

Iwona ZIELEŃ¹
 Mariola ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ²
 Halina MILNEROWICZ^{2,3}

Preparaty stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Drugs used to treat nicotine addiction

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biomedycznych Analiz Środowiskowych
 Wydział Farmaceutyczny Akademia Medyczna we Wrocławiu
 ul. Grunwaldzka 2,
 50-355 Wrocław

²Katedra i Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych
 Wydział Farmaceutyczny Akademia Medyczna we Wrocławiu
 ul. Grunwaldzka 2,
 50-355 Wrocław
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. farm. Halina Milnerowicz

³Katedra Podstaw Fizjoterapii,
 Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu,
 al. I. J. Paderewskiego 35,
 51-612 Wrocław

Dodatkowe słowa kluczowe:

nikotyna
 zastępcza terapia nikotynowa
 działania niepożądane

Additional key words:

nicotine
 nicotine replacement therapy
 adverse reactions

Palenie tytoniu w Polsce jest zjawiskiem rozpowszechnionym na dość dużą skalę. Badania wskazują, iż na początku XXI wieku odsetek codziennie palących kobiet powyżej 20 roku życia wyniósł 26%, a mężczyzn w tym samym wieku 43%. Ponadto badania epidemiologiczne wykazały, że palenie było przyczyną ok. 69 tysięcy zgonów w Polsce (w tym: 57 tysięcy mężczyzn i 12 tysięcy kobiet).

Nie ulega wątpliwości, że palenie papierosów ma niekorzystny wpływ na nasz organizm. Stanowi ono jeden z głównych i najbardziej rozpowszechnionych zdefiniowanych czynników ryzyka wielu chorób, który można wyeliminować. Palenie tytoniu często prowadzi do uzależnienia, a substancją uzależniającą jest nikotyna. Uzależnienie od nikotyny charakteryzuje się występowaniem objawów takich jak: „głód” palenia, trudności w kontrolowaniu zachowań dotyczących palenia lub liczby wypalanych papierosów, nikotynowy zespół abstynencyjny, wystąpienie tolerancji, zaniedbywanie zainteresowań, a także poświęcanie coraz więcej czasu na czynności związane z paleniem, kontynuacją palenia mimo wiedzy na temat jego szkodliwości. Najczęściej stosowanym w Polsce kwestionariuszem do rozpoznawania uzależnienia od nikotyny jest Test Fagerstoma. Obecnie przypisuje się dość duże znaczenie „rozmowie lekarza z pacjentem” i motywowaniem go do zaprzestania palenia oraz jak najdłuższego utrzymania abstynencji. Jednak poza „rozmową” stosuje się także leczenie farmakologiczne jako pomoc dla pacjenta w rzuceniu palenia, a szczególnie w celu złagodzenia objawów abstynencyjnych. Pierwsze próby pomocy farmakologicznej w wysiłkach mających na celu odzwyczajenie od palenia rozpoczęto w latach 30. Przeprowadzono wówczas dość udane, chociaż niekontrolowane, próby z lobelina, alkaloidem o działaniu zbliżonym do nikotyny.

W Polsce lekami pierwszego wyboru w leczeniu uzależnienia od nikotyny są nikotynowe terapie zastępcze (guma nikotynowa i plastry zawierające nikotynę) oraz bupropion SR. Dość popularnymi lekami pomagającym w

Tobacco smoking in Poland is fairly widespread on a large scale. Research suggests that the early twenty-first century, the percentage of female daily smokers aged 20 and above was 26%, and men the same age 43%. In addition, epidemiological studies have shown that smoking was the cause of approximately sixty-nine thousand deaths in Poland (including fifty-seven thousand men and twelve thousand women).

It is common ground that cigarette smoking has a negative effect on our body. It represents one of the main and most commonly defined risk factors for many diseases that can be eliminated. Smoking often leads to addiction, and nicotine is an addictive drug. Nicotine addiction is characterized by symptoms such as: “hunger” smoking, difficulty in controlling behavior on smoking or the number of cigarettes smoked, nicotine withdrawal, the occurrence of tolerance, neglect of interests, as well as devoting more time on activities related to smoking, follow-up smoking despite knowledge of its dangers. The most commonly used in Poland, a questionnaire to identify nicotine dependence is a test Fagerstoma. Currently assigned more importance, “the doctor a conversation the patient” and motivating him to stop smoking and maintain abstinence as long as possible. But beyond the “conversation” is also used as an aid to medical treatment for the patient to stop smoking, especially to alleviate withdrawal symptoms. The first attempts of pharmacological help in the effort to weaning from smoking began in the thirties. Were conducted fairly successful, although uncontrolled trials with lobeline, an alkaloid of action similar to nicotine.

In Poland, the drugs of first choice in the treatment of nicotine dependence are nicotine replacement therapies (nicotine gum and patches that contain nicotine) and bupropion SR. Quite a popular drugs to help in the fight against addiction are also cytosine and varenicline. The choice of the drug is usually the result of medical experience in the use of a particular product, as well as the presence of

Adres do korespondencji:
 dr Mariola Śliwińska-Mossoń
 Katedra i Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych
 Akademia Medyczna we Wrocławiu
 ul. Grunwaldzka 2, 50-355 Wrocław
 Tel. 071-784 01 74
 Fax 071-784 01 72
 e-mail: mariola.sliwinska-mosson@am.wroc.pl

walce z uzależnieniem są także wareniklina oraz cytyzyna. Wybór leku jest zazwyczaj wynikiem doświadczenia lekarza w stosowaniu określonego preparatu, a także występowania przeciwwskazań i preferencji a także indywidualnych cech pacjenta.

Rozwój wiedzy o neurobiologii uzależnień w szerszym znaczeniu, w tym uzależnienia od nikotyny, przyczynił się do lepszego zrozumienia mechanizmu nałogu palenia i pozwolił na poszukiwanie bardziej skutecznych sposobów leczenia farmakologicznego. Obecnie badania i próby kliniczne prowadzi się w dwóch zasadniczych kierunkach – a) podawanie środków nie-nikotynowych osobno oraz b) w połączeniu z zastępczą terapią nikotynową.

Praca koncentruje się na charakterystyce preparatów wykorzystywanych w leczeniu uzależnienia od nikotyny, uwzględniając m.in. mechanizm ich działania, sposób i czas stosowania, skuteczność w terapii oraz działań niepożądanych mogących wystąpić w czasie stosowania tych substancji.

Według badań przeprowadzonych na początku XXI wieku przez biura Światowej Organizacji Zdrowia, (ang. World Health Organization, WHO) w Polsce odsetek codziennie palących kobiet powyżej 20 roku życia w Polsce wyniósł 26%, a odsetek mężczyzn w tym samym wieku, 43%. Według badań Instytutu Matki i Dziecka przeprowadzonych w ramach międzynarodowych badań (HBSC) nad zachowaniem zdrowotnym młodzieży szkolnej realizowanych w 2006 roku we współpracy z biurem europejskim WHO, wykazano, że ¼ badanej młodzieży w wieku 15 lat pali tytoń, w tym 12,4% uczniów pali codziennie. Częściej palą chłopcy (14,9%) niż dziewczęta (10,1%). W 2007 roku sprzedano na rynku polskim 70 miliardów sztuk papierosów. Szacunki epidemiologiczne wykazały, że w roku 2000 palenie było przyczyną ok. 69 tysięcy zgonów w Polsce (w tym: 57 tysięcy, mężczyźni i 12 tysięcy kobiet) [29].

Niezaprzecalnie palenie tytoniu ma zły wpływ na nasz organizm. Jest ono jednym z głównych i najbardziej rozpowszechnionych znanych czynników ryzyka wielu chorób. Do zagrożeń zdrowotnych związanych z paleniem tytoniu należą: choroba niedokrwiennej serca, choroby obwodowego układu krążenia, w tym choroba Buergera, choroby naczyń mózgowych, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zespół płucno – sercowy, degeneracja mięszu sercowego, nadciśnienie, miażdżyca, tętniak aorty, nowotwory (w tym: silnie związane z paleniem: rak płuca, krtani, jamy ustnej, gardła, przełyku, trzustki, miedniczki nerkowej mniejszej, pęcherza moczowego, szyjki macicy; słabiej związane z paleniem: rak żołądka, nosa, wargi, wątroby, mięszu nerki oraz białaczki), osteoporoza, duszność, zaostrzenie astmy oskrzelowej, zaburzenia wzrodu, zaburzenia płodności. Dodatkowo wśród dzieci kobiet palących w trakcie ciąży, częściej obserwuje się małą masę urodzeniową, zespół nagłego zgonu niemowląt, astmę, zapalenie ucha środkowego i zakażenia dróg oddechowych). Duży problem stanowi również palenie bierne, którego skutkiem jest głównie wzrost ryzyka raka płuca i choroby

contraindications, and preferences as well as individual patient characteristics.

Development of knowledge about the neurobiology of addiction in a broader sense, including dependence on nicotine, contributed to a better understanding of the mechanism of smoking and allowed to search for more effective pharmacological treatments. Current research and clinical trials carried out in two main directions - a) the administration of non-nicotine alone, and b) in combination with nicotine replacement therapy.

Publication focuses on the characteristics of the preparations for the treatment of nicotine dependence, including for example mechanism of action, method and duration of use, effectiveness in the treatment and side effects that may occur during the use of these substances.

niedokrwiennej serca [10,11,13,24,27,32]. Wszystkie te dane potwierdzają słuszność zaleceń walki z uzależnieniem od tytoniu, a także podejmowania prób rzucenia palenia przez osoby uzależnione.

Najbardziej charakterystyczne objawy uzależnienia od nikotyny to: „głód” palenia, trudności w kontrolowaniu zachowań dotyczących palenia lub liczby wypalanych papierosów, nikotynowy zespół abstynencyjny, wystąpienie tolerancji, zaniedbywanie zainteresowań, a także poświęcanie coraz więcej czasu na czynności związane z paleniem, kontynuacja palenia mimo wiedzy na temat jego szkodliwości. Spełnianie chociaż trzech z wymienionych kryteriów, kwalifikuje do rozpoznania uzależnienia od tytoniu [13,22].

Jednym z najczęściej stosowanych w Polsce kwestionariuszem za pomocą którego rozpoznaje się uzależnienia od tytoniu jest Test Fagerstoma [8,10]. Służy on do pomiaru farmakogenego składnika uzależnienia od nikotyny. Test ten składa się z sześciu pytań, za odpowiedzi, na które można dostać od zera do 3 pkt. Najważniejsze jest w nim pytanie o czas który mija po przebudzeniu przed wypaleniem pierwszego papierosa (im szybciej palacz sięga po papierosa tym bardziej jest uzależniony). Ważne jest też pytanie dotyczące ilości wypalanych papierosów dziennie. Maksymalna ilość punktów, jaką można otrzymać z tego testu wynosi 10. Wynik równy lub większy 7 wskazuje na prawdopodobne uzależnienie farmakologiczne. W takim przypadku lekarz prowadzący powinien rozważyć wprowadzenie leczenia farmakologicznego [13,32]. Wytyczne dla lekarzy dotyczące leczenia uzależnienia sugerują im kierowanie się zasadą 5*P (Pytaj [czy pali], Poradz [zaprzestanie palenia], Pamiętaj [by określić gotowość pacjenta do zaprzestania palenia], Pomogaj [rzucić palenie], Planuj [wizyty kontrolne, kontakt telefoniczny] [8,13,21,32].

Obecnie przypisuje się dość duże znaczenie „rozmowie lekarza z pacjentem” i motywowaniem go do zaprzestania palenia oraz jak najdłuższego utrzymania abstynencji (badania przeprowadzone w

latach 70 XX wieku w Stanach Zjednoczonych wykazały, że krótka porada lekarska i wręczenie palaczowi broszurki, jak przestać palić, spowodowała że ok. 5% osób trwale rzuciło palenie). Jednak poza „rozmową” stosuje się także leczenie farmakologiczne jako pomoc dla pacjenta w rzuceniu palenia, a szczególnie w celu złagodzenia objawów abstynencyjnych.

W Polsce lekami pierwszego wyboru w leczeniu uzależnienia od nikotyny są nikotynowe terapie zastępcze (guma nikotynowa i plastry zawierające nikotynę) oraz bupropion SR [11,13]. Dość popularnymi lekami pomagającymi w walce z uzależnieniem są także wareniklina oraz cytyzyna. Lekami drugiego rzutu w Stanach Zjednoczonych, jednak nie zarejestrowanymi jednak do terapii uzależnienia do nikotyny w Polsce są klonidyna i nortryptylina. Wybór leku jest zazwyczaj wynikiem doświadczenia lekarza w stosowaniu określonego preparatu, a także występowania przeciwwskazań i preferencji a także indywidualnych cech pacjenta [13].

Farmakologiczne leczenie zależności tytoniowej podąża w kilku kierunkach, przede wszystkim jako substytucyjna terapia nikotynowa oraz stosowanie bupropionu. Większość metod farmakologicznych ma charakter objawowy, a nie przyczynowy i służy głównie złagodzeniu objawów związanych z rzuceniem nałogu palenia tytoniu [32].

Jednym z ważniejszych osiągnięć w leczeniu uzależnienia od nikotyny było wprowadzenie pod koniec lat siedemdziesiątych nikotynowej terapii zastępczej [11,32]. Założeniem terapii zastępczej jest dostarczenie do organizmu uzależnionego palacza, nikotyny w dawce kontrolowanej, aby zmniejszyć objawy abstynencji i pozwolić mu skoncentrować się na zmianie zachowań i nauczaniu się życia bez używania papierosów.

Gumy nikotynowe

Guma nikotynowa jest pierwszym lekiem zaliczanym do grupy leków nikotynowej terapii zastępczej, który pojawił się na rynku farmaceutycznym. W związku z tym jej dzia-

lanie jest bardzo dobrze zbadane [11,22]. Nikotyna z gum nikotynowych wchłania się przez błonę śluzową policzków. Maksymalne stężenie we krwi osiąga ona po ok. 30 minutach [12,13,18].

W celu zapewnienia maksymalnego wchłaniania nikotyny z gumy, należy ją żuć powoli, aż do pojawienia się pierwszego smaku. Następnie guma powinna zostać umieszczona między policzkiem a dziąsłem, co umożliwi zaabsorbowanie nikotyny z błony śluzowej jamy ustnej. Gumę należy na przemian żuć i wkładać między policzek a dziąsło, aż do zaniku jej smaku (ok. 30 minut). Zostało udowodnione, że napoje o kwaśnym smaku zmniejszają wchłanianie nikotyny z błony śluzowej policzków. W związku z tym należy unikać jedzenia i picia czegokolwiek z wyjątkiem wody, w czasie żucia i co najmniej 15 min przed jej użyciem [13,22]. Problemem tej terapii jest zbyt rzadkie, lub niedostatecznie długie rzucie gumy przez pacjentów. Pacjentom zaleca się żucie co najmniej jednego kawałka gumy co 1 – 2 godziny. Czas trwania kuracji wynosi 1-3 miesięcy [11,13,22,25].

Guma nikotynowa powinna być ostrożnie stosowana wśród osób, które przebyły zawał serca w ciągu ostatnich dwóch tygodni, mających poważne zaburzenia rytmu serca lub zaawansowaną bądź niestabilną chorobę wieńcową. Działania niepożądane występujące u ludzi stosujących gumę nikotynową to: suchość w ustach, dyspepsja, czkawka, zgaga, nudności, bóle głowy. Objawy te są jednak zazwyczaj łagodne i przejściowe. Zapobiegać im może poprawa techniki żucia [12,13,25].

Aktywność gum nikotynowych oceniono w ponad pięćdziesięciu opublikowanych badaniach, które podsumowano w kilku metaanalizach. Najnowsza z metaanaliz, oparta na trzynastu badaniach ocenia efektywność gumy nikotynowej (2mg). Wykazano w niej, że w porównaniu z placebo, iloraz rzucenia palenia wynosił 1,5 (95 procent CI: 1,3 -1,8). Odpowiada to 17,1% dla placebo i 23,7% dla plastrów. Wyniki te były podstawą rekomendacji AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), gumy nikotynowej jako pierwszej linii terapii uzależnienia od tytoniu. Wcześniejsze metaanalizy także wykazały, że guma nikotynowa jest efektywnym lekiem pomagającym rzucić palenie [36].

Obecnie dostępne są dwie dawki gum nikotynowych (2mg i 4mg), żadna z nich nie wymaga recepty. Udowodniono, że obie te dawki pomagają rzucić palenie. W metaanalizach wykazano jednak, że dawka 4mg jest o 21% bardziej skuteczna u osób o wysokim stopniu uzależnienia. Interesujący jest fakt, że u osób słabo uzależnionych od nikotyny bardziej efektywna okazała się dawka 2mg [11,25,36].

Zaletą gum nikotynowych nad innymi terapiami uzależnienia od tytoniu jest fakt, że opóźnia, ale nie zapobiega przybraniu masy ciała towarzyszącej rzuceniu palenia. Pacjentom używającym gum nikotynowych zaleca się zaprzestanie ich stosowania po około trzech miesiącach. Wykazano jednak, że 10 - 20 procent osób, które z powodzeniem rzuciły palenie stosuje gumy nikotynowe jeszcze przez rok po rzuceniu palenia. Pomimo niskiego ryzyka związane-

go z długoterminowym stosowaniem gum nikotynowych w porównaniu z kontynuacją palenia odradza się pacjentom stosowania gum przez czas nieokreślony [22].

Plastry zawierające nikotynę

Plastry zawierające nikotynę różnią się zasadniczo od gumy nikotynowej farmakokinetyką w organizmie. Po ich zastosowaniu, stężenie nikotyny we krwi wzrasta stopniowo przez sześć do dziesięciu godzin. Stężenie nikotyny osiąga następnie poziom stacjonarny i pozostaje stałe przez siedem do ośmiu godzin. Następnie możliwe jest zaobserwowanie stopniowego spadku stężenia we krwi. W związku z powyższym plastry muszą być stosowane ściśle według harmonogramu. Aplikuje się je raz dziennie, rano, zaraz po przebudzeniu, w słabo owłosionych, górnych części ciała zazwyczaj na szyi lub biodrze. Kurację rozpoczyna się od plastra zawierającego większą dawkę nikotyny, a następnie stopniowo zmniejsza się dawkę stosując plastry o mniejszej zawartości nikotyny [12,13,22,25].

Plastry zawierające nikotynę powinny być stosowane z dużą ostrożnością u osób, które przebyły zawał serca w ciągu ostatnich dwóch tygodni, mających poważne zaburzenia rytmu serca lub zaawansowaną bądź niestabilną chorobę wieńcową. Wśród działań niepożądanych należy zwrócić uwagę na miejscowe odczyny skórne, pojawiające się u ok. 50% pacjentów. Są one jednak łagodne i zazwyczaj ustępują samoistnie. Jednakże mogą się nasilić w trakcie leczenia. Mogą także pojawić się zaburzenia snu [13,27].

Wiele badań potwierdziło skuteczność plastrów nikotynowych i zostały one podsumowane w metaanalizach. Analizy wykazały, że w porównaniu z placebo iloraz szans rzucenia palenia wynosił 1.9 (95% CI: 1.7 – 2.2) co odpowiada współczynnikowi rzucenia 10% dla placebo i 17,7% dla plastrów nikotynowych. Metaanalizy odnoszące się do badań prowadzonych na plastrach nikotynowych ze sprzedaży OTC wykazały, podobny wzrost współczynnika rzucenia palenia w stosunku do placebo (OR 1.8; 95% CI: 1.2 – 2.8), jednakże analiza ta była oparta na wynikach pochodzących tylko z trzech badań [9,22]. Stosowanie nikotynowej terapii zastępczej w formie plastra uwalniającego nikotynę wraz z grupową terapią poznawczo-behavioralną u nastolatków z zespołem uzależnienia od tytoniu jest w porównaniu z placebo skuteczną i bezpieczną metodą leczenia [25].

Plastry nikotynowe występują w formach do noszenia przez 16 lub 24 godziny. Plastry 16-godzinne są stosowane rano i usuwane przed pójściem spać. Wydajność tych plastrów została uznana za równoważną, jednakże plastry 24-godzinne mogą być preferowane przez palaczy, u których rano występuje silny głód nikotynowy. Plastry 16-godzinne mogą natomiast być użyteczne dla pacjentów, którzy cierpią na zaburzenia snu i wyraziste sny podczas używania plastrów. W badaniach nie stwierdzono, że obniżanie dawki plastrów nikotynowych sprzyja rzuceniu palenia [11,18,22].

W krajach takich jak Stany Zjednoczone grupa leków należących do nikotynowych terapii zastępczych jest znacznie obszer-

niejsza. Można tam znaleźć między innymi inhalatory nikotynowe oraz donosowe spraye nikotynowe. Poszczególne preparaty różnią się między sobą drogą podania i wchłaniania nikotyny, działaniami niepożądanymi, nieznacznie różnią się współczynnikami wzrostu rzucenia palenia [11,22,34]. Wśród najnowszych nikotynowych terapii zastępczych pojawiły się dwie formy doustne (tabletki nikotynowe oraz nikotynowy „Straw”), w których nikotyna wchłania się z układu pokarmowego [11,35]. Nowością jest również inhalator płucny, który dostarcza nikotynę do płuc w podobny sposób jak ma to miejsce podczas palenia, w przeciwieństwie do funkcjonującego wcześniej inhalatora, z którego podawana nikotyna wchłaniała się przez błonę śluzową policzków [30].

Bupropion

Bupropion należy do grupy atypowych leków przeciwdepresyjnych. Jest jedynym dopuszczonym w Polsce lekiem nie nikotynowym należącym do leków I rzutu służących do leczenia uzależnienia od tytoniu [11,17,28]. Uważa się, że za mechanizm działania bupropionu odpowiada jego zdolność do blokowania wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny [1,2,4,22]. W porównaniu do innych antydepresantów bupropion ma stosunkowo wysokie powinowactwo do przekaźników dopaminy. Istnieją także dowody, że działa on jako antagonist receptorów nikotynowych podobnie jak co najmniej jeden z jego aktywnych metabolitów (hydroksybupropion). Sugeruje to inny potencjalny mechanizm, w jaki bupropion może pomagać zwalczyć uzależnienie od tytoniu [4].

Bupropion jest przeciwwskazany u osób, u których występują napady drgawkowe, a także u osób chorych na anoreksję lub bulimię. Ograniczeniem do stosowania tego leku są również organiczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo przeciwwskazaniami do stosowania tego leku są: stosowanie inhibitorów MAO (do 14 dni), uzależnienie od innych substancji psychoaktywnych (alkohol, barbiturany, benzodiazepiny). Podczas stosowania bupropionu nie powinno się przyjmować dużych dawek alkoholu [27]. Bupropion jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Wśród działań niepożądanych obserwuje się zaburzenia snu - bezsenność (35-40% leczonych), w 10% przypadków pojawia się suchość w ustach. Sporadycznie występuje wzrost ciśnienia tętniczego oraz bóle głowy [4,15,18,32]. Leczenie bupropionem rozpoczyna się na 1-2 tygodnie przed zaplanowaną datą rzucenia palenia. Leczenie podtrzymujące można prowadzić 150 mg 2 razy dziennie przez 6 miesięcy [13,14]. Istnieją badania sugerujące zależność działania bupropionu od jego dawki. W badaniach tych wykazano, że dawka 300mg 1 raz dziennie jest najbardziej efektywna [19].

W badaniach dotyczących odpowiedzi na określoną dawkę bupropionu, współczynnik rzucenia wśród badanych otrzymujących dawkę 300mg był znacznie wyższy ($p < 0,001$) po sześciu tygodniach od momentu rzucenia palenia od badanych otrzymujących placebo. (24,4% dla bupropionu w stosunku do 10,5% dla placebo).

Współczynniki rzucenia palenia dla dawek 100mg/dzień i 150 mg/dzień wynosiły odpowiednio 13,7% oraz 18,3%. Po roku od daty zaprzestania palenia, osoby które otrzymywały bupropion w dawkach 150mg i 300mg nadal wykazywały wysokie współczynniki rzucenia palenia w porównaniu do osób otrzymujących placebo (odpowiednio 22,9% dla 150 mg i 23,1% dla 300 mg w porównaniu do 12,4% dla placebo) [16]. Skuteczność stosowania bupropionu została udowodniona w kilku dużych badaniach. W jednym z przeprowadzonych badań wykazano, że niskie dawki bupropionu redukują działanie nikotyny na system nagrody oraz afektywne i somatyczne objawy odstawienia nikotyny [6]. W innym badaniu wykazano, iż zastosowanie wysokiej dawki (40 mg/kg) bupropionu przed rozpoczęciem leczenia wśród szczurów stosujących nikotynę w stałych dawkach, skutkowało 50% zmniejszeniem samodzielnego przyjmowania przez nie 0.03 mg/kg wlewów nikotyny. Zastosowanie bupropionu wśród szczurów przyjmujących nikotynę w stale zwiększających się dawkach nie wpłynęło jednak na zmniejszenie samodzielnego dawkowania nikotyny [3].

Uzyskane w badaniach wyniki, choć trudne do zinterpretowania, mogą wskazywać na fakt, że wysokie dawki bupropionu zmniejszają efekt działania nikotyny podczas, gdy są podawane w regularnych i stosunkowo krótkich odstępach czasu. Ich wpływ jest jednak nieznaczny lub w ogóle nie występuje w przypadku rzadszego stosowania. Dodatkowo wykazano, że krótko i długoterminowe stosowanie bupropionu powoduje zwiększenie pozakomórkowego stężenia dopaminy w jądrze półkuli przedniej będącym jedną z hipotetycznych dróg odgrywających rolę w powstawaniu uzależnienia [7, 13, 26].

W badaniach wykazano także, iż stosowanie bupropionu przed rozpoczęciem leczenia uzależnienia, zwiększa jego zdolność do obniżenia przyjmowania nikotyny. Prawdopodobnie jest to przyczyną wzrostu efektywności bupropionu jako środka leczącego uzależnienie od nikotyny. W jednym z badań wykazano, że zastosowanie bupropionu w dawce 70 mg/kg w terapii wstępnej znacznie obniża całkowite przyjmowanie nikotyny [31]. Podsumowując otrzymane wyniki, można wnioskować, że bupropion ma kilka punktów działania, zademonstrowanych na zwierzętach, które mogą wyjaśniać jego zdolność do zwiększenia współczynnika rzucenia palenia wśród ludzi [4].

Wraz z zastępczą terapią nikotynową bupropion jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu abstynencji nikotynowej. Wykazano, że bupropion zwiększa sukces w rzuceniu palenia ok. dwukrotnie w porównaniu do placebo oraz, że jest on jednakowo skuteczny wśród kobiet jak i mężczyzn. Klinicznie bupropion może działać łagodząc skutki rzucenia palenia, do których zaliczamy między innymi depresję. W badaniach klinicznych wykazano, że silnie uzależnieni palacze, którzy otrzymywali bupropion, częściej doświadczali obniżenia objawów depresji podczas aktywnej terapii [23]. Dodatkowo w dwu tygodniowym badaniu bupropion w dawce 300 mg znacząco zredu-

kował objawy abstynencji takie jak depresja, problemy z koncentracją, poirytowanie oraz osłabiał efekty wzmacniające wynikające ze stosowania nikotyny w stosunku do placebo [33].

Badanie porównujące efektywność bupropionu z plastrami nikotynowymi, oraz stosowania obu z nich jednocześnie, wykazało, że po czterech tygodniach od zaprzestania palenia współczynniki rzucenia były wyższe we wszystkich grupach badanych w porównaniu do placebo [20]. Jednak tylko podczas stosowania bupropionu lub terapii łączącej bupropion z plastrami nikotynowymi wykazano znaczącą przewagę nad placebo. Następnie wykazano, że procent osób niepalących po zakończeniu terapii wyniósł w przybliżeniu 12% dla placebo 24% dla plastrów nikotynowych, 34% dla bupropionu oraz 36% dla terapii kombinowanej. Współczynniki, które otrzymano po roku od zaprzestania terapii wyniosły 5,6% dla placebo, 9,8% dla plastrów nikotynowych, 18,4% dla bupropionu i 22,5% dla terapii kombinowanej.

Z badań tych wynika, że współczynnik długoterminowego rzucenia palenia wśród badanych otrzymujących bupropion jest wyższy od współczynnika osób stosujących plastry nikotynowe [9].

Częściowi agoniści receptora nikotynowego: wareniklina, cytetyzyna

Są to częściowi agoniści receptora nikotynowego podtypu $\alpha 4\beta 2$. Receptor $\alpha 4\beta 2$ jest uważany za związany z uzależniającym działaniem nikotyny [4]. Ich działanie agonistyczne polega na utrzymaniu odpowiedniego stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym (działanie analogiczne do nikotyny, jednak słabsze – uwalnianie nikotyny wolniejsze i mniej intensywne: 35-60%), co zapobiega wystąpieniu objawów odstawienia nikotyny i chęci zapalenia. Komponenta antagonistyczna, o większym powinowactwie do receptorów nikotynowych $\alpha 4\beta 2$ w porównaniu z nikotyną, powoduje zmniejszenie satysfakcji z palenia (blokowanie wiązania nikotyny przez receptory nikotynowe). Dawkowanie leków jest ustalone na podstawie przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych.

Wareniklina to pochodna cytetyzyny, wybiórco, kompetycyjny agonista receptorów nikotynowych. Największe powinowactwo wykazuje w stosunku do podtypu $\alpha 4\beta 2$ (częściowy agonista, oraz pełny agonista podtypu $\alpha 7$ [4]).

Jako częściowy agonista, nawet przy bardzo dużych dawkach nie będzie wywierał takiej dużej odpowiedzi jak pełny agonista, dzięki czemu cechuje ją mniejsze ryzyko wywierania działań niepożądanych i mniejszy potencjał uzależniający niż leki zawierające nikotynę [4]. Leczenie warenikliną rozpoczyna się na ok. 1-2 tygodnie przed zaplanowaną datą rzucenia palenia. Z klinicznych badań wynika, że wareniklina jest skutecznym środkiem stosowanym w leczeniu uzależnienia od nikotyny i może być bezpiecznie używana.

W metaanalizie badań z randomizacją wykazano, że wareniklina zwiększa szanse zaprzestania palenia i trwałą abstynen-

cję przez rok w porównaniu z placebo i bupropionem, przy częstych objawach niepożądanych, głównie nudnościach w porównaniu z placebo. Jedna na 8 osób po podaniu warenikliny skutecznie rzucała nałóg [5]. Bezpieczeństwo stosowania warenikliny zostało sprawdzone w trakcie 52-tygodniowego czasu leczenia [15]. W tym „double blind” randomizowanym badaniu pacjenci otrzymywali 1 mg warenikliny dwa razy dziennie lub placebo. Wykazano, że najczęstszym efektem ubocznym działania warenikliny były nudności, nieprawidłowy sen lub bezsenność [15]. Nudności były zazwyczaj łagodne lub średnio nasilone i rzadko wpływały na rzucenie terapii. Współczynniki zaprzestania terapii wyniosły 28,3% dla warenikliny i 10,3% dla placebo [4]. Podawanie warenikliny powinno odbywać się pod kontrolą lekarza. Jest to lek działający na OUN i jak wykazują niektóre obserwacje stosowanie go może być związane z występowaniem nastroju depresyjnego, niepokojem i zachowaniami oraz myślami samobójczymi. Szczególnie ostrożnie należy stosować u pacjentów z obniżonym nastrojem. Wareniklina nie wchodzi w istotne interakcje kliniczne z lekami stosowanymi w innym celu niż leczenie uzależnienia od tytoniu. Przeciwwskazaniem do stosowania warenikliny jest nadwrażliwość na nią. Najczęstsze objawy niepożądane to nudności o umiarkowanym nasileniu, zazwyczaj zmniejszające się z biegiem czasu [15].

Cytetyzyna to naturalny alkaloid otrzymywany z nasion Złotokapu Zwyczajnego (*Laburnum anagyroides*). Wykazano, że oprócz powinowactwa do podtypu $\alpha 4\beta 2$ receptora nikotynowego oddziałuje także na podtyp $\beta 4$ tego receptora. Leczenie cytetyzyną rozpoczyna się 5 dni przed terminem rzucenia palenia. W okresie poprzedzającym należy zmniejszać liczbę wypalanych papierosów. W przeprowadzonym badaniu z randomizacją, stwierdzono większe prawdopodobieństwo rzucenia palenia wśród osób przyjmujących cytetyzynę w porównaniu do osób otrzymujących placebo (RR: 1,61, 95% CI: 1,24 – 2,08) [5]. W Polsce obecnie prowadzone są badania nad randomizacją, których celem jest ocena skuteczności cytetyzyny w porównaniu z placebo w leczeniu uzależnienia od tytoniu. Przeciwwskazaniami do stosowania cytetyzyny, poza nadwrażliwością na nią są nadciśnienie tętnicze, ciąża oraz karmienie piersią. Ostrożność należy zachować u chorych z zaawansowaną miażdżycą lub czynną chorobą wrzodową. Najczęściej występującymi objawami ubocznymi są: nudności, wymioty, biegunka, rozszerzenie źrenic, zwiększenie częstotliwości rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, osłabienie, złe samopoczucie [5].

Zaprzestanie palenia tytoniu jest wieloetapowym, złożonym procesem, na który mają wpływ czynniki biologiczne, psychospołeczne, ekonomiczne, środowiskowe i zdrowotne. Bardzo ważna jest odpowiednia edukacja chorych i stworzenie silnej chęci porzucenia nałogu palenia papierosów. Chory powinien znać wszystkie następstwa palenia tytoniu, a po porzuceniu nałogu powinien być często utwierdzany w słuszności podjętej decyzji.

Skuteczność zastępczej terapii nikoty-
nej w procesie zaprzestania palenia została
wykazana w wielu badaniach klinicznych.
Bupropion SR w połączeniu z edukacją jest
skuteczną metodą leczenia uzależnienia od
nikotyny. Jednak zastosowanie następującej
formy leczenia: bupropionu SR z nikoty-
nową terapią zastępczą daje najlepsze wyniki
w porównaniu z samym bupropionem, samą
nikotynową terapią zastępczą i placebo.

Piśmiennictwo:

1. **Ascher J.A., Cole J.O., Colin J.N. et al.:** Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995, 56, 395.
2. **Balfour D.J.:** The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int. J. Clin. Pract.* 2001, 55, 53.
3. **Brujinzeel A.W., Markou A.:** Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats. *Synapse*. 2003, 50, 20.
4. **Buchhalter A.R., Fant R.V., Henningfield J.E.:** Novel pharmacological approaches for treating tobacco dependence and withdrawal: current status. *Drugs* 2008, 68, 1067.
5. **Cahill K., Stead L.F., Lancaster T.:** Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, 16, CD006103.
6. **Cryan J.F., Brujinzeel A.W., Skjei K.L., Markou A.:** Bupropion enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003, 168, 347.
7. **Doherty K., Militello F.S., Kinnunen T., Garvey A.J.:** Nicotine gum dose and weight gain after smoking cessation. *J Consult Clin Psychol*. 1996, 64, 799.
8. **Fagerström K.O., Schneider N.G.:** Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* 1989, 12, 159.
9. **Fiore M., Bailey W.C., Cohen S.J. et al.:** Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
10. **Florek E., Czarnywojtek A., Piekoszewski W., i wsp.:** Nikotynizm jako czynnik środowiskowy w etiologii choroby Graves-Basedowa. *Alerg. Immun.* 2007, 4, 35.
11. **Florek E., Piekoszewski W.:** Nikotynewa i nie nikotynewa farmakoterapia uzależnienia od nikotyny. *Przegl. Lek.* 2008, 10, 700.
12. **Frishman W.H.:** Smoking cessation pharmacotherapy—nicotine and non-nicotine preparations. *Prev. Cardiol.* 2007, 10, 10.
13. **Gajewki P., Górecka D., Habrat B. i wsp.:** Podręczny przewodnik leczenia uzależnienia od tytoniu dla lekarzy i pielęgniarek. *Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2002.
14. **Golecki M.:** Bupropion SR w leczeniu uzależnienia od tytoniu. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004, 72, 139.
15. **Gonzales D., Rennard S.I., 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. *Varenicline Phase 3 Study Group. JAMA* 2006, 5, 47.
16. **Hayford K.E., Patten C.A., Rummins T.A. et al.:** Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br. J. Psychiatry*. 1999, 174, 173.
17. **Hays J.T., Ebbert J.O.:** Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin. Proc.* 2003, 78, 1020.
18. **Herman A.I., Sofuoglu M.:** Comparison of available treatments for tobacco addiction. *Curr. Psychiatry Rep.* 2010, 12, 433.
19. **Hurt R.D., Sachs D.P., Glover E.D.A.:** comparison of sustained – release bupropion and placebo for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 1195.
20. **Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. et al.:** A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 685.
21. **Kostowski W., Hermana Z.S.:** Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo PZWL, Warszawa, 2010.
22. **Kotlary M., Hatsukami D.K.:** Managing nicotine addiction. *J. Dent. Educ.* 2002, 66, 1061.
23. **Lerman C., Niaura R., Collins B.N. et al.:** Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol. Addict. Behav.* 2004, 18, 362.
24. **Marlow S.P., Stoller J.K.:** Smoking Cessation. *Respir. Care* 2003, 48, 1238.
25. **Moolchan E.T., Robinson M.L., Ernst M. et al.:** Safety and efficacy of the nicotine patch and gum: for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005, 115, e407.
26. **Nides M., Rand C., Dolce J. et al.:** Weight gain as a function of smoking cessation and 2-mg nicotine gum use among middle-aged smokers with mild lung impairment in the first 2 years of the Lung Health Study. *Health Psychol.* 1994, 13, 354.
27. **Patel D.R., Feucht C., Reid L., Patel N.D.:** Pharmacologic agents for smoking cessation: A clinical review. *Clin. Pharmacol.* 2010, 2, 17.
28. **Porębska I., Golecki M., Kasibowska-Kuźniar K. i wsp.:** Intensywny program leczenia uzależnienia od nikotyny oparty na stosowaniu bupropionu SR – doświadczenia własne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003, 71, 148.
29. **Program Ograniczania Zdrowotnych Następstw Palenia Tytoniu w Polsce. Sprawozdanie z realizacji programu w 2008 roku. Opracowanie raportu: Główny Inspektorat Sanitarny. Warszawa, 2009.**
30. **Randhawa K., Mendes E., Wanner A.:** Acute effect of cigarette smoke and nicotine on airway blood flow and airflow in healthy smokers. *Lung* 2006, 184, 363.
31. **Rauhut A.S., Dwoskin L.P., Bardo M.T.:** Tolerance does not develop to the decrease in nicotine self-administration produced by repeated bupropion administration. *Nicotine Tob Res.* 2005, 7, 901.
32. **Samochowiec J., Rogoziński D., Hajduk A. i wsp.:** Diagnostyka, mechanizm uzależnienia i metody leczenia uzależnienia od nikotyny. *Alkohol. Narkom.* 2001, 14, 323.
33. **Shiffman S., Johnston J.A., Khayrallah M. et al.:** The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, 148, 33.
34. **Stapleton J.A., Sutherland G.:** Treating heavy smokers in primary care with the nicotine nasal spray: randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2011, 106, 824.
35. **Sun H.Q., Guo S., Chen D.F. et al.:** Family support and employment as predictors of smoking cessation success: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine sublingual tablets in chinese smokers. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2009, 35, 183.
36. **Tang J.L., Law M., Wald N.:** How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *BMJ* 1994, 1, 21.