

**Bogusław Habrat**  
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## **FARMAKOLOGICZNE LECZENIE UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY**

### **WSTĘP**

Typowe dla osób uzależnionych od wyrobów tytoniowych jest podejmowanie licznych prób zaprzestania palenia. Zaledwie ok. 5% prób bez pomocy jakiejkolwiek terapii jest udane w sensie utrzymywania rocznej abstynencji. Ponieważ próby są ponawiane, w USA szacuje się, że odsetek osób, którym udało się przestać palić w stosunku do wszystkich palących, wynosi ok. 45%. Z tych zaledwie 5% zawdzięcza to udziałowi w jakiejkolwiek terapii (21). Dodatkowo, osoby, którym udało się zaprzestać palenia, rekrutują się głównie spośród mniej uzależnionych. Fakty te stoją w rażącej dysproporcji z postępem wiedzy o uzależnieniach, a o uzależnieniu od nikotyny w szczególności, a także z dużymi postępami w leczeniu, w tym postęпами farmakoterapii.

Pierwsze próby farmakologicznego leczenia uzależnienia od nikotyny wykonywane w latach 30. do 50. były zazwyczaj nieudane, a wyniki pojedynczych badań, które wykazywały pozytywne rezultaty, były zazwyczaj trudne do powtórzenia. W latach 60. i 70. obserwowano odwrót od prób leczenia farmakologicznego na rzecz oddziaływań behawioralnych. Mimo dość dobrych wyników terapii behawioralnej, zaczęto poszukiwać alternatywnych metod leczenia, ponieważ terapia behawioralna trwała zbyt długo i była zbyt kosztowna. W latach 70. rozpoczęto zakrojone na szeroką skalę farmakologiczne badania przedkliniczne i kliniczne, a od początku lat 80. wprowadzono leczenie klonidyną oraz leczenie substytucyjne nikotyną zawartą w gumach do żucia i plastrach uwalniających nikotynę przezskórną (39, 40).

W latach 80. i 90. wykonano setki badań klinicznych nad efektami farmakoterapii nikotynizmu, z których kilkadziesiąt poprawnych metodologicznie stało się podstawą wielu prac przeglądowych (2, 5, 6, 7, 9, 32, 33, 37, 45, 66), metaanaliz

(6, 63) oraz zaleceń terapeutycznych (4, 50, 51, 65, 69, 68). Są one podstawą niniejszego opracowania, uzupełnionego o niektóre nowsze, bardziej interesujące wyniki badań.

Zazwyczaj efektywność terapii ocenia się przez porównanie odsetka osób, które całkowicie zaprzestały palenia przez jakiś czas pod wpływem badanej terapii, z odsetkiem osób, które przestały palić, mimo że otrzymywały placebo. Najczęściej skuteczność leczenia ocenia się stosując kryterium czasu katamnezy: wyniki krótkoterminowe dotyczą czasu 4-12 tygodni, a długoterminowe 6-12 miesięcy. Wydaje się, że na krótkoterminowe wyniki terapii wpływają głównie leki zmniejszające objawy zespołu abstynencyjnego, natomiast mechanizmy wpływające na efekty długoterminowe leczenia nie są bliżej poznane.

### **Warunkowanie negatywne (leczenie awersyjne)**

Pierwsze próby zastosowania farmakoterapii w leczeniu uzależnienia od nikotyny związane były z koncepcją warunkowania zachowań. Ponieważ ważną rolę w patogenezie uzależnień odgrywa warunkowanie pozytywne, próbowano kojarzyć palenie tytoniu z nieprzyjemnymi bodźcami (warunkowanie negatywne). W tym celu stosowano m.in. octan srebra, który powoduje odczuwanie nieprzyjemnego, metalicznego smaku. Podobnie jak w przypadku innego środka, który miał mieć działanie awersyjne – metronidazolu, wyniki nie były jednak wystarczająco zachęcające, a sama idea leczenia awersyjnego często wzbudza sprzeciw.

### **Przerywanie mechanizmu pozytywnego wzmocnienia**

Mniejsze kontrowersje związane są z inną metodą behawioralną, polegającą na przerywaniu błędnego koła pozytywnych wzmocnień, jakie stanowią: przyjemność płynąca z palenia papierosów i zaspokajania głodu nikotynowego oraz usuwania objawów abstynencyjnych.

### **Leki blokujące receptory nikotynowe**

Ponieważ głównym farmakologicznym działaniem nikotyny jest pobudzanie nikotynowych receptorów cholinergicznym (co powoduje szereg wtórnych reakcji układów neuroprzekaźnikowych) przypuszczano, że korzystne może być podawanie leków blokujących receptory nikotynowe. Lekiem takim jest mekamyamina, stosowana głównie w terapii nadciśnienia tętniczego. W badaniach przedklinicznych potwierdzono, że mekamyamina zapobiega wielu fizjologicznym, behawioralnym i wzmacniającym działaniom nikotyny, choć prawdopodobnie jej działanie nie jest związane z bezpośrednim działaniem na receptory nikotynowe, lecz z wpływem na kanały jonowe. Próby kliniczne były jednak znacznie mniej zachęcające. Choć stwierdzono, że mekamyamina zmniejsza przyjemność płynącą z palenia, a dodatkowo, mimo że jest antagonistą receptora nikotynowego, nie precypituje zespołu abstynen-

cyjnego, jednak tylko nieznacznie wpływa na palenie papierosów, a poza tym często powoduje objawy niepożądane (obniżenie ciśnienia tętniczego).

Ostatnio wykazano, że mekamlamina może być użyteczna w zapobieganiu palenia, jeśli jej podawanie rozpoczyna się jeszcze przed zaprzestaniem palenia oraz gdy jest podawana łącznie z substytucją nikotynową (59).

## **Leki blokujące receptory opioidowe**

W myśl teorii unitarystycznej, patogeneza wszystkich uzależnień związana jest w większym lub mniejszym stopniu z mechanizmem pozytywnego wzmocnienia, polegającego na powtarzającym się stymulowaniu produkcji endogennych substancji morfinopodobnych, które powodują m.in. euforię (43). Uważa się również, że przyjemne doznania po zaaplikowaniu nikotyny mają związek ze stymulowaniem przez nią układu opioidowego. Dlatego analogicznie do mało udanych prób z uzależnieniem opioidowym i średnio udanych prób z uzależnieniem alkoholowym, rozważa się podjęcie prób leczenia nikotynizmu na drodze wygaszania mechanizmu pozytywnego wzmocnienia. Wg tego rozumowania, naltrekson i nalmafen, które są antagonistami receptorów opioidowych, powinny powodować nieodczuwanie przyjemnych doznań po wypaleniu tytoniu. M. in. opisano kazuistyczne przypadki spontanicznego zaniechania palenia przez osoby, którym przepisano naltrekson z powodu uzależnienia od opioidów (49). W jednej z publikacji doniesiono o korzystnych wynikach kombinowanej kuracji z użyciem leczenia substytucyjnego i naltreksonu (44). Poprawnych metodologicznie badań dotyczących naltreksonem lub nalmafenem jeszcze nie opublikowano i uważa się, że ten typ leczenia ma obiecujące perspektywy (40), chociaż Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne nie rekomenduje tego typu leczenia (4).

## **Leczenie zaburzeń sprzyjających paleniu tytoniu**

### **Leki przeciwdepresyjne**

U podstaw farmakologicznego leczenia nikotynizmu lekami przeciwdepresyjnymi leżą obserwacje o rozmaitych powiązaniach między paleniem a zaburzeniami nastroju, m.in.:

- odstawienie nikotyny może powodować objawy depresyjne, a nawet opisywano przypadki dużej depresji powstałej po zaprzestaniu palenia (10, 25, 26), przy czym dotyczy to głównie osób, które już poprzednio chorowały na zaburzenia nastroju (13, 14);
- osoby z objawami depresyjnymi mają większą podatność do palenia tytoniu (18);
- wśród osób szukających pomocy w przerwaniu palenia jest większy odsetek osób z depresją lub przebytą depresją niż odsetek osób chorujących na depresję w populacji ogólnej (25, 26, 34);
- osoby z przebytymi epizodami dużej depresji doznają bardziej nasilonych objawów depresyjnych (13, 24);
- odsetki osób utrzymujących abstynencję od palenia są mniejsze u osób z przebytymi epizodami dużej depresji.

### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)*

Pierwsze próby z zastosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych były nieudane z powodu złej tolerancji tej grupy leków.

Pozytywne wyniki leczenia z użyciem doksepiny (17) nie były później kontynuowane.

Ostatnio powraca się o prób leczenia z użyciem TLPD. M.in. u ok. 200 osób stosowano leczenie nortryptyliną lub placebo (35). Nortryptylina poprawiała pojawiający się w okresie abstynencyjnym obniżony nastrój. Kobiety z występującą poprzednio depresją miały lepsze wyniki w utrzymywaniu abstynencji niż kobiety, które nie przeżyły depresji. Nie jest jasne, dlaczego zjawisko to nie dotyczyło mężczyzn.

### *Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)*

Większe nadzieje wiąże się z lekami nowszej generacji. Leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny wydają się potencjalnie użytecznymi, gdyż: działają przeciwdepresyjnie, obserwowano ich działanie „przeciwkompulsywne”, przypuszcza się, że mają działanie zmniejszające spożycie różnych substancji (węglowodanów, alkoholu i, prawdopodobnie, palenia tytoniu). Jednak badania z użyciem SSRI są nieliczne, a te, które opublikowano wykazały przeciwstawne wyniki odnośnie do wpływu na powstrzymywanie się od palenia (11, 62).

### *Bupropion*

Ostatnio coraz częściej donosi się, że najsilniejsze działanie zmniejszające palenie, a zapobiegające pojawianiu się objawów depresyjnych w okresie abstynencji, ma stosunkowo rzadko używany lek przeciwdepresyjny – bupropion (20, 29, 31, 36, 41, 42, 54), (lek nie jest zarejestrowany w Polsce). Jest on inhibitorem wychwyty noradrenaliny i dopaminy, a jego działanie przeciwnikotynowe związane bywa zarówno z zapobieganiem wystąpieniu objawów depresyjnych w okresie abstynencji, jak i z euforyzującym działaniem dopaminergicznym.

Ferry i Burchette (20) w 1994 r. po raz pierwszy donieśli o użyteczności bupropionu w leczeniu osób uzależnionych od nikotyny, które nie miały wcześniej depresji.

Natomiast pierwsze wielośrodkowe, poprawne metodologicznie badania nad zastosowaniem bupropionu w zapobieganiu palenia opublikowali Hurt i wsp. w 1997 r. (42). Stały się one podstawą do zarejestrowania bupropionu przez Food and Drug Administration jako leku do terapii osób uzależnionych od wyrobów tytoniowych. W badaniach tych zaczęto stosować bupropion na tydzień przed przerwaniem palenia, ponieważ działanie przeciwdepresyjne leku nie jest natychmiastowe. Po 7 tygodniach leczenia bupropionem w różnych dawkach lub placebo oceniano abstynencję od palenia w ciągu roku. Po zakończeniu leczenia abstynencję utrzymywało: 19% przyjmujących placebo, 28,8% leczonych 100 mg bupropionu, 38,6% otrzymujących dawkę 150 mg bupropionu i 44,2% przyjmujących 300 mg leku. Po roku odsetki utrzymujących abstynencję wynosiły odpowiednio: 12,4%, 19,6%, 22,9% i 23,1%. Nie stwierdzono zależności między wynikami leczenia, a występowaniem objawów

depresyjnych. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, a poza tym nie obserwowano, częstego u osób przerywających palenie, zwiększenia masy ciała (bupropion wydaje się mieć pewne działanie anorektyczne).

Hayford i wsp. (36) w podobnych metodologicznie badaniach przez 6 tygodni stosowali bupropion w różnych dawkach i placebo u osób, u których w wywiadzie stwierdzano przebycie dużej depresji lub alkoholizmu. Stwierdzono, że zmniejszenie palenia było proporcjonalne do dawki bupropionu, natomiast wyniki leczenia były niezależne od przebytej depresji lub alkoholizmu. Poza tym stwierdzono, że pojawienie się objawów depresyjnych wiązało się z nawrotem palenia.

Bupropion wydaje się bardzo interesującym lekiem w terapii uzależnionych od nikotyny zarówno pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa (jednak ostrożnie należy stosować go u osób z przebytymi drgawkami, gdyż obniża próg drgawkowy oraz u osób z jądłowstrętem). Przed jego powszechnym stosowaniem należy jednak potwierdzić wyniki w innych badaniach.

## Leki przeciwłękowe

Istotną częścią nikotynowego zespołu abstynencyjnego są objawy lękowe. Stąd pojawiły się koncepcje, że leki przeciwłękowe mogą łagodzić zespół abstynencyjny, a co za tym idzie, zmniejszyć odsetek osób „samoleczących się” za pomocą sięgania po tytoń.

### *Buspiron*

Ponieważ najczęściej stosowane leki przeciwłękowe – benzodiazepiny nie wydają się mieć właściwości zmniejszających palenie, a poza tym stosowane dłużej mogą powodować uzależnienie, przypuszczano, że buspiron, jako lek przeciwłękowy o innym mechanizmie działania niż poprzez kompleks receptorowy GABA-benzodiazepinowy, może być przydatny w leczeniu nikotynizmu. W trzech próbach stosowano buspiron w dawce 15-60 mg/dobę i wykazano, że zmniejsza on nasilenie nikotynowego zespołu abstynencyjnego (58) i częściej sprzyja powstrzymaniu się od palenia niż placebo (23, 72). Niestety, oceniano tylko krótkoterminowy efekt buspironu.

### *Ondansetron*

Układ serotonergiczny wydaje się odgrywać istotną rolę w patogenezie uzależnień, a farmakologiczne interwencje w tym układzie wpływają na spożycie różnych substancji uzależniających.

Mimo przesłanek teoretycznych (30), inny lek o pewnych właściwościach przeciwłękowych: antagonistą receptora 5HT<sub>3</sub> – ondansetron nie okazał się przydatny w leczeniu nikotynowych zespołów abstynencyjnych i zaprzestaniu palenia (15, 71, 74).

## Leczenie substytucyjne

Leczenie substytucyjne jest zazwyczaj wyrazem przyznania się do bezsilności oddziaływań terapeutycznych, które mają na celu ingerowanie i „naprawianie” pato-

mechanizmów prowadzących do kontynuowania uzależnienia. Terapia substytucyjna budzi zazwyczaj duże kontrowersje np. w odniesieniu do osób uzależnionych od opioidów, a jeszcze większe w odniesieniu do osób uzależnionych od alkoholu. W przypadku uzależnienia od nikotyny takich obiekcji raczej nie ma i leczenie substytucyjne jest najpowszechniej stosowaną farmakoterapią. Wynika to m.in. ze specyficznej strategii leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od wyrobów tytoniowych:

- jest ono najczęściej ograniczone w czasie,
- za cenę zaspokajania głodu nikotyny, osobę uzależnioną izoluje się od bardziej szkodliwych substancji zawartych w dymie papierosowym,
- leczenie rozkłada się na sekwencje: najpierw zapobiega się pojawieniu się zespołu abstynencyjnego, potem wpływa się na komponent behawioralny (przerwanie mechanizmu pozytywnego wzmacniania, przerwanie łańcucha skojarzeń i zachowań manipulacyjnych), a na końcu stopniowo zmniejsza się dawkę nikotyny.

## Lobelina

Zgodnie z ogólną zasadą leczenia substytucyjnego, dąży się do zastąpienia uzależniającej substancji psychoaktywnej lekiem o podobnym działaniu receptorowym, ale o dłuższym okresie półtrwania. Lobelina była dość powszechnie stosowana w latach 30. do 40., ale późniejsze metaanalizy nie potwierdziły jej skuteczności (16).

## Nikotyna

Substytucyjne leczenie nikotyną jest zróżnicowane pod względem drogi podawania, szybkości osiągania szczytu stężenia w surowicy, poziomu nikotyny w surowicy, długości utrzymywania się we krwi, a co za tym idzie, także pod względem wskazań oraz objawów niepożądanych.

### *Nikotynowe gummy do żucia*

Nikotynowe gummy do żucia zawierają najczęściej 2 lub 4 mg nikotyny. Nikotyna szybko wchłania się ze śluzówki jamy ustnej, głównie policzków, i osiąga maksymalne stężenie we krwi po ok. pół godzinie, ale jest to dość zmienne w zależności od intensywności oraz „techniki” żucia (w przypadku palenia papierosów maksymalne stężenie nikotyny – ok. 12 ng/ml – obserwuje się już po 5 minutach). Gummy nikotynowe, szczególnie 4-miligramowe, zapewniają średnio wysoki poziom nikotyny we krwi (ok. 7 ng/ml). Kilka metaanaliz wyników kilkudziesięciu badań wykazało, że używanie gum nikotynowych ok. dwukrotnie zwiększa odsetki utrzymujących abstynencję od tytoniu w porównaniu z używającymi gumę bez nikotyny (6, 40, 64). Dotyczy to zarówno wyników krótkoterminowych (do 6 tyg.), jak i długoterminowych (6-12 miesięcy). Z metaanalizy Balfoura i Fagerstroma (6) pięciu badań z roczną katamnezą wynika, że osoby ze znacznie nasilonym uzależnieniem, które używają gumy zawierające 4 mg nikotyny, utrzymują abstynencję średnio 2,1 raza dłużej niż osoby używające gum z dwukrotnie mniejszą zawartością nikotyny (42% vs 22%).

Gumy 4-miligramowe rzadziej stosowane są u osób z mniej zaawansowanym uzależnieniem, ale i w tej grupie wykazano, że są skuteczniejsze niż gumy 2-miligramowe (60). Zauważono również, że lepsze wyniki osiąga się, gdy próby przeprowadzane są w warunkach szpitalnych (6). Także im uzależnienie bardziej nasilone, tym różnice wyników leczenia między osobami żującymi gumy nikotynowe a używającymi gumy z placebo są większe (6). Wyniki leczenia wydaje się też poprawiać „oswojenie” z gumami i rozpoczęcie używania gum na tydzień przed terminem przerwania palenia (38). Także używanie gum wg sztywnych ustaleń, np. 1 guma/godz., sprzyja uzyskaniu lepszego rezultatu niż żucie *ad libitum*. Nie jest jednoznacznie ustalone, jak długo należy używać gum nikotynowych, choć rekomenduje się jako standard używanie gumy przez 3 miesiące (4). Po roku, mniej niż 1/3 osób, którym udało się zerwać z paleniem, jednak nadal używa gum nikotynowych.

Za wskazanie do przewlekłego leczenia gumami nikotynowymi uważa się przypadki osób ze wczesnymi uszkodzeniami zdrowotnymi spowodowanymi paleniem, które mają trudności z przerwaniem lub utrzymaniem się bez palenia (8). Wykazano, że długotrwałe używanie gum nikotynowych zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego (52).

Objawy niepożądane w czasie używania gum nikotynowych dotyczą najczęściej odczynów miejscowych na śluzówce jamy ustnej, rzadziej występują nudności, wymioty, zgaga i objawy dyspeptyczne a także przerost żwaczy. Objawy są zazwyczaj słabo nasilone i ustępują albo samoistnie albo po poinstruowaniu o technice żucia. Wielkość dawki nikotyny zawartej w gumie tylko nieznacznie wpływa na częstość występowania objawów niepożądanych.

### *Plastry nikotynowe*

Obecnie na rynku znajduje się szereg plastrów do transdermalnego uwalniania nikotyny. Różnią się one zawartością i czasem uwalniania nikotyny, a co za tym idzie, służą do stosowania w dzień lub przez całą dobę. Plastry do stosowania w dzień zawierają 15 mg nikotyny, a do stosowania całodobowego – 21-22 mg, przy czym wszystkie uwalniają po ok. 0,9 ng nikotyny na godzinę. Po przyklepieniu plastra poziom nikotyny we krwi wzrasta bardzo powoli, osiągając maksymalne stężenie po ok. 4-9 godz. na wysokim (13-23 ng/ml) i stabilnym przez wiele godzin poziomie.

Balfour i Fogarstrom (6) dokonali metaanalizy 5 badań, w których używano plastrów dziennych i 16 badań z plastrami całodobowymi. Stwierdzono, że krótkoterminowa skuteczność leczenia plastrami nikotynowymi została przekonywająco udowodniona (67), natomiast długotrwałe wyniki leczenia były niejednoznaczne. Wyniki leczenia plastrami stosowanymi tylko w dzień wydawało się lepsze niż stosowanie plastrów o działaniu całodobowym (19), nad ranem stężenia nikotyny w obu przypadkach były niskie, a więc niecelowe jest przyjmowanie 40% większej dawki. Prawdopodobnie dla niektórych osób konieczne jest stworzenie „silniejszych” plastrów, ponieważ część bardziej uzależnionych używa nawet do 4 plastrów na dobę, a poza tym wykazano większą skuteczność większych dawek nikotyny w plastrach (46, 48). Przy stosowaniu wszystkich plastrów poziom nikotyny zmniejsza się w godzinach wieczornych i u części osób zachodzi ko-

nieczność suplementacji nikotyny np. poprzez stosowanie nikotynowych gum do żucia lub innych form substytucji. Wyniki leczenia plastrami nikotynowymi są lepsze przy połączeniu tego typu terapii z psychoterapią poznawczo-behawioralną (57).

Ze względu na lepsze wyniki krótkotrwałe, plastry nikotynowe są rekomendowane do używania w tych przypadkach, gdzie wskazane jest szybka, ale niekoniecznie długotrwała abstynencja, a jednocześnie nie występują choroby zaostrzane nikotyną (np. zarostowe zapalenie tętnic). Należy też oszacować bilans zmniejszenia ryzyka związanego z dymem tytoniowym i zwiększonego ryzyka całodobowego działania nikotyny.

W przypadku plastrów nikotynowych najczęstszymi objawami niepożądanymi są miejscowe reakcje skórne, rzadziej zaburzenia snu, które częściej występowały u osób z plastrami uwalniającymi nikotynę przez całą dobę.

### *Spraye, inhalatory i aerozole nikotynowe*

Inną formą zapobiegania nikotynowemu zespołowi abstynencyjnemu jest substytucja polegająca na podawaniu nikotyny przez śluzówkę nosa. W tym celu stosowane są inhalatory (61), spraye i aerozole zawierające nikotynę.

W jednej aplikacji sprayu zawarte jest ok. 0,5 mg nikotyny, a ponieważ spray podaje się do obu otworów nosowych, jednorazowa dawka wynosi ok. 1 mg nikotyny. Po zaaplikowaniu sobie nikotyny w sprayu jej poziom we krwi rośnie najszybciej ze wszystkich form substytucji i osiąga maksimum po 5-10 min., ale stężenie to jest stosunkowo małe, bo wynosi ok. 3-5 ng/ml. Ponieważ jednak spraye stosuje się 1-3 razy na godzinę, nikotyna kumuluje się i osiąga stężenie 6-18 ng/ml.

W 3 pracach stwierdzono, że odsetki osób utrzymujących abstynencję przez rok w grupie leczonych sprayami nikotynowymi są średnio 2,3 razy większe niż u osób z grup kontrolnych stosujących spraye bez nikotyny (6).

W początkowej fazie leczenia objawy podrażnienia śluzówki nosogardzieli i spojówek są bardzo częste, bo występują u ok. 80% osób, ale za to bardzo rzadko są przyczyną zaniechania leczenia. Znacznie rzadziej (10-15%) pacjenci skarżą się na nudności, bóle głowy, kołatania serca i wzmożone pocenie się.

### *Inne formy podawania nikotyny*

Inną formą podawania nikotyny są *mouthpieces*, specjalnie spreparowane cylindry, przypominające kształtem papierosy. Zawierają one porowaty trzpień nasycony 10 mg nikotyny i roztworem mentolu. Wdycha się parującą w temperaturze pokojowej nikotynę oraz mentol. Podkreśla się, że wyższość tej formy polega na tym, że obok substytucji nikotyny, pozwala ona także na „substytucję behawioralną” (możliwość wykonywania manipulacji podobnych jak z papierosem i „zaciągania się” oparami a nie dymem). Ilość wchłanianej nikotyny jest ok. 10 razy mniejsza niż w przypadku wdychania dymu tytoniowego i odbywa się głównie przez śluzówkę jamy ustnej. Maksymalne poziomy nikotyny we krwi wynoszą ok. 8 ng/ml i są osiągnęte po ok. 30 minutach wdychania.

Podobnie jak w przypadku innych form leczenia substytucyjnego w 4 badaniach kontrolowanych po roku stwierdzono średnie 2,1-krotne zwiększenie procentów osób utrzymujących abstynencję (średnio 17% vs 8%).



Najczęstszym objawem niepożądanym jest kaszel (u 50% osób) podrażnienie śluzówki jamy ustnej (40%). Jednak zarówno te, jak i inne rzadziej występujące objawy (nudności, bóle głowy, kołatanie serca) rzadko są przyczyną przerywania leczenia.

### *Kombinowane leczenie substytucyjne*

Ostatnio próbuje się leczenia łączącego pozytywne cechy różnych rodzajów terapii substytucyjnej. W dwóch badaniach (47,56) wykazano, że terapia kombinowana może zwiększać efektywność leczenia o ok. 50% w porównaniu z jednym rodzajem substytucji.

## **Klonidyna**

Klonidyna, która jest agonistą receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego, znalazła zastosowanie w leczeniu zespołów abstynencyjnych: opioidowego i alkoholowego, przez redukcję nadaktywności adrenergicznej. Choć w patogenezie nikotynowego zespołu abstynencyjnego układ adrenergiczny nie odgrywa znacznej roli, w połowie lat 80. Glassman i wsp. (27) stwierdzili, że klonidyna zmniejsza głód nikotyny i nasilenie nikotynowego zespołu abstynencyjnego. U osób uzależnionych od nikotyny stosuje się ją zazwyczaj w postaci plastrów, uwalniających ją przezskórnie. Metaanaliza badań z użyciem klonidyny (12) wykazała, że po roku odsetek niepalących wśród przyjmujących klonidynę był 1,7 raza większy niż u przyjmujących placebo, a jeśli dodatkowo stosowano psychoterapię – nawet 4,2 raza większy. Dotyczyło to jednak głównie wyników krótkoterminowych, a poza tym nowsze badania podważają te ustalenia (28, 55). Nie wiadomo, dlaczego klonidyna jest bardziej skuteczna u kobiet (12).

## **Inne rodzaje farmakoterapii**

Próby stosowania leków stymulujących uzasadniano nieco podobnym działaniem nikotyny i stymulantów na wydolność umysłową oraz podobieństwem niektórych objawów nikotynowego zespołu abstynencyjnego do objawów spotykanych w zespole upośledzenia uwagi. Wyniki leczenia amfetaminą i metylfenidatem były niejednoznaczne (wykazano wpływ zmniejszający nasilenie zespołu abstynencyjnego), ale ten typ leczenia zarzucono ze względu na zbyt duże ryzyko uzależnienia od leków stymulujących.

Podobnie nieudane były próby ze stosowaniem dwuwęglanu sodu, który przez alkalizację miał powodować spowolnienie usuwania nikotyny, a co za tym idzie łagodzić zespół abstynencyjny.

Wychodząc z założenia, że u niektórych osób głód węglowodanów może być nieodróżniany od głodu nikotyny, a także obserwując, że osoby, które przerwały palenie spożywają więcej węglowodanów, West i wsp. (70) zaproponowali leczenie nikotynizmu stosowaniem diety bogatej w węglowodany. Wykazali oni, że podawanie dekstrozy zmniejsza głód nikotyny mierzony m.in. zużyciem gum nikotynowych. Badań tych jednak nie kontynuuje się, ponieważ zwiększony apetyt i przyrost masy ciała są poważnymi problemami osób zaprzestających palenia.

Zaprzestano także kontynuowania prób z lekami o działaniu anorektycznym (fenfluraminą i fenylpropanolaminą), które nawet zwiększały odsetki palących.

### Zaprzestanie palenia w niektórych zaburzeniach psychicznych

Odsetki palących wśród osób z zaburzeniami psychicznymi są większe niż w populacji ogólnej.

W szczególności dotyczy to osób uzależnionych od alkoholu, wśród których odsetek palaczy jest szacowany na 75-90%. Do niedawna uważano, że w czasie kuracji odwykowej nie powinno się odzwyczajać pacjentów od palenia, gdyż dolegliwości związane z odwykaniem od dwóch substancji mogą niejako kumulować się. W związku z wprowadzeniem w USA zakazu palenia w placówkach medycznych obawiano się, że mogą pogorszyć się wyniki leczenia alkoholizmu, a część pacjentów zrezygnuje z leczenia z obawy przed koniecznością zaprzestania palenia. Tymczasem nowa sytuacja prawna sprawiła, że osoby uzależnione często planują w czasie jednego leczenia odwykowego, wyleczyć oba uzależnienia i udaje im się to nadspodziewanie często (1, 3).

Innym poważnym problemem są próby rzucania palenia przez osoby z chorobami afektywnymi. Osoby z aktualnie występującymi lub przebytymi zespołami depresyjnymi częściej palą niż osoby z populacji generalnej, częściej też podejmują decyzje o zaprzestaniu palenia. Gwałtowne odstawienie palenia papierosów może sprzyjać nawrotowi depresji lub zwiększeniu jej nasilenia. Dlatego u osób chorujących na depresję decyzję o zaprzestaniu palenia należy wnikliwie rozważyć, a u osób z przebytymi zespołami depresyjnymi należy włączyć leczenie przeciwdepresyjne co najmniej na tydzień przed zaprzestaniem palenia.

Przerwanie palenia przez osoby chorujące na schizofrenię prowadzi zazwyczaj do nasilenia objawów choroby a stosowanie neuroleptyków zazwyczaj dodatkowo zwiększa głód nikotyny (53) i dlatego rzucanie palenia na ogół nie jest rekomendowane, szczególnie w okresie zaostrzenia.

### PODSUMOWANIE

W ostatnich latach stosowano wiele środków pomocnych w zaprzestaniu palenia. Największe doświadczenia zdobyto w stosowaniu substytucyjnego leczenia nikotynej, głównie wprowadzaną do organizmu przy pomocy gum do żucia i plastrów. Większość metaanaliz wykazuje podwojenie odsetka osób utrzymujących abstynencję dzięki substytucji nikotynowej w porównaniu z otrzymującymi placebo. Wprowadzane są inne formy substytucji nikotynowej, w odniesieniu do których, jak się wydaje, można oczekiwać podobnych wyników, ale nie jest to jeszcze wystarczająco udokumentowane. Niestety, nie wykonano również badań porównawczych między poszczególnymi rodzajami leczenia substytucyjnego, jak i między leczeniem substytucyjnym a innymi rodzajami farmakoterapii uzależnienia od nikotyny. Do najbardziej obiecujących leków przydatnych w powstrzymaniu się od palenia należą nowsze leki przeciwdepresyjne, które prawdopodobnie działają poprzez zapobiega-

nie objawom depresyjnym pojawiającym się po zaprzestaniu palenia. Wyniki nielicznych badań z zastosowaniem bupropionu czynią go przedmiotem znacznego zainteresowania badawczego. Mało przebadane są inne leki, które z teoretycznego punktu widzenia mogą okazać się pomocne dla osób uzależnionych: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i leki blokujące receptory opioidowe.

Choć metody behawioralne są najpowszechniej stosowane w celu zaprzestania palenia, nie są one powszechnie dostępne, nie wszyscy chcą lub są w stanie z nich korzystać, podkreśla się, że są one droższe niż farmakoterapia. Także u osób ze współwystępującymi z uzależnieniem od nikotyny zaburzeniami psychicznymi niestosowanie farmakoterapii może być przyczyną niepowodzenia leczenia lub nawet pogorszenia stanu psychicznego. Na obecnym etapie wiedzy o leczeniu uzależnienia od nikotyny farmakoterapia jawi się nie jako alternatywa psychoterapii, ale jako jej uzupełnienie. Wyniki terapii kompleksowej: psychoterapia + farmakoterapia są lepsze niż każdej z tych metod z osobna.

## STRESZCZENIE

W pracy dokonano przeglądu ważniejszych metod farmakologicznego leczenia uzależnienia od nikotyny. Skoncentrowano się głównie na najczęściej stosowanych metodach tj. różnych formach substytucyjnego podawania nikotyny a także przedstawiono wyniki prób z najbardziej interesującym ostatnio lekiem – bupropionem. Przedstawiono też niektóre aspekty leczenia farmakologicznego uzależnienia od nikotyny u osób z alkoholizmem, chorobami afektywnymi i schizofrenią.

**Słowa kluczowe:** farmakoterapia, uzależnienie od nikotyny, terapia substytucyjna nikotyną, bupropion

Bogusław Habrat

### Pharmacotherapy of nicotine dependence

## SUMMARY

The paper presents a review of the most significant methods of pharmacological treatment of nicotine dependency. The most frequently methods, i.e., various forms of the replacement therapy with nicotine constitute the main focus of the analysis, also the results of tests with bupropion – recently most interesting drug, are presented. Additionally, some aspects of pharmacological treatment of nicotine dependency regarding alcoholics, individuals with affective diseases and schizophrenia are discussed.

**Key words:** pharmacotherapy, nicotine dependence, nicotine replacement therapy, bupropion

## PIŚMIENNICTWO

1. Abrams D.B., Monti P.M., Niaura R.S., Rohsenow D.J., Colby S.M. (1996): *Interventions for alcoholics who smoke*. Alc. Health Res. World. 20, 111-117.

2. Aceto M.D.: *Dependence on nicotine and tobacco products*: (1996) Pharmacological determinants and treatment strategies. Med. Chem. Res. 526-534.
3. *Alkohol i Zdrowie*. IX Raport dla Kongresu USA. PARPA, Warszawa (w druku).
4. American Psychiatric Association (1996): *Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence*. Am. J. Psychiatry, 152, supl., 1-31.
5. Alterman A.I., Gariti P., Cook T.G., Cnaan A. (1999): *Nicodermal patch adherence and its correlates*. Drug. Alc. Depend. 53, 159-165.
6. Balfour D.J.K., Fagerstrom K.O. (1996): *Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurogenerative disorders*. Pharmacol. Ther. 72, 51-81.
7. Benowitz N.L. (1996): *Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutic*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36, 597-613.
8. Bjornson-Benson W., Nides M., Dolce J., Rand C., Lindgren P., O'Hara P., Buist A.S. (1993): *Nicotine gum use in the first year of the lung health study*. Addict. Behav. 18, 491-502.
9. Borg L.: *Pharmacological therapies for substance dependence* (1997): Curr. Opinion Psychiatry, 10, 225-229.
10. Borelli B., Niaura R., Keuthen N.J., Goldstein M.G., DePue J.D., Murphy C., Abrams D.B. (1996): *Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment*. J. Clin. Psychiatry, 57, 534-538.
11. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarret P.J., Cornelius M.D., Black A., Perel J.M., Thase M.E. (1997): *Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers*. Psychopharmacol. Bull. 33, 165-170.
12. Covey L.S., Glassman A.H. (1991): *A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation*. Br. J. Addict. 86, 991-998.
13. Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F. (1990): *Depression and depressive symptoms in smoking cessation*. Compr. Psychiatry, 21, 350-354.
14. Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F. (1997): *Major depression following smoking cessation*. Am. J. Psychiatry, 154, 263-265.
15. Croop C.D., Goraharper M.L. (1995): *Ondansetron use for smoking cessation*. Ann. Pharmacother. 29, 1041-1042.
16. Davidson G.C., Rosen R.C. (1972): *Lobeline and reduction of cigarette smoking*. Psychol. Rep., 31, 443-456.
17. Edwards N.B., Murphy J.K., Downs A.D., Ackerman B.J., Rosenthal T.L. (1989): *Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double blind pilot study*. Am. J. Psychiatry, 146, 373-376.
18. Escobedo L.G., Reddy M., Giovino G.A. (1998): *The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in US adolescents*. Addiction, 93, 433-440.
19. Fagerstrom K.O., Sachs D.P.L. (1995) *Medical management of tobacco dependence: a critical review of nicotine skin patches*. Curr. Pulmonol. 16, 223-238.
20. Ferry L.H., Burchette R.J. (1994): *Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers*. J. Addict. Dis. 13, 249-252.
21. Fiore M.C., Novotny T.E., Pierce J.P., Giovino G.A., Hatziandreu E.J., Newcomb P.A., Surowicz T.S., Davis R.M. (1990): *Methods used to quit smoking in the United States*. JAMA, 263, 2760-2765.

22. Gariti P., Alterman A.I., Barber W., Bedi N., Luck G., Cnaan A. (1999): *Conitine replacement levels for a 21 mg/day transdermal nicotine patch in an outpatient treatment setting.* Drug Alc. Depend. 54, 111-116.
23. Gawin F.H., Compton M., Byck R. (1989): *Bupirone reduces smoking.* Arch. Gen. Psychiatry, 46, 288-289.
24. Ginsberg D., Hall S.M., Reus V.I., Munoz R.F. (1995): *Mood and depression diagnosis in smoking cessation.* Exp. Clin. Psychopharmacol. 3, 389-395.
25. Glassman A.H. (1993) *Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness.* Am. J. Psychiatry, 150, 546-553.
26. Glassman A.H. (1998): *Psychiatry and cigarettes.* Arch. Gen. Psychiatry, 55, 692-693.
27. Glassman A.H., Covey L.S., Dalack G.W., Stetner F., Rivelli S.K., Fleiss J., Cooper T.B. (1993): *Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers.* Clin. Pharmacol. Ther., 54. 670-679.
28. Glassman A.H., Stettner F., Walsh B.T., Raizman P.S., Fleiss J.L., Cooper T.B., Covey L.S. (1988): *Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: Results of double-blind, randomized trial.* JAMA, 259, 2863-2866.
29. Goldstein M.G. (1998): *Bupropion sustained release and smoking cessation.* J. Clin. Psychiatry, 59, supl. 4, 66-72.
30. Grant K.A. (1995): *The role of 5-HT<sub>2</sub> receptors in drug dependence.* Drug. Alcohol Depend. 38, 155-171.
31. Grasela T., Glover E., Sachs D.P.L., Johnston J.A. (1998): *The effect of bupropion SR on craving in tobacco dependence.* Int. J. Neuropsychopharmacol. supl. 1,.
32. Hajek P. (1994): *Helping smokers to overcome tobacco withdrawal: background and practice of withdrawal-oriented therapy.* W: Richmond R. (red.): Interventions for smokers: an international perspective. Wilkins, New York, 29-46.
33. Hajek P. (1996): *Current issues in behavioral and pharmacological approaches to smoking cessation.* Addict. Behav. 21, 699-707.
34. Hall S.M., Munoz R.F., Reus V.I. (1994): *Cognitive-behavioral intervention increases abstinence rates for depressive-history smokers.* J. Consult. Clin. Psychol. 62, 141-146.
35. Hall S.M., Reus V.I., Munoz R.F., Sees K.L., Humfleet G., Hartz D.T., Frederic S., Triffleman E. (1998): *Nortryptiline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking.* Arch. Gen. Psychiatry, 55, 683-690.
36. Hayford K.E., Patten C.A., Rummans T.A., Schroeder D.R., Offord K.P., Croghan I.T., Glover E.D., Sachs D.P.L., Hurt R.D. (1999): *Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism.* Br. J. Psychiatry, 174, 173-178.
37. Henningfield J.E., Gopalan L., Shiffman S. (1998): *Tobacco dependence: fundamental concepts and recent advances.* Curr. Op. Psychiatry, 1998, 11, 259-263.
38. Herrera N., Franco R., Herrera L., Partidas A., Rolando R., Fagerstrom K.O. (1995): *Nicotine gum, 2 and 4 mg for nicotine dependence.* Chest, 108, 447-451.
39. Hughes J.R. (1994): *Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation.* J. Drug. Dev. 6, 196-203.
40. Hughes J.R. (1996): *Pharmacotherapy of nicotine dependence.* W: Schuster C.R., Kuhar M.J. (red.): Pharmacological Aspects of Drug Dependence; Toward an Integrative

- Neurobehavioral Approach. Handbook of Experimental Pharmacology Series. Springer, New York, 599-626.
41. Hurt R.D., Glover E., Sachs D. (1996): *Bupropion for smoking cessation: A double-blind, placebo controlled dose response trial*. J. Adict. Dis. 15, 137-143.
  42. Hurt R.D., Sachs D.P.L., Glover E.D., Ofort K.P., Johnston J.A., Dale L.C., Khayrallah M.A., Schroeder D.R., Glover P.N., Sullivan C.R., Croghan I.T., Sullivan P.M. (1997): *A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation*. N. Engl. J. Med. 337, 1195-1202.
  43. Hutchinson K.E., Collins F.L., Tassej J., Rosenberg E. (1996): *Stress, naltrexone, and the reinforcement value of nicotine*. Exp. Clin. Psychopharmacology, 4, 431-437.
  44. Hutchinson K.E., Monti P.M., Rohsenow D.J., Swift R.M., Colby S.M., Gnys M., Niaura R.S., Sirota A.D. (1999): *Effects of naltrexone with nicotine replacement on smoking cue reactivity: preliminary results*. Psychopharmacology, 142, 139-143.
  45. Jarvik M.E., Schneider N.G. (1996): Nicotine. W: Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B., Langrod J.G. (red): *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Williams & Wilkins, Baltimore, 334-356.
  46. Jorenby D.E., Smith S.S., Fiore M.C., Hurt R.D., Offord K.P., Crohan I.T., Hayes J.T., Lewis S.F., Baker T.B. (1995): *Varying nicotine patch dose and type of counselling*. JAMA, 274, 1347-1352.
  47. Kornitzer M., Boutsen M., Dramaix M., Thijs J., Gustavson G. (1995): *Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial*. Prev. Med. 24, 41-47.
  48. Kozak J., Fagerstrom K.O., Sawe U. (1995): *High-dose treatment with the nicotine patch*. Int. J. Smoking Cessation. 4, 26-28.
  49. Lerner A.G., Oyffe I., Sigal M. (1998): *Naltrexone-induced reduction of tobacco intake*. J. Clin. Psychiatry, 59, 30-31.
  50. Mielke M.M., Jorenby D.E., Fiore M.C. (1997): *Achieving smoking cessation in nicotine-dependent individuals: Practical guidelines*. CNS Drugs, 8, 12-20.
  51. Moore T. (1997): *Treatment options for smoking cessation*. Med. Update Psychiatr. 2, 11-16.
  52. Murray R., Bailey W.C., Daniels K., Bjornson W.M., Kurnow K., Connet J.E., Nides M., Kiley J. (1996): *Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study*. Chest, 109, 438-445.
  53. Netter P., Hasenack C., Reuter M., Henning J., Rohrmann S. (1998): *Effects of hedonic tone and dopaminergic drugs on deprivation from nicotine in smokers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 1, suppl. 1.
  54. Prochazka A.V., Petty T.L., Nett L., Silvers G.W., Sachs D.P.L., Rennard S.I., Daughton D.M., Grimm R.H., Heim C. (1992): *Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation*. Arch. Intern. Med. 152, 2065-2069.
  55. Puska P., Korhonen H.J., Vartiolaime E., Urjanheimo E.L., Gur G., Westini A. (1995): *Is combined use of nicotine patch and gum better than gum alone in smoking cessation*. Tobacco Control, 4, 231-235.

56. Richmond R.L., Kehoe L., de Almeida Neto C.A. (1997): *Effectiveness of a 24-hour transdermal nicotine patch in conjunction with a cognitive behavioural programme: one year outcome*. *Addiction*, 92, 27-31.
57. Robinson M.D., Smith W.A., Cederstrom E.A., Sutherland D.E. (1991): *Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a pilot study*. *J. Am. Board Fam. Pract.* 4, 89-94.
58. Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C. (1998): *Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy*, *Exp. Clin. Psychopharmacology*, 6, 331-343.
59. Sachs D.P. (1995): *Effectiveness of the 4-mg dose of nicotine polacrilex for the initial treatment of high-dependent smokers*. *Arch. Intern. Med.* 155, 1973-1980.
60. Schneider N.G., Olmstead R., Nillson F., Mody F.V., Franzon M., Doan K. (1996): *Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Addiction*, 91, 1293-1306.
61. Sellers E.M., Naranjo C., Kadlec K. (1987): *Do serotonin uptake inhibitors decrease smoking? Observations in the group of heavy drinkers*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 7, 417-420.
62. Silagy C., Mant D., Fowler G., Lodge M. (1994): *Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies for smoking cessation*. *Lancet*, 343, 139-142.
63. Tang J.L., Law M., Wald N. (1994): *How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking?* *Brit. Med. J.* 308, 21-26.
64. *The Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff*. The Agency for Health Care Policy and Research smoking cessation clinical practice guideline (1996): *JAMA*, 275, 1270-1280.
65. Thompson G.H., Hunter D.A. (1998): *Nicotine replacement therapy*. *An. Pharmacotherapy*, 32, 1067-1075.
66. Tonnesen P., Norregaard J., Simonsen K., Sawe U. (1991): *A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation*. *N. Engl. J. Med.* 325, 311-315.
67. Transdermal Nicotine Study Group (1991): *Transdermal nicotine for smoking cessation*. *JAMA*, 266, 3133-3138.
68. US Department of Health and Human Services (1988): *Tobacco use compared to other drug dependencies. The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of the US Surgeon General*. US Government Printing Office. Washington DC, 241-375.
69. West R., Willis N. (1998): *Double-blind placebo controlled trial of dextrose tablets and nicotine patch in smoking cessation*. *Psychopharmacology*, 136, 201-204.
70. West R., Hajek P. (1996): *Randomised controlled trial of ondansetron in smoking cessation*. *Psychopharmacology*, 126, 95-96.
71. West R., Hajek P., McNaill A. (1991): *Effects of buspirone on cigarette withdrawal symptoms and short-term abstinence rates in a smokers clinic*. *Psychopharmacology*, 104, 91-96.
72. Wetter D.W. (1997): *Addiction specialists and the AHCPR Smoking Cessation Clinical Practice Guideline*. *Addiction*, 92, 653-655.
73. Zacny J.P., Apfelbaum J.L., Lichtor J.L., Zarqagoza J.G. (1993): *Effects of 5-hydroxytryptamine 3 antagonist, ondansetron, on cigarette smoking, smoke exposure, and mood in humans*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 44, 387-391.