

III KONFERENCJA EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ NAD NIKOTYNĄ I TYTONIEM (SRNT EUROPE): „POSTĘPY W NEUROBIOLOGII I FARMAKOLOGII NIKOTYNY” Paryż, wrzesień 2001 r.

Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Do niedawna naukowe podejście do problemów związanych z paleniem tytoniu zajmowało marginalne miejsce w medycynie, nieproporcjonalnie małe do wagi problemów zdrowotnych z tym związanych. W ostatnich latach obserwuje się dużą zmianę w tym zakresie, czego dowodem jest wysoki poziom naukowy Konferencji: „Postępy w neurobiologii i farmakologii nikotyny”, która odbyła się w Paryżu.

Niestety z powodu sytuacji politycznej i zawieszenia lotów z i do USA, wielu kolegów z ośrodków amerykańskich nie mogło przyjechać do Paryża, ale ponieważ przedstawili interesujące streszczenia, zostały one przytoczone w omówieniu.

Sama Konferencja poprzedzona była jednodniowym kursem w zakresie neurobiologii i klinicznych aspektów uzależnienia od tytoniu, oraz sympozjum organizowanym przez GlaxoSmithKline dotyczącym farmakoterapii nikotynizmu, głównie z zastosowaniem bupropionu („Science Against Smoking”).

W Konferencji można było wyróżnić dwa duże bloki zagadnień związane z neurobiologią oraz z zagadnieniami klinicznymi, które się wzajemnie przenikały.

Można było zaobserwować znaczne przesunięcie zainteresowań w kierunku genetyki molekularnej, której postępy ułatwiają wyjaśnienie szeregu fenomenów oraz wytarczają kierunki poszukiwań zarówno patogenezy uzależnienia od nikotyny, jak i poszukiwań efektywnego leczenia osób uzależnionych.

M.in. Walton w swej pracy nawiązał to prezentowanych wcześniej wyników badań wykazujących, że wśród palaczy częste są mutacje w trzech loci genu DRD2 oraz genów warunkujących transporter dopaminy (DAT1) i serotoniny (5HTT). Kaprio (Finlandia) przekazał wyniki badań nad bliźniętami. Wykazały one dużą zgodność w występowaniu palenia tytoniu wśród bliźnięt, ale badania te nie rozwiązały problemu wspólnego wpływu czynników środowiskowych oraz wykazały różnice w częstości

występowania palenia, w zależności od tego, w jakim wieku jedno z bliźniąt sięgnęło po papierosa. Po części wyjaśnia to hipoteza wynikająca z badań Piazzę (Włochy). Dotyczyły one porównania palenia przez osoby zaczynające kontakt z tytoniem w okresie dorastania z tymi, którzy zaczęli palić w wieku dojrzałym. Do niedawna uważano, że cięższe uzależnienie tych pierwszych związane jest głównie z dłuższą ekspozycją na dym tytoniowy i wcześniej nabytymi oraz bardziej utrwalonymi nawykami. Badania na zwierzętach doświadczalnych wykazują jednak, że prawdopodobnie znaczną rolę odgrywają mechanizmy neurobiologiczne: wcześniejsza ekspozycja niedojrzałego mózgu na działanie nikotyny może wpływać na większe zmiany ekspresji niektórych podjednostek receptorów nikotynowych. Sellers (Kanada) zajęli się analizą genetyki enzymów metabolizujących nikotynę. CYP2A6 metabolizuje zarówno nikotynę, jej metabolit – koteinę oraz liczne substancje prokarcenogenne i toksyczne. Wykazano, że osoby z niepełnowartościowym enzymem CYP2A6 rzadziej uzależniają się od nikotyny, a jeśli się uzależniają, to palą mniej, natomiast osoby z duplikacją genu typu CYP2A6*1x2 przeciwnie: częściej palą, głębiej inhalują dym i mają większe stężenia tlenku węgla i kotyniny. Tak więc blokowanie aktywności CYP2A6 może być testowane w celu zmniejszania palenia. Z drugiej strony może to zmniejszać ilość substancji kancerogennych. Zagadnienia genetyczne przewijały się także w innych doniesieniach.

Choć nikotyna działa wybiórczo na receptory nikotynowe układu cholinergicznego, pośrednio wpływa na inne układy neuroprzekaźnikowe: głównie dopaminergiczny, noradrenergiczny i serotonergiczny. Balfour (Szkocja) zwrócił uwagę, że być może nastąpił czas na zmianę poglądów w sprawie mechanizmów dopaminergicznych w uzależnieniu od nikotyny. Wg niego należy intensywnie weryfikować hipotezę, że jednym z podstawowych mechanizmów uzależnienia od substancji stymulujących jest stymulacja pozasynaptycznych receptorów dopaminergicznych.

Najbardziej interesujące dla praktyków są jednak wnioski wynikające z badań klinicznych. Obecnie uważa się, że tylko dwa rodzaje kuracji mają przekonująco udowodnioną i zadowalającą skuteczność: nikotynowa terapia zastępcza (NRT) i leczenie bupropionem. W czasie Konferencji przedstawiono kilkanaście prac na temat ww. leczenia, m.in. w odniesieniu do różnych populacji, różnymi dawkami, w różnych formach leku, we wzajemnych połączeniach (NRT+bupropion) i w połączeniu z innymi lekami.

Największe populacyjnie badania przedstawili Tonstad (Norwegia) i wsp. na próbie 710 osób z różnych krajów Europy. Wykazano dużą skuteczność bupropionu w obserwacjach zarówno krótkoterminowej (4 tyg.), jak i długoterminowej (52 tyg.). W obu przypadkach odsetek abstynentów był dwukrotnie większy w porównaniu z placebo (46% vs 23% i 21% vs 11%), a tolerancja leku dobra. Zbliżone wyniki na podobnej 784-osobowej grupie chorych uzyskano w badaniach amerykańskich (Durcan i wsp.). W pracy Gonzalesa i wsp. (USA) stwierdzono, że bupropion ma zbliżoną skuteczność zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Ci sami autorzy wykazali większą skuteczność bupropionu w porównaniu z placebo u osób, u których uprzednia kuracja tym lekiem okazała się nieskuteczna. Stwierdzono też, że terapia bupropionem może prowadzić do zaprzestania palenia u osób, które przed rozpoczęciem badań chciały jedynie zmniejszyć ilość wypalanych papierosów, bądź nie były w stanie tego zrobić

(Hatsukami – USA). U osób z chorobą niedokrwinną serca większe niż skuteczność znaczenie ma bezpieczeństwo terapii, ponieważ bupropion może wpływać negatywnie na niektóre parametry krążeniowe. McRobbie i wsp. (USA) wykazali, że terapia bupropionem w tej grupie chorych może być skuteczna, a objawy niepożądane występują w podobnej liczbie jak w populacji ogólnej. Natomiast Puska (Finlandia) przedstawił wyniki badań przeprowadzanych w kilku krajach europejskich na dość specyficzną populację: pracowników służby zdrowia. I w tym przypadku wykazano skuteczność i dobrą tolerancję bupropionu. Natomiast Hurt i wsp. (USA) nie znaleźli specjalnych czynników, które warunkowałyby skuteczność lub nieskuteczność bupropionu i wnioskowali z tego, że powinien być on przepisywany różnym osobom uzależnionym od tytoniu. Teneggi i wsp. (Włochy) stwierdzili, że bupropion może być użyteczny nie tylko w stosowaniu przewlekłym, ale również może być używany do łagodzenia nikotynowych objawów abstynencyjnych przez krótki, 3-dobowy okres.

Ze wstępnych badań (Olmsted - USA) wynika, że łączona terapia bupropionem, mekamlaminą i plastrami nikotynowymi jest dobrze tolerowana i przynosi znaczącą poprawę w zakresie zmniejszenia palenia tytoniu.

Szereg prac dotyczyło różnych form nikotynowej terapii zastępczej.

Glover i wsp. (USA) oraz Gillison i wsp. (Anglia) wykazali, że relatywnie nowa forma NRT – tabletki podjęzykowe cechuje się dobrą skutecznością zarówno krótko-, średnio-, jak i długoterminową, porównywalną z innymi formami NRT. Podobne wyniki osiągnięto ze stosowaniem nikotyny w papierosopodobnych cylindrach, ale tylko w próbie 6-tygodniowej (Dautzenberg i wsp. – Francja). Leczenie nikotyną podawaną inhalatorem jest bardziej skuteczne niż placebo, ale zaobserwowano małe zwiększenie ryzyka chorób układu krążenia (Rennard i wsp. USA). Dodanie do standardowego leczenia NRT i psychoterapią także ćwiczeń fizycznych poprawia początkowo wyniki u kobiet, ale efekt ten zanika po miesiącu (Kinnunen i wsp. – USA). Włączenie NRT dla uzależnionych od heroiny kobiet wydaje się zasadne w związku z dużym rozpowszechnieniem i nasileniem palenia w tej grupie kobiet (Martin i Ayesta – USA). Szwedzki zwyczaj żucia tytoniu jest jedną z form walki z paleniem, ale z drugiej strony wiele osób żuje tytoń w sposób przewlekły (Galanti i Nordgren – Szwecja). Adams i wsp. (USA) nie potwierdzili hipotezy, że duża dostępność różnych farmaceutycznych form nikotyny może być inicjatorem przyjmowania innych, w tym nielegalnych, substancji psychoaktywnych. Ci sami autorzy nie potwierdzili obaw, że inhalatory z nikotyną mogą stać się przedmiotem nadużywania lub uzależnienia.

Berlin (Francja) przedstawił natomiast perspektywę farmakoterapii uzależnienia od nikotyny na podstawie dotychczasowych badań klinicznych. Nikotyna działa na presynaptyczne receptory nikotynowe, co pośrednio wpływa na wyrzut dopaminy, noradrenaliny i serotoniny. W związku z tym do leczenia nikotynizmu najczęściej stosuje się leki wpływające na wychwyty zwrotny neuroprzebieżników lub inhibujące aktywność aminooksydaz. Większość tych leków ma zastosowanie w leczeniu depresji, ale wpływ tych leków na palenie wydaje się wynikać nie tylko z działania przeciwdepresyjnego, ponieważ działają one także u osób bez depresji, a u osób z depresją wpływ na palenie jest wcześniejszy od działania przeciwdepresyjnego. Do bardziej interesujących powinny należeć badania z selektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy typu B, „podstawiającymi się” za nienikotynowe substancje o podobnych właściwo-

ściach zawarte w dymie tytoniowym. W najbliższej przyszłości należy też oczekiwać większej liczby badań nad zastosowaniem tych leków łącznie z nikotynową terapią zastępczą.

Z nowszych prób farmakoterapii uzależnienia od tytoniu zwracała uwagę próba zastosowania plastrów nikotynowych łącznie z podawaniem antagonisty receptora 5HT₃ – granisetronu. W ciągu 15 dni leczenia osoby otrzymujące placebo miały wyniki gorsze od przyjmujących 1mg granisetronu, a obie grupy wyniki gorsze od otrzymujących 2 mg granisetronu.

Za propozycję badań eksperymentalnych należy też uznać propozycję Sellersa zastosowania do leczenia nikotynizmu substancji inhibujących enzym CYP2A6 (p. wyżej).

Całą sesję poświęcono przyjmowaniu nikotyny przez osoby z różnymi zaburzeniami psychicznymi i neurologicznymi. Jedynie nawiązywano do wcześniejszych klinicznych obserwacji o szczególnie częstym paleniu tytoniu przez osoby z tymi zaburzeniami. W znacznie większym stopniu zajmowano się próbami neurobiologicznych wyjaśnień tego zjawiska i wynikającymi z tego implikacjami terapeutycznymi. We wprowadzeniu metodologicznym Hughes (USA) stwierdził, że w ostatnich latach coraz więcej danych (głównie z genetyki) przemawia za hipotezą, że współwystępowanie tych zaburzeń ma związek z genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami aktywności układów neuroprzekąźnikowych. Bertrand (Szwajcaria) omawiał związki między nikotyną a napadami drgawkowymi. Mimo że drgawkorodne właściwości nikotyny znane są od dawna, ich mechanizmy były do niedawna bardzo słabo poznane. Znacznym postępem są badania nad dwunastoma genami kodującymi neuronalne receptory nikotynowe, a najbardziej interesujące wyniki dotyczą roli genów CHRNA4, CHRNB2. Natomiast West (Anglia) swe wystąpienie poświęcił jednemu z najbardziej intrygujących zagadnień, jakim jest sprawa działania nikotyny, jako substancji poprawiającej funkcje poznawcze. Na podstawie badań doświadczalnych na ludziach można stwierdzić, że poprawa funkcji poznawczych po nikotynie jest udowodniona tylko w odniesieniu do osób uzależnionych, które powstrzymują się od palenia przez co najmniej kilka godzin i, prawdopodobnie, wiąże się ona głównie z usuwaniem dyskomfortu związanego z objawami abstynencyjnymi. Natomiast wyniki badań nad działaniem nikotyny u abstynentów lub palących „w swoim rytmie” uzależnionych nie pozwalają na wyciąganie podobnie jednoznacznych wniosków: część prac wykazuje poprawę funkcji poznawczych, część nie, a część wręcz pogorszenie. Do czasu przeprowadzenia poprawnych metodologicznie badań, m.in. z zastosowaniem antagonistów receptorów nikotynowych, autor zalecił daleko idącą ostrożność w promowaniu nikotyny jako substancji poprawiającej funkcje poznawcze. W pracy Malpass (Anglia) wykazano, że osoby z depresją nieco odmiennie reagują na palenie papierosów w porównaniu ze zdrowymi: u tych pierwszych nikotyna poprawia czujność (ang.: *alertness*), poza tym nie stwierdzono różnic w zakresie innych funkcji poznawczych. Leonard (USA) nawiązał do ogólnie znanego faktu klinicznego, że niemal wszystkie osoby chorujące na schizofrenię palą tytoń i należą przy tym do najbardziej intensywnych palaczy. Nikotyna normalizuje u nich m.in. słuchowy deficyt sensoryczny (występujący u ok. 80% z nich) i zaburzenia ruchów gałek ocznych, przyjmowanie nikotyny byłoby więc nieuświadomionym „samoleczeniem”. U myszy

znaleziono geny, których mutacje mogą prowadzić do podobnych jak w schizofrenii deficytów neurofizjologicznych. W świetle szeregu badań wydaje się, że za zwiększoną skłonność do palenia u osób ze schizofrenią odpowiada głównie zmutowany wariant genu kodującego podjednostkę $\alpha 7$ w receptorach nikotynowych. Do podobnego wniosku doszedł również Svensson (Szwecja). Natomiast George (USA) przedstawił wyniki prób zaprzestawania palenia u osób ze schizofrenią. Wg niego niektóre tzw. atypowe neuroleptyki mogą nie tylko leczyć schizofrenię, ale również przyczyniać się do zmniejszenia lub zaprzestania palenia. Bardziej dyskusyjne są natomiast próby stosowania w tej grupie chorych bupropionu. Lukas (USA) przedstawił wyniki badań nad rolą receptorów nikotynowych w depresji. Oprócz ogólnie znanych powiązań klinicznych (m.in. zwiększony odsetek palących wśród osób z depresjami, depresjogenne działanie zaprzestania palenia u osób z przebytą depresją, stabilizacja nastroju po powrocie do palenia) postawił on hipotezę wspartą swoimi badaniami, że zjawiska patofizjologiczne związane z przyjmowaniem nikotyny i niektóre efekty jej działania na nastrój wiążą się raczej z inaktywacją (a nie jak dotychczas przypuszczano aktywacją) niektórych rodzajów neuronalnych receptorów nikotynowych. Dotyczy to zwłaszcza tych typów receptorów nikotynowych, które składają się m.in. z podjednostek $\alpha 3$ i $\alpha 4$. Z działaniem na receptory zawierające podjednostkę $\alpha 3$ wiązał on przeciwdepresyjne działanie SSRI, bupropionu, a także tianeptyny.

Interesujące były doniesienia anestezyjologów z Danii (A.M. Moller) na temat wpływu zastosowania interwencji przeciwtytoniowej przed operacją na jej przebieg. Wykazano, że w grupie osób, którym na 6-8 tyg. przed zabiegiem zalecono zmniejszenie palenia (m.in. poprzez stosowanie nikotynowej terapii zastępczej) stwierdzano znacznie mniej powikłań pooperacyjnych i szybszy proces rekonwalescencji.

Szczególnie interesujące było zagadnienie leczenia z nikotynizmu kobiet w ciąży. O ile sprawą bezsporną jest, że należy podejmować różnego rodzaju interwencje w stosunku do palących ciężarnych, do niedawna uważano, że powinny się one ograniczyć do motywowania do niepalenia, edukacji, stosowania technik poznawczo-behawioralnych i podtrzymujących. Jednak niezadowolająca efektywność tych metod przy jednoczesnych obserwacjach skuteczności nikotynowej terapii zastępczej w populacji ogólnej postawiła zagadnienie bezpieczeństwa leczenia substytucyjnego. Wątpliwości etyczne (świadome narażanie płodu na nikotynę, ale zmniejszenie ekspozycji na tlenek węgla i inne substancje toksyczne z dymu tytoniowego przenikające do krwi pępowinowej) mogą być rozwiązane jedynie przez liczne badania wykazujące przewagę NTZ nad metodami perswazyjnymi głównie w zakresie bezpieczeństwa dla płodu (Dempsey – USA). Wyniki badań przedstawionych na Konferencji (Dempsey z USA, Koren z Kanady, Henriksen i wsp. z Danii) nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytania dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa NRT dla płodu. M.in. w badaniach duńskich nie wykazano wpływu NRT na palenie w pierwszym trymestrze ciąży, stwierdzono natomiast zwiększenie wagi płodów.

Konferencja wykazała, że przyrost naukowej wiedzy o mechanizmach, skutkach i leczeniu palenia tytoniu jest znaczny, a wiele poważnych ośrodków akademickich podejmuje coraz więcej badań w tej dziedzinie. Pozwala to żywić nadzieję na opracowanie bardziej skutecznych, bo opartych o badania naukowe, metod zmniejszania ryzyka szkód zdrowotnych spowodowanych paleniem tytoniu.