



## Biologiczne mechanizmy zespołu uzależnienia od nikotyny\*

*Biological mechanisms of nicotine dependence*

TADEUSZ PIETRAS, PAWEŁ GÓRSKI

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE.** *Cel.* Przedstawienie współczesnych opinii na temat biologicznych mechanizmów uzależnienia od nikotyny i metod terapii. *Poglądy.* Zespół uzależnienia od nikotyny jest w Polsce jednym z podstawowych problemów zdrowotnych. Papierosy pali ok. 40% społeczeństwa. Ważną rolę w mechanizmie uzależnienia od nikotyny odgrywa uwalnianie dopaminy pod wpływem nikotyny, szczególnie w śródmózgowiu i szlakach łączących śródmózgowie z płatomy czółowymi. Dopamina bierze udział zarówno w powstawaniu uzależnienia, jak i poprawia motywację oraz zwiększa sprawność procesów poznawczych. Nikotyna, oprócz dopaminy, uwalnia wiele innych mediatorów, w tym serotoninę, acetylocholinę i endorfiny. Bupropion – inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy jest użytecznym lekiem w leczeniu zespołu uzależnienia od nikotyny i utrzymywaniu abstynencji. *Wnioski.* Palenie papierosów jest przyczyną jednej piątej zgonów. Połowa regularnie palących umiera na choroby tytoniozależne. Trwała abstynencja zmniejsza ryzyko wystąpienia tych chorób u byłych palaczy i poprawia jakość życia.

**SUMMARY.** *Aim.* To present contemporary views on the biological mechanisms underlying nicotine dependence, and treatment methods. *Review.* Smoking is a chronic problem and at present about 40 percent of adults in Poland are cigarette smokers. The dopamine pathway seems to be one of the mechanisms leading to the development of nicotine addiction from tobacco smoking. This pathway originates from dopaminergic neurons of the midbrain and ascends to the nucleus accumbens and the prefrontal fields of the cerebral cortex. The dopamine system activation not only plays an important role in the onset of dependence, but also enhances motivation and increases efficacy of cognitive functions. Besides dopamine, many other mediators are released by nicotine, including noradrenaline, serotonin, endorphines, and acetylcholine. Bupropion being a dopamine re-uptake inhibitor is a useful drug in the tobacco smoking cessation treatment. *Conclusions.* Tobacco dependence is the leading preventable cause of death; cigarette smoking is responsible for 1 in every 5 deaths. Half of the regular smokers die prematurely of tobacco-related diseases. Smoking cessation reduces the risk of tobacco-related diseases, slows the progression of already existing tobacco-related conditions, increases life expectancy, and improves quality of life in ex-smokers.

---

**Słowa kluczowe:** zespół uzależnienia od nikotyny / bupropion / nikotyna  
**Key words:** nicotine dependence / bupropion / nicotine

---

Ujmowany w klasyfikacji ICD-10 zespół uzależnienia od nikotyny [1] jest najczęściej spotykanym zaburzeniem zachowania w populacji polskiej. Cierpi na nie znaczny

odsetek społeczeństwa polskiego, a walka z uzależnieniem od nikotyny należy do podstawowych celów profilaktyki chorób układu krążenia i chorób nowotworowych. Jest

---

\* Praca finansowana z grantu Prezydenta Miasta Łodzi pt. „Edukacja chorych na astmę i na nawracające infekcje górnych dróg oddechowych jako element profilaktyki chorób alergicznych układu oddechowego”.

to zadanie interdyscyplinarne, wymagające współpracy lekarzy rodzinnych, kardiologów, pneumonologów, onkologów i psychiatrów. Z metodologicznego punktu widzenia, największe doświadczenie w leczeniu zespołów uzależnień mają psychiatrzy, najczęściej zaś z powikłaniami uzależnienia od nikotyny spotykają się pneumonolodzy, onkolodzy i kardiolodzy. Ważnym zagadnieniem współczesnej ochrony zdrowia jest pomoc w zespołach abstynencyjnych po zaprzestaniu palenia [2, 3, 4] oraz leczenie somatycznych powikłań uzależnienia. Jednym z ważnych aspektów leczenia uzależnienia jest zapobieganie nawrotom palenia. Jak groźnym zjawiskiem społecznym jest zespół uzależnienia świadczy fakt, że w Stanach Zjednoczonych 23,5% populacji dorosłych uzależnionych jest od nikotyny (25,7% mężczyzn i 21,5% kobiet), co podsumowuje w przeglądowej pracy Rigotti [5] i raport *American Thoracic Society* [6].

Poznanie psychofizjologicznych mechanizmów uzależnienia od nikotyny sprawia liczne trudności metodologiczne. Najłatwiejsze do wykonania w laboratorium badania na zwierzętach umożliwiają poznanie molekularnych, receptorowych i patomorfologicznych zmian w mózgu zwierząt. Badań tych niestety nie można przenieść w prosty sposób na człowieka z powodu znacznej odległości ewolucyjnej gatunków i nieporównywalnie bardziej skomplikowanej budowy mózgowia człowieka. Randomizowane badania kliniczne i badania epidemiologiczne odnoszą się do ludzi, ale nie dają wglądu w procesy neurofizjologiczne zachodzące w mózgu. Szczególnie cenne tu są badania sprzężeń genetycznych i obserwacje działania leków stosowanych w zespole uzależnienia. Badania prowadzone z użyciem znormalizowanych metod psychometrycznych, w tym testów neuropsychologicznych, pozwalają ocenić funkcjonowanie procesów poznawczych, emocjonalnych i motywacyjnych. Należy pamiętać o braku jednoznacznych zależności pomiędzy zaburzonym funkcjonowaniem procesów umysłowych a uszkodze-

niem konkretnych struktur anatomicznych w mózgowiu. Podobnie nie ma prostej zależności pomiędzy procesami umysłowymi a funkcjonowaniem określonych szlaków biologicznych i aktywnością receptorów farmakologicznych. Wiedza na temat mechanizmów uzależnień tworzona jest zatem przy użyciu różnych metod, stąd w chwili obecnej jest daleka od systematyzacji.

## FIZJOLOGICZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA

Popularność palenia wyrobów nikotynowych rodzi pytanie o przyczyny tego zjawiska. Rozpowszechnienie zespołu uzależnienia od nikotyny zależy od współistnienia trzech grup przyczyn:

- fizjologicznych, związanych z wpływem nikotyny i innych substancji dymu tytoniowego na ośrodkowy układ nerwowy,
- psychologicznych,
- społecznych i kulturowych.

Tematem tego opracowania są uwarunkowania fizjologiczne zespołu uzależnienia od nikotyny, w związku z czym aspekty psychologiczne i społeczne omówiono fragmentarycznie i tylko te, które odnoszą się bezpośrednio do funkcjonowania mózgu. Zagadnieniom społecznym i psychologicznym poświęcone są odrębne artykuły i monografie [7].

Mechanizmy prowadzące do uzależnienia poznano fragmentarycznie a wiedza o nich jest daleka od systematyzacji [8]. Wiadomo, że w patogenezie zespołu uzależnienia od nikotyny uczestniczy na pewno układ dopaminergiczny i jego powiązania z funkcjonowaniem kory przedczołowej oraz z układem mezolimbicznym [9]. Z punktu widzenia psychofizjologicznego substancje uzależniające ingerują w system motywacyjny, zależny w dużym stopniu od funkcjonowania systemu dopaminergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym [9, 10]. Zagadnienie to omawia szerzej na łamach *Postępów Psychiatrii i Neurologii* Kostowski [11].

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych udowodniono, że dożylnie podanie nikotyny zwiększa (poprzez aktywację presynaptycznych receptorów) uwalnianie dopaminy w jądrze dwuznacznym i układzie mezolimbicznym [12]. Uwolnienie dopaminy związane jest z systemem motywacyjnym. U zwierząt przy długim treningu występuje zjawisko samopodawania nikotyny, choć w stopniu mniejszym, niż w przypadku amfetaminy czy kokainy [13]. Nomikos i wsp. [14] wykazał, że aktywacja presynaptycznych nikotynowych receptorów alfa-7 zwiększa u szczura uwalnianie dopaminy w obrębie szlaków prowadzących do płatów czołowych, polepsza motywację u zwierząt i zwiększa ekspresję białka produktu proto-onkogenu c-fos w płatach czołowych. Podobne mechanizmy odgrywiają prawdopodobnie ważną rolę w powstawaniu uzależnienia od nikotyny u ludzi.

Nikotyna zwiększa także uwalnianie w ośrodkowym układzie nerwowym innych neurotransmiterów, w tym serotoniny [15], kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), noradrenaliny, acetylocholino, kortyzolu i endorfin [16, 17]. Za odczucie przyjemności po wypaleniu papierosa odpowiadają dopamina, endorfiny i noradrenalina [17]. Nie można jednak uczucia przyjemności po wypaleniu papierosa sprowadzić tylko do czynników fizjologicznych, bowiem należy mieć zawsze na uwadze czynniki psychologiczne i socjologiczne, w tym przyjemność płynącą ze smaku i zapachu dymu tytoniowego. Pamięć i funkcje wykonawcze polepszają prawdopodobnie równocześnie uwolnione pod wpływem nikotyny acetylocholina, noradrenalina i wazopresyna [17]. Za redukcję lęku i napięcia oraz za uczucie odprężenia po wypaleniu papierosa przez osobę uzależnioną odpowiadają beta endorfiny, a za zmniejszenie odczuwania bólu – endorfiny i acetylocholina [17]. Odczucie głodu zmniejsza przede wszystkim serotonina uwolniona pod wpływem nikotyny [15, 17].

W badaniach na zwierzętach udowodniono, że podawanie nikotyny oddziałuje na eks-

presję genów i procesy fosforylacji w układzie mezolimbicznym. Przewlekłe podawanie nikotyny redukuje fosforylację białek CREB (*cAMP response element binding protein*) i kinaz tyrozynowych PYK2 [18]. Wymienione białka odgrywają kluczową rolę w mechanizmie plastyczności synaps i w fizjologicznych mechanizmach odpowiedzialnych za pamięć [18]. Dunckley i wsp. [19] stwierdzili, że przewlekłe podawanie nikotyny zwiększa ekspresję białek – podjednostek ośrodkowych receptorów nikotynowych. Trudno odnieść wyniki tych badań do ludzi, ale nie można wykluczyć, że *up-regulation* białek receptorowych i ich wpływ na procesy fosforylacji odgrywają ważną rolę w mechanizmach fizjologicznych uzależnienia od nikotyny.

Problemem wywołującym duże dyskusje wśród specjalistów jest zagadnienie wpływu wypalenia tytoniu na funkcjonowanie poznawcze człowieka. Jak już wspomniano, działanie to przypisuje się acetylocholinie, wazopresynie i noradrenalinie [17]. Podanie nikotyny u uzależnionych poprawia uwagę, pamięć, myślenie, spostrzeganie [20]. Odczucia te są jednak subiektywne i nie istnieją poprawnie przeprowadzone badania potwierdzające ten wpływ [20]. Niektórzy badacze negują nawet wpływ nikotyny na funkcje poznawcze. Wykazano, że u osób uzależnionych od nikotyny stężenie nikotyny w surowicy uzyskiwane po wypaleniu papierosa nie koreluje ze sprawnością wykonywania testów neuropsychologicznych mierzących pamięć, liczenie i myślenie abstrakcyjne [21]. Z drugiej strony Lawrence i wsp. [22] jednoznacznie wykazali metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, że u osób uzależnionych podanie nikotyny poprawia pamięć wzrokową i uwagę wzrokową poprzez aktywację ośrodków w korze mózgowej, jądrze ogoniastym i wzgórzu. Podobne badania nad wpływem nikotyny na funkcje kory mózgu i procesy poznawcze przeprowadził Ernst i wsp. [23]. Zespół badaczy mierzył aktywację kory mózgowej w obrębie płatów czołowych metodą pozytronowej tomografii

emisyjnej u 11 palaczy w czasie kilkugodzinnej abstynencji i u 11 byłych palaczy. Badaniem wykonywano tomografię w czasie zadań wymagających użycia pamięci operacyjnej. U byłych palaczy podczas takich zadań aktywowana jest lewa półkula, u palaczy w czasie abstynencji prawa [23]. Po podaniu 4 mg nikotyny w postaci gumy u palaczy aktywność ta zmniejszała się, u byłych palaczy zaś nasilała się [23]. Badanie to wskazuje na różnice w zakresie lateralizacji funkcji poznawczych i związanej z tymi funkcjami aktywacji kory mózgowej pomiędzy osobami aktualnie palącymi a wyliczonymi z zespołu uzależnienia od nikotyny [23]. Rose i wsp. [24] wykazał za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej, że wypalenie papierosa przez palacza zwiększa przepływ krwi (aktywację) w płatach czołowych lewej półkuli mózgu. Równolegle zmniejsza się przepływ krwi przez lewe ciało migdałowate. Zmniejszeniem się aktywacji ciała migdałowatego można tłumaczyć „uspokajający” efekt wypalonego papierosa u osób uzależnionych od nikotyny. Wpływ na prawą półkulę układał się w krzywą U zależną od dawki nikotyny [24]. Dawka nikotyny zawarta w przeciętnym papierosie hamowała aktywność prawej półkuli [24].

Jednorazowe podanie nikotyny osobom zdrowym, nieuzależnionym wywołuje raczej niepokój, dekoncentrację, rozproszenie uwagi, tachykardię, nudności [20], co w badaniach Ernsta i wsp. [23] przejawiało się aktywacją lewej półkuli mózgu. Działanie to odbywa się zarówno poprzez bezpośrednią aktywację receptorów nikotynowych, jak i wtórnie przez system zwiększonego uwalniania dopaminy i acetylocholiny [18, 25]. U osób z zespołem uzależnienia podanie nikotyny działa raczej uspokajająco i poprawia przynajmniej subiektywną sprawność procesów poznawczych, co w badaniach Ernsta i wsp. [23] charakteryzowało się zmniejszeniem się aktywności kory mózgu. Należy zwrócić uwagę na sprzeczność wyników zespołu Ernsta i wsp. [23] i Rose i wsp. [24]. Ernst i wsp. [23] wykonywali badania u palaczy w okresie abstynencji, zaś Rose i wsp.

[24] u aktualnie palących. Wspólnym wnioskiem wysnutym przez oba zespoły jest zauważalny wpływ nikotyny na aktywność kory mózgu – płatów czołowych u palaczy – aktywizujący u aktualnie palących i deaktywizujący (uspokajający) u palaczy w czasie abstynencji.

### CZYNNIKI GENETYCZNE A ZESPÓŁ UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY

Są też dowody, że czynnik genetyczny odgrywa ważną rolę w predyspozycji do powstawania uzależnienia od nikotyny, o czym świadczą badania bliźniąt i rodzin adopcyjnych [26, 27]. Z badań wynika, że ok. 50% wariacji uzależnienia od nikotyny ma tło genetyczne i tyle samo środowiskowe. Podejrzewa się, że niektóre *loci* chromosomowe sprzężone są z zespołem uzależnienia od nikotyny, wśród nich miejsca na chromosomach 2, 4, 10, 16, 17 i 18 [28]. Badanie to przeprowadzono analizując 130 rodzin – 343 osoby (w tym 308 palących). Analizie sprzężeń poddano 451 markery [28]. Wiadomo, że polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2A [29], hydroksylazy tryptofanu [30] związany jest z uzależnieniem od nikotyny. Sellers i wsp. [31] oraz Tyndale i wsp. [32] udowodnili, że obecność izoenzymu CYP2A6 niepełnowartościowego zaburza metabolizm nikotyny i jej metabolitów. Osoby z takim niepełnowartościowym katalitycznym izoenzymem rzadziej uzależniają się, a jeśli już są uzależnione, to palą mniej. Osoby z duplikacją genu CYP2A6 częściej palą, głębiej inhalują dym tytoniowy, mają większe stężenie we krwi kotyniny i tlenu węgla [31, 32]. Blokery izoenzymu CYP2A6 mogą być użyteczne w terapii zespołu uzależnienia od nikotyny [31, 32]. Polimorfizm receptora dopaminowego DRD5 związany jest z wiekiem rozpoczęcia palenia [33]. Ostatnio ukazały się prace zwracające uwagę na zależność pomiędzy polimorfizmem w genie kodującym białko ośrodkowego transportera dopaminy

(czyli białka wychwyty zwrotnego) a uzależnieniem od nikotyny [34]. Ukazała się również jedna praca na temat powiązań pomiędzy zmiennością w genie dla cholecystokininy a zespołem uzależnienia od nikotyny przeprowadzona na dwóch różnych populacjach [35]. Należy zwrócić uwagę na możliwy związek między cholecystokininą w ośrodkowym układzie nerwowym a przyrostem masy ciała po zaprzestaniu palenia.

W 2003 r. ukazała się praca sugerująca związek pomiędzy zespołem uzależnienia od nikotyny a polimorfizmem promotora genu monoaminooksydazy A (zmiennosc w obrębie 644 nukleotydu A/G) [36]. Badaniem objęto 217 mężczyzn i 287 kobiet [36]. Wykazano, że polimorfizm tego regionu związany jest zarówno z zespołem uzależnienia u kobiet, jak i szczególnie silnie u mężczyzn (gen kodujący monoaminooksydazę znajduje się na chromosomie X). Już w 1995 r. zauważono, że odwracalny inhibitor monoaminooksydazy moklobemid ułatwiał przerwanie palenia u osób wypalających znaczną ilość papierosów. Badanie to przeprowadzono w podwójnie ślepej próbie, na niewielkiej grupie pacjentów [37]. Nie opublikowano innych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających tę obserwację.

## **ZESPÓŁ UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY A INNE ZABURZENIA PSYCHICZNE I ZABURZENIA ZACHOWANIA**

Wiedzę na temat biologicznych przyczyn zespołu uzależnienia od nikotyny można uzyskać z badań nad zespołami uzależnień u chorych na schizofrenię, depresję i u osób z osobowością dysocjalną [38, 39]. Podkreślić trzeba, że do tych dowodów należy podchodzić ostrożnie i nie wysnuwać zbyt daleko idących wniosków co do działania nikotyny u osób uzależnionych bez towarzyszących innych zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Mechanizmy uzależnienia u osób chorych na schizofrenię czy depresję mogą

być inne niż u osób zdrowych. Z drugiej strony opisane mechanizmy uzależnienia u chorych tłumaczą wiele fenomenów uzależnienia od nikotyny, które można odnieść do uzależnienia u osób bez innych zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. De Leon i wsp. [40] wykazali, że zespół uzależnienia od nikotyny u chorych na schizofrenię i depresję występuje znacznie częściej niż u zdrowych. Badania przeprowadzono na ok. 1000 chorych pochodzących z dwóch kręgów kulturowych [40]. Wg autorów większość osób chorych na schizofrenię i depresję jest uzależnionych od nikotyny. Nikotyna u wielu chorych z depresją i schizofrenią poprawia zarówno motywację, jak i zaburzone funkcje poznawcze, w tym pamięć, myślenie, spostrzeganie, liczenie [21, 38]. Niektórzy sądzą, że nie ma poprawnie przeprowadzonych metodologicznie prac nad wpływem nikotyny na funkcje poznawcze u człowieka, w tym u ludzi chorych na depresję i schizofrenię, w związku z czym należy zachować daleko idącą ostrożność w ocenie publikacji omawiających to zagadnienie. Deficyty funkcji poznawczych związane są w schizofrenii z objawami negatywnymi [38]. Deficyty te wykrywa się przy pomocy testów neuropsychologicznych [38]. Pierwotna niedoczynność szlaków dopaminergicznych w korze przedczołowej w przebiegu schizofrenii (będąca prawdopodobnie jednym z podstawowych mechanizmów patogenetycznych tej choroby) może wtórnie wywoływać „nadwrażliwość” receptorową na dopaminę (receptory D2) typu „poodnerwieniowego”. Wiąże się to z wystąpieniem objawów wytwórczych (omamów i urojeń) zależnych od dopaminy i aktywności receptorów D2 [25]. Wtórnie zwiększona aktywność szlaków dopaminergicznych hamowana jest przez leki przeciwpsychotyczne wygaszające objawy wytwórcze [41, 42]. Źródłem tej nadczynności szlaków dopaminergicznych jest pierwotna niedoczynność układu dopaminergicznego w szlakach kory przedczołowej [41, 42]. Donosowe podanie nikotyny poprawia funkcje poznawcze i samopoczucie u chorych na

schizofrenię, normalizuje tzw. słuchowy deficyt sensoryczny i zaburzone ruchy gałek ocznych skojarzonego spojrzenia zależne od ośrodków w płatach czołowych [43]. Niektórzy jednak sądzą, że poprawa funkcji poznawczych i motywacji po papierosach związana jest nie tylko z nikotyną – agonistą receptora nikotynowego, lecz także z niezidentyfikowanymi substancjami w dymie hamującymi aktywność monoaminoooksydazy B [38]. Podobnie jak u chorych na schizofrenię, u osób z depresją palenie tytoniu poprawia zarówno subiektywne poczucie, jak i lepsza funkcje poznawcze, co potwierdzono badaniami neuropsychologicznymi [44]. Poprawa funkcji poznawczych i motywacji występuje po zażyciu nikotyny również u osób uzależnionych bez schizofrenii i depresji, co omówiono w poprzednim rozdziale [39]. Efekt ten związany jest z receptorami nikotynowymi alfa-7 i alfa-4 beta-2 znajdującymi się w zakończeniach komórek nerwowych hipokampa [39]. Uważa się, że zwiększona skłonność do palenia w przebiegu schizofrenii może być związana z mutacją w genie kodującym podjednostkę alfa-7 receptora nikotynowego [14]. Nikotyna działa jako agonista receptorów nikotynowych cholinergicznych receptorów jonotropowych omówionych szczegółowo przez Sienkiewicz-Jarosz i wsp. [13]. Mechanizm zjawiska jest prawdopodobnie bardziej skomplikowany. Przewlekle podawanie nikotyny wywołuje bowiem zmiany receptorowe pod postacią zwiększenia ekspresji mRNA dla białek receptorów dopaminergicznych D1 i D2 w mózgu szczyra w jądrze dwuznacznym i w innych jądrach podkorowych, w tym w jądrze ogoniastym. U człowieka udowodniono związek pomiędzy częstością receptora D2A1 a predyspozycją do uzależnień, w tym do uzależnienia od nikotyny i kokainy. Fakt ten świadczy, że nie tylko uwolnienie dopaminy po nikotynie, lecz również wtórne zmiany receptorowe odgrywają ważną rolę w patogenezie uzależnień [45]. Należy jednak zaznaczyć, że do prac Nobla podchodzi się z rezerwą, gdyż nie udało się ich powtórzyć innym autorom. Pod-

kreślić trzeba, że iluzoryczne korzyści z palenia w wielu schorzeniach psychicznych nie powinny przestaniać szkód somatycznych. Należy zatem szczególnie starannie zaprogramować terapię odwykową u osób chorych na depresję lub schizofrenię zarówno w zakresie czasu jej rozpoczęcia (w okresie remisji), jak i stosowania dodatkowych leków.

Wiedza na temat otepień może być również przydatna w zrozumieniu zespołu uzależnienia od nikotyny. Bardzo ważne znaczenie w przebiegu otepienia w chorobie Alzheimer'a posiada deficyt funkcji poznawczych spowodowany ubytkiem włókien cholinergicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym [46]. Udowodniono, że nikotyna (podobnie jak inhibitory acetylocholinoesterazy) poprawia funkcjonowanie poznawcze u chorych [20]. Badania epidemiologiczne wskazują, że palenie papierosów zmniejsza także ryzyko wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, takich jak otepienia w przebiegu choroby Alzheimer'a i choroba Parkinsona [47]. Efekt ochronny związany jest prawdopodobnie z pewnym „neuroprotekcynym” działaniem nikotyny na ośrodkowy układ nerwowy oraz z nasileniem transmisji cholinergicznnej w korze mózgu (co poprawia funkcje poznawcze) [47]. Udowodniono również, że podanie nikotyny lub inhibitorów acetylocholinoesterazy zmniejsza odkładanie się złogów beta-amyloidu i wpływa na fosforylację białka tau [47]. Można jednak spekulować, że zaobserwowane zależności mogą być odwrotne i to właśnie osoby z podatnością na choroby neurodegeneracyjne mają mniejszą skłonność do palenia.

#### **FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY A BIOLOGICZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA**

Wiedza na temat fizjologicznych i biochemicznych mechanizmów uzależnienia wyznacza kierunki poszukiwań skutecznych metod farmakoterapii zespołu uzależnienia od nikotyny. Z drugiej strony znajomość mechanizmów działania leków uznanych za sku-

teczne w zespole uzależnienia od nikotyny wyjaśnia wiele z fizjologicznych uwarunkowań powstawania choroby. Nawet obserwacje kliniczne i doniesienia kazuistyczne mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia fenomenu uzależnienia. Antynikotynowe działanie niektórych leków, w tym bupropionu, zaobserwowano przypadkowo.

Preparaty dopuszczone przez FDA do leczenia zespołu uzależnienia od nikotyny – to bupropion i nikotynowa terapia zastępcza. Inne leki (np. nortryptylina, klonidyna, metadon, moklobemid), w stosunku do których poczyniono obserwacje, że mogą być skuteczne, nie są w chwili obecnej zalecane (np. z powodu zbyt małej liczby badań w podwójnie ślepej próbie, objawów ubocznych lub niekorzystnych interakcji) [5, 48, 49, 50, 51].

Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym blokującym wychwyt zwrotny dopaminy i noradrenaliny z minimalnym wpływem na wychwyt serotoniny [52, 53, 54]. Znalazł szczególne zastosowanie w leczeniu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i tzw. depresjach atypowych [52]. Zrozumienie molekularnych i fizjologicznych mechanizmów działania bupropionu wnosi wiele informacji na temat mechanizmów uzależnienia od nikotyny. Zauważono, że chorzy leczeni bupropionem przestawali palić papierosy [55, 56]. Przypuszcza się, że może mieć to związek z hamowaniem wychwyty zwrotnego dopaminy w *nucleus accumbens* i pośrednio z wpływem na procesy motywacyjne związane z paleniem [52]. Hipoteza ta ma wiele słabych punktów, gdyż wpływ na stężenie dopaminy w układzie mezolimbicznym powinien wiązać się z wpływem na inne uzależnienia, a jak dotychczas nie zaobserwowano takiego zjawiska. Inne leki wpływające na wychwyt zwrotny dopaminy nie wpływają na zmniejszenie intensywności głodu nikotynowego.

Ostatnio ukazało się badanie [54] nad zastosowaniem bupropionu u chorych na schizofrenię uzależnionych od nikotyny. 50% chorych wyleczyło się z uzależnienia (po placebo 12,5%), bupropion nie nasilił objawów pozy-

tywnych (wbrew oczekiwaniom), zmniejszył natomiast nasilenie objawów negatywnych. Obserwacja ta potwierdza pośrednio hipotezę niedoczynności szlaków dopaminowych w korze przedczołowej w przebiegu schizofrenii, jak i ważny udział dopaminy w patogenezie zespołu uzależnienia.

## ZAKOŃCZENIE

Mechanizmy psychofizjologiczne rozwoju zespołu uzależnienia od nikotyny są w chwili obecnej poznane częściowo. Nie ulega wątpliwości, że dopamina odgrywa bardzo ważną rolę w powstawaniu uzależnienia. Dopamina jest ważnym elementem biochemicznym funkcjonowania systemu motywacyjnego i procesów poznawczych. Nie można jednak zapominać o socjologicznych, kulturowych i psychologicznych uwarunkowaniach zespołu uzależnienia, które są równie ważne w patogenezie choroby. Problem wydaje się być tym bardziej istotny, że szkody zdrowotne palenia papierosów są ważnym zagadnieniem opieki zdrowia w Polsce.

## PIŚMIENNICTWO

1. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków–Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, IPIiN; 1997.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (supl): 1–31.
4. Tobacco or health: a global status report. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1997.
5. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346: 506–12.
6. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861–5.

7. Cekiera C, Zatoński W, red. Palenie tytoniu, wolność czy zniewolenie? Lublin: Wydawnictwo Towarzystwa Naukowego Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego; 2001.
8. Vetulani J. Uzależnienia lekowe: mechanizmy biologiczne i podstawy farmakoterapii. *Alk Narkom* 2001; 14: 13–58.
9. Kiyatkin EA. Dopamine in the nucleus accumbens: cellular actions, drug – and behavior-associated fluctuations, and a possible role in an organism's adaptive activity. *Behav Brain Res* 2002; 137: 27–46.
10. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 2002; 137: 75–114.
11. Kostowski W. Czy uzależnienia są wynikiem upośledzenia mechanizmu zaspokajania poępu („antynapędu”)? *Post Psychiatr Neurol* 2002; 11: 9–22.
12. Bahk JY, Li S, Park MS, Kim MO. Dopamine D1 and D2 receptor mRNA up-regulation in the caudate-putamen and nucleus accumbens of rat brains by smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1095–104.
13. Siemienkiewicz-Jarosz H, Członkowska A, Siemiątkowski M, Płaźnik A. Budowa ośrodkowego układu cholinergicznego. *Post Psychiatr Neurol* 1998; 7: 243–56.
14. Nomikos GG, Schilström B, Hildebrand BE, Panagis G, Grenhoff J, Svensson TH. Role of alpha7 nicotinic receptors in nicotine dependence and implications for psychiatric illness. *Behav Brain Res* 2000; 113: 97–103.
15. Olausson P, Engel JA, Soderpalm B. Involvement of serotonin in nicotine dependence: processes relevant to positive and negative regulation of drug intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 757–71.
16. Krishnan-Sarin S, Rosen MI, O'Malley SS. Naloxone challenge in smokers. Preliminary evidence of an opioid component in nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 663–8.
17. Brunzell DH, Russell DS, Picciotto MR. In vivo nicotine treatment regulates mesocortico-limbic CREB and ERK signalling in C57Bl/6J mice. *J Neurochem* 2003; 84: 1431–41.
18. Sullivan MA, Covey LS. Nicotine dependence: the role for antidepressants and anxiolytics. *Curr Opin Investing Drugs* 2002; 3: 262–71.
19. Dunckley T, Lukas RJ. Nicotine modulates the expression of a diverse set of genes in the neuronal SH-SY5Y cell line. *J Biol Chem* 2003; praca przyjęta do druku, maszynopis od autorów.
20. Picciotto MR, Zoli M. Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol* 2002; 53: 641–55.
21. Sakurai Y, Kanazawa I. Acute effects of cigarettes in non-deprived smokers on memory, calculation and executive functions. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 369–73.
22. Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 2002; 36: 539–48.
23. Ernst M, Matochik JA, Heishman SJ, Van Horn JD, Jons PH, Henningfield JE, London ED. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4728–33.
24. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Mathew RJ, London ED, Hawk TC, Turkington TG, Coleman RE. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 323–33.
25. Kostowski W. Rozwój leków przeciwpsychotycznych: atypowe neuroleptyki. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6 (supl): 85–9.
26. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999; 1 (supl 2): S51–7, discussion S69–70.
27. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2003; 118B: 48–54.
28. Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Kadambi B, Sadek H, Silverman MA, Webb BT, Neale MC, Bulik CM, Joyce PR, Kendler KS. Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow-up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 129–44.
29. Tyndale RF, Pianezza ML, Sellers EM. A common genetic defect in nicotine metabolism decreases risk for dependence and lowers cigarette consumption. *Nicotine Tob Res* 1999; 1 (supl 2): S63–7, discussion S69–70.
30. Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D, Shields PG. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Genet* 2001; 105: 518–20.
31. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF. Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's



- oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 35–43.
32. Tyndale RF, Sellers EM. Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 163–71.
33. Sullivan PF, Neale MC, Silverman MA, Harris-Kerr C, Myakishev MV, Wormley B, Webb BT, Ma Y, Kendler KS, Straub RE. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001; 105: 259–65.
34. Vandenberg DJ, Bennett CJ, Grant MD, Strasser AA, O'Connor R, Stauffer RL, Vogler GP, Kozlowski LT. Smoking status and the human dopamine transporter variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism: failure to replicate and finding that never-smokers may be different. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 333–40.
35. Comings DE, Wu S, Gonzalez N, Iacono WG, McGue M, Peters WW, MacMurray JP. Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking: a replication in two independent samples. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 349–53.
36. Ito H, Hamajima N, Matsuo K, Okuma K, Sato S, Ueda R, Tajima K. Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 73–9.
37. Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Launay JM, Olivares R, Millet V, Lecrubier Y, Puech AJ. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 444–52.
38. Hausteil KO, Haffner S, Woodcock BG. A review of the pharmacological and psychopharmacological aspects of smoking and smoking cessation in psychiatric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 404–18.
39. Levin ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *Neurobiol* 2002; 53: 633–40.
40. de Leon J, Becona E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 812–6.
41. Balla A, Sershen H, Serra M, Koneru R, Javitt DC. Subchronic continuous phencyclidine administration potentiates amphetamine-induced frontal cortex dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 34–44.
42. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
43. Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 479–97.
44. File SE, Dinnis AK, Heard JE, Irvine EE. Mood differences between male and female light smokers and non-smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72: 681–9.
45. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet* 2003; 116: 103–25.
46. Zanardi A, Leo G, Biagini G, Zoli M. Nicotine and neurodegeneration in ageing. *Toxicol Lett* 2002; 127: 207–15.
47. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behav Brain Res* 2000; 113: 117–20.
48. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, Frederick S, Triffleman E. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 683–90.
49. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–91.
50. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000146.
51. Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 487–95.
52. Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL, Bowden CL. Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 629–32.
53. Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Sales SD, Ramsey SE, Goldstein MG, Burgess ES, Miller IW. Cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 471–80.

54. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, Kosten TR. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 53–61.
55. Lief HI. Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 442.
56. Zyban (Bupropion HCl) Product Monograph, Glaxo, London; 2000.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. (0-42) 6787505, fax: 6782129*