

Uzależnienie od nikotyny

Neal L. Benowitz, MD

The Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Medical Service, San Francisco General Hospital Medical Center oraz the Departments of Medicine, Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California, San Francisco, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji

Neal L. Benowitz, MD
The Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of California, San Francisco, Box 1220, San Francisco, CA 94143-1220
e-mail: nbenowitz@medsfgh.ucsf.edu

N Engl J Med 2010; 362: 2295-303

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (11): 12-22

W Stanach Zjednoczonych i innych krajach palenie tytoniu jest główną przyczyną możliwych do uniknięcia chorób i przedwczesnej śmierci. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych średnio 43 500 osób umiera przedwcześnie z powodu chorób związanych z paleniem. W ogólnym rozrachunku palenie jest przyczyną 1 na 5 zgonów. Ryzyko, że osoba paląca przez całe życie umrze przedwcześnie w następstwie powikłań wywołanych paleniem, wynosi około 50% [1].

Palenie tytoniu jest pośrednią przyczyną zgonów z powodu nowotworów, chorób układu krążenia i chorób płuc. Jest ono także czynnikiem ryzyka zakażeń, w tym infekcji dróg oddechowych, osteoporozy, zaburzeń płodności, powikłań pooperacyjnych, opóźnionego gojenia ran, owrzodzeń dwunastnicy i żołądka oraz cukrzycy. Ponadto palenie wykazuje silny związek z ranami spowodowanymi oparzeniami i urazami. Wywołane paleniem choroby są konsekwencją kontaktu z toksynami zawartymi w dymie tytoniowym. O ile w powstawaniu chorób wywołanych paleniem tytoniu nikotyna odgrywa mniejszą rolę, to uzależnienie od niej jest bezpośrednią przyczyną chorób związanych z paleniem.

Obecnie około 45 milionów Amerykanów pali tytoń. Siedemdziesiąt procent palaczy twierdzi, że chce rzucić palenie, a corocznie 40% zaprzestaje palenia na co najmniej dzień [2]. Niektórzy bardzo silnie uzależnieni palacze podejmują poważne próby rzucenia palenia, ale są w stanie wytrzymać bez niego tylko kilka godzin [3]. Co więcej, 80% tych, którzy podejmują samodzielne próby rzucenia palenia, zaczyna ponownie palić w ciągu miesiąca, a każdego roku jedynie 3% palaczy skutecznie rzuca palenie. Niestety liczba osób, głównie dzieci i młodzieży, które uzależniają się od palenia, w przybliżeniu odpowia-

da liczbie osób rzucających palenie, dlatego rozpowszechnienie palenia tytoniu zmniejsza się w ostatnich latach bardzo powoli [2].

Artykuł ten koncentruje się na nikotynie jako czynniku determinującym uzależnienie od tytoniu oraz na farmakologicznych działaniach nikotyny, które podtrzymują potrzebę palenia. Uzależnienie od tytoniu (tak jak wszystkie uzależnienia) obejmuje wzajemne oddziaływanie mechanizmów farmakologicznych, czynników wuczonych lub uwarunkowanych, genetycznych oraz społecznych i środowiskowych (w tym projektowania i marketingu produktów tytoniowych) (ryc. 1) [4]. Do farmakologicznych przyczyn stosowania nikotyny zalicza się poprawę nastroju wynikającą z działania bezpośredniego i łagodzenia objawów odstawienia oraz poprawę funkcji psychicznych i fizycznych.

Mechanizmy mózgowe

CHOLINERGICZNE RECEPTORY NIKOTYNOWE

Wdychanie dymu papierosowego destyluje nikotynę z tytoniu zawartego w papierosie. Cząsteczki dymu przenoszą nikotynę do płuc, gdzie jest natychmiast wchłaniana do płucnego krążenia żylnego. Następnie przenika do krążenia tętniczego i jest szybko przenoszona z płuc do mózgu, gdzie wiąże się z cholinergicznym receptorem nikotynowym (bramkowanym ligandem kanałem jonowym, który w warunkach fizjologicznych wiąże acetylocholinę). Wiązanie nikotyny zachodzące na styku dwóch podjednostek receptora otwiera kanał, co umożliwia napływ jonów sodu lub wapnia [5]. Napływ tych kationów do wnętrza komórki aktywuje zależne od napięcia kana-

ły wapniowe, dzięki czemu dochodzi do jeszcze większego napływu wapnia. W wyniku jego napływu do neuronów uwalniane są neuroprzekaźniki.

Cholinergiczny receptor nikotynowy składa się z 5 podjednostek [6]. W mózgu ssaków występuje 9 typów podjednostek α (od α_2 do α_{10}) i trzy typy podjednostek β (od β_2 do β_4). Najpowszechniejsze receptory nikotynowe to typy $\alpha_4\beta_2$, $\alpha_3\beta_4$ i α_7 , z czego ten ostatni jest homomerym. Receptor $\alpha_4\beta_2^*$ (gwiazdka oznacza, że w obrębie receptora mogą występować także inne podjednostki) jest głównym mediatorem uzależnienia od nikotyny. U myszy uszkodzenie genu kodującego podjednostkę β_2 blokuje wpływ nikotyny na zachowanie, a przywrócenie funkcji genu w brzusznej części nakrywy przywraca natomiast odpowiedź behawioralną na nikotynę [7,8]. Podjednostka α_4 jest ważnym czynnikiem decydującym o wrażliwości na nikotynę. Mutacja wpływająca na pojedynczy nukleotyd genu kodującego rejon tworzący kanał receptora wywołuje nadwrażliwość na działanie nikotyny [9]. Inne podjednostki także mogą tworzyć funkcjonalne receptory. Obecność podjednostki α_5 w połączeniu

z $\alpha_4\beta_2$ 7-krotnie zwiększa przewodność kanału dla jonów wapniowych. Warianty genu α_5 zmieniają także odpowiedź hodowli ludzkich komórek na nikotynę [10,11]. Podtyp $\alpha_3\beta_4$ prawdopodobnie pośredniczy we wpływie nikotyny na układ krążenia [12]. Homomeryczne receptory α_7 zlokalizowane na pobudzających włóknach doprowadzających neuronów dopaminergicznych biorą udział w szybkiej transmisji synaptycznej i długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym oraz odgrywają istotną rolę w uczeniu i bramkowaniu sensorycznym [13-16].

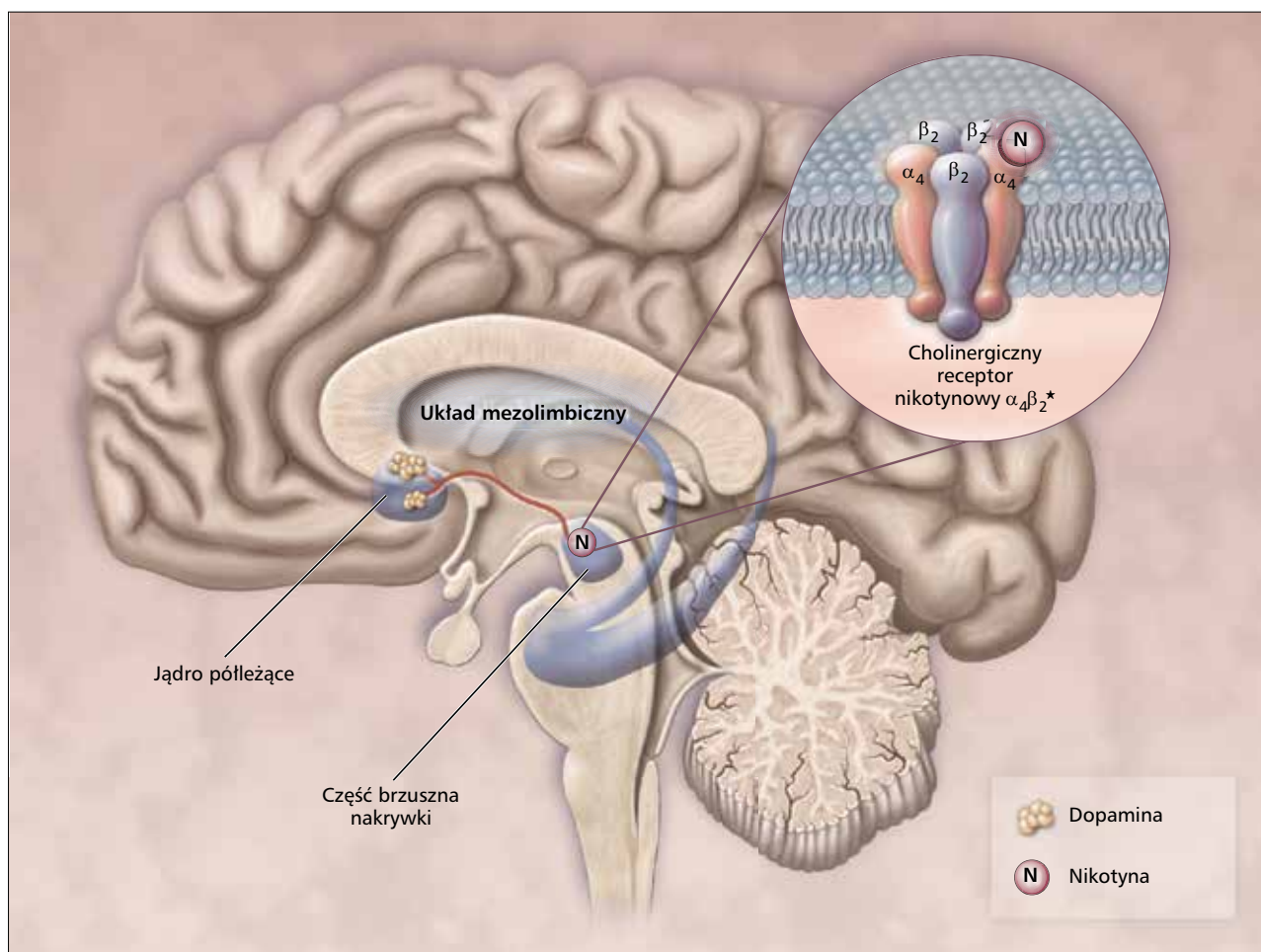
NIKOTYNA I UWALNIANIE NEUROPRZEKAŹNIKÓW

Stymulacja cholinergicznych receptorów nikotynowych powoduje uwalnianie w mózgu neuroprzekaźników różnego typu [5,17]. Jednym z nich jest dopamina, która odpowiada za odczuwanie przyjemności, ma kluczowe znaczenie dla efektów wzmacniających (efektów, które promują samopodawanie) nikotyny i innych nadużywanych substancji, jak również dla odczuwania silnych popędów, np. związanych z jedzeniem [18]. Wywołane doświadczalnie uszkodzenie neuronów uwalniających do-



RYCINA 1 Biologia uzależnienia od nikotyny.

Nikotyna działa na cholinergiczne receptory nikotynowe, stymulując uwalnianie neuroprzekaźników, które wykazują psychoaktywne działania nagradzające. Po wielokrotnej ekspozycji rozwija się tolerancja na wiele działań nikotyny, zmniejsza się tym samym jej podstawowy wpływ wzmacniający i rozwija się uzależnienie fizyczne (czyli dochodzi do sytuacji, gdy w przypadku braku nikotyny pojawiają się objawy abstynencyjne). Zachowania związane z paleniem podlegają wpływowi farmakologicznym oraz czynnikiem środowiskowym, takim jak bodźce prowadzące do palenia, palący znajomi, stres i reklamy produktu. Stężenie nikotyny w organizmie w porównaniu do przyjmowanej dawki podczas palenia jest modulowane przez szybkość metabolizmu nikotyny w wątrobie, w dużej mierze przy udziale enzymu CYP2A6. Inne czynniki, które wpływają na palenie to wiek, płeć, czynniki genetyczne, choroby psychiczne i uzależnienie od innych środków.



RYCINA 2 Rola mezo limbicznego układu dopaminergicznego w działaniu nikotyny.

Nikotyna aktywuje receptory $\alpha_4\beta_2^*$ w brzusznej części nakrywki, co powoduje uwolnienie dopaminy w powłoce jądra półleżącego.

pamięć zapobiega samopodawaniu nikotyny u szczurów. Nikotyna uwalnia dopaminę w obszarze mezo limbicznym, prążkowi i korze czołowej (ryc. 2). Neurony dopaminergiczne w brzusznej części nakrywki śródmózgowia i powłoce jądra półleżącego mają podstawowe znaczenie w odczuwaniu nagradzającego działania leku (oba obszary odgrywają rolę w odczuwaniu przyjemności i nagrody) [6,18].

Nikotyna zwiększa również wyrzut glutaminianu, który ułatwia uwalnianie dopaminy oraz kwasu γ -aminomasłowego (GABA), który hamuje jej uwalnianie [15,16]. Podczas długotrwałego narażenia na działanie nikotyny wrażliwość niektórych cholinergicznym receptorów nikotynowych się zmniejsza, a niektórych nie. W rezultacie hamujące działanie GABA się zmniejsza, podczas gdy pobudzenie wywołane glutaminianem się utrzymuje i zwiększa tym samym pobudzenie neuronów dopaminergicznym oraz nasila odpowiedź na nikotynę.

Pomiar aktywności układu nagrody u szczurów polega na wyznaczeniu progu samostymulacji elektrycznej środkowej części przodomózgowia: niższy próg oznacza wzrost odpowiedzi na bodźce nagradzające. Nikotyna obniża próg nagrody, a stan ten może utrzymywać się po-

wyżej 30 dni [19]. Nikotyna zwiększa aktywność kory przedczołowej, wzgórza i układu wzrokowego, odzwierciedlając aktywację korowo-wzgorzowych obwodów neuronalnych mózgu (część układu nagrody) i uwalnia dopaminę w prążkowi [20]. Do innych neuroprzekazników, które mogą być zaangażowane w uzależnienie od nikotyny, należą hipokretyny i neuropeptydy produkowane w bocznej części podwzgórza, które regulują stymulujący wpływ nikotyny na ośrodki nagrody w mózgu i modulują samopodawanie nikotyny u gryzoni [21].

MONOAMINOOKSYDAZA

Składniki dymu tytoniowego inne niż nikotyna także przyczyniają się do uzależnienia od nikotyny. Monoamino oksydazy, enzymy znajdujące się między innymi w neuronach katecholaminergicznym, są odpowiedzialne za katabolizm dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. Produkty kondensacji aldehydu octowego z aminami biogennymi w dymie papierosowym hamują aktywność monoamino oksydazy typu A i B. Jednocześnie istnieją dowody na to, że hamowanie monoamino oksydazy przyczynia się do wzrostu potencjału uzależniającego palenia poprzez obniżenie metabolizmu dopaminy [22,23].

NEUROADAPTACJA

W następstwie wielokrotnych ekspozycji na nikotynę rozwija się neuroadaptacja (tolerancja) na niektóre działania nikotyny [24]. W przebiegu procesu neuroadaptacji zwiększa się liczba miejsc wiążących na cholinergicznym receptorach nikotynowych w mózgu, prawdopodobnie w odpowiedzi na desensytyzację receptorów wywołaną nikotyną [25]. Uważa się, że desensytyzacja (wywołana przez ligand zamknięcie kanału związanego z receptorem i zniesienie odpowiedzi receptora na pobudzenie) odgrywa także rolę w tolerancji i uzależnieniu. Objawy głodu i odstawienia pojawiają się u palaczy, gdy niewrażliwe cholinergiczne receptory nikotynowe $\alpha_4\beta_2^*$ zaczynają reagować w okresie abstynencji, np. snu nocnego [26]. Wiązanie nikotyny z tymi receptorami podczas palenia hamuje głód i objawy odstawienia.

Palenie papierosów w ilościach typowych powoduje niemal pełne wysycenie, a tym samym desensytyzację cholinergicznym receptorom nikotynowym $\alpha_4\beta_2^*$ [27]. Dlatego palacze prawdopodobnie unikają objawów abstynencyjnych, gdy receptory utrzymywane są w stanie desensytyzacji. Dzięki utrzymywaniu w osoczu stężenia nikotyny wystarczającego do hamowania objawów abstynencyjnych palacze osiągają również działanie nagradzające związane z uwarunkowanymi bodźcami związanymi z paleniem, takimi jak smak i odczucie obecności dymu [28].

Odstawienie nikotyny powoduje lęk i stres, które są silnymi bodźcami skłaniającymi do ponownego podjęcia palenia [29]. Negatywne emocje, które uosabiają reakcje na odstawienie nikotyny, wynikają prawdopodobnie m.in. ze zwiększenia stężenia zewnątrzpodwzgórzowego czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF) oraz zwiększonego wiązania CRF do receptorów CRF1 w mózgu, a tym samym aktywacji układu CRF-receptor CRF1, który pośredniczy w odpowiedzi na stres. U szczurów podczas odstawienia nikotyny występują zachowania podobne do lękowych oraz dochodzi do uwalniania CRF w centralnym jądrze ciała migdałowatego [30]. CRF powoduje lęk, podczas gdy blokada receptorów CRF1 hamuje anksjogenne skutki odstawienia nikotyny. Blokada receptorów CRF1 zapobiega także samopodawaniu nikotyny, które ma miejsce w przerwie w wymuszonym podawaniu nikotyny u szczurów. Zatem obniżona aktywność układu dopaminergicznego i aktywacja układu CRF-receptor CRF1 przyczyniają się do wystąpienia objawów odstawienia nikotyny, które często są przyczyną nawrotu.

Aspekty kliniczne uzależnienia od nikotyny

PSYCHOAKTYWNE DZIAŁANIE NIKOTYNY

Nikotyna wywołuje uczucie przyjemności, równocześnie zmniejsza stres i uczucie lęku. Palacze używają jej do modulowania poziomu wzbudzenia i kontroli nastroju. Palenie poprawia koncentrację, czas reakcji i sprawność wykonywania pewnych zadań. Hamowanie objawów abstynencyjnych jest prawdopodobnie głównym powodem

zwiększenia sprawności i podwyższenia nastroju [31]. Zaprzestanie palenia powoduje pojawienie się objawów odstawienia: drażliwości, obniżenia nastroju, niepokoju i lęku [32]. Intensywność tych zaburzeń jest podobna do spotykanej u pacjentów z chorobami psychicznymi leczonych w trybie ambulatoryjnym [33]. Anhedonia – osłabiona możliwość odczuwania przyjemności – również może wystąpić w wyniku odstawienia nikotyny i innych nadużywanych środków [34].

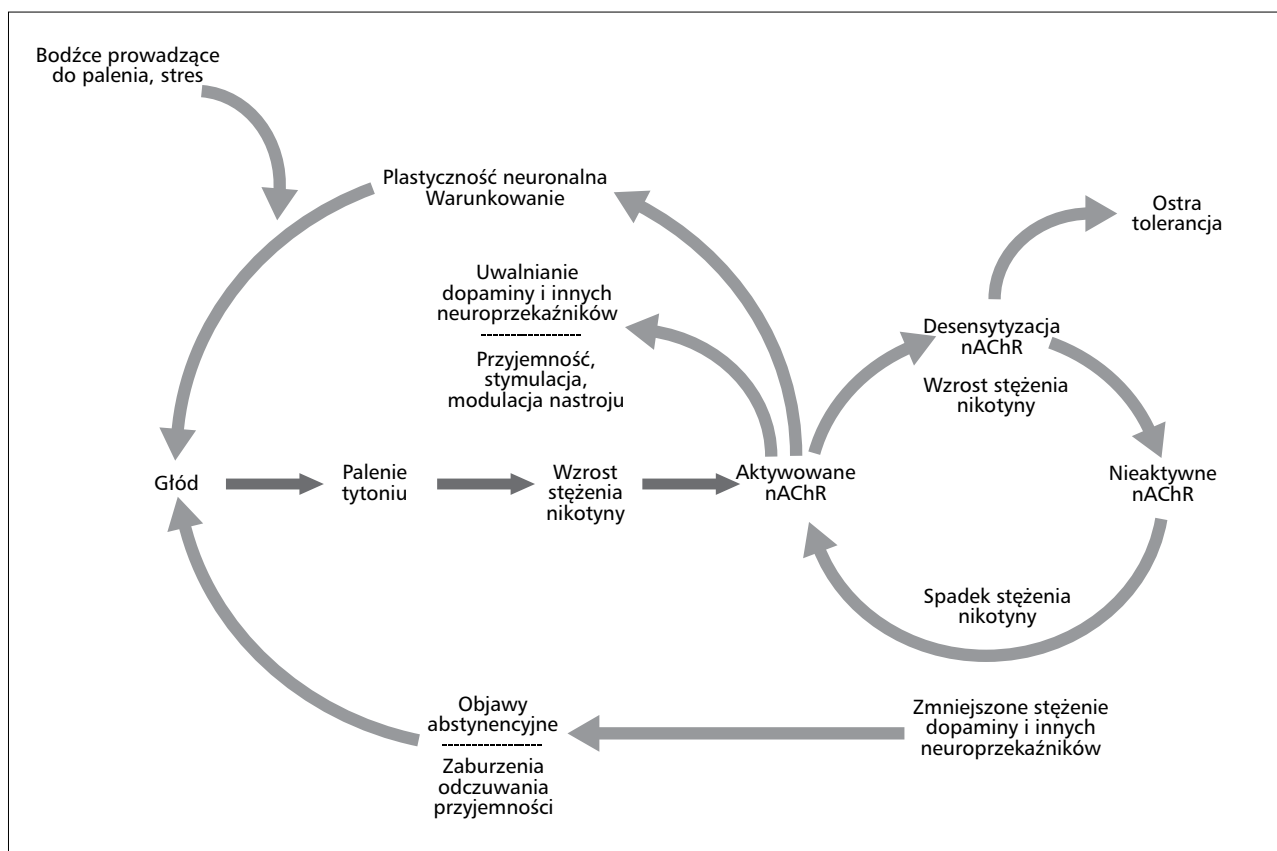
Podstawą uzależnienia od nikotyny jest połączenie pozytywnych wzmocnień, w tym poprawy nastroju oraz unikania objawów abstynencyjnych (ryc. 3) [35]. W rozwoju uzależnienia od tytoniu ważną rolę odgrywają również zachowania uwarunkowane.

ZACHOWANIA UWARUNKOWANE

Jeżeli osoba uzależniona od nikotyny zaprzestaje palenia, pojawia się potrzeba nawrotu, która utrzymuje się jeszcze długo po ustąpieniu objawów abstynencyjnych. Regularnie paląc tytoń, palacz wiąże nagradzający wpływ nikotyny ze specyficznym nastrojem, sytuacjami lub czynnikami środowiskowymi, czyli bodźcami związanymi z paleniem. Zazwyczaj czynniki te powodują nawrót palenia.

Powiązanie takich sygnałów i oczekiwanych działań nikotyny oraz wynikająca z tego potrzeba przyjęcia nikotyny to rodzaj warunkowania. Badania na zwierzętach wskazują, że ekspozycja na nikotynę zmienia ekspresję białek w komórkach mózgu i ich połączeniach synaptycznych. Proces ten, określany mianem plastyczności neuronalnej, leży u podstaw warunkowania [36,37]. Nikotyna nasila także odpowiedź behawioralną na bodźce warunkowe, które mogą przyczyniać się do nałogowego palenia [38]. Ponadto badania na szczurach uzależnionych od nikotyny wykazały, że bodźce warunkowe związane z odstawieniem nikotyny zwiększają intensywność zespołu odstawienia przez podwyższenie progu aktywacji mózgowego układu nagrody [39]. Bodźce związane z odstawieniem nikotyny mogą zatem hamować funkcję mózgowego układu nagrody.

Potrzeba palenia wynika m.in. z takich uwarunkowań. Palacze sięgają po papierosa zwykle po posiłku, przy kawie lub napojach alkoholowych, a także w towarzystwie palących przyjaciół. Gdy okazje powtarzają się wiele razy, stają się silnymi bodźcami zachęcającymi do palenia. Inne aspekty palenia – używanie akcesoriów do palenia, smak, zapach lub uczucie dymu w gardle – również mogą być kojarzone z przyjemnością [40,41]. Nieprzyjemny nastrój też może stać się bodźcem zachęcającym do palenia, ponieważ palacz może kojarzyć brak papierosów z rozdrażnieniem, a palenie z ulgą. Po wielokrotnym doświadczeniu podobnej sytuacji palacz może odbierać irytację pochodzącą z dowolnego źródła jako bodziec zachęcający do palenia. Czynnościowe badania obrazowe wykazały, że ekspozycja na bodźce związane z substancjami uzależniającymi aktywuje korę mózgu, w tym wyspę – obszar kory związany z odczuwaniem pewnych podstawowych emocji. Palacze, u których doszło do uszkodzenia wyspy (np. w następstwie urazu mózgu), są bardziej skłonni do rzucenia palenia wkrótce po urazie i pozosta-



RYCINA 3 Molekularne i behawioralne aspekty uzależnienia od nikotyny.

Głód – wywołany przez bodźce związane z paleniem, stresory lub chęć złagodzenia objawów abstynencyjnych – wyzwała czynność palenia papierosów, która zapewnia zwiększenie stężenia nikotyny w mózgu. Aktywacja cholinergicznym receptorów nikotynowych (nAChR) prowadzi do uwolnienia dopaminy i innych neuroprzekaźników, które powodują odczuwanie przyjemności, pobudzenie i modulację nastroju. Aktywacja receptorów powoduje także rozwój nowych obwodów neuronalnych (plastyczność neuronalną) oraz, we współpracy z bodźcami środowiskowymi, uwarunkowanie zachowań. Po aktywacji przez nikotynę nAChR stają się niewrażliwe, w wyniku czego dochodzi do krótkoterminowej tolerancji na nikotynę oraz zmniejszenie satysfakcji z palenia. Między wypalaniem kolejnych papierosów lub po rzuceniu palenia tytoniu stężenie nikotyny w mózgu się zmniejsza, co prowadzi do zmniejszenia stężenia dopaminy i innych neuroprzekaźników oraz objawów abstynencyjnych, w tym głodu. W przypadku braku nikotyny nAChR odzyskują wrażliwość na nikotynę, stają się aktywne i mogą ponownie odpowiadać na kolejną dawkę nikotyny. Na podstawie [35].

nia w abstynencji. Wykazują także mniejszą skłonność do świadomego odczuwania potrzeby palenia niż palacze z uszkodzeniem mózgu, które nie objęło wyspy [42].

CYKL UZALEŻNIENIA OD TYTONIU

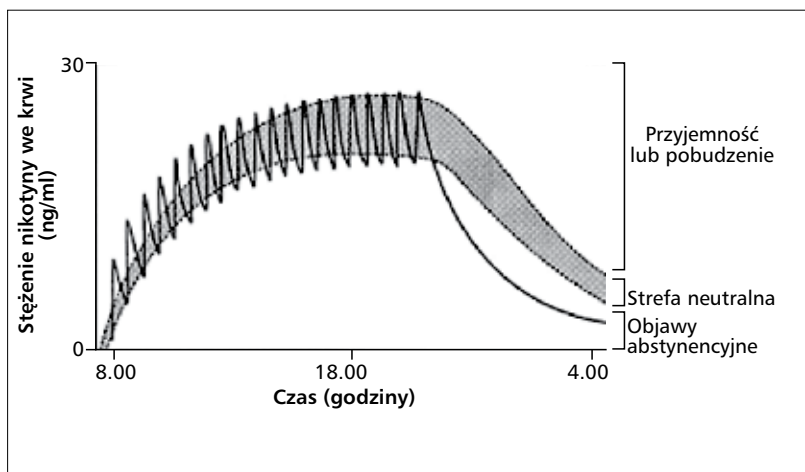
Palenie jest bardzo wydajną metodą podawania leków. Wdychana nikotyna szybko przenika przez płuca do krążenia i jest transportowana do mózgu w kilka sekund. Szybkie wchłanianie i przenikanie nikotyny do mózgu powoduje odczuwalne „pobudzenie” i wzmacnia jej działanie. U zwierząt szybkie podanie nikotyny nasila sensytyzację ruchową, co wiąże się z odczuwaniem nagrody i zmianami neuroplastycznymi w mózgu [43]. Palenie skutkuje również szybkim wzmocnieniem, pozwala na dokładne dozowanie środka, umożliwiając palaczowi uzyskanie pożądanych działań bez efektów toksycznych. W odróżnieniu od papierosów nikotyna sprzedawana w postaci leków mających na celu ułatwienie zaprzestania palenia, jest uwalniana powoli, a ryzyko jej nadużywania jest małe [44]. Papierosy zaprojektowano tak, aby szybko dostarczały nikotynę do mózgu, a ich dodatkowe

cechy i własności techniczne mają zwiększać ich potencjał uzależniający [45].

Między wypalaniem kolejnych papierosów obserwuje się znaczne wahania stężenia nikotyny we krwi. Niemniej gromadzi się ona w organizmie w ciągu 6-9 godzin regularnego palenia, co skutkuje 24-godzinną ekspozycją na nikotynę. Różnica tętniczko-żylna stężenia nikotyny podczas palenia papierosów jest znaczna. Stężenie nikotyny w tętnicach jest 10 razy większe niż w żyłach [46]. Całodzienna obecność nikotyny w mózgu oraz nocne zmiany struktury i funkcji receptorów nikotynowych stymulują wewnątrzkomórkowe procesy neuroadaptacji.

Farmakologiczne podstawy uzależnienia od nikotyny są więc połączeniem wzmocnień pozytywnych, takich jak poprawa nastroju, funkcjonowania psychicznego i fizycznego, oraz unikania objawów abstynencyjnych, gdy nikotyna nie jest dostępna. Rycina 4 pokazuje typowy codzienny cykl palenia [47].

Palacze mają tendencję do przyjmowania tej samej ilości nikotyny każdego dnia w celu osiągnięcia pożądanych efektów. Osoby palące dostosowują swoje zwyczaje zwią-



RYCINA 4 Cykl uzależnienia od tytoniu.

Pierwszy papieros w ciągu dnia wywiera znaczny wpływ farmakologiczny, przede wszystkim wywołuje pobudzenie, ale w tym samym czasie rozwija się tolerancja na nikotynę. Drugi papieros jest palony, gdy palacz odczuwa, że jest w okresie regresji tolerancji. W wyniku palenia kolejnych papierosów nikotyna się gromadzi w organizmie, co skutkuje silniejszą tolerancją i pogłębieniem objawów abstynencyjnych. Zaznaczony obszar odpowiada strefie neutralnego wpływu na nastrój między progiem stężenia nikotyny potrzebnym do uzyskania przyjemności i pobudzenia a stężeniem, poniżej którego wystąpią objawy odstawienia. Przejściowe zwiększenie stężenia nikotyny w mózgu po pojedynczym wypalonym papierosie może częściowo zniwelować tolerancję, ale podstawowy euforyzujący wpływ nikotyny na ogół zmniejsza się w ciągu dnia. Nocna abstynencja pozwala na znaczną resensytyzację działania nikotyny. Na podstawie [47].

zane z paleniem tak, aby zrekompensować zmiany w dostępności nikotyny (np. podczas przechodzenia z normalnych papierosów na takie o obniżonej zawartości nikotyny) w celu regulacji stężenia nikotyny w organizmie [48]. Palacze, którzy wypalają ≤ 5 papierosów dziennie i palacze okazjonalni palą przede wszystkim, aby doświadczyć pozytywnie wzmacniających właściwości nikotyny i mają niewielkie lub w ogóle nie mają objawów abstynencyjnych [49]. Palą przede wszystkim w związku ze specyficznym rodzajem zachowań (po zjedzeniu posiłku lub podczas picia alkoholu), a rzadziej w odpowiedzi na negatywne emocje. Chociaż objawy abstynencyjne mogą nie być znaczące, wiele osób mało palących i palaczy okazjonalnych ma trudności z rzuceniem palenia. Niektórzy z nich prezentują wysoki stopień uzależnienia, ale farmakodynamicznie różnią się od intensywniej palących.

Genetyka uzależnienia od nikotyny

Badania z udziałem bliźniąt wykazały wysoki stopień dziedziczności palenia tytoniu ($\geq 50\%$), w tym stopnia uzależnienia oraz liczby dziennie wypalanych papierosów [50]. Badania ujawniły także dziedziczność objawów występujących, gdy palacz przestaje palić [51].

Podjęto wiele prób, by zidentyfikować geny leżące u podstaw uzależnienia od nikotyny [50]. Badania takie są jednak kłopotliwe, ponieważ wiele genów i czynników środowiskowych determinuje złożone zachowania, a różne fenotypy zależności mogą mieć odmienne podstawy genetyczne. Geny kodujące różne podtypy receptorów nikotynowych, receptory dopaminowe i transportery dopaminy, receptory GABA, receptory kanabinoidowe i opiatowe oraz inne rodzaje receptorów są związane z różnymi aspektami zachowań związanych z paleniem [52]. Jednak wielu wstępnych wyników nie potwierdzono w kolejnych badaniach.

Ostatnie badania asocjacyjne genomu wskazują na związek kilku obiecujących genetycznych czynników determinujących z uzależnieniem od nikotyny. Bierut i wsp.

porównywali genom palaczy, którzy uzależnili się od nikotyny, z genomem palaczy, u których do tego nie doszło [53]. Dane z badań asocjacyjnych genomu skłoniły do przeprowadzenia przez Saccone i wsp. badania drugiej fazy, analizującego powiązania genów kandydujących w którym kilka silnych związków genetycznych pozostało nieodkrytych [54]. Najistotniejsze znaczenie miały geny dla podtypów $\alpha_5/\alpha_3/\beta_4$ cholinergicznego receptora nikotynowego na chromosomie 15. To i inne badania asocjacyjne genomu w aspekcie uzależnienia od tytoniu zidentyfikowały również geny wpływające na przyleganie komórek i cząsteczki macierzy zewnątrzkomórkowej, które są wspólne dla różnych uzależnień. Ustalenia te są zgodne z poglądem, że plastyczność neuronalna i uczenie są kluczowymi czynnikami wpływającymi na indywidualne różnice w podatności na uzależnienie od nikotyny i innych środków [55].

Warianty genów związane z uzależnieniem od nikotyny w regionie kodującym $\alpha_5/\alpha_3/\beta_4$ (chromosom 15, 15q25) wykazują istotny związek z liczbą wypalanych papierosów dziennie, stężeniem nikotyny (biomarkera dawki nikotyny), stężeniem w moczu kancerogenów związanych z paleniem tytoniu oraz ryzykiem chorób związanych z paleniem [11,56-62]. Mechanizmy powiązań między tymi wariantami a chorobami związanymi z paleniem prawdopodobnie zależą od nasilenia uzależnienia, a tym samym od spożycia toksyn zawartych w dymie tytoniowym, jednak cholinergiczne receptory nikotynowe mogą także modulować odpowiedź zapalną, angiogenezę i apoptozę, a tym samym stanowią dodatkowe mechanizmy, dzięki którym nikotyna może wpływać na ryzyko chorób [63].

Podatność na uzależnienie

Palenie tytoniu zazwyczaj rozpoczyna się w dzieciństwie lub okresie dojrzewania – 80% palaczy zaczyna palić przed 18 rokiem życia [64]. Chociaż dwie trzecie młodych ludzi podejmuje próby palenia papierosów, tylko 20-25% z nich jako dorośli się uzależnia [65,66]. Do czynników ryzyka palenia w dzieciństwie lub okresie dojrzewania

zalicza się wpływ rodziców i rówieśników, zaburzenia zachowania (np. słabe osiągnięcia szkolne), cechy osobowości (bunt, podejmowanie ryzyka, depresja i lęk) oraz czynniki genetyczne [64].

Ryzyko uzależnienia się zwiększa, gdy palenie rozpoczyna się wcześniej [64]. Badania rozwijającego się mózgu u zwierząt wskazują, że nikotyna może powodować trwałe zmiany, które prowadzą do uzależnienia. Zmiany w mózgu młodych szczurów narażonych na nikotynę są większe niż zmiany u szczurów dorosłych. Dorastające szczury, które były narażone na działanie nikotyny, mają wyższy wskaźnik samopodawania nikotyny niż osobniki dorosłe, co jest zgodne z poglądem, że wczesne narażenie na nikotynę zwiększa nasilenie uzależnienia [67,68].

Nałóg palenia tytoniu jest bardzo rozpowszechniony wśród osób z chorobami psychicznymi i wywołanymi nadużywaniem innych substancji [69,70]. Mechanizm tego zjawiska obejmuje prawdopodobnie wspólne podłoże genetyczne, zdolność nikotyny do łagodzenia niektórych zaburzeń psychicznych i hamujące działanie dymu tytoniowego na aktywność monoaminooksydaz [23,71,72].

Zachowania związane z paleniem u kobiet są silniej związane z bodźcami warunkowymi i negatywnymi emocjami. Mężczyźni są bardziej skłonni do palenia w odpowiedzi na bodźce farmakologiczne, regulując spożycie nikotyny precyzyjniej niż kobiety [73]. Kobiety zwykle metabolizują nikotynę szybciej niż mężczyźni [74], co może przyczyniać się do ich zwiększonej podatności na uzależnienie i może pomóc wyjaśnić, dlaczego kobietom jest trudniej rzucić palenie [75].

O ile palacze regulują spożycie nikotyny w celu utrzymania odpowiedniego jej stężenia w ciągu dnia, osoby, które szybko metabolizują nikotynę, palą więcej papierosów dziennie niż te, które metabolizują nikotynę powoli. Nikotyna jest metabolizowana do kotyniny głównie przez wątrobowy enzym CYP2A6 [76]. Osoby z genetycznie uwarunkowanym powolnym metabolizmem (z wariantem genu CYP2A6, który koduje enzym o mniejszej aktywności) palą mniej papierosów niż osoby z szybkim metabolizmem [77]. Obserwacja, że odsetek palaczy z genetycznie uwarunkowanym powolnym metabolizmem wśród ogółu palaczy zmniejsza się wraz z wiekiem, wskazuje, że u osób z powolnym metabolizmem prawdopodobieństwo zaprzestania palenia jest większe niż u osób z metabolizmem szybszym. Szybki metabolizm nikotyny wiąże się z poważniejszymi objawami abstynencyjnymi i mniejszym prawdopodobieństwem rzucenia palenia podczas zastępczego stosowania plastrów nikotynowych [78,79].

Podsumowanie

Nikotyna, wpływając na cholinergiczne receptory nikotynowe w mózgu uwalniające dopaminę i inne neuroprzekazniki, jest odpowiedzialna za uzależnienie od palenia tytoniu, które jest główną przyczyną inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Wydzielanie dopaminy, glutaminianu oraz GABA jest szczególnie ważne w rozwoju uzależnie-

nia od nikotyny, a CRF może odgrywać kluczową rolę w zespole abstynencyjnym. Procesy neuroadaptacji i tolerancji obejmują zmiany w receptorach nikotynowych i plastyczność neuronalną. Uzależnienie od nikotyny pojawia się, gdy palacze za pomocą palenia modulują nastroj i pobudzenie lub łagodzą objawy abstynencyjne. Łagodnie uzależnieni lub okazjonalni palacze palą głównie w celu uzyskania pozytywnego wzmocnienia w określonych sytuacjach. Badania genetyczne wykazują, że podtypy receptora nikotynowego i geny zaangażowane w procesy neuroplastyczności i uczenia odgrywają ważną rolę w rozwoju uzależnienia. Osoby z zaburzeniami psychicznymi lub chorobami związanymi z nadużywaniem innych substancji, które stanowią dużą część obecnych palaczy, wykazują zwiększoną podatność na uzależnienie od tytoniu. Nikotyna jest metabolizowana głównie przez enzym CYP2A6, a różnica w szybkości metabolizowania nikotyny przyczynia się do różnic w podatności na uzależnienie od tytoniu i odpowiedzi na leczenie ułatwiające rzucenie palenia. Lepsze zrozumienie mechanizmów uzależnienia od nikotyny prowadzi do rozwoju nowych leków (np. warianty), które działają na swoiste podtypy receptorów nikotynowych [80]. Rozwój innych leków, które działają na receptory nikotynowe i inne mediatory związane z nałogiem palenia, może prowadzić do dalszego zwiększenia skuteczności farmakoterapii, prowadzącej do zaprzestania palenia.

Praca była wspierana przez dotacje Flight Attendants Medical Research Institute i National Institute on Drug Abuse (US Public Health Service dotacji granty numer: DA02277 i DA20830). Deklaracje dotyczące konfliktu interesów są dostępne w pełnej wersji tego artykułu na NEJM.org. Autor dziękuje Marc Olmsted za pomoc w redagowaniu wstępnej wersji pracy.

From The New England Journal of Medicine 2010; 362:2295-2303. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo

1. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
2. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation – United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1227-32.
3. Shiffman S, Scharf DM, Shadel WG, et al. Analyzing milestones in smoking cessation: illustration in a nicotine patch trial in adult smokers. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74: 276-85.
4. Carpenter CM, Wayne GF, Connolly GN. The role of sensory perception in the development and targeting of tobacco products. *Addiction* 2007; 102: 136-47.
5. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 317-24.
6. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 439-46.
7. Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005; 436: 103-7.
8. Mineur YS, Picciotto MR. Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 323-33.
9. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029-32.

10. Tapia L, Kuryatov A, Lindstrom J. Ca²⁺ permeability of the (alpha4)3(beta2)2 stoichiometry greatly exceeds that of (alpha4)2(beta2)3 human acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 769-76.
11. Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1163-71.
12. Aberger K, Chitravanshi VC, Sapru HN. Cardiovascular responses to microinjections of nicotine into the caudal ventrolateral medulla of the rat. *Brain Res* 2001; 892: 138-46.
13. Levin ED, Bettgowda C, Blosser J, et al. AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behav Pharmacol* 1999; 10: 675-80.
14. Hajós M, Hurst RS, Hoffmann WE, et al. The selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1213-22.
15. Mansvelder HD, McGehee DS. Longterm potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000; 27: 349-57.
16. Idem. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53: 606-17.
17. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci* 1997; 20: 92-8.
18. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005; 8: 1445-9.
19. Kenny PJ, Markou A. Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1203-11.
20. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 404-18.
21. Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, et al. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19480-5.
22. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, et al. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24: 75-82.
23. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology* 2007; 28: 182-95.
24. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 420-37.
25. Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 756-65.
26. Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1465-70.
27. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 907-15.
28. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a pre-clinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 899-912. [Erratum, *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 307].
29. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 377-93.
30. George O, Ghozland S, Azar MR, et al. CRF-CRF1 system activation mediates withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17198-203.
31. Knott V, Heenan A, Shah D, et al. Electrophysiological evidence of nicotine's distracter-filtering properties in non-smokers. *J Psychopharmacol* 2009 November 25 (E-pub ahead of print).
32. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 289-94.
33. Hughes JR. Clinical significance of tobacco withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2006; 8: 153-6.
34. Koob GF, LeMoal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-8.
35. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996; 16: 905-8.
36. Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 844-58.
37. Davis JA, Gould TJ. Associative learning, the hippocampus, and nicotine addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1: 9-19.
38. Olausson P, Jentsch JD, Taylor JR. Repeated nicotine exposure enhances responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 98-104.
39. Kenny PJ, Markou A. Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems. *J Neurosci* 2005; 25: 6208-12.
40. Rose JE, Behm FM, Levin ED. Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 891-900.
41. Behm FM, Westman EC, Johnson M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67: 71-81.
42. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007; 315: 531-4.
43. Samaha AN, Yau WY, Yang P, et al. Rapid delivery of nicotine promotes behavioral sensitization and alters its neurobiological impact. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 351-60.
44. Houtsmuller EJ, Henningfield JE, Stitzer ML. Subjective effects of the nicotine lozenge: assessment of abuse liability. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 20-7.
45. Henningfield JE, Benowitz NL, Connolly GN, et al. Reducing tobacco addiction through tobacco product regulation. *Tob Control* 2004; 13: 132-5.
46. Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 23-9.
47. Benowitz NL. Compensatory smoking of low yield cigarettes. In: Shopland DR, Burns DM, Benowitz NL, Amacher RH, eds. Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001: 3964. (NIH publication no. 02-5074.)
48. Idem. Cigarette smoking and nicotine addiction. *Med Clin North Am* 1992; 76: 415-37.
49. Shiffman S. Light and intermittent smokers: background and perspective. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 122-5.
50. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, et al. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 178-95.
51. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, et al. Latent class typology of nicotine withdrawal: genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 409-19.
52. Ho MK, Tyndale RF. Overview of the pharmacogenomics of cigarette smoking. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 81-98.
53. Bierut LJ, Madden PA, Breslau N, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 24-35.
54. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 36-49.
55. Uhl GR, Liu QR, Drgon T, et al. Molecular genetics of nicotine dependence and abstinence: whole genome association using 520,000 SNPs. *BMC Genet* 2007; 8: 10.
56. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, et al. Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 368-73.
57. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452: 638-42.

58. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008; 40: 616-22.
59. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-7.
60. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5 (3): e1000421.
61. Le Marchand L, Derby KS, Murphy SE, et al. Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res* 2008; 68: 9137-40.
62. Keskitalo K, Broms U, Heliövaara M, et al. Association of serum cotinine level with a cluster of three nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA3/CHRNA5/CHRNA4) on chromosome 15. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4007-12.
63. Thunnissen FB. Acetylcholine receptor pathway and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 943-6.
64. The nature of nicotine addiction. In: Lynch BS, Bonnie RJ, eds. *Growing up tobacco free – preventing nicotine addiction in children and youths*. Washington, DC: National Academy Press, 1994: 28-68.
65. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, et al. *Monitoring the future: national survey results on drug use, 1975–2006*. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2007. (NIH publication no. 07-6205.)
66. Kandel D, Schaffran C, Griesler P, et al. On the measurement of nicotine dependence in adolescence: comparisons of the mFTQ and a DSM-IV-based scale. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 319-32.
67. Placzek AN, Zhang TA, Dani JA. Age dependent nicotinic influences over dopamine neuron synaptic plasticity. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 686-92.
68. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 125-39.
69. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-10.
70. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005; 14: 106-23.
71. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 1691-715.
72. Martin LF, Freedman R. Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 225-46.
73. Perkins KA, Jacobs L, Sanders M, et al. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of cigarette nicotine dose. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163: 194-201.
74. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, et al. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 480-8.
75. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 1245-50.
76. Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 79-115.
77. Malaiyandi V, Sellers EM, Tyndale RF. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 145-58.
78. Lerman C, Tyndale R, Patterson F, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 600-8.
79. Rubinstein ML, Benowitz NL, Auerback GM, et al. Rate of nicotine metabolism and withdrawal symptoms in adolescent light smokers. *Pediatrics* 2008; 122 (3): e643-e647.
80. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the alpha-4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985-94.



foto: Włodzimierz Wasyluk

Komentarz

prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

PALĄCY LEKARZ NIE PRZEKONA PACJENTA DO RZUCENIA NAŁOGU

Ten krótki i przystępnie napisany artykuł przeglądowy przypomina podstawowe informacje na temat uzależnienia od nikotyny i wysuwa argumenty zachęcające do rzucenia palenia tytoniu przez pacjentów, ale również, jeśli nie przede wszystkim, przez lekarzy.

Artykuł składa się z trzech części. W pierwszej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące skutków palenia i związanych z nim zagrożeń dla zdrowia oraz zaprezentowano jednostki chorobowe, których czynnikiem ryzyka powstania jest palenie tytoniu.

Czytelnika zainteresowanego wynikami badań dotyczących tych zagadnień, przeprowadzonych w krajach centralnej i wschodniej Europy, zachęcam do lektury 227-stronicowego raportu z badań koordynowanych przez prof. Witolda Zatońskiego i jego współpracowników z Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie [1]. Badania były współfinansowane przez Komisję Europejską oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego i objęły

wiele innych czynników ryzyka wpływających na zachorowalność i śmiertelność. Raport zawiera informacje dotyczące różnic obserwowanych w tym zakresie między krajami europejskimi.

W drugiej części artykułu przedstawiono mechanizmy mózgowie biorące udział w odpowiedzi na nikotynę. Omówiono tu również wybrane wyniki badań na zwierzętach doświadczalnych. Kolejna część dotyczy klinicznych aspektów uzależnienia od nikotyny oraz potencjalnych możliwości jego leczenia.

Sądzę, że większość lekarzy jest przekonana o szkodliwości palenia tytoniu, jednak znacząca liczba w tej grupie jest uzależniona od nikotyny. Szanse przekonania chorego o szkodliwości nikotynizmu i konieczności rzucenia tego nałogu przez palącego lekarza jest niewielka.

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, zespół projektu HEM (red.). Closing the Health gap in European Union. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2008.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Jacek Sptawiński

PAPIEROSY JESZCZE GÓRĄ, CHOĆ POJAWIŁA SIĘ NADZIEJA

Profesor Benowitz w pięknym artykule omawia szczegółowo biochemiczne podstawy mechanizmu działania nikotyny, z naciskiem na rolę dopaminy oraz mechanizm neuroadaptacji. Ponadto profesor omawia psychoaktywne działanie nikotyny i podatność na uzależnienie. Opisy cyklu uzależnienia od nikotyny, podstaw uzależnienia i jego genetyki zachwycają przejrzystością i dodatkowe słowa są zbędne. Rozumiem, że komentarz nie powinien być pisany na kolanach (tylko dobrze), ale osiągnięcia profesora Benowitza wymagają poinformowania, że w ostatnich 10 latach opublikował 27 oryginalnych prac

na temat nikotyny i palenia tytoniu. Leitmotiwem badań prof. Benowitza jest wpływ palenia tytoniu na działanie innych leków. Tym tematem prof. Benowitz zajmuje się od 20 lat, wykazując, że palenie obok znanego przyczynowego związku z występowaniem raka wywiera niekorzystny wpływ na stosowanie leków w onkologii, a także w kardiologii. Węglowodory aromatyczne zawarte w dymie papierosowym (zdaniem naszego najlepszego eksperta w tej dziedzinie, prof. Zatońskiego, liczba szkodliwych związków chemicznych w dymie przekracza 4000) są odpowiedzialne za indukcję enzymów znajdujących się w wątrobie i płucach, w tym CYP1A1 i CYP1A2. Enzymy te (oraz pozostałe 10 enzymów cyto-

chromu P450) biorą udział w metabolizmie ksenobiotyków, znajdują się także w przewodzie pokarmowym, nerkach i ośrodkowym układzie nerwowym. Indukcja CYP1A2 jest odpowiedzialna za interakcje palenia tytoniu z kofeiną, klozapiną, haloperidolem, fluwoksaminą, olanzapiną i teofiliną. Podrodzina CYP1A katalizuje aktywację prokarcynogenów do ich końcowych reaktywnych metabolitów. Benowitz i wsp. wykazali, że palenie tytoniu u ludzi prowadzi do indukcji CYP2E1 i prawdopodobnie 1A2. CYP2E1 metabolizuje etanol do toksycznych związków i aktywuje prokarcynogeny zawarte w dymie papierosowym.

Jak podkreślają eksperci (obok Benowitza Zatoński i Tutka), najważniejsza z punktu widzenia toksykologii jest zdolność nikotyny do uzależnienia palacza od papierosów, których dym jest silnie rakotwórczy. Ocenia się, że nikotyna stanowi najbardziej podstępny środek uzależniający, który pośrednio prowadzi zgonu. Nikotyna aktywuje w mózgu układ nagrody z centralną rolą dopaminy w układzie mezolimbicznym i prowadzi do przyjemności, zmniejsza apetyt, zmienia nastrój, zmniejsza lęk i napięcie, poprawia koncentrację i pamięć. Podstawowe elementy uzależnienia od nikotyny opisuje prof. Benowitz, kładąc nacisk na połączenie pozytywnych wzmocnień z unikaniem objawów abstynencji. Autor podkreśla, że uzależnienie od nikotyny jest szczególnie trwałe, co obrazuje wysoki wskaźnik niepowodzenia prób zaprzestania palenia. 80% palaczy jest zmotywowanych do rzucenia nałogu, tylko 35% próbuje przestać palić, a jedynie 3% każdego roku rzuca palenie. Warto wspomnieć, że walka z paleniem tytoniu prowadzona bezpardonowo setki lat temu (we Włoszech groźba ekskomunikacji przez papieża, w Japonii kara śmierci, w Rosji kara śmierci poprzedzona ucięciem nosa [co kraj, to obyczaj]) nie zatrzymała pochodu tytoniu, cygar i papierosów przez świat. Bupropion, lek przeciwdepresyjny o bardzo ograniczonej skuteczności, sam może prowadzić do uzależnienia. Światelko w tunelu pojawiło się dopiero z odkryciem, że duży odsetek uzależnionych odstawia papierosy, jeśli ciągle podaje im się nikotynę. Podawana w postaci m.in. gum do żucia i plastrów zastępuje nikotynę pochodzącą z papierosów, daje zatem tę samą satysfakcję i zaspokaja głód nikotynowy. W ten sposób dowiedziono, że interakcja nikotyny z recepto-

rem nikotynowym jest kluczem do zrozumienia uzależnienia i objawów odstawienia po nikotynie. Receptor nikotynowy tworzy podjednostki polipeptydowe w formie szczelnego kanału w poprzek błony komórkowej (ryc. 2 artykułu), a naturalny agonista, acetylocholina, na milisekundy otwiera kanał, prowadząc do depolaryzacji (pobudzenia) komórki w wyniku napływu jonów sodu. Acetylocholina jest natychmiast rozkładana, kanał zostaje zamknięty, ale nie wtedy, kiedy ten receptor pobudza nikotyna dostarczona z zewnątrz. Komórka długa pozostaje niespolaryzowana i rozwija się tachyfilaksja, dobrze znana każdemu palaczowi, który wypala coraz więcej papierosów. Chroniczne odczulenie receptora przez przewlekłe podawanie nikotyny (co ma miejsce u nałogowych palaczy) prowadzi do znacznego zwiększenia liczby receptorów nikotynowych. Zwiększenie liczby receptorów może wynikać z braku odpowiedzi na acetylocholinę i stanowić „obronę” ustroju. Mechanistycznie można sobie wyobrazić, że objawy abstynencji pojawiające się przy odstawieniu nikotyny, czyli „uwolnieniu” receptorów, są wynikiem nasilonej odpowiedzi na acetylocholinę, odpowiedzi proporcjonalnej do liczby namnożonych receptorów. Prof. Benowitz jest zdania, że objawy abstynencji są związane ze zwiększeniem stężenia czynnika uwalniającego kortykotropinę. Idąc jednak tropem mechanistycznej teorii i oddalając się od artykułu prof. Benowitza, można wytłumaczyć korzystne działanie alkaloidu cytyzyny, która – jak to opisują profesoria Tutka i Zatoński – jest słabym (częściowym) agonistą receptora nikotynowego, czyli tym samym, antagonistą nikotyny. Cytyzyna, zajmując receptor nikotynowy, pobudza go znacznie słabiej (prawdopodobnie słabiej uwalnia dopaminę) stąd ograniczona, ale obecna satysfakcja, która przy silnej motywacji palacza u 27% (? – brakuje odpowiednich badań) pozwala na rzucenie palenia. Lek jest od 40 lat stosowany w Polsce. Pochodna cytyzyny, wareniklina jest hitem od 2006 roku. Skuteczność warenikliny (i cena) jest największa (23-40%, cena ok. 230 zł/miesiąc), ale nie przeprowadzono bezpośredniego porównania z cytyzyną (cena ok. 45 zł/miesiąc). Ponad 20% (40%?) rzucających palenie to już niezły wynik, bo jak pisze prof. Benowitz, papierosy są najważniejszą przyczyną zgonów z powodu raka, chorób sercowo-naczyniowych i chorób płuc.