalším mechanismem, na jehož podkladě dochází ke vzniku a rozvoji závislosti na nikotinu z tabáku resp. vzniku závislosti obecně, je dopaminová dráha odměny (9).

Tato dráha začíná v dopaminových neuronech ventrálního tegmenta středního mozku a probíhá vzhůru, k nucleus accumbens do prefrontální oblasti mozkové kůry. Amfetaminy, kokain, opiáty, kofein, nikotin, alkohol stimulují vzestup dopaminu v ncl. accumbens. Přesný význam zvýšení koncentrace dopaminu není přesně znám,

je však popsán jako systém odměny. Nikotin tedy stimuluje uvolňování dopaminu a vytváří tak „neurobiologický punc“ návykových látek. Dopaminergní aktivace je prožívána jako velmi příjemná. Dopamin spouští chování důležité pro přežití druhu, jako je přijímání potravy, pití, sexuální aktivity. Toto chování totiž musí být spojováno s pocitem libosti, které se stávají motorem pro pozitivní posilování. Jakmile dojde k uspokojení, nastoupí pocit sytosti, který proces zastaví. Jestliže se farmakologickým zásahem zvýší koncentrace dopaminu v synapsi, pocit nasycení je potlačen a přetrvává aktivita nervových drah, která způsobuje touhu drogu znova užít. Opakované dlouhodobé požívání drogy vede k rozvoji adaptačních mechanismů až na úrovni genové exprese. Při chronickém podávání se začínají rozvíjet takové neuroadaptace, které jsou obranou proti akutním účinkům drogy. Tyto adaptace se uskutečňují na místech primárního účinku drogy nebo v následně ovlivněných mediátorových systémech. Chronická expozice droze vede ke změnám v expresi genů, což vyvolává změny ve funkcích receptorů v místech centrálního nervového systému, které regulují chování. Tyto adaptace zůstávají aktivní i v okamžiku, kdy se droga přestane podávat. Abstinence tedy vede k poklesu dopaminergní transmise v limbické oblasti mozku v důsledku výše zmíněných neuroadaptačních změn. Žádný jiný stimul tak nedokáže „znormálnovat“ hladinu dopaminu v těchto oblastech CNS, pouze opětovná dávka drogy. Tímto mechanismem dochází ke změnám v motivačních systémech, tzn. jedinec začne dávat přednost droze před jinými formami odměny. To ústí i ve ztrátu kontroly v užívání, což je jeden z příznaků závislosti obecně (16).

WHO zařadilo kouření jako závislost, dle klasifikace MKN 10 – F 17.2, Syndrom závislosti na nikotinu.

Definice látkové závislosti: maladaptivní užívání látky vedoucí ke klinicky významné poruše či nepohodě, projevující se výskytem nejméně tří z následujících kritérií během stejného 12měsíčního období.

Diagnostická kritéria závislosti na nikotinu dle MKN – 10, aplikace závislosti na nikotinu (13)

I. Tolerance

Potřeba zřetelně vyššího množství látky k dosažení intoxikace, resp. žádoucího účinku. Např. většina kuřáků v 25 letech vykouří balíček cigaret denně.

Zřetelné snížení účinku při pokračujícím užívání stejného množství látky. Např. nepřítomnost nauzey, závratí.

II. Abstinenní příznaky se manifestují pomocí:

Pro látku typických abstinenních příznaků. Např. mnoho lidí kouří, aby předešli či měli pod kontrolou příznaky, jako jsou podrážděnost a obtížné soustředění, nervozita.

Látka je užívána k dosažení úlevy od abstinenních příznaků či k jejich předejití.

III.

Látka je často používána ve větším množství či po delší časový úsek, než bylo zamýšleno. Např. většina kuřáků ne-

má v úmyslu ještě o pět let později kouřit, ale 2/3 v kouření pokračují, většina dospělých kuřáků lituje, že vůbec začalo.

IV.

Přítomnost přetrvávající touhy či neúspěšného úsilí ukončit užívání látky. Např. v USA se 77 % kuřáků pokoušelo přestat, 55 % nebylo úspěšných navzdory opakovaným pokusům a jen 5–10 % samoodvykajících bylo úspěšných.

V.

Velkou část času zabírají činnosti nezbytné k opatření látky, užívání látky či zotavení z jejich účinků. Např. opouštění pracoviště za účelem kouření.

VI.

Důležité společenské, pracovní či rekreační aktivity jsou kvůli užívání látky opuštěny či omezeny. Např. odmítnutí zaměstnání kvůli omezení kouření na pracovišti.

VII.

Pokračování v užívání látky i přes znalost svých přetrvávajících či navracejících se fyzických či psychických problémů, které jsou látkou pravděpodobně způsobeny či zhoršovány. Např. mnoho kuřáků trpí srdečními chorobami, CHOPN či žaludečními vředy, stále pokračuje v kouření, téměř polovina pokračuje v kouření po operaci pro rakovinu jícnu.

Příznaky provázející odnětí nikotinu obvykle začínají do několika hodin po ukončení kouření a vrcholu dosahují po 24 až 48 hodinách. Většina příznaků odezní do čtyř týdnů, avšak lačnění po účincích nikotinu může trvat i půl roku.

Typické symptomy provázející odnětí či snížení dávek nikotinu jsou: dysforie či deprese, podrážděnost, neklid, frustrace, úzkost, potíže se soustředěním, zvýšená chuť k jídlu provázená váhovým přírůstkem. Tyto symptomy působí výraznou nepohodu (11).

Mohou se vyskytnout i další potíže: lačnění po tabáku, touha po sladkostech, zhoršení kašle, zhoršení výkonu v testech pozornosti.

Může být zpomalení EEG záznamu, snížená koncentrace kortizolu, katecholaminů, pokles metabolismu, pokles tepové frekvence, přírůstek na váze.

Vážnost závislosti na nikotinu se měří Fagerstromovým testem závislosti na nikotinu (5).

Fagerstromův test závislosti na nikotinu:

- 1. Jak dlouho po probuzení si zapálíte první cigaretu?**
 - do 5 minut (3 body)
 - za 6–30 minut (2 body)
 - za 31–60 minut (1 bod)
 - po 60 minutách (0 bodů)
- 2. Je pro Vás obtížné nekouřit tam, kde to není dovoleno (např. v kostele, knihovně, kině)?**
 - ano (1 bod) ne (0 bodů)
- 3. Které cigarety byste se nejméně vzdal?**
 - první ranní (1 bod)
 - kterékoli jiné (0 bodů)

4. Kolik cigaret denně vykouříte?

10 a méně (0 bodů)

11–20 (1 bod)

21–30 (2 body)

31 a více (0 bodů)

5. Kouříte víc v prvních hodinách po probuzení než zbytek dne?

ano (0 bodů) ne (1 bod)

6. Kouříte, pokud jste nemocen a trávíte většinu dne na lůžku?

ano (1 bod) ne (0 bodů)

Skóre vyšší než 7 na této stupnici potvrzuje nikotinovou závislost, dle dosaženého skóre se navrhuje množství nikotinu potřebného k substituci.

Stupeň závislosti na nikotinu indukované kouření je výslednicí několika faktorů. Nikotin produkuje četné posilující efekty včetně zlepšeného soustředění, nálady, snížení hmotnosti. Nermalou měrou se na tom podílí i skutečnost, že bolus nikotinu se po inhalaci cigaretového kouře dostává do mozku do 10 sekund a koncentrace nikotinu během kouření mohou být vyšší v arteriální krvi než ve venózní. Oba tyto faktory mají za následek zlepšené chování. Dalším faktorem posilujícím vznik závislosti na nikotinu je skutečnost, že dávku nikotinu si kuřák může určit sám, a to způsobem jakým kouří, frekvencí kouření atd. (9).

Léčba závislosti na kouření

Závislost na nikotinu je komplexní poruchou. Nefarmakologické postupy tvoří základ úsilí o zanechání kouření, medikamentózní léčba je pro mnoho pacientů důležitým doplňkem. Vhodné jsou takové farmakologické postupy, které působí jak na nikotinem způsobené změny na dráhy odměny, tak na dráhy abstinenčního syndromu bez současné potence škodlivého působení (11).

Možnosti terapie**1. nefarmakologický přístup**

Behaviorální intervence – součást standardní praxe.

Krátká intervence na úrovni praktického lékaře (PL). Při běžném vyšetření by se měl každý PL dotázat, zda je pacient kuřák či nekuřák. V případě, že kouří, by měl doporučit zanechání této aktivity, popsat její rizika a dotázat se pacienta, zda potřebuje pomoci se zanecháním kouření,

Literatura

1. Csémy L. Alcohol use and cigarette smoking among children and adolescents. *Alkoholizmus a drogové závislosti* 1996; 31: 23–32.
2. Drtíl J. Plegomazin podstatně snižuje spotřebu cigaret u duševně zdravých lidí. *Alkoholizmus a drogové závislosti* 1995; 30: 133–135
3. Drtíl L. Léčba závislých na tabáku neuroleptiky a antidepresivy. *Alkoholizmus a drogové závislosti* 1996; 31: 277–280.
4. DuPont RL, Gold MS. Withdrawal and reward: implications for detoxification and relapse prevention. *Psych. Ann* 1995; 25: 663–668.
5. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *EarNoseThroat J.* 1991; 69: 763–765.
6. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*, 2002, Tigris.
7. Katzung BG. *Základní a klinická farmakologie*, 1992.
8. Monografie Zyban, firma GSK.
9. Nissel M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol.* 1995; 76: 157–162.

případně mu ji nabídnout. V případě zamítavé odpovědi postupovat obdobným způsobem při každé další návštěvě tohoto pacienta kuřáka.

Individuální či skupinová behaviorální terapie, členové skupiny se mohou vzájemně motivovat.

Sebevzdělávací materiály, audiokazety, videokazety.

2. farmakologická intervence

Nikotinová substituční terapie – NRT, což znamená postupné odvykání kuřáka pomocí postupného snižování dávky nikotinu či frekvence po tu dobu, po kterou klesá závažnost abstinenčních příznaků provázejících odnětí nikotinu. Je možno poskytovat skrze několik „cest doručení“, které redukuje či eliminují abstinenční potíže. Může tak být ve formě žvýkaček, náplastí, nosních sprejů, inhalátorů, sublingválních tablet.

V indikaci odvykání kouření byly zkoušeny i jiné preparáty, např. klonidin, imiprazolin, což jsou antihypertenziiva, avšak nebyla prokázána účinnost. Dále byla zkoušena antidepresiva, anxiolytika, neuroleptika (3). V 80. letech se v Československu s velkým efektem osvědčilo podávání plegomazinu, haloperidolu, pimozidu, flufenazinu decanoátu, kdy cigaretové abstinence, byť krátkodobé, se dosáhlo v průběhu 15 týdnů léčby (2).

V této indikaci byl v ČR schválen preparát bupropion SR. Je to selektivní inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu s minimálním efektem na zpětné vychytávání serotoninu. Mechanismus, kterým zvyšuje schopnost abstinentovat od kouření, je neznámý. Chronická expozice bupropionu posiluje bupropionem indukované vzestupy intersticiálních koncentrací dopaminu v ncl. accumbens. Náhlý vzestup dopaminu je základní složkou dráhy odměny, s čímž může souviset pokles lačnění po nikotinu. Taktéž snižuje frekvenci výbojů v l. coeruleus (8).

Velmi úspěšnou se ve studiích jeví kombinovaná terapie bupropionem a NRT.

Závěr

Kouření je nejčastější příčina nemoci a předčasné úmrtnosti. Závislost na nikotinu je klasifikována jako choroba s uznávaným neurobiologickým podkladem. V terapii se nejlépe osvědčila kombinace substituční nikotinové terapie s bupropionem, jež ovlivňuje neurobiologickou podstatu závislosti a redukuje abstinenční příznaky.

10. Rážová J, Csémy L, Provazníková H, Sovinová H. Mladí lidé a zdraví. In: Sborník z konference s mezinárodní účastí XXVII. Ostravské dny dětí a dorostu. KHS Ostrava, 1999: 99–114.
11. Rose JE. Nicotine addiction and treatment. *Annu Rev Med.* 1996; 47: 493–507.
12. Statistická ročenka České republiky 1998, Scientia 1999: 743.
13. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Maxdorf-Jesensius, 1996: 143–145.
14. Tobacco or Health: A Global Status Report. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1997. (WHO homepages <http://www.who.int>)
15. Valníčková E, Schneiderová D. Consumption of tobacco, alcohol and addictive substances among pupils in secondary school. *Alkoholizmus a drogové závislosti* 1995; 30: 115–122.
16. Vinař O. *Forum Medicinæ* 1999; 2: 22–29.