

KOUŘENÍ JE NEMOC

Při desáté revizi Mezinárodního klasifikačního seznamu nemocí byla do skupiny toxikománií nově zařazena diagnóza **F 17 – poruchy duševní a poruchy chování následkem kouření**. Zařazení kouření mezi drogové závislosti bylo provedeno na základě mnoha studií epidemiologických, klinických i experimentálních. Závislost na kouření má jak fyzikální/farmakologickou podstatu (droga nikotin), tak i složku behaviorální. Závislí kuřáci vykazují všechna obecně stanovená kritéria závislosti na psychoaktivních drogách:

- kouří déle a větší množství cigaret, než původně zamýšleli
- postupně potřebují stále větší dávku k dosažení stejných účinků (tolerance)
- kouření věnují velkou část dne
- redukují či zcela opouštějí různé sociální, pracovní či rekreační aktivity při nichž je nutno kouření výrazně omezit či úplně vypustit
- opakovaně a neúspěšně se pokoušejí zanechat kouření
- při omezení či zanechání kouření si stěžují na charakteristické abstinenní příznaky
- pokračují v kouření navzdory znalostem o problémech, které jsou s kouřením spojeny, dokonce i tehdy, rozvine-li se u nich nemoc související s kouřením

Závislost je obecně pokládána za složitý proces, při němž se uplatňují pozitivní (příjemné změny nálady) i negativní účinky drogy (abstinenní příznaky), zevní stimulace a intenzivní nutkání po zopakování (craving). Některé teorie charakterizují závislost jako výsledek dysregulace vyrovnávacích mechanismů, při které se postupně mozek stane hypersenzitivní jak k přímým účinkům drogy, tak i k zevním stimulům provázejícím její aplikaci. Tato přecitlivělost vyvolá patologické nutkání znovu a znovu užít drogu a to i bez přítomnosti abstinenních příznaků. Toto chování je zřetelné např. u velmi silných kuřáků, kteří zapalují jednu cigaretu od druhé, přestože mají stále vysokou a stabilní hladinu nikotinu v krvi. Kouření tedy zcela odpovídá charakteristice drogové závislosti jako závažného chronického, progredujícího a recidivujícího onemocnění.

Mechanismus působení nikotinu v mozku je obdobný jako u heroínu a kokainu: látka se váže na specifické **cholinergní ionotropní receptory** (alfa4, beta2, pravděpodobně i alfa7). Jejich aktivací se otevírá vstupní brána (gate) a propouští ionty sodíku, které vstupují do cytoplasmy, kde polarizují nebo depolarizují membrány a aktivují různé proteiny. Nejvýznamnějším důsledkem této vazby je stimulace vyplavování **dopaminu** z neuronů v presynaptické ventrální tegmentální oblasti do meso-cortiko-limbického dopaminového systému, což vyvolá euforickou změnu nálady, krátkodobé zvýšení paměti, emotivní a motivační změny. Sekreci dopaminu provází i vylučování glutamátu. Naopak, v době abstinenních příznaků bývá u uživatelů různých drog, včetně kuřáků, opakovaně pozorováno podstatné snížení obsahu dopaminu v nucleus acumbens.

Nejběžnějšími přirozenými induktory sekrece dopaminu jsou potrava a sex. Rychlá adaptace organismu na jejich účinky vyžaduje neustálou novelizaci a obměnu, zatímco drogy stimulují dopaminovou sekreci při každé dávce. Pokud se droga dostane do mozku velmi rychle po aplikaci v dávce, při které člověk její účinky subjektivně pozoruje, podporuje vznik závislosti i proces asociativního učení. Inhalace cigaretového kouře je jedním z nejučinnějších způsobů distribuce drogy: nikotin je v mozku během 10 až 20 sekund po vdechnutí cigaretového kouře. K vysoké potenci nikotinu vyvolat závislost přispívá i opakované dávkování. Žádná jiná droga není podávána tak často: z jediné cigarety si aplikuje kuřák v průměru 10 aktivních dávek. Při 20 cigaretách denně dostává 200 dávek drogy. Za rok počet dávek dosahuje desítek tisíc.

Jak užití drogy, tak i abstinenční příznaky aktivují centrální a periferní stresové systémy. Podání drogy (vykouření cigarety) krátkodobě zvyšuje hladiny **glukokortikoidů** v periférii a **kortikotropního hormonu** v centrálním mozku. Kuřák cítí zlepšení výkonnosti, které je prokazatelné i objektivními měřeními. Naopak během abstinence se faktor ovlivňující vyplavování kortikotropního hormonu zvyšuje v oblasti amygdala s následnými pocity stresu a negativními efekty abstinence.

Nikotin je velmi potentní droga: vyvolá závislost u 80 – 85% pravidelných a až 30% občasných kuřáků. Schopnost vyvolat závislost je srovnatelná s heroinem a kokainem. Vzhledem k tomu, že začátky kouření spadají do dětského věku, je zkoumání vzniku závislosti velmi obtížné, neboť naráží na etické překážky klinických studií s dětskými pacienty. Stále hledáme odpověď na otázku, proč jen někteří z experimentujících kuřáků se stanou závislími.

Jednou z pravděpodobných příčin jsou **genetické faktory**, které ovlivňují metabolismus a účinky chemických látek obecně, včetně psychoaktivních drog. U nikotinu se na jeho metabolismu podílí komplex cytochromu P-450, konkrétně CYP 2A6. Lidé s heterozygotními alelami 2 a 4 metabolizují nikotin pomaleji, kouří méně cigaret a bývají méně často závislími kuřáky než osoby, které mají obě alely homozygotní.

Vznik závislosti rovněž podporuje genetická predispozice u dopaminového systému: minoritní alela dopaminového genu Taq1A D2 se vyskytuje u osob závislých na alkoholu, nikotinu, opiátech. Vztahy se vysvětlují tak, že tito lidé mají menší schopnost vyplavovat dopamin po přirozených podnětech a proto k pocitu dobré pohody potřebují mohutnější induktor, kterým jsou zmíněné drogy.

Opakované užívání nikotinu (podobně i morfinu a kokainu) vyvolává funkční i strukturální změny v mozku. Jako následek aktivace dopaminových receptorů se zvyšuje se exprese Fos genů v mezolimbickém systému, především extrémně stabilní delta-formy. Tyto změny jsou odpovědné za adaptační změny vedoucí ke zvýšení vnímavosti organismu k účinkům drogy. Strukturální změny postihují neurony v oblasti dendritů, modifikují hustotu výběžků a neurotrofních faktorů. Změny jsou pozorovány nejčastěji v oblastech nucleus accumbens a pyramidálních neuronů. Ovlivňují následně i sensitivitu glutamátových receptorů, zahrnutých do plasticity schopností učení a pamatování.

Tyto poznatky jsou dnes mimo jiné oceňovány i jako základ pro zkoumání další vlivů kouření, resp. nikotinu na lidskou psychiku. Je obecně známo, že většina pacientů se závažnými psychiatrickými nemocemi (schizofrenie, patologické deprese, Alzheimerova choroba) kouří. Účinky nikotinu jsou takové, že připouštějí dvě teorie o podstatě těchto souvislostí: (1) primární psychické obtíže kompenzuje pacient kouřením, (2) kouření vede ke chronickým změnám manifestujícím se klinickými příznaky psychiatrického onemocnění. Pravděpodobnost druhé teorie podporuje fakt, že nikotin rovněž ovlivňuje **sekreci serotoninu**: při krátkodobém užívání stimuluje syntézu, při chronickém podávání ji tlumí. Nálezky signifikantně snížených hladin serotoninu jsou běžné u depresivních a schizofrenických pacientů, také u sebevrahů.

Opakovaně jsou publikovány zprávy o častějším výskytu poruch chování, opoždění psychického vývoje, zhoršení kognitivních schopností u dětí prenatalně exponovaných cigaretovému kouří: vztahy sledujeme a pozorujeme i v české studii ELSPAC, v poslední

analýze údajů o dětech ve věku 3 a 5 let. Víme, že nikotin prochází placentální bariérou a aktivuje předčasně cholinergní receptory ve vyvíjejícím se mozku plodu a proto možné kauzální vztahy jsou pokládány za pravděpodobné.

Stupeň závislosti kuřáka se dá vyhodnotit; nejčastěji je používán Fagerstromův dotazník, který si může každý kuřák vyhodnotit sám. Čím vyšší je stupeň závislosti, tím spíše lze očekávat potíže při odvykání kouření a doporučit vyhledání odborné pomoci. Pro mladistvé kuřáky byl vypracován modifikovaný dotazník, který přesněji podchytí okolnosti dětského kuřáctví (v příloze). Oba dotazníky byly testovány porovnáváním skóre odpovědí s objektivními znaky expozice (vylučování kotininu močí a oxidu uhelnatého dechem).

Někdy se v laické i odborné veřejnosti vyskytují pochybnosti o významu léčby závislosti u kuřáků. Je zpochybňován podíl kouření na nemocnosti a úmrtnosti, jsou kladeny otázky, zda a jak se podstatná redukce počtu kuřáků projeví v národní zdravotní statistice. Na tyto otázky máme odpovědi založené nejen na teoretických výpočtech, ale na skutečných příkladech ze zemí, v nichž prevalence kuřáků – hlavně mezi muži – dramaticky klesá:

- během 5 let se sníží předčasná úmrtnost na nemoci srdce a cév o cca 20% (ve věkové skupině 35-69 let)
- během 15 let klesne úmrtnost na zhoubné nádory o 30%
- chronická morbidita a mortalita na rakovinu plic a chronickou obstrukční nemoc plic se postupně stane raritou (kouření přispívá 70% - 90% k úmrtnosti)
- sníží se předčasný výskyt dalších degenerativních onemocnění (očních, psychiatrických)
- sníží se počet dětí s nízkou porodní hmotností vyžadujících intenzivní poporodní lékařskou péči
- sníží se akutní dětská morbidita, zejména u respiračních onemocnění
- zrychlí se hojení ran, chirurgických zákroků, kožních lézí

Nekouřit se vyplatí: jednotlivcům i společnosti. Pandemické šíření kuřácké epidemie je možno omezit dvěma způsoby: primární prevencí u dětí (aby nezačaly kouřit) a motivací kuřáků (k rozhodnutí přestat kouřit). Role lékařů spočívá:

- v osobním příkladu (lékař nekouří, osoba závislá na drogách obecně nevzbuzuje důvěru)
- v osobní angažovanosti (aktivní podpoře aktivit proti kouření)
- v šíření znalostí o zdravotních rizicích kouření mezi pacienty, veřejností
- v motivaci a podpoře kuřáků k zanechání kouření

Literatura

Cami J, Farr M.: Drug addiction: Mechanisms of disease. *N Engl J Med*, 2003, 349: 975-986

Di Chiara D.: Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol*, 1999, 375: 13-30

Doll R, Peto R.: Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *Br Med J*, 1976, 2: 1525-1536

Goldstein RZ, Volkow ND: Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2002, 150: 1642-1652

- Hyman SE, Malenka RC:** Addiction and the brain : the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 695-703
- Kavanagh DI, McGrath J, Saunders JB et al.:** Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs*, 2002, 62: 743-755
- Koob GP, LeMoal M.:** Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 97-129
- Kukla L, Hrubá D, Tyrlik M:** Kouření matek v těhotenství ve vztahu k poruchám psychického a motorického vývoje dětí ve věku 3 a 5 let. Výsledky studie ELSPAC. *Psychológia a patopsychológia dieťaťa*, 2005, v tisku
- Malone KM, Waternauw Ch, Haas GL et al.:** Cigarette smoking, suicidal behaviour, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 773-779
- Mansvelder HD, McGehee DS:** Cellular and synaptic mechanism of nicotine addiction. *J Neurobiol*, 2002, 53: 606-617
- Nestler EJ:** Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 119-128
- Nestler EJ:** Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict*, 2001, 10: 201-217
- Noble EP:** D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet*, 2002, 18: 420-425
- Picciotto MR, Corrigall WA:** Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. *J Neurosci*, 2002, 22: 3338-3341
- Rao Y, Hoffmann E, Zia M, et al.:** Duplication and defects in the CYP246 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol*, 2000, 58: 747-755
- Robinson TB, Berridge KC:** Addiction. *Annu Rev Psychol*, 2003, 54: 25-53
- Roset P, Farre M, de la Torre R, et al.:** Modulation of rate on onset and intensity of drug effects reduces abuse potential in healthy males. *Drug Alcohol Depend*, 2001, 64: 285-298
- Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC:** The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev*, 2001, 53: 209-243
- WHO:** The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical description and diagnostic guidelines. *Geneva, WHO, 1992*