

# Mechanizmy zależne od receptorów nikotynowych w zaburzeniach neuropsychicznych: implikacje terapeutyczne

Ingrid Bacher, PhD, Rachel Rabin, BSc, Andrea Wzonica, BA, Kirsti A. Sacco, PsyD, Tony P. George, MD, FRCPC

- Zwiększa się liczba dowodów przemawiających za tym, że w kilku zaburzeniach neuropsychicznych występuje dysregulacja receptorów nikotynowych dla acetylocholiny.
- Zmiany patologiczne dotyczące receptorów nikotynowych mogą wiązać się z dużym rozpowszechnieniem uzależnienia od tytoniu w tego rodzaju zaburzeniach.
- Wyniki te mają ogromne konsekwencje dla opracowywania leków działających na receptory nikotynowe do leczenia klinicznych i poznawczych objawów towarzyszących tym zaburzeniom.

## Streszczenie

*Uważa się, że dysfunkcja acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych (nAChR) ma znaczenie w patogenezie wielu zaburzeń neuropsychicznych. Receptory te należą do grupy bramkowanego ligandem kanałów jonowych występujących w ośrodkowym układzie nerwowym. Endogennym ligandem nAChR jest acetylocholina, a nikotyna działa bezpośrednio na ten receptor. Modulacja nAChR może odgrywać modulującą rolę w kilku zaburzeniach neuropsychicznych. Może prowadzić do poprawy w zakresie objawów klinicznych, np. objawów depresyjnych, parkinsonowskich i dysfunkcji poznawczych dotyczących pamięci operacyjnej i werbalnej, funkcji wykonawczych i uwagi. W tym artykule omówiono modulację nAChR oraz leki działające na nAChR agonistycznie, antagonistycznie lub jako częściowi agonści w zaburzeniach neuropsychicznych oraz możliwe terapeutyczne implikacje w wielu różnych „reagujących na nikotynę” zaburzeniach neuropsychicznych.*

## Wprowadzenie

Acetylocholinergiczne receptory nikotynowe (nAChR) są bramkowanymi ligandem kanałami jonowymi w ośrodkowym układzie nerwowym złożonymi z podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ . Zidentyfikowano 12 podtypów nAChR, przy czym najczęstsze jest połączenie podjednostek  $\alpha 4\beta 2$ .<sup>1</sup> Acetylocholinergiczne receptory nikotynowe występują we wzgórzu, w zwojach podstawy, korze mózgu, hipokampie i mózdzku.<sup>2</sup> Endogennym ligandem nAChR jest acetylocholina (ACh). Głównym związkiem aktywnym wchodzącym w skład tytoniu jest nikotyna. Aktywacja nAChR przez nikotynę jest zależna od czasu i od dawki. Przewlekłe podawanie nikotyny powoduje desensytyzację, inaktywację i regulację w górę nAChR, w przeciwieństwie do działania typowych le-

ków agonistycznych.<sup>3</sup> Są dwie grupy ośrodkowych nAChR. Pierwszą stanowią nAChR o dużym powinowactwie będące heteromera-  
mi podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ , blokowane przez antagonistów: mecamlaminę i dihydro- $\beta$ -ertytroidynę, oraz stymulowane przez częściowego agonistę nAChR, wardeniklinę, w małych dawkach. Do drugiej grupy zalicza się nAChR o małym powinowactwie będące homopentamerami podjednostek  $\alpha$ , które są hamowane przez toksynę obecną w jadzie węży,  $\alpha$ -bungarotoksynę, i antagonistę metyllykakonitynę. Aktywacja mózgowych nAChR wskutek wiązania ACh, nikotyny lub wardenikliny (lek stosowany w odzwyczajaniu od palenia) powoduje przyspieszenie metabolizmu i uwalnianie neuroprzekazników, takich jak dopamina (DA), serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA),

Dr Bacher, post-doctoral fellow, Department of Psychiatry, University of Toronto, Neurochemical Imaging, Addiction Psychiatry and Schizophrenia Programs, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, Ontario. Rachel Rabin, Andrea Wzonica, research analyst, CAMH. Dr Sacco, research affiliate, Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. Dr George, professor, chair, Addiction Psychiatry, clinical director, Schizophrenia Program, University of Toronto, Addiction Psychiatry and Schizophrenia Programs, CAMH.

Dr Bacher otrzymuje stypendium naukowe od 2009 National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD) Young Investigator Award w ramach Tobacco Use in Special Populations Program w Centre for Addiction and Mental Health. Rachel Rabin i Andrea Wzonica nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Sacco otrzymuje grant od 2005 NARSAD Young Investigator Award. Dr George jest konsultantem Canada Foundation for Innovation (CFI), Canadian Institutes for Health Research (CIHR), Donaghy Foundation for Medical Research, Eli Lilly, Evotec, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, MemoryPharmaceuticals, Pfizer, Prempharm, Sanofi-Aventis, Sepracor i Targacept Inc; zasiada w radach doradczych firm Pfizer i Sepracor; otrzymuje honoraria Eli Lilly, Evotec, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, MemoryPharmaceuticals, Pfizer i Prempharm; oraz granty od CFI, CIHR, Donaghy Foundation for Medical Research, NARSAD, National Institute on Drug Abuse, Sanofi-Aventis, Sepracor i Targacept, Inc.

Adres do korespondencji: Tony P. George, MD, FRCPC, Department of Psychiatry, University of Toronto and Addiction Psychiatry and Schizophrenia Programs, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), 250 College Street, Room CS 734, Toronto, ON, Kanada, M5T1R8; e-mail: tony.george@utoronto.ca

kwas  $\gamma$ -aminomasłowy i peptydy opioidowe.<sup>46</sup> Dopamina odgrywa kluczową rolę w mezo-limbicznym układzie nagrody związanym z nadużywaniem substancji oraz układach dopaminergicznym i serotonergicznym, które mają znaczenie w patogenezie zaburzeń nastroju.<sup>7</sup> W Ameryce Północnej rozpowszechnienie palenia tytoniu wśród osób z zaburzeniami neuropsychicznymi jest do pięciu razy większe niż w populacji ogólnej, zaś odsetek osób zaprzestających palenia wynosi 33-50% podobnego odsetka w populacji ogólnej.<sup>1,7-9</sup> Modułacja objawów klinicznych i poznawczych zależna od nikotyny i palenia tytoniu różni się u chorych z zaburzeniami neuropsychicznymi i w zdrowej grupie kontrolnej. Może to być częściowo związane z genetycznymi i biochemicznymi różnicami w układach AChR między osobami zdrowymi i cierpiącymi na zaburzenia neuropsychiczne.

W tym artykule dokonano przeglądu dowodów rzucających światło na udział układów nAChR w zaburzeniach neuropsychicznych i omówiono potencjalne zastosowania leków modulujących funkcję nAChR w leczeniu tych zaburzeń.

## Dowody na modulację receptora nikotynowego w poszczególnych zaburzeniach neuropsychicznych: implikacje terapeutyczne

### Schizofrenia

Schizofrenia jest zaburzeniem neuropsychicznym, które charakteryzują deficyty neuropoznawcze, omamy (przede wszystkim słuchowe) i urojenia.<sup>10</sup> Badania *post mortem* sugerują dysregulację układów nAChR o wysokim i niskim powinowactwie oraz małe stężenie podtypów nAChR ( $\alpha$  i  $\beta$ ) w hipokampie i korze czołowej.<sup>11-13</sup> W wielu badaniach obserwowano związek między schizofrenią a nieprawidłowościami genu  $\alpha 7$ ;<sup>14-17</sup> nie stwierdzono natomiast zależności między genem  $\alpha 2$  a schizofrenią.<sup>18</sup> Postulowano występowanie nieprawidłowości w ośrodkowych układach dopaminergicznym, w tym wzmożenia aktywności układu DA w strukturach podkorowych i obniżenia aktywności układu DA w korze przedczołowej.<sup>19</sup> Zakłada się, że deficyt DA w korze powoduje nadmierną aktywność DA w układzie mezo-limbicznym, prowadząc do wystąpienia pozytywnych, negatywnych i poznawczych objawów schizofrenii.<sup>19,20</sup> Podanie nikotyny lub palenie tytoniu łagodzi deficyty poznawcze u chorych na schizofrenię.<sup>21,22</sup> W randomizowanym badaniu skrzyżowanym z podwójnie ślełą próbą ( $n=12$ ) próbowano określić wpływ 3 [(2,4-dimetoksy)-benzylidene]-anabazey (DMXB-A), częściowego agonisty cholinergicznego receptora ni-

kotynowego  $\alpha 7$ , i słabego antagonisty  $\alpha 4\beta 2$  nAChR i receptora serotoninowego 5-HT<sub>3</sub> na funkcje poznawcze u niepalących tytoniu chorych na schizofrenię.<sup>23</sup> Podanie pojedynczej dawki DMXB-A, pochodnej naturalnego alkaloidu, istotnie poprawiało funkcje poznawcze oceniane na podstawie całkowitego wyniku w Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status i hamowania P50.<sup>24</sup>

W innym badaniu<sup>25</sup> u 31 osób z rozpoznaniem schizofrenii stosowano DMXB-A w dawce 150 mg dwa razy na dobę, obserwując istotną poprawę całkowitego wyniku w skali objawów negatywnych (Assessment of Negative Symptoms Scale, SANS). Nie stwierdzono poprawy w Brief Psychiatric Rating Scale i SANS po podaniu dawki 75 mg. Efekty oceniano w trwającym 4 tygodnie kontrolowanym placebo, skrzyżowanym badaniu II fazy z podwójnie ślełą próbą.<sup>25</sup> Częściowy, potencjalny agonista ludzkiego receptora  $\alpha 7$  JN403 ester ((S)-1-(2-fluoro-fenyl)-etylo kwasu ((S)-1-Azabicyclo [2.2.2] oct-3-yl) węglanowy łagodził zaburzenia funkcji poznawczych, bramkowania bodźców czuciowych, padaczkę i ból na modelach zwierzęcych.<sup>26</sup> Ta substancja musi jeszcze zostać poddana badaniom z udziałem ludzi.

Leki przeciwpsychotyczne (np. haloperidol) mogą powodować działania niepożądane, w tym zaburzenia poznawcze i bramkowania bodźców czuciowych. Przypuszcza się, że chorzy na schizofrenię mogą palić tytoń, aby złagodzić deficyty funkcji poznawczych i działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych.<sup>27,28</sup> Zmiana leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (np. haloperidolu) na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (np. kłozapinę) może ograniczyć palenie papierosów<sup>29-31</sup> i ułatwić zaprzestanie palenia przy wsparciu standardowych leków wspomagających, jak nikotynowa terapia zastępcza (nicotine-replacement therapy, NRT) i bupropion.<sup>22,32</sup> George i wsp.<sup>33</sup> wykazali, że kilka tygodni abstynencji od palenia papierosów może spowodować gwałtowne pogorszenie funkcji poznawczych, w tym deficyty przestrzennej pamięci operacyjnej, u palących tytoniu chorych na schizofrenię. Przyjmowanie nikotyny przez palenie tytoniu poprawia pamięć operacyjną u palących chorych na schizofrenię. Takiego efektu nie obserwowano natomiast u palaczy niecierpiących na zaburzenia psychiczne.<sup>34</sup> W jednym niewielkim badaniu otwartym<sup>35</sup> sugerowano, że częściowy agonista  $\alpha 4\beta 2$  i pełny agonista  $\alpha 7$ , wareniklina, lek zarejestrowany przez FDA do stosowania u dorosłych zaprzestających palenia, może być częściowo skuteczny również u chorych na schizofrenię pragnących przestać palić.

### Zaburzenia nastroju

Najczęstszymi zaburzeniami zaliczanymi do zaburzeń nastroju są: duża depresja (major depressive disorder, MDD) i zaburzenia dwu-

biegunowe. W odróżnieniu od MDD – zaburzenia, w którym chorzy doświadczają obniżonego i depresyjnego nastroju – u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi występują zarówno depresja, jak i mania.<sup>36</sup> Wzmożenie neuroprzeżywalności cholinergicznego jest związane z nastrojem depresyjnym. Odbywa się za pośrednictwem nadmiernej aktywacji nAChR.<sup>37,38</sup> Leki przeciwdepresyjne, fluoksetyna i bupropion, wywierają działanie antagonistyczne wobec receptorów nAChR i mogą działać częściowo przez normalizowanie nadmiernej aktywacji układu cholinergicznego w stanach depresyjnych niezależnie od swojego działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego monoamin.<sup>39</sup> Mecamylamina działa przeciwdepresyjnie u dzikich myszy, ale nie u myszy z wyłączonymi genami dla podjednostek  $\alpha 7\beta 2$ , potencjalizuje również przeciwdepresyjne działanie amitryptyliny u gryzoni.<sup>40,41</sup> Przeciwdepresyjne działanie mecamylaminy potwierdzono w dwóch wstępnych badaniach u chorych na depresję. Potrzebne są jednak badania kontrolowane.<sup>42,43</sup> Ośrodkowe stężenie 5-HT jest zmniejszone w przebiegu depresji, a nikotylna powoduje uwalnianie 5-HT, co może częściowo tłumaczyć duże rozpowszechnienie palenia tytoniu wśród chorych na depresję.<sup>8</sup> Wyniki badań dotyczących niepalących tytoniu osób z depresją, w których stosowano nikotylną podawaną drogą transdermalną, nie potwierdziły hipotezy, że nikotylna sama w sobie działa przeciwdepresyjnie.<sup>45,46</sup> Wydaje się natomiast, że samodzielne aplikowanie sobie nikotyny przez osoby palące podatne na depresję nasila emocjonalną reakcję na przyjemny bodziec.<sup>46</sup> Do typowych objawów w przebiegu odstawienia tytoniu należą m.in. depresja, lęk i nerwowość; a depresyjny nastrój prognozuje większe nasilenie objawów odstawiennych.<sup>47</sup> Jednak nikotynowa terapia zastępcza (nicotine replacement therapy, NRT) przy zaprzestaniu palenia przez osoby z depresją w wywiadzie była prawie tak samo skuteczna jak u palących osób bez depresji.<sup>48</sup> Na modelach zwierzęcych wykazano przeciwdepresyjne działanie warenikliny.<sup>49</sup> Substancja ta była ostatnio oceniana w 8-tygodniowym badaniu otwartym. Badanie ukończyło 14 z 18 osób cierpiących na depresję (87%). Stosowanie warenikliny prowadziło do znacznego zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych. Przyczynami rezygnacji z leczenia były działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego ( $n=3$ ) i pogorszenie nastroju ( $n=1$ ).<sup>50</sup>

Dostępnych jest niewiele dowodów na znaczenie układu nAChR w zaburzeniach dwubiegunowych. Stosowanie mecamylaminy prowadziło do wyrównania nastroju u dwóch osób cierpiących na zespół Tourette'a z współistniejącym zaburzeniem dwubiegunowym.<sup>51</sup> W badaniu genetycznym nie stwierdzono zależności między zaburzeniem dwubiegunowym a podjednostką  $\alpha 2$  genu nAChR.

### Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi

Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) jest bardzo częstym, występującym na całym świecie zaburzeniem, które, jak się szacuje, dotyczy 5-10% dzieci<sup>53</sup> i 3-6% dorosłych.<sup>54</sup> ADHD charakteryzuje uporczywe utrzymywanie się objawów zaburzeń uwagi, w tym jej rozpraszalności, lub nadmiernej aktywności w stopniu, który upośledza funkcjonowanie szkolne lub zawodowe.<sup>55</sup> Badania obserwacyjne dotyczące ADHD u młodzieży wykazują, że chociaż nasilenie objawów nadmiernej aktywności i impulsywności zmniejsza się z czasem, to zaburzenia uwagi utrzymują się.<sup>56</sup> Szacuje się, że 50% dorosłych z ADHD przejawia istotne klinicznie nasilenie nadmiernej aktywności i impulsywności, natomiast u ponad 90% występują wyraźne objawy zaburzeń uwagi.<sup>57</sup> Osoby z wyraźnymi zaburzeniami funkcji poznawczych są bardziej narażone na większe trudności w funkcjonowaniu akademickim i zawodowym.<sup>58</sup>

Teorie dotyczące neurobiologicznego podłoża ADHD koncentrowały się przede wszystkim na dysregulacji układu katecholamin. Podstawową metodą farmakologicznego leczenia ADHD jest stosowanie leków pobudzających, w tym metylofenidatu i pochodnych amfetaminy, które nasilają aktywność DA i NA, co prowadzi do zmniejszenia objawów. Sugerowano jednak, że inne układy neuroprzekątkowe mogą mieć wpływ na swoiste deficyty poznawcze w ADHD. Badania oceniające leki nikotynowe u osób z ADHD wykazały obiecującą poprawę objawową, w tym dotyczącą funkcji poznawczych. Levin i wsp.<sup>59</sup> oceniali doraźne skutki przeskórnego stosowania nikotyny u dorosłych z ADHD zarówno palących tytoń, jak i niepalących. Stwierdzili istotną poprawę energii i koncentracji w ocenie samych badanych oraz nasilenia objawów w ocenie obserwatora w obydwu grupach. McClemon i wsp.<sup>60</sup> opisywali, że procesy poznawcze, szczególnie te związane ze zmiennością czasu reakcji, są bardziej zaburzone u palących tytoń osób z ADHD po okresie abstynencji od tytoniu niż u niepalących osób z ADHD. Wykazano również, że stosowanie nikotyny powodowało normalizację zachowań hamujących u osób z ADHD.<sup>61</sup>

We wstępnym badaniu,<sup>62</sup> które dotyczyło 10 palaczy z ADHD, którzy otrzymywali plastry z nikotyną, metylofenidat lub obydwa te środki, stwierdzono, że plastry z nikotyną i leki pobudzające stosowane oddzielnie lub w połączeniu powodowały zmniejszenie trudności w koncentracji i osiowych objawów ADHD w porównaniu z plastrami zawierającymi tylko placebo. Po podaniu samych plastrów z nikotyną obserwowano graniczną poprawę w zakresie niecierpliwości i samokontroli. Wilens i wsp.<sup>63</sup> oceniali agonistę nikoty-

ny ABT-418, selektywnego w stosunku do nAChR o dużym powinowactwie, u 32 dorosłych z ADHD. Po leczeniu obserwowano istotną poprawę w subiektywnej ocenie zaburzeń uwagi i nasilenia choroby w ocenie obserwatora. Wilens i wsp.<sup>64</sup> oceniali ABT-089, nowszego, bardziej selektywnego agonistę nAChR o dużym powinowactwie, u dorosłych z ADHD. Lek był stosowany w ramach randomizowanego badania kontrolowanego placebo z podwójnie ślełą próbą i stosowany w różnych dawkach. Wyniki świadczyły o większej poprawie dotyczącej nasilenia objawów, wskaźnika nadmiernej aktywności/impulsywności w ADHD i ogólnego wrażenia klinicznego. Wyniki te sugerują, że pobudzenie nikotynowych receptorów cholinergicznymi nie tylko wpływa na funkcje poznawcze, ale też na widoczne objawy behawioralne ADHD. Potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia, czy za wpływ nikotyny na funkcje poznawcze w ADHD odpowiedzialne są układy cholinergiczne, czy cholinergiczna modulacja funkcji dopaminowej.

### Autyzm

Osoby z autyzmem w jaskrawym przeciwieństwie do osób z ADHD są nadmiernie skoncentrowane. Do osiowych objawów autyzmu należą deficyty we wszystkich aspektach wzajemnych kontaktów społecznych – deficyty praktycznych umiejętności komunikacyjnych, opóźnienie rozwoju funkcji językowych i zaburzenia zachowania.<sup>65</sup> Badania autopsyjne<sup>66,67</sup> wykazują niedobór nAChR w niektórych obszarach kory, mózdzku i wzgórza zaangażowanych w procesy uwagi i przetwarzania bodźców czuciowych w autyzmie. Zaobserwowano zmniejszenie trzech z czterech podtypów receptorów nikotynowych w mózdzku.<sup>68</sup> Niektórzy autorzy<sup>69</sup> przedstawiają hipotezę, zgodnie z którą wybiórczy antagonizm neuronalnych nAChR może łagodzić osiowe objawy autyzmu przez normalizację funkcji cholinergicznymi. W otwartym badaniu dzieci i nastolatki z autyzmem otrzymywały inhibitor cholinoesterazy, donepezil, przez dwa miesiące. Zaobserwowano zmniejszenie drażliwości i nadmiernej aktywności przy braku zmian w zakresie komunikatywnej mowy, ospałości i stereotypii. Brak istotnego efektu można tłumaczyć niewielką liczbą uczestników badania ( $n=8$ ) i jednoczesnym stosowaniem innych leków psychoaktywnych.<sup>70</sup> Wyniki badania kazuistycznego,<sup>71</sup> które dotyczyło trzech dorosłych z rozpoznaniem autyzmu, wykazały, że galantamina (kompetycyjny, odwracalny inhibitor acetylocholinesterazy i allosteryczny potencjalizujący ligand nAChR) może poprawiać ekspresję językową i komunikację. W badaniu otwartym,<sup>72</sup> w którym 13 dzieci i nastolatków przyjmowało galantaminę przez 12 tygodni, wykazano istotne zmniejszenie drażliwości w relacji z rodzicem

i wycofania społecznego, a także istotną poprawę w zakresie labilności emocjonalnej i zaburzeń uwagi. Podwójne działanie riwastygminy polegało na istotnej poprawie w dziedzinie ekspresji mowy i ogólnych zachowań autystycznych u 32 dzieci w otwartym 12-tygodniowym badaniu.<sup>73</sup> W celu wyjaśnienia znaczenia układu cholinergicznego w autyzmie potrzebne są dalsze badania.

### Choroba Alzheimerera

Choroba Alzheimerera jest najczęstszym schorzeniem neurodegeneracyjnym i najczęstszą przyczyną otępienia w podeszłym wieku.<sup>74</sup> Pacjenci z chorobą Alzheimerera wykazują deficyt unerwienia cholinergicznego w hipokampie i korze mózdzku. W tych obszarach mózgu obserwuje się znaczące zmniejszenie aktywności acetylotransferazy cholinyl.<sup>75-77</sup> W farmakologicznym leczeniu choroby Alzheimerera stosowane są związki będące inhibitorami acetylocholinesterazy (AChEI), m.in. fizostygmina i donepezil. W chorobie Alzheimerera obserwowano utratę  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, a także neurotoksyczne działanie białek  $\beta$ -amyloidu w płytkach neuronalnych na  $\alpha 7$  nAChR.<sup>78</sup> Newhouse i wsp.<sup>79</sup> wykazali, że nikotyna podawana dożylnie (0,125, 0,25 i 0,50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) powodowała zależną od dawki poprawę w zakresie błędów związanych z intruzją (wtrącaniem) w teście przywoływania słów u niepalących osób z chorobą Alzheimerera. Maksymalne efekty obserwowano przy dawce 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , co sugeruje typ zależności reakcji od dawki w postaci odwróconej krzywej U-kształtnej. Podanie nikotyny drogą przeskórną poprawiało wyniki w testach zapamiętywania po powtórzeniach (repeated acquisition) u pacjentów z prawdopodobną chorobą Alzheimerera,<sup>80</sup> jednak inne badania nie potwierdziły tych spostrzeżeń, ponieważ np. wyniki w teście pamiętania liter (letter memory test) nie poprawiały się po zastosowaniu przeskórnych plastrów zawierających nikotynę (transdermal nicotine patch, TNP). White i wsp.<sup>81</sup> stwierdzili, że wyniki w teście pamiętania liter nie ulegały poprawie po zastosowaniu TNP. Na podstawie badania z wewnętrzną grupą kontrolną, w którym u pacjentów z chorobą Alzheimerera o umiarkowanym nasileniu stosowano ABT-418, aktywator kanału nAChR, w trzech dawkach, Potter i wsp.<sup>82</sup> wykazali, że ABT-418 w stopniu zależnym od dawki powodował poprawę deficytów całościowego przypominania w zadaniach oceniających uczenie się bodźców werbalnych w złożonym z siedmiu pozycji teście wybiórczego przypominania oraz w testach niewerbalnych, takich jak przestrzenne uczenie się i zapamiętywanie po powtórzeniach. Rozbieżności wyników dotyczących wpływu nikotyny na uczenie się i pamięć w chorobie Alzheimerera można tłumaczyć różnicami metodologicznymi między tymi badaniami.



W dziedzinie uwagi w jednym badaniu<sup>83</sup> stwierdzono, że nikotyna podawana dożylnie wpływała na poprawę detekcji bodźców w teście CFFT (critical flicker fusion test) u osób z chorobą Alzheimera oraz zauważono poprawę zdolności różnicowania bodźców i czasu reakcji chorych, co przemawiałoby za wpływem nikotyny na korowe mechanizmy związane z percepcją wzrokową i procesami uwagi. U pacjentów z chorobą Alzheimera percepcja oceniana w teście CFFT ulegała poprawie również po podaniu nikotyny drogą podskórną.<sup>84</sup> Wydaje się, że podawanie nikotyny poprawia niektóre funkcje związane z uwagą u osób z chorobą Alzheimera. W kilku badaniach epidemiologicznych<sup>85-87</sup> dotyczących choroby Alzheimera sugerowano możliwość ochronnego wpływu palenia papierosów na rozwój choroby. Jednak inni badacze<sup>88</sup> sugerowali, że u osób palących papierosy choroba Alzheimera rozwija się częściej niż u osób, które nigdy nie paliły. Dane dotyczące korelacji między paleniem papierosów a chorobą Alzheimera są sprzeczne prawdopodobnie z powodu błędów metodologicznych w kontrolowanych badaniach. Memantyna jest zarejestrowanym przez FDA lekiem do stosowania w objawowym leczeniu choroby Alzheimera.<sup>89</sup> Główny mechanizm jej działania polega na niekompetywnym blokowaniu ośrodkowych receptorów NMDA. W badaniach<sup>90,91</sup> na hodowlach komórkowych, w tym HEK lub K177, wykazano jednak, że memantyna jest również niekompetywnym antagonistą receptora nikotynowego  $\alpha 7$ .

Dwuchlorowodorek (E)-3-(2,4-dimetoksybenzylidene)-3,4,5,6-tetrahydro-2,3"-bipirydyny, eksperymentalny agonista  $\alpha 7$ , powodował poprawę uwagi i pamięci u 16 zdrowych osób w randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą uwzględniającą wiele dawek.<sup>92</sup> Można go uważać za nowy lek w terapii otępienia. Inny związek eksperymentalny, pozytywny allosteryczny modulator  $\alpha 7$  nAChR, 1-(5-chloro-2-hydroksyfenylo)-3-(2-chloro-5-trifluorometylofenylo)-mocznik został do tej pory przebadany u gryzoni i wykazuje korzystny wpływ na funkcje poznawcze.<sup>93</sup>

### Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona jest schorzeniem neurodegeneracyjnym, które charakteryzuje się spowolnieniem szybkości przetwarzania bodźców, zaburzeniami przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych i centralnymi dysfunkcjami ruchowymi, takimi jak sztywność mięśniowa, drżenie i spowolnienie ruchowe.<sup>94</sup> W regulowaniu prążkowiowych funkcji dopaminergicznych kluczową rolę odgrywa aktywność nAChR. Funkcje dopaminergiczne mają zasadnicze znaczenie dla kontroli ruchów, o czym świadczą rezultaty ich dysfunkcji w postaci zaburzeń ruchowych stwierdzanych m.in.

w chorobie Parkinsona.<sup>95</sup> Objawy choroby Parkinsona wynikają z utraty receptorów nikotynowych i degeneracji neuronów dopaminergicznych w części śródmózgowia zwanej istotą czarną. Degeneracji neuronalnej towarzyszy utrata receptorów nikotynowych o wysokim powinowactwie.<sup>96</sup> Nawet umiarkowane uszkodzenia prążkowiego prowadzą do zmniejszenia  $\alpha 6\beta 2$  nAChR. Wydaje się natomiast, że podtyp  $\alpha 4\beta 2$  nAChR jest zajęty tylko w ciężkiej degeneracji, zaś  $\alpha 7$  nAChR jest uszkodzony do pewnego stopnia.<sup>95</sup> W badaniach wiązania substratu z receptorami prowadzonych z udziałem ludzi i badaniach immunoprecypitacyjnych wykazano, że w niektórych rejonach prążkowiego dochodzi do istotnie większego zmniejszenia  $\alpha 6\beta 2$  nAChR niż  $\alpha 4\beta 2$ .<sup>97-99</sup> Te neurony DA, które przeżywają, zawierają wtręty zwane ciałkami Lewy'ego i neuryty Lewy'ego.<sup>100</sup> Fibrylacja  $\alpha$ -synukleiny, związku spotykanego w ciałkach Lewy'ego i neurytach Lewy'ego, odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby Parkinsona. Nikotyna blokuje proces fibrylacji i stymuluje prążkowiowe neurony dopaminergiczne, które są uszkodzone w chorobie Parkinsona.<sup>101,102</sup> Podawanie nikotyny zwiększa ekspresję niektórych podtypów nAChR, których ubywa w wyniku uszkodzenia układu nigrostriatalnego, co może sugerować, że funkcja zależna od tych receptorów jest częściowo normalizowana w wyniku podawania nikotyny.<sup>103</sup> W rzeczywistości podawanie

nikotyny zmniejsza nasilenie objawów pozapiramidowych i wpływa na poprawę niektórych funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Parkinsona.<sup>104-106</sup> Są jednak także badania,<sup>107-109</sup> w których nie wykazano poprawy lub wręcz obserwowano pogorszenie objawów choroby Parkinsona przy stosowaniu nikotyny.

Wyniki ponad 50 badań wykazują, że osoby palące tytoń są chronione przed rozwojem choroby Parkinsona.<sup>102</sup> Jednym z mechanizmów tego zjawiska mogą być działania przypisywane metabolitom nikotyny, takim jak kotynina i normikotyna. W badaniach in vitro kotynina w mechanizmie pozareceptorowym wywierała działanie cytoprotekcyjne, zaś normikotyna zmniejszała agregację  $\beta$ -amyloidu.<sup>110,111</sup> Nikotyna łagodziła również dyskinezy wywoływane L-dopą (złoty standard w leczeniu choroby Parkinsona) u ssaków naczelnych.<sup>112</sup> Mimo to podstawowy mechanizm determinujący związek między neuroprotekcijnym wpływem palenia papierosów a rolą nikotyny w chorobie Parkinsona wymaga dalszych badań. U 77 pacjentów z mało zaawansowaną chorobą Parkinsona w badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą<sup>113</sup> nie wykazano przeciwparkinsonowskiego ani poprawiającego funkcje poznawcze działania niezarejestrowanego przez FDA wybiórczego agonisty receptora nikotynowego  $\alpha 4\beta 2$ , SIB-5008Y (altiniklina; maleinian (S)-(-)-5-etynylo-3-(1-metylo-2-pyrolidinylo) pirydyny). Galantamina

**TABELA 1**

#### Zależne od nikotyny zaburzenia neuropsychiczne

Silne dowody	Umiarkowane dowody
Schizofrenia	Autyzm
Duża depresja	Zaburzenia dwubiegunowe
Zespół Tourette'a	
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami uwagi	
Uzależnienie od tytoniu	
Choroba Alzheimera	
Choroba Parkinsona	

Bacher I., Rabin R., Woznica A., Sacco K. A., George T. P., *Primary Psychiatry*, Vol. 17, No 1, 2010.

**TABELA 2**

#### Pochodne nikotyny w leczeniu „reagujących na nikotynę” zaburzeń neuropsychicznych

Zarejestrowane przez FDA	Eksperymentalne/niezarejestrowane
NRT – plastry przezskórne, gumy, rozpuszczalne cukierki, inhalatory, spraye donosowe	TC-1707 (agonista nikotynowy $\alpha 4\beta 2$ ) DMXB-A (częściowy agonista nikotynowy $\alpha 7$ ) MEM-3454 (częściowy agonista nikotynowy $\alpha 7$ ) ABT-089 (agonista nikotynowy $\alpha 4\beta 2$ ) JN403 (częściowy agonista receptora $\alpha 7$ ) GTS-21 (agonista receptora $\alpha 7$ ) SIB-5008Y (wybiórczy agonista $\alpha 4\beta 2$ )
Mecamylamina (niekompetywny antagonist kanału jonowego)	
Galantamina (modulator allosteryczny nAChR)	
Wareniklina (częściowy agonista $\alpha 4\beta 2$ nAChR)	

FDA – Food and Drug Administration, NRT – nikotynowa terapia zastępcza, nAChR – acetylocholinergicznych receptory nikotynowe.

Bacher I., Rabin R., Woznica A., Sacco K.A., George T.P., *Primary Psychiatry*, Vol. 17, No 1, 2010.

wykazuje synergistyczne działania nasilające efekt neuroprotektyny nikotyny, przeciwdziałający utracie neuronów dopaminergicznych w wyniku allosterycznej modulacji aktywacji  $\alpha 7$  nAChR u gryzoni.<sup>114</sup> Zgodnie z tym agoniści nAChR mogą stanowić nowy kierunek leczenia choroby Parkinsona ze względu na swoje potencjalne działanie neuroprotektynne.

### Zespół Tourette'a

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem hiperkinetycznym, które charakteryzuje się występowaniem ruchów mimowolnych i tików głosowych, począwszy od okresu dzieciństwa. Zespołowi Tourette'a często towarzyszą trudności w uczeniu się i zaburzenia zachowania. Patogeneza tego zaburzenia jest nieznana.<sup>115</sup> W leczeniu zespołu Tourette'a często stosowany jest haloperidol będący typowym lekiem przeciwpsychotycznym, antagonistą dopaminy. Badania sugerują, że neuronalne nAChR pośredniczą w występowaniu objawów zespołu Tourette'a.<sup>116</sup> Badania na szczurach laboratoryjnych wykazały, że niewielkie dawki nikotyny stosowane przewlekłe mogą potencjalizować działanie kataleptyczne indukowane przez haloperidol.<sup>117</sup> Wysuwano hipotezę, że efekt ten można uzyskać również u ludzi, niezależnie od tego, czy palą papierosy. Jednoczesne stosowanie nikotyny podawanej drogą przeskórną i haloperidolu istotnie zmniejszyło częstość i nasilenie tików w porównaniu z leczeniem samymi neuroleptykami.<sup>118,119</sup> Wykazano również, że stosowanie gumy do żucia zawierającej nikotynę wzmacnia efekty leczenia haloperidolem w porównaniu z gumą zawierającą placebo, która nie wywierała takiego działania. Jednak guma zawierająca nikotynę była skuteczna tylko wtedy, kiedy była stosowana.<sup>120</sup> Opisano długotrwałe korzyści wynikające z podawania nikotyny drogą przeskórną. Shytle i wsp.<sup>121</sup> stwierdzili, że każde zastosowanie pojedynczego plastra transdermalnego zawierającego nikotynę (7 mg/24 h) powodowało istotne zmniejszenie nasilenia tików przez 1-2 tygodnie po zastosowaniu, na podstawie oceny w Yale Global Tic Severity Scale. Wydaje się również, że nikotyna zmniejsza nasilenie objawów zespołu Tourette'a nawet w przypadku niestosowania neuroleptyków. Proponowano także stosowanie antagonistów nikotyny w leczeniu zespołu Tourette'a. Klasyczny antagonist nAChR, mecamlamina, stosowany w monoterapii nie wywierał jednak żadnego wpływu na tiki w 8-tygodniowym badaniu.<sup>122</sup>

### Podsumowanie

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych i uzależnienia od tytoniu jest duże w porównaniu z przeciętną populacją, zaś biologiczne znaczenie tej zależności sugeruje

podejmowanie wysiłków terapeutycznych ukierunkowanych na leczenie podstawowych zaburzeń neuropsychicznych. Koncepcję tę dobrze opisano w piśmiennictwie pod hasłem „zależne od nikotyny zaburzenia neuropsychiczne” (tab. 1).<sup>123,124</sup> Co więcej, rzucenie palenia jest trudniejsze w wielu grupach pacjentów ze względu na to, że wewnętrzna dysregulacja układów nAChR jest związana z patogenezą występujących u nich zaburzeń (np. schizofrenii, zaburzeń nastroju, zespołu Tourette'a, ADHD). Jednak w niektórych przypadkach ta dysregulacja nAChR może w rzeczywistości działać ochronnie wobec rozwoju i utrzymywania się uzależnienia od nikotyny (np. w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, autyzmie). Potrzebne są dalsze badania w celu analizy podstawowych mechanizmów determinujących podatność na uzależnienie od tytoniu w tych grupach oraz określenia optymalnej strategii stosowania środków działających na nAChR w leczeniu tych „zależnych od nikotyny zaburzeń neuropsychicznych”. Ponieważ stosowanie nikotyny przez dłuższy czas prowadzi do desensytyzacji nAChR, istnieją jednoznaczne dowody na to, że podawanie antagonistów nAChR (np. mecamlaminy) może mieć wartość terapeutyczną w leczeniu niektórych zaburzeń, w tym zespołu Tourette'a<sup>123</sup> i MDD.<sup>42</sup> Kilku dostępnych agonistów nikotynowych (w tym modulatory allosteryczne, takie jak galantamina, i częściowi agoniści, jak wardeniklina) oraz innych w trakcie opracowywania (np. częściowy agonista  $\alpha 7$  nAChR DMXB-A oraz agoniści  $\alpha 4\beta 2$  nAChR TC-1707 i ABT-089) może mieć niezwykle potencjał w leczeniu takich „zależnych od nikotyny” zaburzeń (tab. 2). Potrzebne są dodatkowe badania na modelach zwierzęcych, aby uzyskać większy wgląd w podstawowe mechanizmy układu nAChR. Biorąc pod uwagę ogromne nadzieje dotyczące środków stosowanych w leczeniu tych zaburzeń neuropsychicznych, sugerowano, aby nawiązać współpracę między ośrodkami akademickimi i firmami farmaceutycznymi w celu wykrywania i przesiewowej oceny środków nikotynergicznych, które mogą być bezpiecznie stosowane u ludzi i wykazują największy potencjał terapeutyczny. Konieczne są dalsze badania przedkliniczne i translacyjne w celu zrozumienia mechanizmów biobehawioralnych, które będą kierować procesem opracowywania nowych leków.

### Piśmiennictwo

- McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:521-546.
- Brody A, Mandelkern, MA, Jarvik, ME, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol Psychiatry.* 2004;55(1):77-84.

- Piccio M, Addy, NA, Mineur, YS, Brunzell, DH. It is not „either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol.* 2008;84(4):329-342.
- Mansvelder H, McGehee, DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol.* 2002; 53(4):606-617.
- McGehee D, Heath MJ, Gelber S, Devay P, Role LW. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science.* 1995;269(5231):1692-1696.
- Pich E, Pagliusi SR, Tessari M, Talbot-Ayer D, Hooff van Huijsduijn R, Chiamulera C. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science.* 1997;275(5296):83-86.
- Morisano D, Bacher I, Audrain-McGovern J, George TP. Mechanisms Underlying the Co-morbidity of Tobacco Use in Mental Health and Addictive Disorders. *Can J Psychiatry.* 2009;54(6):356-367.
- Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict.* 2005;14(2):106-123.
- Hitsman B, Moss TG, Montoya ID, George T. Treatment of tobacco dependence in mental health and addictive disorders. *Can J Psychiatry.* 2009;54(6): 368-378.
- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003;349 (18):1738-1749.
- Breese C, Lee MJ, Adams CE, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(4):351-364.
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1995;38(1):22-33.
- Martin-Ruiz C, Haroutunian VH, Long P, et al. Dementia rating and nicotinic receptor expression in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2003;54(11):1222-1233.
- De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, Kennedy JL, Wong AH. Regulation of alpha7-nicotinic receptor subunit and alpha7-like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114 (3):211-215.
- Gault J, Hopkins J, Berger R, et al. Comparison of polymorphisms in the alpha7 nicotinic receptor gene and its partial duplication in schizophrenic and control subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;123(1):39-49.
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(12):1085-1096.
- Mathew S, Law AJ, Lipska BK, et al. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression and binding in postmortem human brain are associated with genetic variation in neuregulin 1. *Hum Mol Genet.* 2007;16(23):2921-2932.
- Blaveri E, Kalsi G, Lawrence J, et al. Genetic association studies of schizophrenia using the 8p21-22 genes: prepronociceptin (PNOC), neuronal nicotinic cholinergic receptor alpha polypeptide 2 (CHRNA2) and arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1). *Eur J Hum Genet.* 2001;6:469-472.
- Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 1997; 11(2):123-131.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry.* 1998;155(11):1490-1501.
- Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, Lal S. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacol.* 2002;27(6):1056-1070.
- George T, Vessicchio JC, Termine A, et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2002; 26(1):75-85.

23. Kem W, Mahnir VM, Prokai L, et al. Hydroxy metabolites of the Alzheimer's drug candidate 3-[(2,4-dimethoxy)benzylidene]-anabaseine dihydrochloride (GTS-21): their molecular properties, interactions with brain nicotinic receptors, and brain penetration. *Mol Pharmacol*. 2004;65(1):56-67.
24. Olincy A, Harris JG, Johnson LL, et al. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(6):630-638.
25. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1040-1047.
26. Feuerbach D, Lingenhoehl K, Olpe HR, et al. The selective nicotinic acetylcholine receptor alpha7 agonist JN403 is active in animal models of cognition, sensory gating, epilepsy and pain. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):254-263.
27. Goff D, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1189-1194.
28. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(6):1021-1034.
29. McEvoy J, Brown S. Smoking in first-episode patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1120-1121.
30. Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl 7):31-37.
31. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(8):344-346.
32. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):47-55.
33. George TP, Vessicchio J, Termine A, et al. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(1):75-85.
34. Sacco K, Termine A, Seyal A, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):649-659.
35. Evins A, Cullhane MA, Alpert JE, et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):660-666.
36. First M, Spitzer R, Williams J, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-Non-Patient Edition (SCIDNP, Version 1.0). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995.
37. Janowsky D, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972;2(7778):632-635.
38. Janowsky D, el-Yousef MK, Davis JM, Hubbard B, Sekerke HJ. Cholinergic reversal of manic symptoms. *Lancet*. 1972;1(7762):1236-1237.
39. Shytle RD SA, Lukas RJ, Newman MB, Sheehan DV, Sanberg PR. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):525-535.
40. Caldarone B, Harrist A, Cleary MA, Beech RD, King SL, Picciotto MR. High-affinity nicotinic acetylcholine receptors are required for antidepressant effects of amitriptyline on behavior and hippocampal cell proliferation. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):657-664.
41. Rabenstein R, Caldarone BJ, Picciotto MR. The nicotinic antagonist mecamylamine has antidepressantlike effects in wild-type but not beta2- or alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice. *Psychopharmacology*. 2006;189(3):395-401.
42. George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, Weinberger AH, Shytle RD. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):340-344.
43. Shytle R, Silver AA, Sheehan KH, Sheehan DV, Sanberg PR. Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders: preliminary controlled evidence with mecamylamine. *Depress Anxiety*. 2002;16(3):89-92.
44. McClernon F, Hiott FB, Westman EC, Rose JE, Levin ED. Transdermal nicotine attenuates depression symptoms in nonsmokers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;189(1):125-133.
45. Salin-Pascual R, Rosas M, Jimenez-Genchi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(9):387-389.
46. Spring B, Cook JW, Appelhans B, et al. Nicotine effects on affective response in depression-prone smokers. *Psychopharmacology*. 2008;196(3):461-471.
47. Cook J, Spring B, McChargue DE, et al. Influence of fluoxetine on positive and negative affect in a clinic-based smoking cessation trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173(1-2):153-159.
48. Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(3):373-389.
49. Mineur Y, Somenzi O, Picciotto MR. Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice. *Neuropharmacology*. 2007;52(5):1256-1262.
50. Philip N, Carpenter LL, Tyrka AR, Whiteley LB, Price LH. Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8-week, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):1026-1031.
51. Shytle R, Silver AA, Sanberg PR. Comorbid bipolar disorder in Tourette's syndrome responds to the nicotinic receptor antagonist mecamylamine (Inversine). *Biol Psychiatry*. 2000;48(10):1028-1031.

## Komentarz

**Prof. dr hab. n. med. Adam Płaźnik**  
Zakład Neurochemii,  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
w Warszawie

Praca przeglądowa autorstwa Bachera i wsp. jest pożytecznym zwięzłym przeglądem aktualnych danych z zakresu psychofarmakologii przedklinicznej i klinicznej na temat roli receptorów nikotynowych w psychopatologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Niestety, wnioski wyciągnięte na podstawie omawianego piśmiennictwa nie są konkretne. Nie jest to, naturalnie, wina autorów, ale ciągle niedostatecznego poziomu wiedzy na temat organizacji czynności mózgu i mechanizmów psychopatologicznych. W każdym rozdziale można znaleźć argumenty za i przeciw istotnej roli receptorów nikotynowych w omawianych zaburzeniach psychicznych, dlatego Czytelnik może mieć wrażenie niespójności danych i chaosu. Zaletą omówienia jest jego zwięzłość, co jednocześnie można traktować

jako wadę, ponieważ wiele istotnych spraw, np. dotyczących fizjologii ośrodkowego układu cholinergicznego, zostało pominiętych. Wrażenie niespójności jest potęgowane takimi, na przykład, danymi, że agonści receptorów nikotynowych, nikotyna stosowana w postaci plastrów na skórę i galantamina wykazują efekt terapeutyczny zarówno w ADHD, jak i w autyzmie. Autorzy niechcący również przyczyniają się do zamieszania, zbyt silnie ekstrapolując do warunków klinicznych wyniki badań na zwierzętach. Niewątpliwie nadużyciem jest określenie w rodzaju: mekamylamina działa przeciwdepresyjnie u myszy. Niespójna jest również interpretacja efektu klinicznego amfetamin w ADHD. Wedle współcześnie przyjętych poglądów działanie amfetamin jest związane z regulacją w dół receptorów katecholaminergicznych i spadkiem aktywności związanych z nimi układów neuroprzekaznikowych na skutek ich przewlekłej stymulacji po podaniu amfetamin, a nie wynika bezpośrednio ze zwiększenia

stężenia katecholamin w OUN. Kolejnym ważnym powodem niedostatecznego postępu wiedzy w omawianym zakresie jest brak selektywnych i sprawdzonych w badaniach klinicznych ligandów podtypów receptora nikotynowego, o dobrej penetracji do OUN. Nikotyna stosowana przewlekle, podobnie jak bupropion i wareniklina, może stanowić zagrożenie dla osób z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową lub padaczką (choćby oficjalne dane nie wymieniają takich przeciwwskazań dla stosowania warenikliny, to mając na względzie mechanizm jej działania, wydaje się, że ich wprowadzenie jest kwestią czasu i badań bezpieczeństwa leku na dużych populacjach pacjentów). Do drobniejszych usterek pracy można zaliczyć wymienienie fizostygminy jako leku stosowanego współcześnie w terapii choroby Alzheimera. W podsumowaniu należy powiedzieć, że twierdzenie o powstaniu nowej kategorii - zależnych od nikotyny zaburzeń neuropsychicznych - jest ciągle na wyrost.