

## S p r a w o z d a n i a

# XI ŚWIATOWA KONFERENCJA „TYTOŃ ALBO ZDROWIE” Chicago, sierpień 2000

## Część 1: Naukowe podstawy uzależnienia od tytoniu

**Krzysztof Przewoźniak**

Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

W dniach 6-11 sierpnia 2000 odbyła się w Chicago XI Światowa Konferencja „Tytoń albo zdrowie”. Wzięło w niej udział ponad 4000 uczestników z ponad 100 krajów świata, którzy w wykładach plenarnych, sesjach problemowych i plakato-owych oraz sympozjach satelitarnych przedstawili ponad 2000 doniesień uwzględniających wszystkie najważniejsze aspekty problematyki użycia tytoniu i jego różnorodnych następstw. Choć przewodnim tematem konferencji była wizja przyszłości bez tytoniu (*Promoting a future without tobacco*), to w ramach konferencji nie tyle skupiono się na promowaniu prohibicjonizmu, ile na dyskusji różnorodnych, naukowo lub eksperymentalnie udokumentowanych oraz względnie efektywnych sposobów ograniczenia konsumpcji tytoniu, możliwych do zastosowania zarówno w skali globalnej, jak i w konkretnych warunkach społeczno-ekonomicznych oraz kulturowych.

Problematyce uzależnienia od tytoniu, zarówno w aspekcie jego natury i mechanizmów, jak i leczenia była poświęcona jedna sesja plenarna („Nikotyna: Na drodze od nauki do rynku zbytu”), 3 trwające przez 4 kolejne dni konferencji pakiety – często po kilkanaście – sesji specjalnych („Naukowe podstawy uzależnienia”, „Leczenie uzależnienia od tytoniu”, „Nikotyna a przemysł tytoniowy”) oraz kilkadziesiąt sesji pomocniczych, warsztatowych i posterowych, mityngów satelitarnych organizowanych przez amerykańskie i międzynarodowe organizacje i stowarzyszenia zajmujące się uzależnieniem od tytoniu (np. Society for Research on Nicotine and Tobacco, Professional Assisted Cessation Therapy, International Association of Quitlines czy Quit & Win), a także sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne (GlaxoWellcome, Pharmacia & UpJohn oraz SmithKline Beecham) sesji poświęconych specyficznym, głównie farmakologicznym metodom leczenia.

Ze względu na rozległość, wieloaspektowość oraz charakter zainteresowania problematyką uzależnienia od tytoniu w czasie konferencji, sprawozdanie podzielono na 3 części, odpowiadające w zasadzie co do treści tytułom ww. czterodniowych sesji specjalnych. W części I, prezentowanej obecnie, opisano przebieg dyskusji w 18 sesjach specjalnych poświęconych przede wszystkim naukowym podstawom uzależnienia od tytoniu<sup>1</sup>. Postawiono w nich m.in. następujące pytania:

- Co nauka wie o genetycznych podstawach uzależnienia od nikotyny?
- Czy istnieją powody, by sądzić, że uzależnienie ma inny charakter u mężczyzn niż u kobiet?
- Jaką rolę w uzależnieniu od tytoniu pełni centralny układ nerwowy? Czy palenie tytoniu zmienia funkcje mózgu?
- Czy stres i depresja psychiczna mogą wzmacniać uzależnienie od tytoniu, czy też są jedynie objawami zespołu abstynencyjnego?
- Jakie są specyficzne cechy i mechanizmy uzależnienia od tytoniu u pacjentów psychiatrycznych?
- Jakie są podobieństwa, różnice i interakcje między uzależnieniem od tytoniu a uzależnieniem od innego typu substancji psychoaktywnych?
- W jaki sposób radzić sobie z uzależnieniem od tytoniu w sytuacji uzależnienia od kilku substancji psychoaktywnych?
- Co wiemy o nowoczesnej diagnostyce i terapii uzależnienia od tytoniu?
- Czy dostępne na rynku środki farmakoterapeutyczne mogą pomóc palaczom w zerwaniu z nałogiem?
- Jakie są kontrowersje związane z substytutowym podawaniem nikotyny w terapii odwykowej?
- Czy istnieją specyficzne generacyjnie (dzieci vs dorośli) lub kulturowo metody diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w uzależnieniu od tytoniu?
- Czy możliwe i potrzebne jest, przy wykorzystaniu obecnej wiedzy naukowej, opracowanie i wprowadzenie w życie skutecznych przepisów regulujących normatywne/dopuszczalne stężenie nikotyny w dostępnych na rynku produktach, w tym środkach farmaceutycznych stosowanych w leczeniu zespołu uzależnienia od nikotyny.

Pierwsza sesja (SC21) poświęcona była metodom diagnostycznym stosowanym w leczeniu uzależnienia od tytoniu. *John Hughes* (USA) przedstawił zalecenia w sprawie sposobów pomiaru abstynencji w badaniach kliniczno-kontrolnych. We wszystkich badaniach tego typu postulował (a) stosowanie perspektywy długotrwałej, co najmniej 6-miesięcznej abstynencji do wiarygodnego jej pomiaru, (b) uwzględnienia nie tylko faktu palenia papierosów, ale także użycia każdej innej formy tytoniu przez okres co najmniej 7 kolejnych dni w ocenie nawrotu i skuteczności leczenia odwykowego, (c) uzupełnienia statystycznych analiz dotyczących abstynencji nikotynowej o statystykę przeżyć badanych pacjentów. *Saul Shiffman* (USA) skupił się natomiast na

<sup>1</sup> Poszczególne sesje opisane są w kolejności ich zorganizowania w trakcie konferencji i z uwzględnieniem poruszanej w nich problematyki.

możliwościach oceny głodu nikotynowego oraz objawów odstawienia u palaczy tytoniu, sugerując, iż należy poszukiwać w badaniach diagnostycznych raczej klinicznego, indywidualnego obrazu tych objawów niż syndromu objawów o charakterze typu idealnego. *Martin Jarvis* (Wlk. Brytania) stwierdził, że biochemiczne markery dymu tytoniowego takie, jak kotynina, tiocyjaniany, karboksyhemoglobina czy tlenek węgla w powietrzu wydechowym są nową metodą weryfikacji narażenia na dym tytoniowy oraz mogą być z powodzeniem, także jako techniki motywacyjne, stosowane w leczeniu odwykowym. Wskazał również, mimo szybkiego rozwoju tej techniki diagnostycznej w ostatnim czasie, na ograniczenia ich zastosowania w badaniach klinicznych i praktyce lekarskiej, m.in. relatywnie wysoki koszt i związaną z nim niską dostępność pomiaru biomarkerów dymu tytoniowego. Wyniki badań populacyjnych przeprowadzonych przy użyciu pomiaru poziomu kotyniny (metabolitu nikotyny) w ślinie 600 palaczy z Chin i 1200 z Meksyku zaprezentowane zostały w sesji SC15 przez zespół pod kierunkiem *M. Hernandez-Avili* (Meksyk). *Suzanne Colby* (USA) podkreśliła, że wciąż niewiele wiadomo o naturze wczesnej fazy uzależnienia, a metody diagnostyczne i terapeutyczne stosowane u dorosłych pacjentów z zespołem uzależnienia od tytoniu nie skutkują u młodych „nikotynistów”. Uzależnieniu od tytoniu przez ludzi młodych należy poświęcić znacznie więcej niż dotychczas uwagi, argumentowała *Suzanne Colby* w sesji SC14, gdyż nie jest to zjawisko marginesowe; jak wynika z badań amerykańskich od 20% do nawet 80% nastolatków jest uzależnionych od tytoniu, choć nie zawsze farmakogennie. Symptomy uzależnienia mogą pojawić już po krótkich, nawet parotygodniowych okresach użycia tytoniu, a czynnikami, które mogą to zjawisko potęgować, są występujące z większym nasileniem u młodych osób zaburzenia psychiczne, np. trudności w koncentracji, zaburzenia nastroju i afektu, niska asertywność<sup>2</sup>. Pomiar uzależnienia od nikotyny nie będzie rzetelny, jeśli nie weźmie się pod uwagę, jak sugerował w sesji SC15 *Mark Nichter* (USA), kulturowego kontekstu uzależnienia planując przeprowadzenie międzynarodowych badań porównawczych z użyciem kwestionariusza Fagerstroma mierzącego farmakogenną komponentę uzależnienia.

Problem pomiaru ekspozycji na tytoń i dym tytoniowy, w tym oceny rozpowszechnienia, wzorów i trendów palenia, poruszony był w sesji SC15. *Lars M. Ramstrom* (Szwecja) przedstawił dotychczasowe dokonania w dziedzinie standaryzacji populacyjnych badań oraz stan prac realizowanych w ramach projektu WHO nad metodologicznymi zaleceniami w tym zakresie. *Mario Corrao* (USA) zaprezentował wstępne wyniki globalnego projektu Narodów Zjednoczonych, którego celem jest opracowanie dla 198 krajów i terytoriów administracyjnych profili tytoniowych, z uwzględnieniem zróżnicowania ekonomicznego, geograficznego oraz etnicznego zjawiska używania (palenia) tytoniu, jego różnorodnych następstw oraz polityki zdrowotnej i społeczno-ekonomicznej w tym zakresie.

W kolejnej sesji (SC13) dotyczącej uzależnienia od nikotyny najwięcej miejsca poświęcono problematyce jego psychoneurologicznych korzeni, próbując m.in. od-

<sup>2</sup> O dobrze udokumentowanym naukowo wpływie zaburzeń psychicznych, a nawet psychiatrycznych (schizofrenia) na uzależnienie od tytoniu u dorosłych dyskutowano w sesji SC20.

powiedzieć na pytanie, w jaki sposób wiedza ta, odkryta na początku w laboratoriach przemysłu tytoniowego, pozwala manipulować poziomem nikotyny w papierosach lub lekach odwykowych, a zatem kontrolować farmakogenną komponentę uzależnienia. *William Farone* (USA) wskazał, że papieros jest niezwykle złożoną mieszaniną tysięcy pierwiastków oraz związków chemicznych, z których wiele ma wpływ na nie do końca poznany mechanizm wchłaniania i oddziaływania nikotyny na OUN. W przyswajaniu nikotyny bierze udział około 60 współzależnych parametrów. Wykorzystując ich funkcjonowanie przemysł tytoniowy, manipuluje poziomem nikotyny w papierosach, np. zmieniając pH nikotyny w procesie jej spalania po dodaniu amoniaku do tzw. papierosów „lekkich”. Z drugiej strony zaś przekonuje palaczy, oczywiście nigdy wprost, że palenie tych papierosów może być „zdrowsze”, choć nie ma żadnych naukowych dowodów, że tak jest (*Ellen R. Gritz*, USA – sesja SC03). *Jeffery Wigand* (USA) zwrócił również uwagę, że sam palacz, w większości przypadków nieświadomie, zatykając lub ściskając mocniej palcem filtr papierosa pogarsza procesy wentylacyjne w papierosie i przyczynia się do zwiększenia stężenia nikotyny. *Victor de Noble* (USA) omówił natomiast podobieństwa, różnice i interakcje w funkcjonowaniu nikotyny oraz kolejnego analizowanego w badaniach kliniczno-kontrolnych analogu nikotyny: kwasu octowego. W badaniach stwierdzono, że nikotyna jest zarówno blokowana przez mekamylaminę, a podawanie haloperidolu prowadzi do zmniejszenia jej stężenia w organizmie. Kwas octowy nie wchodzi zaś w reakcję z antagonistami nikotyny i jest całkowicie blokowany przez haloperidol.

Sesja SC11 była w całości poświęcona roli czynników genetycznych w uzależnieniu od tytoniu oraz psychosomatycznych skutków tego uzależnienia. *Rachel Tyndale* (Kanada) omówiła szczegółowo sposób dezaktywacji i usuwania z organizmu nikotyny poprzez obecny w wątrobie enzym CYP2A6. Na podstawie przeprowadzonych przez jej zespół badań okazało się, że dezaktywacja nikotyny przez CYP2A6 jest zróżnicowana genetycznie i etnicznie; ludzie, którzy dezaktywowali wolniej nikotynę w związku z niższym poziomem tego enzymu, palili mniej papierosów dziennie niż osoby, które dezaktywowały nikotynę szybciej. To skutkowało również mniejszą ekspozycją na substancje szkodliwe dymu tytoniowego. Biorąc pod uwagę, że CYP2A6 może również aktywować prokancerogeny dymu tytoniowego do działania rakotwórczego, osoby z niższym poziomem tego enzymu w mniejszym stopniu narażone są na rozwinięcie procesu nowotworowego. *Kathleen R. Merikangas* (USA) podkreśliła, że genetyczne uwarunkowania palenia można częściowo wyjaśnić podobieństwem rodzinnych oraz pokoleniowych wzorców palenia sugerując, że czynniki środowiskowe oraz genetyczne odgrywają pospół ważną rolę w etiologii uzależnienia od nikotyny. Do podobnych wniosków doszła *Pamela Madden* (USA) na podstawie wieloosrodkowych badań dotyczących wzorców palenia u ponad 30 tys. par bliźniaków ze Szwecji, Australii i Finlandii. *Andrew Heath* (USA) zanalizował dane o ponad 5 tys. bliźniaków z Australii, dochodząc do wniosku, że genetyczne wzory uzależnienia od alkoholu i od tytoniu w dużej części do siebie przystają i nie mogą być jedynie wyjaśnione wspólną u badanych historią zaburzeń psychicznych czy problemami psychicznymi okresu dzieciństwa lub też podobieństwem cech społeczno-demograficznych.

Sesja SC18 koncentrowała się natomiast na możliwościach farmakoterapii w leczeniu uzależnienia od nikotyny. *William Corrigan* (Kanada) postawił tezę, że rozwój badań psychoneurologicznych pozwolił lepiej zrozumieć funkcjonowanie nikotyny w OUN poprzez stymulowanie sekrecji niektórych katecholamin (dopaminy w ośrodku nagrody – *nucleus accumbens*, noradrenaliny w ośrodku głodu nikotynowego – *locus coeruleus*), a przez to opracowanie skutecznych form farmakoterapii (nikotynowa terapia zastępcza, hydrochlorek bupropionu). Ciągłe jeszcze, jak stwierdziła *Lisa H. Brauer* (USA) dalecy jesteśmy od całkowitego zrozumienia zjawiska głodu nikotynowego, a w szczególności powiązań między behawioralnymi i fizjologicznymi mechanizmami uzależnienia.

W sesji SC01 dokonano przeglądu badań, które doprowadziły do określenia przez FDA (Food and Drug Administration – Urząd ds. Kontroli Żywności i Lekarstw) produktów tytoniowych jako uzależniających i kancerogennych. Rozwiązania prawne przyjęte przez FDA mogą być, zdaniem *Mitchella Zellera* (USA) wzorem do zastosowania także w innych krajach. *Jack Henningfield* (USA) stwierdził, iż rozwiązania przyjęte przez FDA pokazały, że w szczególności legalne substancje psychoaktywne o działaniu uzależniającym muszą być objęte tego rodzaju przepisami; w przypadku nikotyny uznano, jak pokazują to również badania prezentowane w sesji SC07 przez *Jacquesa Le Houezeca*, *Edithe London* i *Ovide’a Pomerleau* (Francja), że działanie nikotyny może prowadzić do zmiany struktury i funkcjonowania mózgu w wyniku wzrostu liczby receptorów nikotynowych czy elektrycznej, metabolicznej lub neurotransmisyjnej modulacji mózgu.

W sesji SC09 *Francis M. Leslie* (USA) sugerował, że wpływ nikotyny na funkcje OUN jest szczególnie wyraźny i długotrwały u dzieci, u których, w wyniku wczesnej inicjacji palenia, w nierozwiniętym całkowicie systemie nerwowym, wcześniej tworzą się receptory nikotynowe. *Kenneth A. Perkins* (USA) zwrócił uwagę, że specyficzne różnice w oddziaływaniu nikotyny, a w konsekwencji uzależnieniu występują nie tylko między dorosłą a dziecięcą populacją palaczy, ale także – poza dyskutowanymi wyżej różnicowaniami genetycznymi – mogą dotyczyć płci, osobowości oraz mieć związek z czynnikami sytuacyjnymi (incydentalnym stresem) lub stylem życia (aktywnością fizyczną). I tak, dla przykładu, w porównaniu z mężczyznami kobiety mogą być mniej podatne na efekt wzmocnienia związany z wchłanianiem samej nikotyny, bardziej zaś wrażliwe na warunkowe bodźce związane z paleniem. Symptomy uzależnienia od nikotyny występują nie tylko z większym nasileniem w pewnych grupach palaczy, ale dotyczą w zasadzie wszystkich produktów tytoniowych, w tym także tzw. form bezdymnych, np. tabaki. Zagadnienia tego dotyczyła sesja SC10<sup>3</sup>.

Sesję SC04 poświęcono fizjologicznym, w tym psychoneurologicznym podstawom leczenia odwykowego. *Richard Hurt* (USA) był zwolennikiem skojarzonego leczenia farmakologicznego u pacjentów, którzy, choć zdeterminowani zerwać z nałogiem, są tak silnie fizjologicznie uzależnieni od nikotyny, że – mimo częstego występowania objawów lub schorzeń odytoniowych – nie mogą tego w inny sposób

<sup>3</sup> Na temat demograficznych różnic (w tym płci) w uzależnieniu od tytoniu dyskutowano również w sesji SC22.

dokonać. *Anil Batra* (Niemcy) podkreślił w swoim wykładzie, że terapie odwykowe stały się o wiele bardziej skuteczne, gdy na rynku farmaceutycznym pojawiły się środki nikotynowej terapii zastępczej (NTZ). Skuteczność oraz bezpieczeństwo wszystkich dostępnych środków NTZ (gumy, plastrów, sprayu do nosa, inhalatora) została potwierdzona w kilkunastu badaniach kliniczno-kontrolnych. Stwierdzono, że terapia ta istotnie zmniejsza objawy abstynenckie u palaczy i jest dobrze przez nich tolerowana. *Paul D. O'Brian Winter* (Wlk. Brytania) przedstawił wyniki badań kliniczno-kontrolnych skoncentrowanych na ocenie skuteczności, bezpieczeństwa oraz stopnia tolerowania przez pacjentów pierwszego niezawierającego nikotyny leku farmakologicznego o działaniu centralnym stosowanego z dużym powodzeniem w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu – hydrochlorku bupropionu (Zybanu). Badania wykazały, że Zyban blokuje skutecznie wychwyt zwrotny 2 ważnych neurotransmiterów z grupy katecholamin: dopaminy (w ośrodku „nagrody”) oraz noradrenaliny (w ośrodku „głodu nikotynowego”). Dane kliniczne wyraźnie pokazały, że podawanie Zybanu w optymalnej dobowej dawce leczniczej – 300 mg przez okres co najmniej 7 tygodni zwiększa skuteczność leczenia odwykowego, nie tylko w stosunku do placebo, ale także (blisko 2-krotnie) do NTZ. Zyban nie tylko łagodzi objawy głodu nikotynowego, ale także istotnie zmniejsza chęć zapalenia papierosa (w trakcie palenia) oraz redukuje przyrost masy ciała (po odstawieniu nikotyny). Do zaobserwowanych w czasie badań najważniejszych objawów ubocznych zaliczono bezsenność i suchość w ustach.

Sesja SC12 dotyczyła zjawiska uzależnienia od tytoniu oraz uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych. *Leslie M. Schuh* (USA) udowodnił, że palacze papierosów znacznie częściej nadużywają alkoholu oraz zażywają narkotyki niż osoby niepalące. W badaniach naukowych stwierdzono, że wyższe dawki papierosów implikują wyższe dawki środków uzależniających, a wcześniejsza inicjacja tytoniowa zwiększa szansę wcześniejszego użycia tych środków. Papierosy są w większości społeczeństw pierwszą substancją psychoaktywną, po którą sięgają dzieci. *Maxine L. Stitzer* (USA) przeanalizowała kryteria uzależnienia wywołwanego przez różne substancje, dochodząc do wniosku, że nikotyna działa w podobny sposób, jak kokaína, amfetamina oraz kofeina. Wyniki kilkunastu zebranych przez *Elizabeth Houtsmuller* (USA) badań sondażowych pokazały, że osoby, które palą, papierosy prawie zawsze piją też alkohol. U alkoholików odsetek palaczy waha się między 75% a 90%, a większość z nich to bardzo intensywni palacze tytoniu. Wielu palaczy papierosów twierdzi, że palenie staje się dla nich fizjologicznie przyjemniejsze, gdy piją alkohol. Zjawisko nakładania się uzależnień jest bardzo groźne w przypadku kobiet w ciąży – przekonywała *Nancy Haug* (USA). Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych komplikacji zdrowotnych dla kobiety ciężarnej i jej dziecka jest bardzo wysokie. Najnowsze badania naukowe jasno pokazują występowanie niektórych objawów zespołu uzależnienia od tytoniu oraz zespołu ponikotynowego u intoksykowanych w okresie ciąży nowo narodzonych dzieci.

Palenie tytoniu jest dla wielu palaczy sposobem walki ze stresem. Temu zjawisku poświęcona była sesja SC16. Anksjolityczne i sedatywne właściwości nikotyny są często cytowane w badaniach, ale nie do końca poznane (*Carol A. Paronis*, USA).

Jedna z hipotez mówi, że palenie może przyczyniać się do zmniejszenia napięcia (lęków) wywołanego silnym stresem, trudnym do opanowania innymi metodami (*David B. Abrams, USA*). Część badaczy uważa jednak, że u osób bardzo silnie uzależnionych od nikotyny to głód nikotynowy po abstinencji nocnej lub w okresie podejmowania próby zerwania z nałogiem rodzi stres, stany lękowe czy depresyjne, a podanie sobie kolejnej dawki nikotyny usuwa nieprzyjemne objawy abstinencji. Tak naprawdę, w wielu sytuacjach, w szczególności u osób z zaburzeniami osobowości, nerwicą, a także uzależnionych wielorako – mechanizmy te nakładają się. *Laura R. Stroud (USA)* sugerowała, że najbardziej prawdopodobnym biologicznym mechanizmem redukującym stres u części palaczy są zmiany w przyswajaniu nikoty-ny wywołane przede wszystkim zmianą nawyków palenia tytoniu.