

Drogy a drogové závislosti

ZÁVISLOSŤ OD TABAKU / NIKOTÍNU

Michal Turček

Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava




Náplň prednášky

- Prehľad zloženia a účinkov tabaku / nikotínu
- Závislosť od tabaku / nikotínu
- Významné komorbidity závislosti

Fajčenie tabaku...

| | Fajčenie tabaku | Závislosť od tabaku |
|-------------------------|-----------------|---------------------|
| Celoživotná prevalencia | 30 – 60 % | 20 – 40 % |
| 12-mesačná prevalencia | 15 – 45 % | 10 – 25 % |

...ako „somatický problém“

| | | |
|----------------------------------|---|--|
| Imunitný systém |  | Infekčné ochorenia |
| Neuroendokrinný systém | | Alergické ochorenia |
| Kardiovaskulárny systém | | Autoimunitné ochorenia |
| Respiračný systém | | Rakovina (HDC, pľúca, prsník, žalúdok, močový mechúr...) |
| Gastrointestinálny systém | | NCMP |
| Uropoetický a reprodukčný systém | | CNS degenerácia |
| Pohybový systém | | Zmyslová degenerácia |
| Kožný systém | | Polyneurópatia |
| | | Arterioskleróza |
| | | Bürgerova choroba |
| | Arteriálna hypertenzia | |
| | Ischemická choroba srdca | |
| | Pľúcny emfyzém | |
| | Asthma bronchiale | |
| | Chronická obštrukčná choroba pľúc | |
| | Vredová choroba žalúdka | |
| | Gastroezofageálna refluxná choroba | |
| | Impotencia | |
| | Fekálny tabakový syndróm | |
| | Osteoporóza | |
| | Predčasné starnutie kože | |
| | Psoriáza | |

WHO, 2004

...ako „psychiatrický problém“

- Polovica závislých od tabaku súčasne trpí nejakou psychickou poruchou.
- Psychiatrickí pacienti sú až 3-krát častejší fajčiari ako ostatná populácia.
- Psychická porucha disponuje pacientov k začatiu fajčenia tabaku alebo k jeho častejšiemu fajčeniu ako doposiaľ.

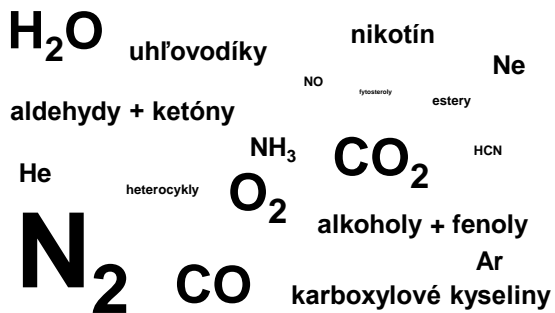
Zloženie tabaku a účinky jeho zložiek

Tabakový (cigaretový) dym

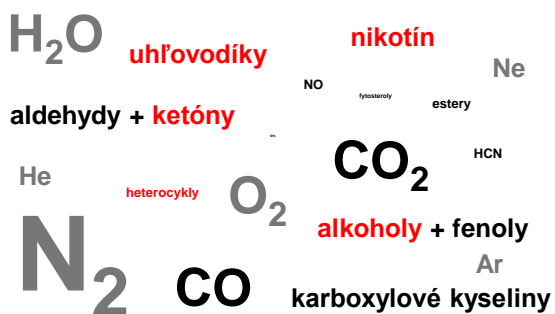
| Dym | Mainstream Smoke (MSS) | Sidestream Smoke (SSS) | Environmental Tobacco Smoke (ETS) |
|--------------------------------|----------------------------------|--|---|
| Definícia | dym prúdiaci cez filter cigarety | dym tvoriaci sa na horiacom konci cigarety | zmes vydychnutého MSS a ochladeného SSS |
| Teplota tvorby | 900 °C | 600 °C | ~ teplota okolia |
| Podiel tabaku | 40 % | 60 % | do 50 % |
| Inhalácia pľúcami | do 90 % | do 10 % | do 10 % |
| Nikotín (mg / C) | 1 – 1,5 | 4 | |
| Iné látky (Σ > 8000) | 1 J (100 %) | 1,5 – 150 J | |

Rodgman a Perfetti, 2009

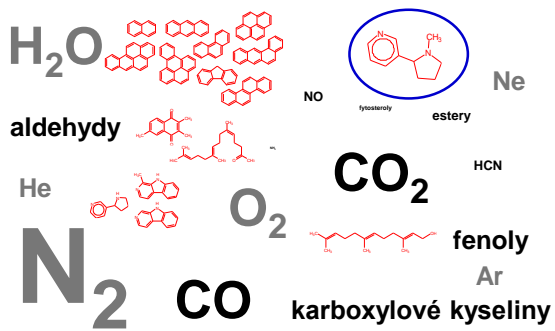
Zložky tabakového dymu



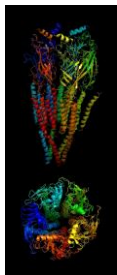
Zložky tabakového dymu



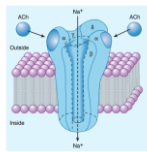
Zložky tabakového dymu



nAChR



charakteristika: ligandom riadené iónové kanály
umiestnenie: bunková membrána
zloženie: 5 podjednotiek (α β γ δ ϵ)
subtypy: heteromérne / homomérne
lokalizácia: CNS, ANS, mimo NS

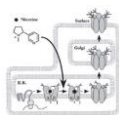
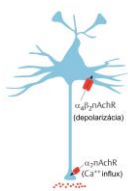


stimulácia:
 acetylcholín \vee nikotín
 ↓
 influx Na^+ / Ca^{2+}
 depolarizácia \vee aktivácia proteinkínáz

→ uvoľnenie NT do synapsy
 → aktivácia translácie mRNA
 → aktivácia transkripčných faktorov

Jähnichen, 2005

Nikotín a CNS



$(\alpha_4)_3(\beta_2)_2$ $(\alpha_7)_5$

↓

↑ dopamín
 ↑ noradrenalin
 ↑ sérotonín
 ↑ β -endorfin
 ↑ glutamát
 ↑ GABA

Mobascher a Winterer, 2008

Nikotín a ANS

$\alpha_3\beta_4$ – pregangliové (sympatikus a parasympatikus)
 – postgangliové (parasympatikus)



Iné zložky tabaku

> Enzymatické modulatory

Herraiz a kol. (2005) izolovali:
 norharman (beta-carbolin) – neselektívny inhibitor MAO
 harman (1-metyl-beta-carbolin) – selektívny inhibitor MAO-A

Khalil – Davies – Castagnoli (2006) izolovali:
 2,3,6-trimetyl-1,4-naftochinón – neselektívny inhibitor MAO
 trans,trans-farnesol a farnesylacetón – selektívne inhibitory MAO-B

} 1 dopamin
 1 noradrenalin
 1 sérotonin

> Polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH)

induktory izoenzýmů P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 (Desai a kol., 2001)
 → zrychlujú odbúravanie xenobiótik

> Iné oxidačné, toxické a karcinogénne zložky

oxidačný stres, zhoršovanie prekrvenia CNS, degeneratívne a mutagénne zmeny

Závislosť od tabaku / nikotínu

Diagnostické kritériá závislosti podľa MKCH-10

| | |
|--------------------------------|---|
| časová podmienka | najmenej 1 mesiac kontinuálne alebo v rámci uplynulých 12 mesiacov opakovane |
| kvantifikačná podmienka | aspoň 3 z nižšie uvedených |
| kritériá | <ol style="list-style-type: none"> 1) silná túžba alebo nutkanie fajčiť tabak 2) znížená schopnosť kontrolovať užívanie tabaku čo do začiatku, ukončenia alebo miery fajčenia (prejavuje sa častým fajčením väčšieho počtu cigariet alebo dlhšiu dobu ako bolo pôvodne zamýšľané, alebo neúspešnými pokusmi o redukovanie či regulovanie fajčenia) 3) abstinenčný syndróm pri zrušení alebo vysadení fajčenia tabaku alebo pokračovanie v užívaní tabaku za účelom vyhnúť sa alebo úľavy abstinenčných príznakov 4) vznik tolerancie na účinky tabaku (prejavuje sa dosahovaním želaného účinku pri vyšších dávkach ako pôvodne alebo zreteľne menším účinkom pri pokračujúcom užívaní pôvodnej dávky) 5) zameranie sa na fajčenie tabaku (prejavuje sa vzdaním sa alebo zanedbávaním iných pôžitkov / záujmov kvôli užívaniu alebo venovaním podstatného času získavaniu / užívaniu / zotavovaniu sa z užívania tabaku) 6) pretrvávajúce fajčenie tabaku napriek (odôvodnene predpokladanému) vedomu o jej jednoznačne škodlivých dôsledkoch |

Fagerströмова škála nikotínovej závislosti (FTND)

| Položka | Otázka | Odpoveď | Hodnotenie (body) |
|---------|---|---|-------------------|
| 1 | Ako skoro po prebudení si zapálite prvú cigaretu? | do 5 minút za 6 až 30 minút za 31 až 60 minút po 60 minútach | 3 2 1 0 |
| 2 | Je pre Vás obtiažne nefajčiť na miestach, kde je to zakázané? | áno nie | 1 0 |
| 3 | Ktorá cigareta v priebehu dňa by Vám najviac chýbala? | prvá ranná niektorá iná | 1 0 |
| 4 | Koľko cigariet denne vyfajčíte? | 0 – 10 11 – 20 21 – 30 31 a viac | 0 1 2 3 |
| 5 | Fajčíte častejšie v priebehu dopoludnia? | áno nie | 1 0 |
| 6 | Fajčíte, aj keď ste chorý a pripútaný na lôžko? | áno nie | 1 0 |

Hodnotenie:
0 – 1 bod: žiadna alebo ľahká závislosť
2 – 5 bodov: stredne ťažká závislosť
6 a viac bodov: ťažká závislosť

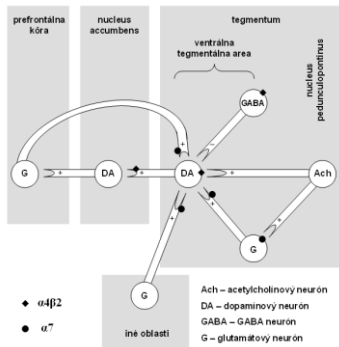
Heatherton a kol., 1991

Tabakový / nikotínový abstinenčný syndróm

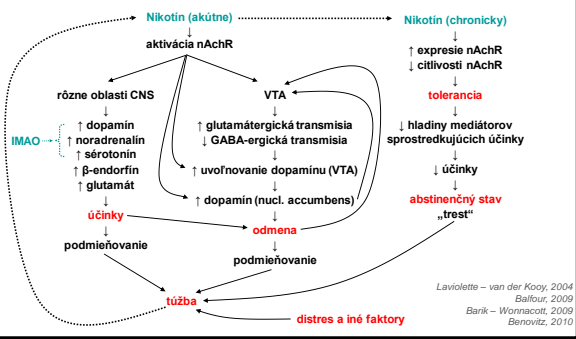
• Po vysadení / znížení dávok pri dlhodobom fajčení:

- silná túžba po tabaku / nikotíne (cigarete)
- malátnosť
- úzkosť
- dysforická nálada
- podráždenosť
- poruchy pozornosti
- zvýšená chuť do jedla
- nespavosť

Neurobiologický model nikotínovej závislosti



Patofyziológia závislosti od tabaku / nikotínu



Laboratórne markery fajčenia tabaku / užívania nikotínu

- **Priame (toxikológia)**
 - kotinín (metabolit nikotínu) detekovateľný v moči do 3 týždňov
- **Nepriame**
 - obsah (parciálny tlak) CO vo vydychovanom vzduchu

E-cigarety

Parts of an Electronic Cigarette



vaporizátory nikotínového roztoku

100 – 250 °C

dizajn
objem náplne
zloženie náplne
regulovateľnosť zohrievania



E-liquid

• Kvapalná zmes určená k vaporizácii

- propylénglykol
- glycerol
- nikotín (0 – 20 mg / ml)
- aróma
- voda



Výhody a nevýhody e-cigariet

• Výhody

- nižší obsah toxických látok
- nižšie riziká z pasívneho fajčenia
- harm-reduction prístup u závislých od tabaku

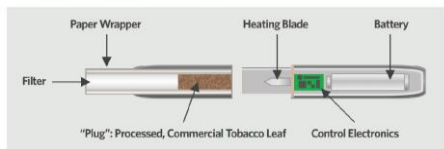
• Nevýhody

- charakter závislosti ako pri klasickom tabaku
- riziko letálneho predávkovania nikotínom
- riziko letálneho poškodenia pľúc lipidnými mikročasticami
- vzostupný trend iniciácie fajčenia / užívania nikotínu u adolescentov a mladých dospelých

Alternatívy k e-cigaretám

IQOS – vaporizátor tabaku

- „heat-not-burn“ / „heated tobacco product“
- zahrievanie tabaku pri 250 – 350 °C



Liečba tabakovej / nikotínovej závislosti

- Farmakoterapia
- Psychoterapia
- Kombinované prístupy

Farmakoterapia – NRT

Substitučná liečba nikotínom (Nicotine Replacement Therapy, NRT)

Náhrada tabakového dymu nikotínom v dobre definovanej koncentrácii s postupným uvoľňovaním

(žuvačka, náplasť, orálny sprej, nazálny sprej, inhalátor, elektronická cigareta)

- 1) ako krátkodobá dočasná substitúcia (žuvačka, sprej)
- 2) ako udržiavacia liečba
- 3) ako detoxikačná liečba

| Základné charakteristiky rôznych foriem NRT | | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|--|------------------|---------------------|
| Forma | Obsah nikotínu | Spôsob a dĺžka aplikácie | Množstvo uvoľneného nikotínu počas aplikácie | t _{max} | F _{ab} (%) |
| žuvačka | 2 – 4 mg / kus | žuvanie 30 minút | 1,4 – 3 mg | 30 min | ~ 70 |
| náplasť | 16 – 39 mg / náplasť | transdermálne 16 hodín | 10 – 25 mg | 9 hod | ~ 75 |
| sprej | 150 mg / zásobník | perorálne sekundy | 1 mg | 13 min | ~ 70 |
| inhalátor | 10 mg / zásobník | inhakovanie 20 minút | 4 mg | 30 min | ~ 55 |
| e-cigareta | 1 – 20 mg / zásobník | inhakovanie 5 minút | 0,05 – 1 mg | 5 min | ~ 80 |

Vysvetlivky: F_{ab} – absolútna perorálna biologická dostupnosť; t_{max} – čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie.

Farmakoterapia – modulátory nAChR

Vareniklín

- syntetizovaný liek
- parciálny agonista $\alpha 4 \beta 2$ neuronových nAChR, s vyššou afinitou ako nikotín k týmto RR
- blokuje schopnosť nikotínu plne aktivovať receptory $\alpha 4 \beta 2$ nAChR a prostredníctvom nich mezo limbický dopaminergický systém. Po naviazaní na $\alpha 4 \beta 2$ nAChR sprostredkuje efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinčných príznakov (účinkov agonistu), čo súčasne vedie k zmierneniu posilňovania návyku a zabráneniu navodenia pocitu blaha pri fajčení tým, že bráni nikotínu naviazať sa na tieto receptory (účinnok antagonistu).

Cytizin

- prírodný produkt – alkaloid izolovaný zo semien *Cytisus laburnum* (varianta tzv. zlatého dažda)
- parciálny agonista $\alpha 4 \beta 2$ neuronových nAChR, s vyššou afinitou ako vareniklín k týmto RR
- kratší biologický polčas, potreba pravidelného dávkovania
- neregistrovaný v SR, preukázaná účinnosť a bezpečnosť, lacnejší

Farmakoterapia – antidepresíva

Bupropión

- antidepresívum účinkujúce na princípe inhibície spätného vychytávania noradrenalinu a dopamínu (NDRI).
- 1) pôsobí na dopaminergický systém mechanizmom, ktorý je veľmi blízky pôsobeniu psychoaktívnych látok – cez zvyšovanie dopaminergickej neurotransmisie v nucleus accumbens;
- 2) parciálny antagonist $\alpha 3 \beta 2$, $\alpha 4 \beta 2$ a $\alpha 7$ nAChR v CNS, čím zoslabuje pozitívne odmeňovanie nikotínom;
- 3) jeho metabolizmus nie je ovplyvnený fajčením tabaku (Desai – Seabolt – Jann, 2001).

Nortriptylín

Klonidín

Psychoterapia

Krátka intervencia

| Krok | Intervencia |
|---------------------|--|
| 1) Príjaj sa (Ask) | Diagnostika závislosti od tabaku. |
| 2) Poraf (Advice) | Upozornenie na potrebu prestať fajčiť. |
| 3) Posiaľ (Assess) | Informovať o rizikách pokračovania fajčenia a motivovať k abstinencii. |
| 4) Pomôž (Assist) | Podpora psychoterapia so zameraním na zmenu denného režimu. |
| 5) Plánuj (Arrange) | Stanovenie frekvencie kontrolných stretnutí. |

Svojpomocná technika viacstupňovej obrany (Nešpor, 1996)

Snaha riešiť problém na najmenej nožnej závažnej úrovni.

Problémy a príslušné techniky obrany sú stratifikované:

- varovné signály recidívy (prispôsobenie životasprávy),
- vyhýbanie a transformácia spúšťačov (odmietnutie spoločnosti fajčiarov, zodvodené odmietnutie cigarety),
- spracovanie chuti / túžby na fajčenie (napr. aktivítov alebo relaxačnými technikami),
- okamžité riešenie recidív.

Kognitívne-behaviorálna terapia (KBT)

Reštrukturalizácia vzorčov správania súvisiacich s fajčiarskym návykom, nácvik zvládania kritických situácií, posilňovanie motivácie k abstinencii.

Prevenca

- **Ten, kto nezačne fajčiť v období dospievania, sa pravdepodobne nikdy nestane fajčiarom.**
- **Použiteľné plošné preventívne opatrenia:**
 - masmediálne kampane (31.5. svetový deň WHO „bez tabaku“)
 - opatrenia na pracovisku a kultúra spoločnosti (kolektívny postoj k zdravému životnému štýlu, dodržiavanie zákazu fajčenia, podpora pri odvykaní, finančná motivácia)
 - Linka pomoci na odvykanie od fajčenia ÚVZ (0908 222 722)
- **WHO iniciatíva zdravotnickej politiky MPOWER:**
 - Monitor tobacco use and prevention policies.
 - Protect people from tobacco smoke.
 - Offer help to quit tobacco use.
 - Warn people about the dangers of tobacco.
 - Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship.
 - Raise taxes on tobacco.

Významné komorbidity a interakcie

Tabak a iné psychoaktívne látky

- Fajčenie tabaku je spojené s významne častejším užívaním ďalších legálnych psychoaktívnych látok, najmä alkoholu. (*Nešpor, 1996; Turček – Novotný – Kolibás, 2008*)
- Tabak je bránou (gateway drug) k experimentovaniu a nadužívaniu ilegálnych psychoaktívnych látok, najmä marihuany. (*Williams a Ziedonis, 2004; Turček – Novotný – Kolibás, 2008*)
- **Tabak + psychostimulancia:** synergický efekt podmienený nikotínovou potenciáciou neuronálnych okruhov odmeny (*Morisano a kol., 2009*)
- **Tabak + tlmivé látky:** antagonistický efekt – na farmakodynamickom princípe – na farmakokinetickom princípe
- **Negatívne dôsledky vzájomnej komorbidity** (*Beisel – Scott – Dixon, 1999*):
 - ťažšia závislosť
 - vyššie riziko ďalších psychických porúch
 - vyššie riziko akútnych aj chronických somatických zdravotných komplikácií

Tabak a organické kognitívne poruchy

- Nikotín má pozitívne účinky na pozornosť, predstavivosť a pracovnú pamäť. (Levin, 2002; Smith a kol., 2006)
- Nikotín vykazuje neuroprotektívnu úlohu pri degeneratívnych chorobách postihujúcich dopaminergické jadrá. (Janson a kol., 1989)
- Stimulátory nAChR ako experimentálna liečba demencií. (Levin a kol., 2006)
- Oxidačný stres z tabakového dymu prevažuje nad pozitívnymi účinkami nikotínu a prispieva k zhoršovaniu kognitívnych funkcií a rýchlejšiemu rozvoju demencie u fajčiarov oproti nefajčiárom. (Anstey a kol., 2007; Peters a kol., 2008)

Tabak a afektívne poruchy

- Celoživotné riziko objavenia sa epizódy veľkej depresívnej poruchy je 2x vyššie u tých, ktorí niekedy v živote pravidelne fajčili. (Glassman a kol., 1990)
- U signifikantnej časti fajčiarov bez anamnézy depresívnej poruchy sa počas snahy o abstinenciu rozvíja depresívna symptomatológia, kvôli ktorej zlyhávajú pri liečbe závislosti. (Covey a kol., 1997)
- Rozvoj depresívnej symptomatológie pri odvykaní od fajčenia bol výraznejší u pacientov s anamnézou depresívnej poruchy ako u pacientov bez predchádzajúcej depresívnej epizódy. (Tsoh a kol., 2000; Killen a kol., 2003)
- Fajčenie tabaku súviselo s 2x častejším rizikom objavenia de novo depresívnych epizód (u žien). (Pasco a kol., 2008)
- Pacienti liečení pre depresívnu epizódu afektívnej poruchy a súčasne závislí od tabaku majú už v krátkodobom horizonte 4 týždne po prepustení z hospitalizácie horšiu depresívnu symptomatiku ako ostatní. (Turšek, 2008)
- Preskribcia antidepresív zvyšuje úspešnosť liečby závislosti od tabaku. (Killen a kol., 2003)
- Zložky tabaku (PAH) urýchľujú odbúravanie fluvoxamínu, imipramínu, klomipramínu, trazodónu, kofeínu. (Desai a kol., 2007)

Tabak a úzkostné poruchy

- Súčasná prevalencia denného fajčenia tabaku pri úzkostných poruchách cca 20 – 55 %
- Súčasná prevalencia komorbidity akýchkoľvek úzkostných porúch pri dennom fajčení tabaku cca 10 – 30 %.
- Fajčenie tabaku je (prospektívne) asociované s vyšším rizikom výskytu úzkostných porúch rôzneho klinického obrazu (Williams a Ziedonis, 2004).
- Pacienti s úzkostnými poruchami sú pravdepodobnejšie ako bežná populácia súčasnými alebo minulými fajčiarimi tabaku (Breslau – Novak – Kessler, 2004).
- Miera fajčenia tabaku predikuje frekvenciu panických záchvatov (Breslau a Klein, 1999).
- Nízke dávky nikotínu vedú k anxiolytickým účinkom, vyššie dávky nikotínu majú anxiogénny efekt (Baleno a kol., 2005; Baleno a kol., 2006).
- Norharman (β-karbolín) obsiahnutý v tabakovom dyme je inverzným agonistom GABA_A receptorov a v mozgu aktivuje úzkostné prežívanie a úzkostnú behaviorálnu (vegetatívne) odpoveď (Evans a Lowry, 2007).
- Psychologický aspekt rituálu fajčenia môže byť nositeľom neurotizujúcich prvkov, pri ktorej sa nezvládnutý vzorec fajčenia môže meniť, deformovať.
- PAH obsiahnuté v tabakovom dyme majú potenciál zrýchliť odbúravanie (biotransformáciu a elimináciu) antidepresív i anxiolytik metabolizovaných izoenzymami CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1 resp. konjugáčnymi enzýmami (imipramín, fluvoxamín, duloxetín, trazodón, alprazolam, lorazepam, diazepam, oxazepam) (Desai a kol., 2007).

Tabak a schizofrénia

- **Pacienti so schizofréniou fajčia 2-3 krát častejšie ako všeobecná populácia** (WHO, 2004)
- **Hustota α_7 receptorov v hipokampe a vo frontálnom kortexe je pri schizofrénii znížená, administrácia nikotínu prispieva k jej normalizácii.** (Freedman a kol., 1993; Araki a kol., 2002; Ochoa a kol., 2007)
- **Ťažkí fajčiari mali menej negatívnych symptómov ako nefajčiari.** (Ziedonis a kol., 1994)
- **Fajčiaci pacienti so schizofréniou potrebujú na dosiahnutie rovnakého účinku vyššie dávky antipsychotík.** (Ziedonis a kol., 1994)
- **Tabak cestou indukcie izoenzýmov P450 zvyšuje odbúravanie antipsychotík (flufenazin, haloperidol, olanzapín, chlórpromazín, klozapín).** (Desai a kol., 2001)
- **Viac fajčia pacienti liečení typickými ako atypickými antipsychotikami.** (George a kol., 2000; McEvoy a kol., 1999)

Interakcie tabakového dymu so psychofarmakami

- **Farmakodynamické interakcie:** nikotín a inhibitory monoaminoxidáz (MAO)
- **Antagonistický efekt**
 - anxiolytiká – hypnotiká – sedatíva, antipsychotiká, opioidy.
- **Synergický / aditívny efekt**
 - potenciačný efekt: psychostimulancia, nootropiká, kognitíva
 - synergický / aditívny efekt: niektoré antidepresíva (MAO, SSRI, SNRI, NDRI)
- **Farmakokinetické interakcie:** polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH)
- **zrýchlenie odbúravania cestami:**
 - 1) indukcia izoenzýmov cytochrómu P450 – CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1
 - 2) indukcia glukuronidovej (glukuronidtransferáza) a glutatiónovej (glutatióntransferáza) konjugácie
 - dokázané pri: takrín, haloperidol, chlórpromazín, klozapín, olanzapín, duloxetín, fluvoxamín, imipramín, klomipramín, trazodón, alprazolam, diazepam, lorazepam, medazepam, oxazepam
- **Sumár interakcii so psychofarmakami:**
 - **klinicky významné a preukázané interakcie:** antipsychotiká a anxiolytiká.
 - farmakodynamický podmienené zníženie účinnosti liekov
 - farmakokinetický podmienené zrýchlenie ich odbúravania (biotransformácie a eliminácie).
 - **Spoločný výstup:** zníženie účinnosti (i vedľajších účinkov) príslušných liekov pri súčasnom fajčení tabaku.
