

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Závislost na nikotinu a její farmakoterapie

Marek Bláha

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Zuzana Svobodová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. et Mgr. Martin Svoboda

HRADEC KRÁLOVÉ, 2024

Poděkování

Děkuji Mgr. Zuzaně Svobodové, Ph.D za poskytnutí cenných rad, mé poděkování patří také Mgr. et Mgr. Martinu Svobodovi za přátelské konzultace a důkladnou korekturu. Závěrem děkuji všem, jejichž vědecké poznání přispělo k napsání této diplomové práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Marek Bláha

Obsah

1. Úvod	7
2. Cíl	8
3. Nikotinová závislost a aktuální situace v ČR	9
3.1. Klasifikace	9
3.2. Prevalence	9
3.3. Zdravotní důsledky	11
3.4. Dospívající uživatelé	12
3.5. Ekonomické důsledky	13
3.6. Odvykání a míra využití zdravotnických intervencí	14
3.7. Nikotin-acetylcholinové receptory a role nikotinu	15
3.8. Obecný mechanismus závislosti – dopaminergní transmise	18
4. Látky působící na nikotin-acetylcholinové receptory v léčbě závislosti na nikotinu	21
4.1. Agonisti nikotin-acetylcholinových receptorů	21
4.1.1. Nikotin	21
4.2. Parciální agonisti nikotin-acetylcholinových receptorů	25
4.2.1. Vareniklin	25
4.2.2. Cytisin	26
4.2.3. Lobelin	29
4.3. Negativní alosterické modulátory nikotin-acetylcholinových receptorů	30
4.4. Terapeutický potenciál vybraných podjednotek nikotin-acetylcholinových receptorů	32
5. Látky ovlivňující dopaminergní transmissi v léčbě závislosti na nikotinu	34
5.1.1. Bupropion	35
6. Látky ovlivňující GABAnergní transmissi v léčbě závislosti na nikotinu	38
6.1.1. Baklofen	38
7. Látky s jiným mechanismem účinku v léčbě závislosti na nikotinu	39
7.1.1. Nortriptylin	39
7.1.2. Klonidin	41
7.1.3. 5HT _{2A} agonisti	42
7.1.4. Nikotinová vakcína	43
8. Přehled vybraných vlastností léčiv	45
9. Konsekvence odvykání kouření	47
10. Farmakoterapie specifických populací	49
10.1. Dospívající	49
10.2. Těhotenství:	54
11. Diskuse	56
12. Závěr	60
13. Zkratky	61
14. Zdroje	62
15. Seznam obrázků	71
16. Seznam tabulek	72

ABSTRAKT

Cílem práce je poskytnout přehled současného stavu populace ČR ve vztahu k závislosti na nikotinu a informovat o možnostech farmakologických intervencí v její léčbě se zaměřením na mechanismus účinku.

Hlavní poznatky: Čtvrtina populace ČR starší 15ti let užívá nikotinové a tabákové výrobky. Kuřáků klasických cigaret ubývá avšak roste počet uživatelů jejich alternativ (elektronických cigaret, nahřívaného tabáku, nikotinových sáčků). Většina z nich si přeje přestat, to se podaří jen 5 % z těch, co se o to pokusí. Farmakoterapie zmírňuje abstinenci symptomy, usnadňuje a výrazně zvyšuje šanci (až 3krát) dosažení abstinence. Zmírnění abstinenci symptomů můžeme dosáhnout různým farmakodynamickým působením. Nejúčinnější v ČR dostupnou farmakologickou intervencí je cytisin. U dospívajících bupropion, u těhotných náhradní nikotinová terapie – jejich použití je však omezené.

Závěr: Závislost na tabákových a nikotinových výrobcích je vážným zdravotním problémem se socioekonomickými důsledky. Farmakologické intervence výrazně zvyšují úspěšnost abstinence, tento potenciál je však z velké části nevyužit, neboť jen pěti procentům uživatelů je nabídnuta léčba (farmakologická či nefarmakologická). Pozornost by měla být věnována především prevenci u dětí a edukaci závislých o možnostech zdravotnických intervencí. I sebeúčinnější zdravotnická intervence nezmění množství úspěšných abstinentů, pokud se nebude využívat.

Klíčová slova: závislost na nikotinu, tabák, farmakoterapie, abstinence, nikotin, vareniklin, cytisin, lobelin, bupropion, baklofen, nortriptylin, klonidin, psilocybin, nikotinová vakcína, těhotenství, dospívající

ABSTRACT

The aim of this thesis is to provide an insight into the current status of nicotine dependence in the Czech population and to give an overview of pharmacological interventions for the treatment of this condition, emphasizing the mechanisms of action.

Main findings: A quarter of the Czech population aged over 15 uses nicotine and tobacco products. While the number of conventional cigarette smokers is decreasing, the usage of alternatives such as electronic cigarettes, heated tobacco, and nicotine pouches is on the rise. Despite the desire of most users to quit, only 5% of those attempting to do so are successful. Pharmacotherapy relieves withdrawal symptoms, makes it easier to quit and greatly increases the chance (up to 3 times) of achieving abstinence. Alleviation of withdrawal symptoms can be achieved by various pharmacodynamic actions. The most effective pharmacological interventions for adults available in the Czech Republic are cytisine, bupropion for adolescents and nicotine replacement therapy for pregnant women. However, the use of these interventions in the latter two population groups is limited.

Conclusions: Addiction to tobacco and nicotine products is a serious health problem with socio-economic consequences. Pharmacological interventions significantly increase abstinence rates, but this potential is largely untapped, as only five percent of users are offered treatment (pharmacological or non-pharmacological). Particular attention should be paid to prevention among children and to educating addicts about the availability of health interventions. If not used, even the most effective health intervention will not increase the number of successful abstainers.

keywords: nicotine dependence, tobacco, pharmacotherapy, abstinence, nicotine, varenicline, cytisine, lobeline, bupropion, baclofen, nortriptyline, clonidine, psilocybin, nicotine vaccine, pregnancy, adolescent

1. ÚVOD

Závislost na tabáku je nemoc. Nemoc, kterou trpí podstatná část populace každého státu na světě a v nichž působí značnou zdravotní a socio-ekonomickou zátěž. Přímo se podílí nebo zvyšuje pravděpodobnost vzniku kardiovaskulárních, respiračních a nádorových onemocnění, snižuje střední délku života, zvyšuje počet dnů pracovní neschopnosti, nejen samotným uživatelům tabáku, ale také osobám vystaveným pasivnímu kuřáctví. V České republice je kouření zodpovědné za téměř 20 % úmrtí z celkové úmrtnosti, přičemž většina těchto úmrtí je způsobená sekundárním onemocněním, jemuž je možné předejít (Csémy Ladislav et al., 2023).

V padesátých letech minulého století se objevily první vědecké studie prokazující spojitost kouření s karcinomem plic a také první snahy snížit škodlivé působení tabáku na společnost. I právě kvůli již zmíněným 20 % celkové úmrtnosti tyto snahy dále pokračují a dle průzkumu světové zdravotnické organizace v němž 21,5 % dětské populace ve věku 13 až 15 let, jsou uživatelé tabáku, je závislost na tabáku téma doby minulé, současné a jistě i doby budoucí (World Health Organization, 2022a).

2. CÍL

Cílem této práce je čtenáři přiblížit možnosti farmakoterapie a její mechanismy, které se uplatňují v léčbě závislosti na nikotinu. V rámci lepšího porozumění těmto mechanismům se práce zprvu zabývá nikotinem, nikotinovými receptory a biochemickými ději, jež se odehrávají na pozadí nikotinové závislosti. Některé poznatky vykreslující tyto biochemické děje byly získány z experimentů prováděných na zvířatech, přestože nelze zaručit jejich shodnost s biochemickými ději humánních subjektů, umožňují mechanismy léčiv lépe pochopit a jsou zahrnuty i za cenu možné nepřesnosti. Pochopení těchto mechanismů je klíčové pro vývoj efektivnější medikace. Následně práce nabízí přehled současně užívaných i potenciálních farmak, určených pro léčbu závislosti na tabáku, spolu s jejich farmakodynamickými, farmakokinetickými a dalšími charakteristickými vlastnostmi.

Až 80 % aktivních kuřáků uvádí, že s užíváním tabáků chtějí skoncovat, polovina z nich se o to každoročně pokusí a jen jednotkám procent z nich se to povede (Turanská, 2009). A tak i jedním z cílů této práce je lépe pochopit, jak této početné skupině farmakologicky pomoci.

3. NIKOTINOVÁ ZÁVISLOST A AKTUÁLNÍ SITUACE V ČR

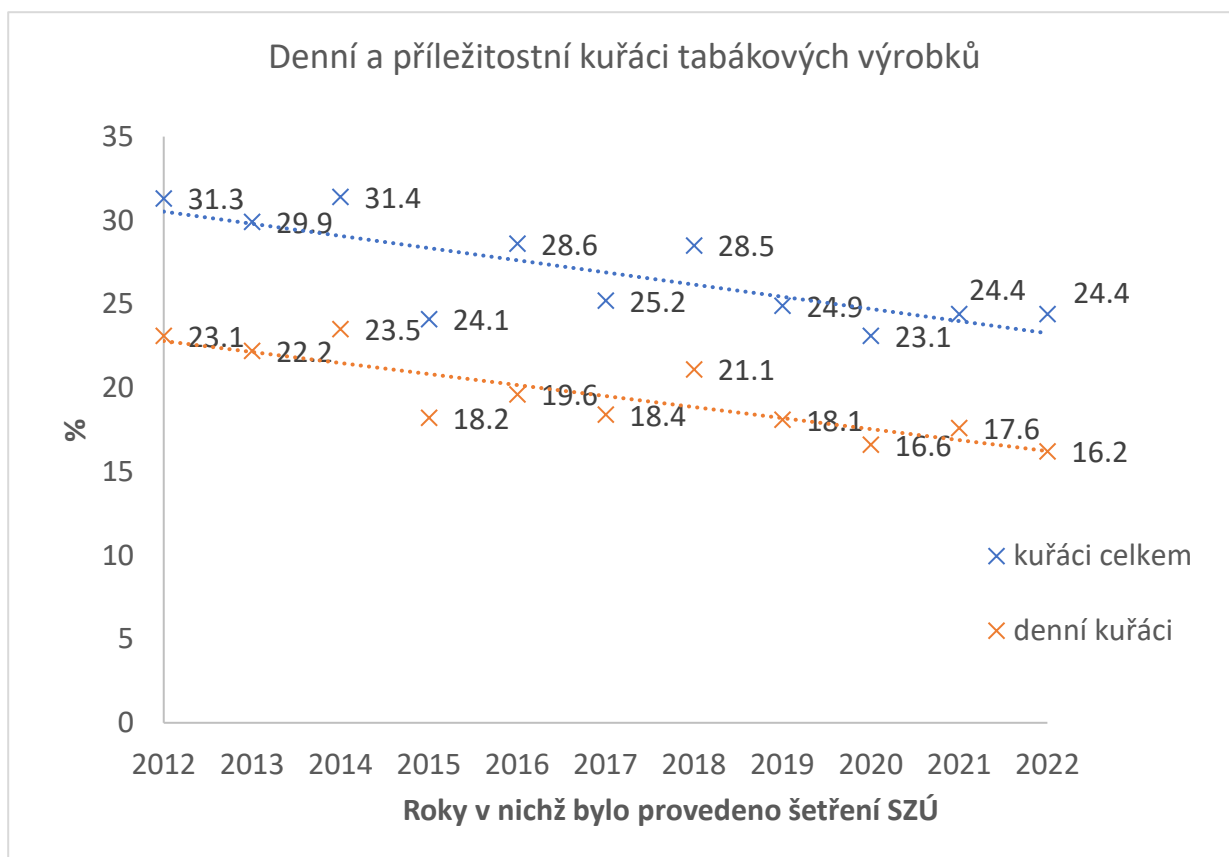
3.1. Klasifikace

Dle ICD-11, tedy jedenácté, v době psaní práce nejaktuálnější revize mezinárodní klasifikace nemocí vydávané světovou zdravotnickou organizací (WHO), je závislost na nikotinu nemoc vedena pod kódem diagnózy F17 a definována jako „*porucha regulace užívání nikotinu vycházející z jeho opakovaného nebo kontinuálního užívání, se silnou touhou užívat nikotin a preferencí této aktivity nad aktivitami jinými, i přes zdravotní následky a další konsekvence, které užívání přináší. Tyto symptomy může doprovázet subjektivní pocit nutkání užít nikotin, tolerance na nikotin či abstinenční příznaky při omezení jeho užívání, přičemž pro splnění klasifikačních podmínek je nutné, aby k užívání nikotinu docházelo denně alespoň po dobu 3 měsíců anebo byly přítomné výše zmíněné symptomy po alespoň 12 měsíců.*“ (World Health Organization, 2019).

3.2. Prevalence

Vzhledem k míře poddiagnostikovanosti pacientů lékaři (diagnostikováno 1,5 % hospitalizovaných dle Národního registru hospitalizovaných) je nutné vycházet z populačního šetření prováděného z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, Státního zdravotní ústavu či Světové zdravotnické organizace (Králíková, 2013, pp. 369–377). Jedná se o pravidelně prováděné dotazníkové šetření s více jak tisícem respondentů. Následující výsledky šetření nám pomohou lépe nahlédnout na rozsah a trendy užívání tabáku v České republice.

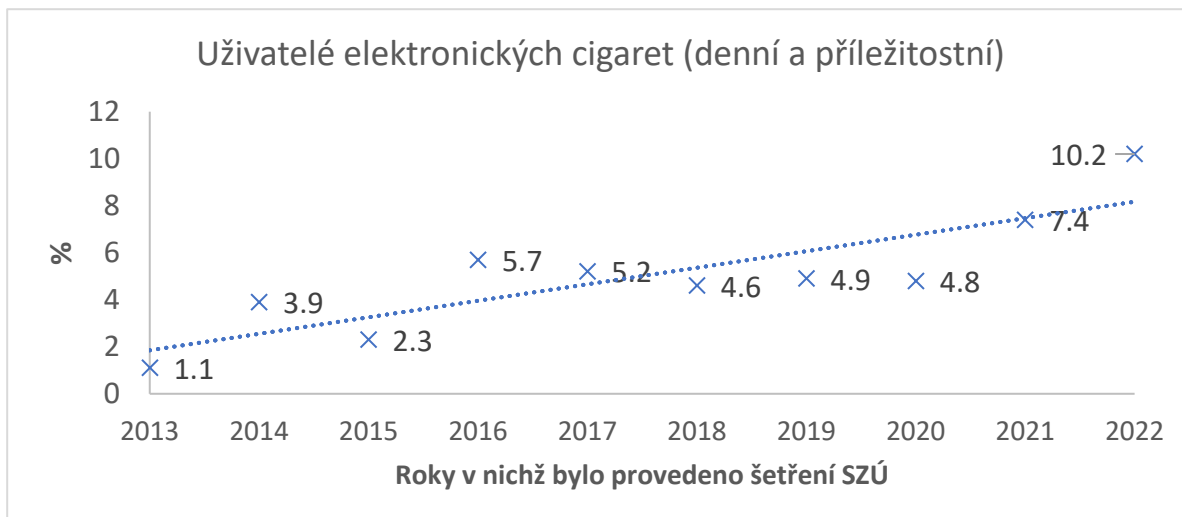
Nejrecentnější šetření provedené Státním zdravotním ústavem je z roku 2022 a ukázalo, že 24,4 % reprezentativního vzorku osob starších 15 let tvoří kuřáci tabákových výrobků (cigarety, doutníky, dýmky), z toho je 66,4 % denních kuřáků a 33,6 % těch, co si zapálí alespoň 1krát do měsíce. Prevalence rok od roku kolísá, přesto lze sledovat snižující tendence v obou skupinách - podrobněji na obr. 1 (Csémy Ladislav et al., 2022).



obr. 1 – Denní a příležitostní kuřáci tabákových výrobků, zpracováno na podkladě (Csémy Ladislav et al., 2022)

Výsledky jsou v souladu s daty Eurostatu (21,4 % denních kuřáků tabáku v roce 2014 a 19,9 % denních kuřáků tabáku v roce 2019) (Eurostat, 2019, 2014). Pro představu, v ČR je ročně spotřebováno cca 23 mld. kusů cigaret, což odpovídá 100 krabičkám cigaret na jednoho obyvatele (Chomynová et al., 2023).

Dosud jsme se bavili pouze o kuřácích tabákových výrobků (cigaret, dýmek a doutníků), kde má prevalence prozatím snižující trend ve všech sledovaných věkových skupinách. Nicméně jak upozorňuje přední česká odbornice, MUDr. Králíková, v boji proti kuřáctví je třeba setrvat, trend užívání tabáku je v ČR klesající, avšak mírně a není jisté zda trend nadále potrvá, tabákový průmysl neustále inovuje a dělá vše pro to, aby trend zvrátil. V Evropě se dokonce předpokládá růst podílů uživatelů tabáku, z dnešních 25,3 % na 30 % do roku 2030. Hlavními „tahouny“ jsou země jižní a východní Evropy (World Health Organization, 2024). A při pohledu na ostatní nikotin obsahující výrobky spatřujeme i u nás trend rostoucí – viz. níže přiložený obr. 2 zobrazující rostoucí trend užívání elektronických cigaret.



obr. 2 – Uživatelé elektronických cigaret (denní a příležitostní), zpracováno na podkladě (Csémy Ladislav et al., 2022)

Pokud se zaměříme na věkovou skupinu 15-24 let, pak dospějeme k zjištění, že 24,9 % z této části populace užívá elektronickou cigaretu, 9 % nikotinové sáčky (vs. 2,8 % uživatelů z celé zkoumané populace) a 10,3 % užívá zahříváné tabákové výrobky (vs. 6,6 % uživatelů z celé zkoumané populace) - u všech těchto produktů lze pozorovat dramatický rostoucí trend. Počet uživatelů elektronických cigaret se mezi roky 2021 a 2022 zdvojnásobil. Tabákové výrobky pak kouří 25,4 % respondentů zmiňované věkové skupiny. (Csémy Ladislav et al., 2023, 2022).

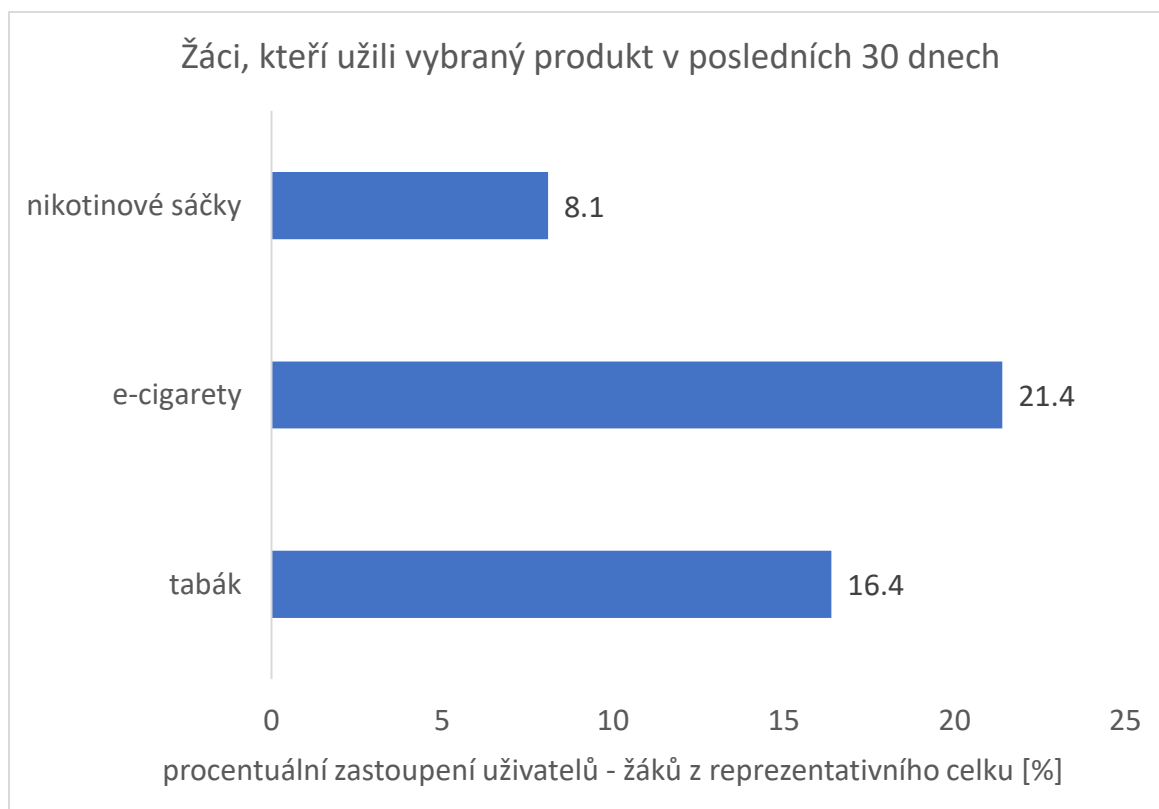
3.3. Zdravotní důsledky

V české republice zemře ročně v důsledku kouření tabáku 16-18 tisíc obyvatel (Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, 2023). Nejedná se přitom pouze o kuřáky, ale i osoby vystavené pasivnímu kuřáctví.

Téměř 15 % populace uvádí, že v posledních 30 dnech byli ve svém domově vystavení tabákovému kouři. Nejvyšší expozici tabákovému kouři v domovech i vnitřních prostorách pracoviště se dostává mladistvým ve věku 15-24 let, 23,9 % této populace bylo vystaveno v posledních 30 dnech kouři v domově a 28,4 % na pracovišti (Csémy Ladislav et al., 2023). Přičemž právě 13 % veškeré zdravotní zátěže je způsobené právě pasivním kouřením. Samotní kuřáci pak umírají o 15 let dříve oproti nekuřákům (Chomynová et al., 2023).

3.4. Dospívající uživatelé

Z celosvětového průzkumu užívání tabáku mezi mládeží (GYTS), provedeného v roce 2022 na populaci 4221 studentů ve věku 13-15 let, vyplývá, že 41,8 % někdy kouřilo tabák, 33,6 % má zkušenosti s elektronickými cigaretami a 20,9 % užilo nikotinové sáčky. Současnými uživateli jsou pak podle výzkumu ti, kteří užili daný produkt v posledních 30 dnech – podrobnosti vizualizuje obr. 3 (World Health Organization, 2022b).



obr. 3 – Žáci, kteří užili vybraný produkt v posledních 30 dnech (%), zpracováno na podkladě (World Health Organization, 2022b)

Celkem 67,3 % dospělých kuřáků začalo kouřit pravidelně před dvacátým rokem života (Csémy Ladislav et al., 2023). Až 54,2 % kuřáků ve věku 13-15 let se v posledních 12 měsících pokusili přestat a téměř třetina z nich si přála přestat v době provádění výzkumu (World Health Organization, 2022b).

Přitom zákon č. 65/2017 Sb., zakazuje prodej těchto nikotin obsahujících produktů nezletilým, s jednou výjimkou, jimiž byly nikotinové sáčky, jejich prodej nezletilým byl zakázán až novelou platnou od 1. 7. 2023 ("Zákon č. 65/2017 Sb. - Zákon o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek," 2023). Ale i tak zákon není důsledně dodržován, což dokládá skutečnost, že více jak polovina dotázaných dětí 13-15 let

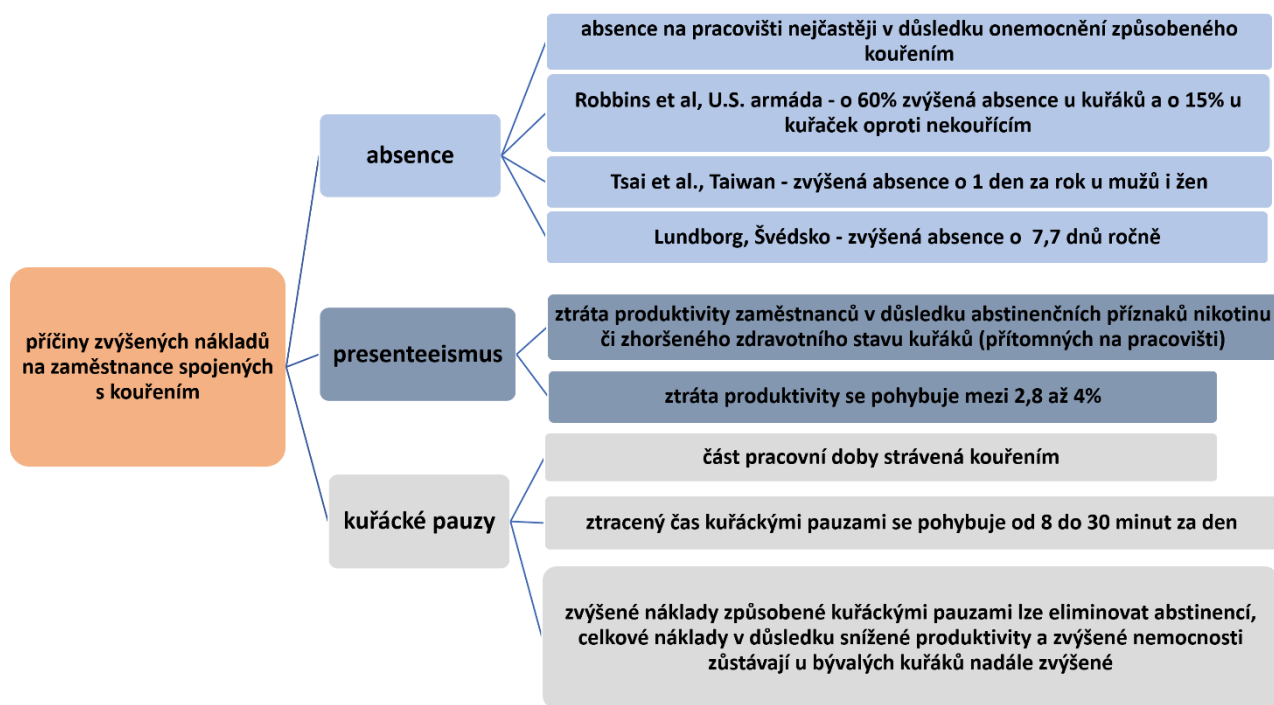
avedla, že se nesetkali s odmítnutím prodeje cigaret vzhledem k jejich nízkému věku (World Health Organization, 2022b).

Současné možnosti farmakoterapie populace v tomto věkovém rozmezí jsou velmi omezené, v podstatě se omezují pouze na vybrané léčivé přípravky spadající do kategorie náhradní nikotinové terapie, v on-label indikaci jen na doporučení lékaře (McNeil AB, 2023a).

Lékař může zahájit farmakoterapii i léčivy, jež tuto indikaci nemají schválenou, avšak je třeba vždy zvážit riziko potenciálních nežádoucích účinků a přínosů léčby. Závislost na nikotinu se téměř vždy rozvine v průběhu dospívání, v tomto období zvýšené neuroplasticity je mozek nejvíce náchylný k vytváření nových návyků (Karpinski et al., 2010; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health, 2012). Detailněji o vhodnosti jednotlivých přípravků bude pojednáno v jedné z následujících kapitol.

3.5. Ekonomické důsledky

Výdaje domácnosti v roce 2021 na tabákové výrobky tvořily přibližně 118 mld. Kč, z nich se sice na dani státu odvede kolem 60 mld. ročně (jedná se cca o 3,5 % příjmů státního rozpočtu – spotřební daň a daň z přidané hodnoty tvoří téměř 80 % ceny cigaret), na pokrytí společenských škod způsobené v souvislosti s kouřením to ale nestačí (Chomynová et al., 2023). Optimističtější odhad WHO odhaduje společenské náklady na 3,6 % hrubého domácího produktu v zemích východní Evropy (Goodchild et al., 2018). Pesimističtější odhad pak hovoří o 100 až 170 mld. Kč, převážně pak v důsledku ztráty produktivity a nákladů na léčbu (Chomynová et al., 2023). Studie provedená Berman et al. poukazuje taktéž na zvýšené mzdové náklady vynaložené na kuřáky a blíže prozkoumává jednotlivé faktory jež k tomu přispívají (Berman et al., 2014). Výsledky shrnuje následující infografika na obr. 4.

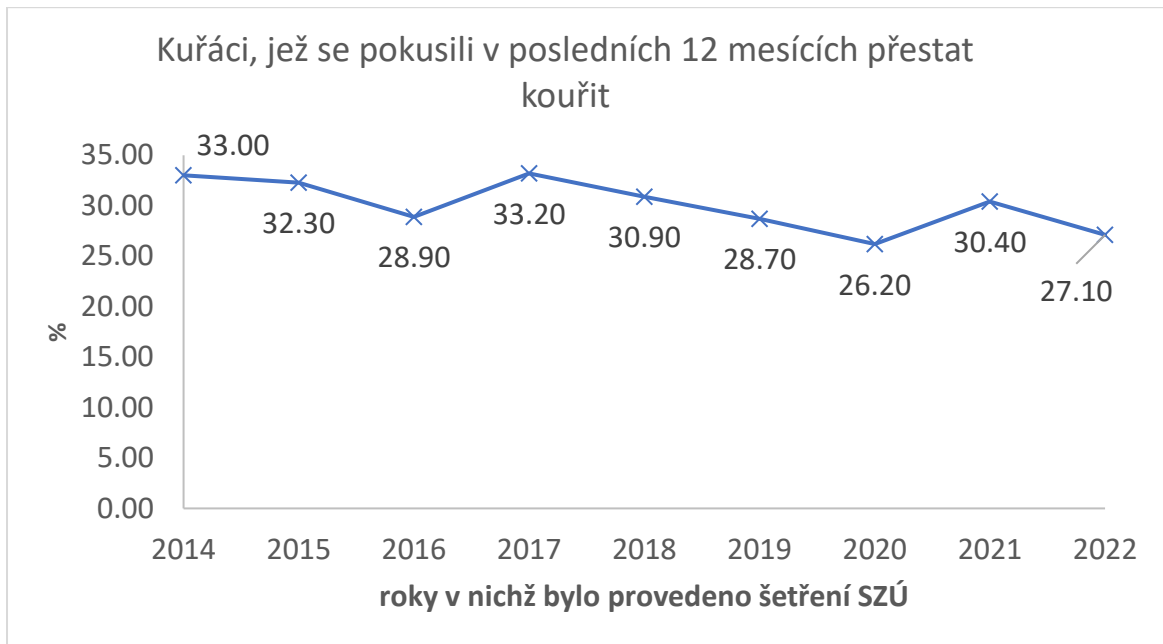


*nominální hodnotu zvýšených nákladů nelze přesně vyjádřit - náklady se liší dle zaměstnání nebo populačního vzorku a kulturních faktorů

obr. 4 – Příčiny zvýšených nákladů na zaměstnance, zpracováno na podkladě (Berman et al., 2014)

3.6. Odvykání a míra využití zdravotnických intervencí

V šetření provedeném v roce 2022 Státním Zdravotním Ústavem uvádí 27,1 % kuřáků, že se pokusili v průběhu 12 měsíců přestat kouřit, přitom pouze 5,2 % kuřáků uvádí, že jim byla nabídnuta „léčba“ (přibližně jedna třetina z těchto subjektů obdržela informační leták, druhá třetina obdržela kontakt na linku pro odvykání kouření, šestina kontakt na nejbližší odborné centrum a zbylá šestina dostala na místě nabídku léčby), předcházející rok to bylo 6,5 %. Klesá i počet kuřáků, jež se pokusí každoročně přestat kouřit – trend ukazuje příložený obr. 5 (Csémy Ladislav et al., 2023).



obr. 5 - Kuřáci, jež se pokusili v posledních 12 měsících přestat kouřit, zpracováno na podkladě (Csémy Ladislav et al., 2023)

Přítom odvykání kouření bez odborné asistence má mizivou úspěšnost 3-5 %, v kombinaci s poradenstvím 10 % a s farmakoterapií 30-35 % (Chomynová et al., 2023). Ročně využívá služeb pro léčbu závislosti na tabáku pouze 1-2 tisíce osob, tedy naprostá menšina z těch cca 30 % kuřáků, jež se každý rok přestat pokusí. Poradenství je kuřákům dostupné v mnohých ambulancích lékařů, lékárnách i specializovaných pracovištích (Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, 2023).

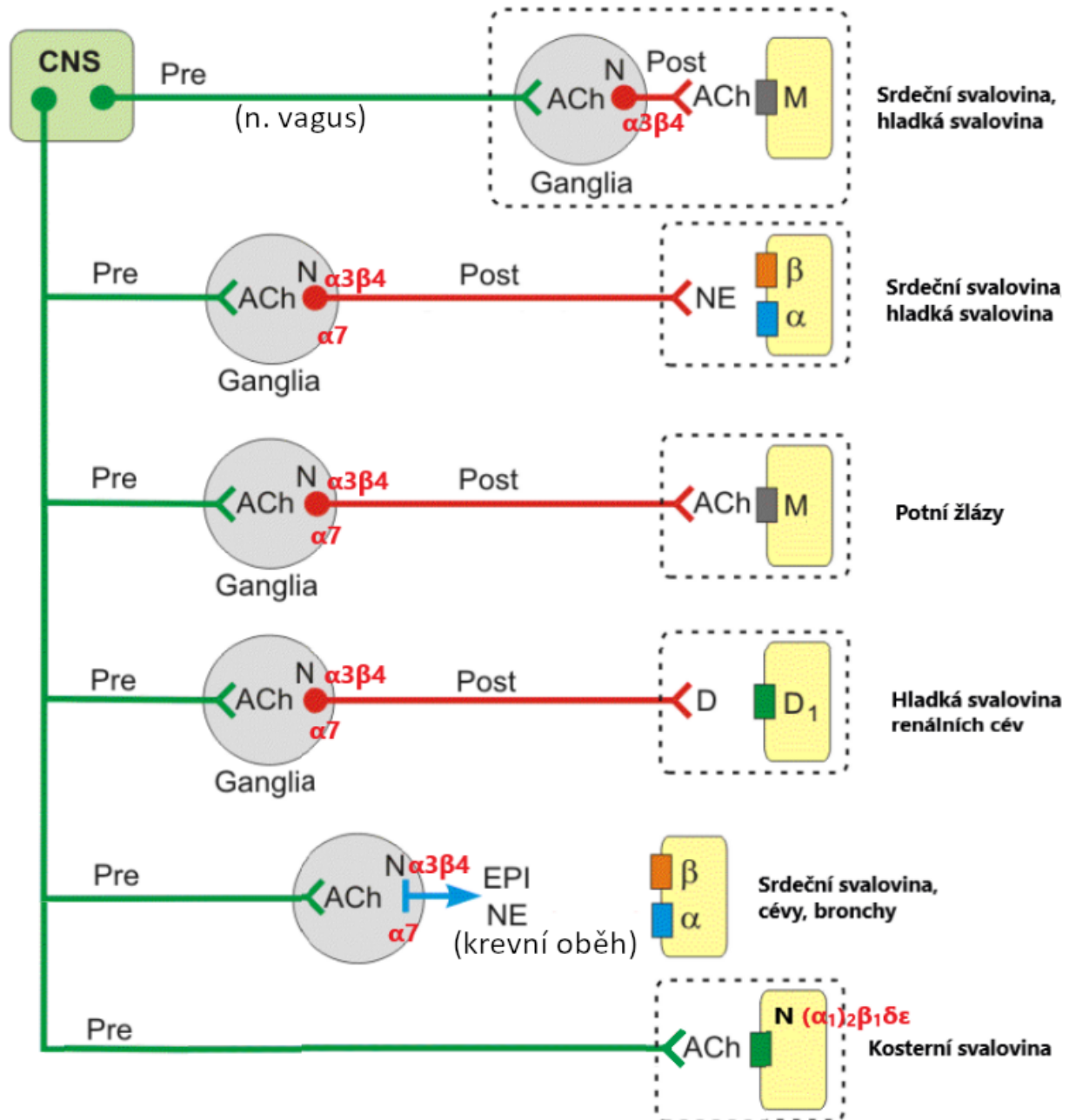
3.7. Nikotin-acetylcholinové receptory a role nikotinu

Farmakologické působení a rozvoj nikotinové dependence je mediován nikotinovými acetylcholinovými receptory (nAChRs). Každý nAChR je tvořen 5 podjednotkami skládající jeden pentamerní receptor.

Lidský genom nese geny pro 16 různých nAChR podjednotek, 9 α podjednotek (α_{1-7} , α_9 , α_{10}), 4 β podjednotky (β_{1-4}) a dále podjednotky δ , γ , ϵ . Kombinací těchto podjednotek vznikají heteropentamerní a homopentamerní nAChRs exprimované v celé nervové soustavě. Konkrétní pentamery nAChRs se odlišují svou lokalizací, funkcí a afinitou k nikotinu.

Nikotinový receptor je ligandem řízený iontový kanál, který se po navázání onoho ligandu, jímž je přirozeně acetylcholin, otevře a umožní influx sodných, draselných či

vápenatých iontů za současné depolarizace (tj. nárůstu elektrického potenciálu uvnitř neuronu). Níže uvedené schéma na obr. 6 shrnuje základní typy nAChRs vyskytující se v periferní nervové soustavě.



CNS = centrální nervová soustava; Pre = preganglionický neuron; Post = postganglionický neuron; Ach = acetylcholin; N = nikotinový receptor; NE = norepinefrin; EPI = epinefrin; D = dopamin; D₁ = dopaminergní receptor; M = muskarinový receptor; α = α-adrenergní receptor; β = β-adrenergní receptor

obr. 6 – nAChRs v periferní nervové soustavě, vlastní zpracování na podkladě (Klabunde, 2022)

Nikotin má určitou afinitu ke všem nAChR a kromě subtypů s podjednotkami $\alpha 9$ a $\alpha 10$ je jejich agonistou, avšak v dávkách, ve kterých je běžně užíván, nedochází k aktivaci nikotinových receptorů na nervosvalové ploténce (typ $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\gamma$), nicméně aktivuje nikotinové receptory $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ a $\alpha 7$ lokalizované v autonomních gangliích, výsledkem tohoto působení je aktivace sympatiku, parasympatiku a sekrece katecholaminů z nadledvinek (Katzung, 2006).

Jednotlivé subtypy receptorů se různí nejen afinitou k nikotinu, ale i excitabilitou, zatímco po depolarizaci nAChR $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ dochází k určité časově dependentní neschopnosti další excitability, tak nAChR z pěti podjednotek $\alpha 7$, který je v autonomních gangliích zastoupen v menší míře (jsou zde taktéž zastoupeny další subtypy nikotinových receptorů, dominantně ale již zmíněný subtyp $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$), je schopen další depolarizace v mnohem kratším časovém intervalu (Pharmacology, 2003; Sala et al., 2008; Skok, 2002).

Zatímco nikotin je užíván především pro své účinky v centrální nervové soustavě (CNS), tak jeho neblahý vliv na metabolismus lipidů, zvyšování glykemie, inzulinové rezistence a zátěž pro kardiovaskulární systém je vyvolán nejspíše převážně aktivací nikotinového receptoru $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ v autonomních gangliích.

Lze tedy předpokládat, že ligandy s nízkou afinitou k tomuto receptoru by v případě substituční terapie mohli být vhodnější volbou nežli náhradní nikotinová terapie (NNT) především u rizikových skupin populace. Přestože periferní nervový systém se podílí na celé řadě efektů nikotinu, hlavní děje participující na rozvoji nikotinové závislosti se odehrávají v centrální nervovém systému.

Bližší informace o podílu jednotlivých subtypů nikotinových receptorů na rozvoji nikotinové dependence nám přinesly studie prováděné na hlodavcích a geneticky modifikovaných myších – ač lze zkoumané jevy do jisté míry pozorovat i u člověka, je nutné je brát výsledky studií s určitou rezervou.

Návykovost nikotinu je dána jeho působením na nikotinové receptory v CNS tvořené podjednotkami $\beta 2$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ a $\alpha 7$. Zdá se, že klíčovou roli hrají právě nAChR s podjednotkami $\beta 2$. Studie prováděné na myších s farmakologicky blokováným $\alpha 4\beta 2$ nikotinovým receptorem vykazují mnohem nižší míru seadministrace nikotinu oproti

kontrolní skupině. U skupiny geneticky modifikovaných myší s absencí genu pro podjednotku $\beta 2$ nebylo sebeadministrování nikotinu pozorováno. U myší s absencí genu pro $\alpha 5$ podjednotku dochází k nižší lokomotorické aktivitě, nižšímu výskytu konvulzí v důsledku podávání nikotinu a tyto myši sebeadministrují nikotin ve zvýšené míře.

Na základě těchto poznatků se předpokládá, že aktivace nikotinových receptorů s $\alpha 5$ podjednotkou zvyšuje averzi k nikotinu a skrývá určitý potenciál v léčbě nikotinové závislosti.

Tento jev lze vysledovat i u člověka, neboť jedinci s jednonukleovým polymorfismem a nižší expresí genu pro $\alpha 5$ jsou dvakrát tak náchylní ke vzniku závislosti na nikotinu. Poslední krátká poznámka se vztahuje nAChR s podjednotkami $\alpha 6$ a $\alpha 7$ jejichž blokace snižuje sebeadministraci nikotinu.

Pro shrnutí – aktivace nikotinových receptorů s podjednotkami $\beta 2$, $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ přispívá k rozvoji nikotinové dependence, zatímco aktivace receptorů s $\alpha 5$ podjednotkou k averzi. Studiemi na hlodavcích a geneticky upravených myších bylo dále zjištěno, že depresivní symptomy přítomné u abstinujících jedinců jsou mediovány subtypem receptorů s $\beta 2$ podjednotkami a somatické příznaky subtypem receptorů s podjednotkami $\alpha 5$, $\alpha 7$ a $\beta 4$ (D'Souza and Markou, 2011).

Nikotinové receptory se podílejí jak na vzniku, tak na udržování nikotinové dependence, jejich modulace lze využít jednak ke zmírnění abstinčních symptomů, k dosažení a udržení abstinence, ale i k prevenci opakovaného abusu nikotinu. Takové látkám bude věnována následující kapitola.

3.8. Obecný mechanismus závislosti – dopaminergní transmise

Užívání návykových látek vede k zvýšení koncentrací dopaminu a neurální aktivity v mezolimbickém systému mozku, k alteraci genové exprese a následně samotných nervových drah.

Jde o stejný sled událostí, který se dostaví v reakci na stimulus, typicky sex či přijímání potravy, tedy biologicky důležitý podnět, jehož cílem je zachování jedince a rodu, takové podněty označujeme jako primární odměny a strukturu, jež se významně podílí se na těchto dějích, centrem odměny (Kalivas and Volkow, 2005).

Hlavní rolí centra odměny je rozpoznat biologicky důležité podněty, vyvolávat po nich touhu a naučit se je asociovat s hédonickými prožitky (Schultz, 2015).

Systém odměny je navíc doplněn o systém anti-odměny (z anglického anti-reward system) vnášející určité homeostatické prvky. Jeho funkce je mediována především kortikotropin uvolňujícím hormonem a dynorfinem.

Cílem tohoto systému je snížit motivaci a hédonické prožitky asociované s odměnu vyvolávajícími stimuly. Pokud konzumace potravy jedincem aktivuje centrum odměny, pak úlohou systému anti-odměny je snížit onu odměnu spojenou z přijímání potravy v reakci na přijímání potravy, další přijímání potravy pro jedince již není natolik motivující ani hédonické v poměru k obtížnosti si tuto primární odměnu obstarat. Návykové látky zprostředkovávají bezprostředně intenzivní odměnu s minimální obtížností k jejímu dosažení a nastavenou homeostázu těchto dvou systémů dokážou narušit. Výsledkem takového narušení je charakteristický pro drogovou závislost, projevuje se ztrátou kontroly nad užitím, touhou užití a dysforií při neužití a desenzibilací ke všem ostatním odměňujícím stimulům (Koob and Le Moal, 2008).

Hlavní neurální dráhu centra odměny tvoří dopaminergní neurony vybíhající z ventrální tegmentální oblasti (VTA, části mezimozku) do prefrontálního kortexu, amygdaly a nukleus accumbens (NAc). Z NAc vybíhají GABAergní neurony zpět do VTA. Na aktivaci VTA se podílí také glutaminergní neurony z prefrontální kůry, hippocampu a amygdaly. Každá z těchto oblastí je zodpovědná za některou složku závislosti, motivaci, hedonické prožívání, tvorbu paměťových stop či asociaci stimulu s dalšími podněty (Koob and Volkow, 2016; Wise, 2002). Pro lepší pochopení popisovaného doporučuji nahlédnout na obr. 12 v kapitole č. 6.

V důsledku opakované expozice nikotinu, a tím zvýšeným hladinám dopaminu stimulujícím D1 receptory NAc, s určitou frekvencí a po určitou dobu dochází k zvýšené expresi transkripčního faktoru Δ FosB. Tento transkripční faktor je biomarker neuroadaptivních změn exprimovaný především po opakované expozici návykovým látkám podílející se na rozvoji závislosti. Δ FosB je společnou komponentou podílející se na rozvoji závislostí. Předpokládá se, že Δ FosB zvyšuje citlivost centra odměny k návykovým stimulům. Tato změna je dlouhotrvající neboť Δ FosB má dlouhý eliminační poločas (Nestler et al., 2001; Ruffle, 2014).

Vyplavení dopaminu ve ventrálním striatu je tedy nezbytnou komponentou k vyvolání pocitu odměny a jeho vyplavené množství koreluje s intenzitou opojení, které jedinec prožívá. Studie s využitím pozitronové emisní tomografie jasně dokazují, souvislost mezi zvýšenými hladinami dopaminu vyvolané různými třídami drog a subjektivním prožitkem euforie. Dle délky a intenzity trvání může dopaminergní signalizace nabývat dvou základních forem – fázickou či tonickou.

Fázová signalizace je charakteristická svou vysokou amplitudou a krátkým trváním, tonická signalizace pak nízkou amplitudou a delším trváním. A je to právě fázová dopaminergní signalizace, jež je nezbytná k vyvolání neuroadaptačních změn a podmíněných reakcí.

Na fázové signalizaci se podílejí především dopaminergní D2 receptory, tonická dopaminergní signalizace mediována D1 receptory se podílí na modulaci pracovní paměti a dalších exekutivních procesů, na rozvoji podmíněných reakcí jen nepřímo.

Chronické zneužívání drog snižuje dostupnost dopaminových receptorů. Dopaminové receptory hrají klíčovou roli v systémech motivace, exekutivních funkcích a podmiňování. U závislých jedinců bylo rovněž pozorováno snížené množství D2 receptorů a nižší aktivita v oblasti prefrontální kůry (ta hraje právě klíčovou roli v exekutivních procesech).

Výsledný hypodopaminergní stav by také vysvětloval sníženou citlivost závislého jedince na přirozené odměny (např. jídlo, sex atd.) a přetrvávající užívání drog jako dočasný kompenzační prostředek tohoto stavu. Zvýšení koncentrace D2 receptorů a dopaminu ve striatu a prefrontálním kortexu by mohlo poskytnout klinicky relevantní řešení dopadů závislosti (Volkow et al., 2010).

Inhibice zpětného vychytávání dopaminu je jedním z předpokládaných mechanismů bupropionu (Ascher et al., 1995; Sánchez and Hyttel, 1999). Výzkum na krysách prokázal schopnost bupropionu zvýšit dostupnost dopaminu na D2 receptorech.

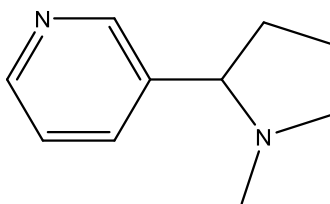
O zapojení D2 receptorů do etiopatogeneze nikotinové závislosti pak dále svědčí, že varianta genu Taq1 A1 pro dopaminový D2 receptoru, která podmiňuje tvorbu D2 receptorů s nižším počtem vazebných míst pro dopamin, je spojena se zvýšenou pravděpodobností vzniku závislosti na nikotinu a sníženou pravděpodobností setrvání v abstinenci (Cinciripini et al., 2004; Swan et al., 2005, Gilbert et al., 2004).

4. LÁTKY PŮSOBÍCÍ NA NIKOTIN-ACETYLCHOLINOVÉ RECEPTORY V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA NIKOTINU

Z hlediska interakce těchto chemických sloučenin s receptorem si je rozdělíme na agonisty (sloučeniny aktivující receptor), antagonisty (sloučeniny blokuující receptor) a parciální agonisty (slabě aktivující receptor, ovšem zpravidla s vyšší afinitou oproti agonistům). Ty se mohou vázat na orthosterické (místo na něž se váže endogenní ligand – acetylcholin) nebo alosterické (místo jiné než orthosterické). Ligand vázající se alostericky může působit jako tzv. PAM (pozitivní alosterický modulátor) či NAM (negativní alosterický modulátor), PAM zvyšují afinitu orthosterického ligandu k receptoru a NAM naopak.

4.1. Agonisti nikotin-acetylcholinových receptorů

4.1.1. Nikotin



obr. 7 -Nikotin

Nikotin je slabě bazický pyridinový alkaloid přirozeně se vyskytující v rostlinách čeledi Solanaceae (především *Nicotiana tabacum* a *Nicotiana rustica*), ve kterých zastupuje roli neurotoxického jedu vůči hmyzu a chrání je tak proti požeru (Steppuhn et al., 2004). Tento alkaloid je také zodpovědný za samotnou návykovost tabákových a nikotinových výrobků. Svoje uplatnění nachází však i v léčbě, a to jako NNT.

NNT vznikla, aby řešila problém závislosti milionů lidí na škodlivých tabákových výrobcích, uživatelé se dostávají přesně stanovené množství nikotinu bez obsahu jiných škodlivin do systémové cirkulace, a tím se snižuje jeho motivace přijímat další nikotin z tabákových výrobků a zároveň jsou zmírněny abstinční příznaky, které jsou jednou z hlavních negativních motivací udržující závislé konzumovat tabák nadále.

NNT je dostupná v různých lékových formách o různých silách, to nadále usnadňuje závislému množství nikotinu v průběhu odvykání postupně redukovat až k úplné abstinenci (Silagy et al., 2004).

Mezi lékové formy užívané v rámci NNT patří žvýkací guma, transdermální náplast, orální sprej a pastilky. Dnes díky evidenci, že NNT zvyšuje šanci kuřáka přestat kouřit, je NNT řazena do první linie farmakologických možností v léčbě závislosti na tabáku dle mnohých klinických doporučení.

NNT nezavazuje kuřáka plně abstinenci symptomů, jelikož žádná z těchto zmíněných lékových forem nedosahuje rychlosti vzestupu koncentrace nikotinu, jaké je dosaženo inhalací cigaretového kouře. Jen za několik málo sekund dosáhne nikotin z cigarety krevního řečiště mozku. Nikotin z NNT se dostává do krevního řečiště mozku v řádu minut a v nižších koncentracích, hodiny z transdermální náplasti, ty se vyznačují pomalým a pozvolným uvolňováním (Wadgave and Nagesh, 2016).

Rychle působící formy NNT (žvýkačka, pastilka, orální sprej) s výhodou poskytují možnost titrovat dávku nikotinu dle preferencí uživatele a při výskytu akutních abstinenci příznaků mohou dávku zvýšit a naopak, při výskytu nežádoucích účinků z předávkování, snížit (Hajek and Stead, 2000).

Akutní abstinenci příznaky jsou výrazným rizikem pro úspěšné zvládnutí terapie (D'Souza and Markou, 2011). Terapie NNT by měla trvat 3 měsíce, delší podávání substituční terapie nevede k významnému zvýšení dlouhodobé abstinence (Carpenter et al., 2013).

Rychle působící formy NNT

Nikotinová žvýkačka – tvořena nikotin-resinátém – uvolňuje nikotin, jež se vstřebává na bukalní sliznici, první nikotin se do systémové cirkulace dostane do 5 minut, maximální koncentrace je pak dosažena po 30 minutách užívání. Žvýkačka se užívá specifickou technikou přerušovaného žvýkání. Žvýkáním dojde k zahájení uvolňování nikotinu, to se projeví pálivým vjemem, kdy je nutné přestat žvýkat a přitisknout žvýkačku k bukalní sliznici.

Okyselení dutiny ústní např. kyselými nápoji – snižuje vstřebatelnost nikotinu bukalní sliznicí. Nikotin, jak již zmíněno je slabá báze a vstřebává se pouze v neionizované formě.

Jeho ionizací snižujeme vstřebatelnost, proto se nedoporučuje konzumovat kyselé nápoje a potraviny před nebo při užívání produktu, to platí obecně pro orální lékové formy s nikotinem. Na českém trhu lze tyto lékové formy nalézt jak v 2, tak 4 mg provedení. Doba léčby by měla trvat 3 měsíce, počet žvýkaček a síla se v průběhu léčby postupně redukuje.

Nikotinová pastilka – je tvořená polymerním ionexovou pryskyřicí s navázaným nikotinem, označovanou jako nikotin-resinát. Pryskyřice nese kyselé nabitě skupiny a nikotin jakožto báze je v ní iontové vázán.

Na českém trhu ji lze nalézt již pouze ve 4 mg provedení. Farmakologický profil je shodný se žvýkačkou, pastilka se však nesmí kousat a množství uvolněného nikotinu v čase je v případě pastilky vyšší, neboť se v ústech celá rozpustí za cca 15 minut. Léčba by měla trvat 3 měsíce, ideálně jako kombinovaná terapie, počet užitých pastilek v průběhu léčby je povolna redukován.

Nikotinový orální sprej – tvoří ho plastová lahvička s mechanickou sprejovou pumpičkou jež rozprašuje aerosol do dutiny ústní. Sprej má uspokojovat kuřáka jednak napodobováním rituálu kouření cigaret (zaměstnání ruky, inhalace), tak substitucí nikotinu. Nutno však podotknout, že na rozdíl od cigarety nedochází k okamžitému vstřebání nikotinu do systémové cirkulace v plicích, ale více než třetina nikotinu zůstává v orální kavitě, poměrně stejná část se dostává do jícnu a jen zhruba 5 % nikotinu je doručeno do plic. I přesto je rychlost vstřebání nikotinu při použití nikotinového spreje vyšší než je tomu u pastilky a žvýkačky. Na českém trhu je dostupná varianta uvolňující 1 mg nikotinu na dávku.

Nikotinová transdermální náplast – vyznačuje se pomalým a plynulým uvolňováním nikotinu po dobu 24 či 16 hodin (při výskytu insomnie se doporučuje užívat náplast na 16 hodin či jí strhnout před ulehnutím) a také vysokou kompliancí pacienta díky nenáročné aplikaci a minimu nežádoucích účinků. Nejčastějším nežádoucím účinkem je iritace kůže. Náplasti jsou na českém trhu dostupné dle množství uvolněného nikotinu za den v 10, 14, 21 a 25 miligramových variantách, farmakoterapii je tak možné přizpůsobit závažnosti závislosti kuřáka. Výrobci doporučují farmakoterapii v délce 2,5 - 3 měsíců při níž se má kuřák propracovat k nejslabší formě náplasti. Pokud se v průběhu

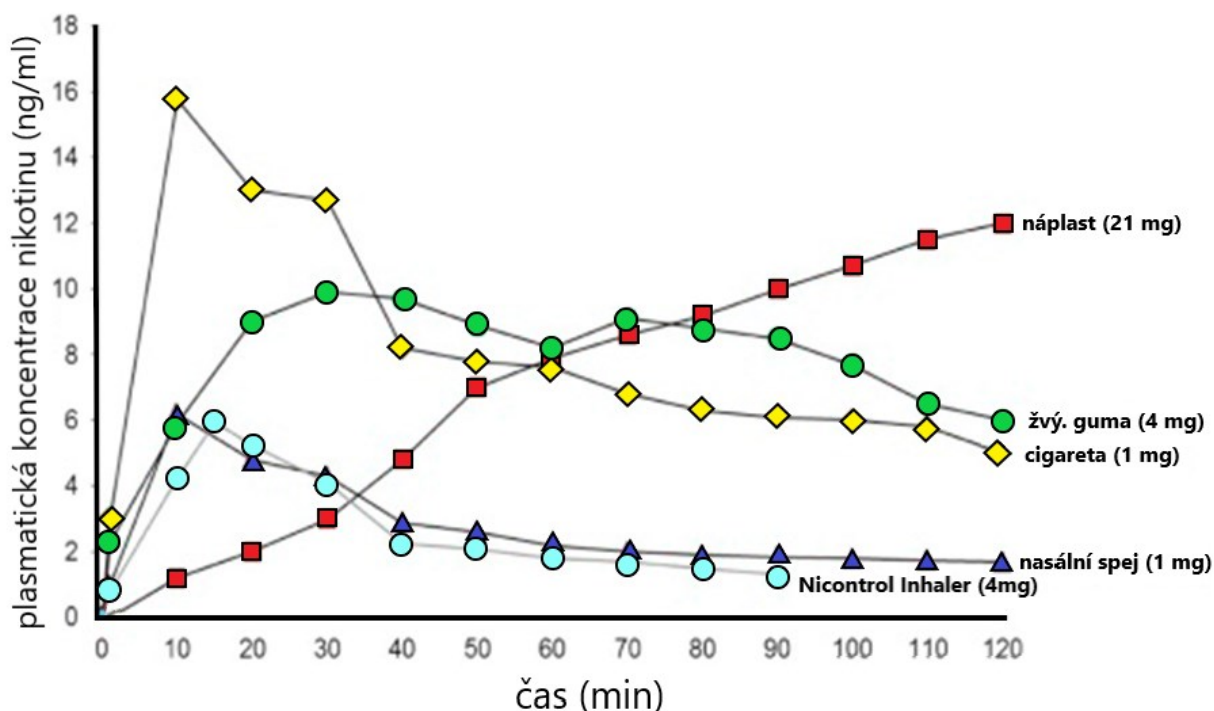
léčby objeví průlomová nutkání na cigaretu je vhodná kombinace náplastí s NNT s rychlým uvolňováním (Wadgave and Nagesh, 2016).

Pro ilustraci farmakokinetických rozdílů uvádím následující hodnoty maximálních koncentrací nikotinu naměřené v plazmě u jednotlivých lékových forem v tabulce 1:

tabulka 1 – Vyjádření C_{MAX} různých lékových forem, (Digard et al., 2013; Foulds and Ghodse, 1995; McNeil AB, 2023b, 2023c, 2023a, 2023d)

Léková forma	Obsah nikotinu [mg]	C_{MAX} [ng/ml]
sprej	2	5.3
pastilka	4	8
žvýkáci guma	4	8
cigareta	10	15
náplast (různé síly)	15.75, 23.62, 39.37	10, 15.5, 26.5

Pro lepší pochopení ještě grafické vyjádření na obr. 8. Data lze chápat jako obecný trend jednotlivých lékových forem, léčivé přípravky různých výrobců se mohou vzájemně lišit, stejně tak jako i naměřené hodnoty v jednotlivých studiích.



obr. 8 – Ilustrace rozdílné farmakokinetiky lékových forem, (Cipolla and Gonda, 2015)

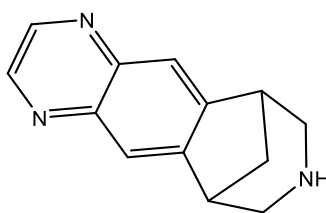
Velmi důležité je při užívání NNT přestat kouřit naráz, poté má následovat redukce dávek NNT. Užití NNT zvyšuje šanci dosažení abstinence o 50 až 70 % (Wadgave and Nagesh, 2016), jednotlivé formy NNT mají insignifikantně rozdílnou

efektivnost (Schnoll et al., 2010). Největší efektivnosti pak dosáhneme kombinací NNT produktů (Lindson et al., 2019).

Při nasazování NNT terapie by jsme měli být obezřetní u kojících žen, jelikož nikotin přestupuje do mléka a dokonce se zde akumuluje (Primo et al., 2013). Obezřetnosti je třeba i u diabetiků, neboť nikotin vyplavuje katecholaminy které zvyšují glykemii, zároveň působí vazokonstrikci cév a může snižovat absorpci subkutánně podávaného inzulinu (Chen et al., 2023; Zevin and Benowitz, 1999). Zvýšená opatrnost je vhodná i u pacientů užívající léčiva s úzkým terapeutickým indexem, které se metabolizují enzymy CYP1A2 a CYP2B6. Nejčastěji to jsou psychofarmaka, antiepileptika, klopidogrel (proléčivo) nebo například kofein, rozkolísání jejich plazmatických hladin by mohlo mít vážné zdravotní důsledky (Lucas and Martin, 2013). Další rizikovou skupinou jsou pacienti s obzvláště závažným kardiovaskulárním onemocněním, ti mají být vyzváni k ukončení kouření nefarmakologickou intervencí, v případě selhání lze použít náplasti pod pečlivým lékařským dohledem (McNeil AB, 2023d). Kombinace NNT s dalšími farmaky jako je bupropion či nortriptylin nepřináší výrazný benefit (Berlin, 2009).

4.2. Parciální agonisti nikotin-acetylcholinových receptorů

4.2.1. Vareniklin



obr. 9 – Vareniklin

Vareniklin je syntetická sloučenina vyvinutá na základě znalosti farmakologického působení cytisinu a obměňováním jeho chemické struktury. Cílem bylo získat parciálního agonistu $\alpha 4\beta 2$ receptoru s vysokou absorpcí a penetrací CNS. Získaný parciální agonista snižuje vyplavování dopaminu v nukleus accumbens po podání nikotinu, neboť se váže na nAChR receptory s vyšší afinitou a brání tak vazbě nikotinu na tentýž receptor. Vareniklin aktivuje nAChR jen mírně. (Coe et al., 2005).

Léčivý přípravek s obsahem vareniklinu byl uveden na trh v US i EU v roce 2006 pod obchodními názvy Champix a Chantix firmou Pfizer – ta do poloviny roku 2021 držela výhradní právo na uvádění registrovaných léčivých přípravků s vareniklinem na trh. Z důvodu kontaminace léčiv karcinogenními nitroso-sloučeninami byl Champix v červnu roku 2021 stažen z trhu, naděje na zpětné uvedení léčiva na trh Pfizer nepotvrdil (EMA, 2021; FDA, 2022).

Vareniklin dosahuje maximální plazmatické koncentrace 4 hodiny po perorálním podání, eliminační poločas je 24 hodin, stabilních plazmatických koncentrací je tedy dosaženo po 4 dnech léčby. Absorpce se nemění ve vztahu k potravě. Je vylučován renálně a podstupuje minimální metabolismus (cca 90 % dávky se vyloučí v nezměněné podobě (Jordan and Xi, 2018).

Léčba se zahajuje dávkou 0,5 mg vareniklinu, která je titrována první týden až do dávky 1 mg 2krát denně, tuto dávku pak pacient užívá po dobu 12 týdnů (Pfizer Europe MA EEIG, 2021).

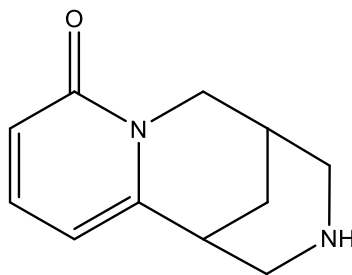
Recentně publikovaná meta-analýza zahrnující 34 studií prokázala superioritu vareniklinu jako monoterapie nad NNT, bupropionem, nefarmakologické intervenci a placebo. Ještě vyšší účinnosti bylo dosaženo kombinací vareniklinu s bupropionem, v randomizované studii dosáhlo 52týdenní abstinence 31 % účastníků užívající vareniklin s bupropionem a 24,5 % účastníků užívající bupropion (Ebbert et al., 2014; Guo et al., 2022).

4.2.2. Cytisin

Cytisin je chinolizidinový alkaloid přirozeně se vyskytující v rostlinách z čeledi Fabaceae, poměrně ve vysokém množství je obsažen v semenech běžně se vyskytujícího keře štedřence odvislého (*Laburnum anagyroides*). Cytisin, stejně jako vareniklin, je selektivní parciální agonista nAChR typu $\alpha 4\beta 2$ a agonista nAChR typu $\alpha 6\beta 2$. Nejenže mají obě látky podobnou účinnost, mají obdobný mechanismus účinku a jsou to strukturní analoga.

Přes zmíněné podobnosti je dávkování i doporučená délka léčby rozdílná, pacienti užívající vareniklin začínají léčbu postupným titrováním dávek a léčba trvá 12 týdnů, léčba cytisinem začíná 9 mg/den a v průběhu léčby trvající pouze 25 dnů se dávka snižuje

na 3 mg/den. Délka léčby cytisinem je tedy o dvě třetiny kratší (Aflofarm Farmacja Polska, 2023; Pfizer Europe MA EEIG, 2021).



obr. 10 – Cytisin

Randomizované placebem kontrolované studie se shodují, že cytisin je účinnější nežli placebo a NNT v léčbě odvykání kouření, při jeho podávání bylo hlášeno méně nežádoucích účinků (nejčastěji nauzea a narušený spánek) v porovnání s vareniklinem a účinnost těchto dvou léčiv je dosti podobný (Courtney et al., 2021).

V randomizované klinické studii porovnávající vareniklin s cytisinem provedené na 1452 pacientech rozdělených do dvou skupin užívající buďto cytisin nebo vareniklin byla úspěšnost léčby 11,7 % a 13,3 % v tomto pořadí.

Úspěšnost léčby byla definována jako 6měsíční abstinence ověřená měřením vydechovaného oxidu uhelnatého po 7 měsících od začátku léčby. Obzvláště pozoruhodné je, že během prvních 28 dnů studie bylo hlášeno skoro o 15 % více nežádoucích účinků pacienty léčených vareniklinem.

Tento 28denní interval je zvolen záměrně, jelikož obě léčiva jsou užívána přibližně po celou dobu tohoto intervalu, léčba vareniklinem, jak již bylo zmíněno, trvá 12 týdnů a za celou dobu léčby byl počet hlášených nežádoucích účinků vyšší (913 vs. 1206). Rozdíly v míře reportovaných nežádoucích účinků mohou být vysvětleny nižší vazbou cytisinu na 5HT3A receptory jejichž aktivace stimuluje nauzeu. Autoři dále uvádí, že by nižší účinnost cytisinu mohla být dávana do souvislosti s neoptimální délkou terapie (Courtney et al., 2021).

Malá studie provedená na 26 účastnících užívající buďto 1,5 mg tablety či 3 mg tablety cytisinu ukazuje superioritu vyšší dávky (53,8 % vs. 38,5 % abstinujících 26 den studie) (Achieve Life Sciences, 2019). I další autoři poukazují na možný nižší relaps pacientů při delší léčbě cytisinem, aktuálně doporučovaná 25denní léčba je nejkratší ze všech

dostupných farmakologických intervencí (Prochaska et al., 2013). Pochybnosti o vhodnosti nastavení terapie jsou nasnadě, vycházejí spíše z historických zkušeností nežli z experimentálních dat.

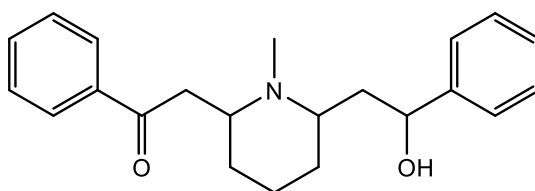
Cytisin byl prvně izolován roku 1865, dále je zdokumentováno jeho užívání vojáky během druhé světové války jako levná náhražka tabáku, až roku 1964 byl uveden na trh bulharskou farmaceutickou společností Sopharma jako přípravek k odvykání kouření.

První farmakokinetická studie cytisinu na lidech byla provedena v roce 2015, farmakokinetické vlastnosti léčiva jsou pro nastavení optimálního dávkování klíčové. Studie porovnávající dávky 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg cytisinu shledala, že nejvyšší dávka cytisinu je zdravými kuřáky dobře tolerována a potenciálně by bylo možné snížit frekvenci dávkování léčiva (Jeong et al., 2019).

Takováto alterace dávkovacího schématu by pravděpodobně vedla k větší komplianci pacientů. V posledních letech je užívání cytisinu v terapii odvykání kouření na vzestupu, jeho užívání se rozšířilo ze zemí východní Evropy a střední Asie do Kanady, Austrálie a Nového Zélandu, taktéž je na vzestupu množství publikovaných článků v anglosaské literatuře a volání po rozšíření tohoto život zachraňujícího léčiva, které skrývá několik možných vylepšení do budoucna. Stabilita volné báze cytisinu limituje jeho skladovatelnost na 2 roky, sukcinát cytisinu je stabilnější, a nejen že prodlužuje skladovatelnost, ale rozšiřuje možnosti jeho farmako-technologického zpracování (Clarke et al., 2017).

Léčiva s krátkým eliminačním poločasem se běžně vyskytují na trhu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním, jedna studie s cytisinem využila jako lékovou formu bukální film, z něhož se cytisin postupně uvolňoval, bližší informace o farmakokinetice avšak nejsou k dispozici a potenciál zůstává nevyužit (Ostrovskaya, 1994).

4.2.3. Lobelin



obr. 11 – Lobelin

Lobelin je lipofilní piperidinový alkaloid vyskytující se v rostlinách čeledi Campanulaceae, ve větším množství ho lze nalézt zejména v semenech rostliny *Lobelia inflata* (Buchhalter et al., 2008).

Rostlina je též známá jako indický tabák, byla užívána indiány k vyvolání psychotropních účinků. V 19. století byla užívána jako emetikum, antiastmatikum a stimulant, později však byla nahrazena účinnějšími farmaky.

Jeho farmakologické působení je komplexní a mediováno různými biologickými cíly. Lobelin je parciální agonista nikotinových receptorů $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ a vede k jejich mírné aktivaci. V nízkých koncentracích potencuje působení acetylcholinu, ve vyšších koncentracích vytěsňuje acetylcholin z vazebných míst a snižuje výslednou aktivaci receptoru. Vytěsňuje však z vazebných míst i nikotin.

Lobelin působí také jako plný agonista $\alpha 4\beta 4$ a jako antagonist $\alpha 7$ nikotinových receptorů. Chronické užívání lobelinu, zřejmě v důsledku jeho schopnosti pouze mírně aktivovat některé nikotinové receptory, nevede k jejich up-regulaci na rozdíl od nikotinu.

Při chronickém užívání lobelinu však dochází k rozvoji tolerance, a to nejspíš v důsledku desenzibilace nikotinových receptorů. Nikotin společně s lobelinem sdílejí zkříženou toleranci k nikotinovým receptorům. Pokud dojde k rozvoji tolerance na nikotin, nikotinové receptory se stanou méně citlivé ke stimulaci nikotinem a zároveň méně citlivé k aktivaci lobelinem, přičemž tento vztah platí i naopak. Lobelin snižuje míru aktivace nikotinových receptorů při společném podání s nikotinem (Damaj et al., 1997; Kaniakova et al., 2014; Wu et al., 2006).

Dále se svou aktivitou vyznačuje jako inhibitor vezikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT2). VMAT2 přenáší intracelulární dopamin do synaptických vezikulů, zvyšuje se tedy koncentrace dopaminu v cytosolu nervových buněk, výsledkem

je snižená aktivace postsynaptických dopaminových receptorů v důsledku absence dopaminu v synaptické štěrbině. Stejným mechanismem dokáže lobelin zmírnit návykovost amfetaminu tím, že zmírní vyplavování dopaminu.

Perorálně podávané formulace lobelinu byly používány k léčbě závislosti na tabáku po mnoho let a byly volně dostupné pod názvy Nicoban, Bantron, NicFit či CigArrest. Později byl jejich prodej zakázán autoritou spojených států regulující potraviny, léčiva a zdravotnické prostředky - Food and Drug Administration pro nedostatečnou účinnost. Lobelin má úzký terapeutický index, dávky používané v terapii jsou podobné těm projevujícím se vážnými nežádoucími účinky (Duke and Bogenschutz-Godwin, 2002)

Multicentrová, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zkoumající efekt sublingválně podaného 7,5 mg lobelin sulfátu v 7denních dávkách na 750 kuřácích neprokázala statisticky významný efekt oproti placebo při léčbě závislosti na tabáku (Glover et al., 2010). Nutno poznamenat, že účastníci studie vykazovali velmi nízkou kompliance (10 %) k medikaci, abstinence po 6 týdnech dosáhlo 36 % kompliantních uživatelů v aktivní skupině a 22 % kompliantních uživatelů placebo. Z provedených studií testujících lobelin v terapii závislosti na nikotinu žádná neměřila dlouhodobou abstinenci (trvající 6 měsíců). Provedené studie s lobelinem obecně nebyly příliš kvalitní, některé měly malý počet subjektů hodnocení, jiným chyběla kontrolní skupina či nebyly dvojitě zaslepené. To však neplatí o té výše uvedené. Tyto metodologicky rozdílné studie však většinou dospěly k stejnému závěru - účinnost lobelinu je nízká. Lobelin se tedy v terapii závislosti na nikotinu, v doposud používaných terapeutických schématech a cestách podání neosvědčil (Stead and Hughes, 2012).

4.3. Negativní alosterické modulátory nikotin-acetylcholinových receptorů

Negativní alosterické modulátory nAChR jsou sloučeniny, které se váží na alosterické místo nikotinového receptoru a snižují míru jeho aktivace ortostatickým ligandem, tedy ligandem, jež se váže na jiné vazebné místo receptoru než NAM. Snižování aktivace nAChR mohou dosahovat dvěma způsoby. Změnou konformace vazebného místa receptoru po navázání alosterického ligandu a snížením pravděpodobnosti navázání orthosterického ligandu či navázáním alosterického ligandu do póru iontového kanálu receptoru a

zablokování jeho funkce - schopnosti depolarizace. Léčiva působící antagonisticky na nAChR dokážou změnit chování vyvolané podáním nikotinu.

V provedené studii Yoshimura et al. ověřují vliv NAM (sloučeniny označené UCI-30002) na chování kryš. Jde o inovativní přístup řešení nikotinové závislosti a první studii studující NAM v tomto kontextu (Yoshimura et al., 2007).

Testovaná sloučenina UCI-30002 vykazuje interakci s několika nAChR subtypy, k 50 % inhibici jednotlivých subtypů dochází při následujících koncentracích UCI-30002: 1.3 μM pro $\alpha 4\beta 2$, 2.0 μM pro $\alpha 7$ a 4.5 μM pro $\alpha 3\beta 4$, muskulární typ nAChR ($\alpha 1\beta 1\delta \epsilon$) je z 50 % inhibován až při koncentracích > 30 μM , tedy lze říct, že dochází k ovlivnění především neuronálních nAChR a s výhodou nejpotentnější je inhibice $\alpha 4\beta 2$ nAChR, který se majoritně podílí na rozvoji nikotinové závislosti.

Autoři dále testováním zjistili, že k ovlivnění receptoru vázající N-methyl-D-aspartát a receptoru GABA vlivem UCI-30002 nedochází či jen mírně. Vazba UCI-30002 s receptorem je reverzibilní. Tyto vlastnosti dělají z UCI-3002 ideálního kandidáta k prozkoumání neurobiologických mechanismů nikotinové závislosti.

Yoshimura et al. prvně testovali vliv sloučeniny na příjem potravy kryš, experiment měl dokázat, že testovaná sloučenina neovlivňuje základní modely odměny a podmíněného chování.

Kryšy přijímaly potravu i pod vlivem testované látky. Dále experimentálně potvrdil schopnost UCI-30002 inhibovat farmakodynamické působení nikotinu, kdy podával kryšám dávky nikotinu vyvolávající v 99 % této populace tonicko-klonické záchvaty, při administraci UCI-30002 mělo tonicko-klonické záchvaty jen 30 % kryš, také prokázal schopnost sloučeniny penetrovat do mozkové tkáně.

V posledním relevantním testu pro účely této práce, testoval vliv sloučeniny na sebe-administraci nikotinu kryšami. Kryšy byly vytrénovány k sebe-administraci nikotinu strčením nosu do komory s detektorem, jehož aktivací došlo k podání nikotinu intravenózním katetrem do kryšy, současně se komora s detektorem osvětlila a po dobu 20 minut byl detektor inaktivován. Po ustálení počtu sebe-administrací nikotinu kryšou a alespoň dalších 30 dnech, ve kterých kryša stabilně sebe-administrovala, se zahájilo testování vlivu UCI-3002 a počet sebe-administrací byl dále sledován.

Hlavním výsledky studie jsou následující zjištění. Podání UCI-3002 v dávce 3mg/kg nevedlo k významnému poklesu sebeadministrace, respektive téměř k žádnému. Z toho mimo jiné autoři usuzují, že inhibice nAChR nižší než 30 % nevede ke kýženému výsledku. Dávka UCI-30002 v 10mg/kg již k snížení sebe-administrace nikotinu u krys vedla, sebe-administrace krys vystavených 10mg/kg UCI-30002 byla přibližně poloviční oproti krysám, jež byl podán fyziologický roztok (placebo). Autoři studie si však nejsou jistí, zda za sníženou sebe-administrací nestojí syndrom z akutního odnětí nikotinu a volají po dalším zkoumání, které potvrdí nebo vyvrátí potenciál zavedení NAM do klinické praxe.

4.4. Terapeutický potenciál vybraných podjednotek nikotin–acetylcholinových receptorů

V rámci svého výzkumu se Darlene H. Brunzell a kolektiv zaměřili na funkci $\alpha 7$ homomerních a $\alpha 6\beta 2$ heteromerních receptorů kontextu nikotinové závislosti. Zkoumali tak možnosti alternativních potenciálních farmakoterapeutik, jež by mohly pomoci těm závislým, kterým současné farmakoterapeutika nepomohla. Roli $\alpha 7$, $\alpha 6\beta 2$ a $\alpha 4\beta 2$ syntetizují z poznatků již dříve provedených studií.

Nikotinem způsobená depolarizace nAChR je spojená se zvýšením mezolimbických hladin dopaminu a umocňuje opakování určitého chování vedoucího k opakovanému vystavení nikotinu. Je dokázáno, že právě aktivace $\alpha 6\beta 2$ a $\alpha 4\beta 2$ nAChR je nezbytná a dostačující pro rozvoj nikotinové sebe-administrace.

Studie na $\beta 2$ knockout myších (tj. geneticky upravených myších bez exprese genu pro $\beta 2$ podjednotku nAChR) prokázaly klíčovou roli této podjednotky v rozvoji závislosti na nikotinu neboť tyto geneticky upravené myši nikotin ne-sebe-administrovaly.

Vznikla tedy představa, že subtyp $\alpha 4\beta 2$ a $\alpha 6\beta 2$ je primárně zodpovědný za nikotinem podmíněné chování, neboť podjednotka $\beta 2$ se páruje převážně s podjednotkami $\alpha 4$ a $\alpha 6$. Tato hypotéza byla dále podpořena obdobnou studií tentokrát na myších s null mutací pro $\alpha 6$ a $\alpha 4$ geny. Studie dále naznačují, že závislost na nikotinu je z velké míry regulována mezokortikolimbickou dopaminergní dráhou, jež projektuje z VTA (ventrálního tegmentálního areálu) do dalších částí mozku.

$\alpha 6\beta 2$ nAChR jsou hojně zastoupeny právě v VTA a jejich aktivace nikotinem je zodpovědná za většinu dopaminu vyplaveného v substantia nigra a NAc, za to méně v dorzálním striatu, kde převažuje role $\alpha 4\beta 2$. Se stejným závěrem přišly i studie testující podání $\alpha 4\beta 2$ a $\alpha 6\beta 2$ antagonistů do VTA, testované krysy po podání těchto látek již nadále v sebe-administraci nikotinu nepokračovaly.

U myší s null mutací pro podjednotku $\alpha 7$ byla pozorována sebe-administrace nikotinu, v další studii po podání selektivního antagonisty $\alpha 7$ nAChR došlo k trojnásobnému zvýšení sebe-administrace nikotinu již závislých krys. Naopak podání agonisty $\alpha 7$ nAChR je spojeno u krys se sníženou motivací sebe-administrovat nikotin.

Určité potvrzení relevance těchto poznatků získaných ze studií hlodavců pro lidské subjekty mohou poskytnout postmortem studie provedené na pacientech trpících schizofrenií. Z nich vyplývá, že studií schizofrenici mají o 50 % méně $\alpha 7$ receptorů oproti běžné populaci. A také přibližně 80% pacientů jež trpí schizofrenií zároveň užívá tabákové výrobky (Ding and Hu, 2021).

Jak vyplývá z uvedeného, stimulace $\alpha 7$ receptoru moduluje (snižuje) sebe-administraci nikotinu, u $\alpha 7$ knockout myší jsou měřitelné zvýšené hladiny dopaminu v NAc. Aktivace $\alpha 7$ receptoru snižuje aktivaci $\alpha 4\beta 2$ a $\alpha 6\beta 2$ receptoru.

Dále studie dokazují, že inhibice $\alpha 6\beta 2$ snižuje vyplavování dopaminu indukované nikotinem a vede také k nižší míře sebe-administrace. Při vývoji nových léčiv zaměřených na tyto struktury autoři zmiňují určitou opatrnost, neboť jmenované receptorní subtypy jsou exprimované v mozkovém centru zraku a substantia nigra ($\alpha 6\beta 2$) a dále v některých buňkách imunitního systému a cévách ($\alpha 7$).

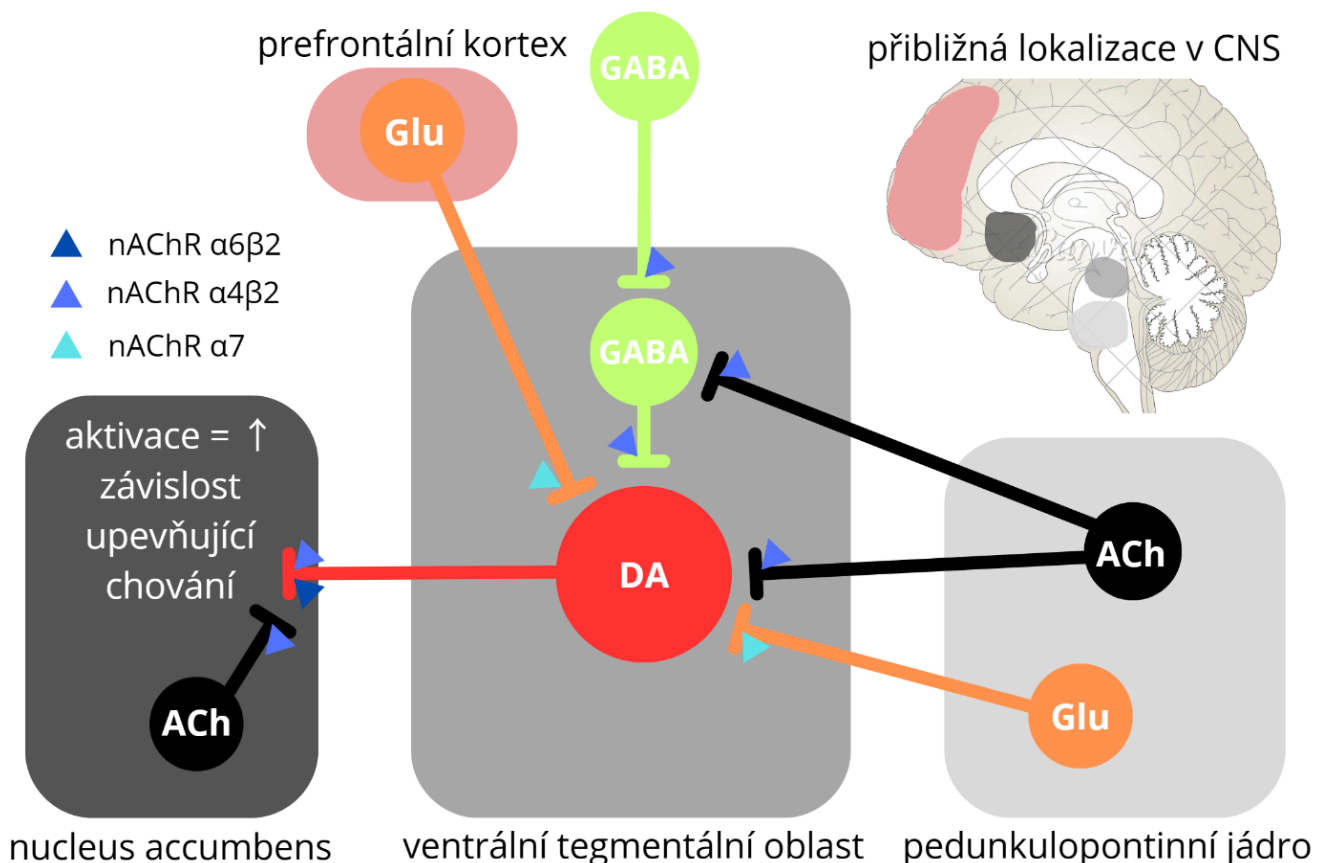
Potenciální nežádoucí účinky by měly být méně závažné u parciálních agonistů, negativních či pozitivních alosterických modulátorů, záleží však také bude na distribučním objemu syntetizovaných látek a penetraci do jednotlivých struktur.

Závěrem můžeme konstatovat, že tento výzkum nikotinových acetylcholinových receptorů $\alpha 7$ a $\alpha 6\beta 2$ poskytuje nový pohled na mechanismy nikotinové závislosti, vyzdvihuje význam receptorů $\alpha 7$ a $\alpha 6\beta 2^*$ v procesu uvolňování dopaminu a upevnění závislostního chování. Stimulace $\alpha 7$ nAChR a inhibice $\alpha 6\beta 2^*$ nAChR nabízí potenciální

terapeutické strategie a může vést k novým, efektivnějším léčebným postupům pro pacienty nereagující na stávající druhy terapeutických intervencí (Brunzell et al., 2014).

5. LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ DOPAMINERGNÍ TRANSMISI V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA NIKOTINU

V modelech závislosti na opioidech, alkoholu, kokainu, amfetaminech a řadě dalších látek dochází k zvýšení dopaminergní transmise v části mozku označované jako nukleus accumbens. Ani model závislosti na nikotinu není jiný. Jelikož jsou nikotinové receptory v CNS zpravidla lokalizované presynapticky, a to na GABAergních, glutaminergních, cholinergních a dopaminergních neuronech, odkrývá se nám celá plejáda možných farmakologických intervencí, jež ovlivňují vyplavování dopaminu v této oblasti, a právě ty si rozkryjeme v navazujících kapitolách. Pro ilustraci problematiky přikládám následující schéma na obr. 12.



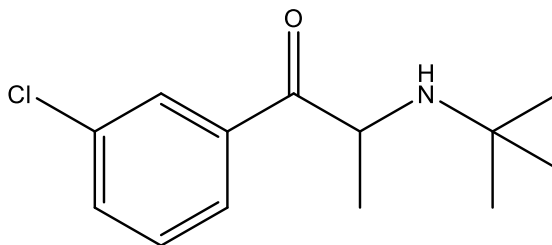
obr. 12 – Presynapticky lokalizované nAChR podílející se na rozvoji nikotinové závislosti, vlastní zpracování na podkladě (Changeux, 2010); DA – dopaminergní neuron, Glu – glutaminergní neuron atp.

5.1.1. Bupropion

Bupropion, látka příbuzná substituovaným fenylethylaminům nejen svou chemickou strukturou, ale i farmakologickým účinkem, patří mezi léčiva první volby v léčbě závislosti na nikotinu.

Prvním léčivem s bupropionem a s indikací k léčbě závislosti na nikotinu byl schválen Zyban, a to v roce 2000. Jeho farmakologické působení je zprostředkováno nejen samotným bupropionem, ale i jeho třemi, hydroxylací vznikajícími, hlavními metabolity (hydroxybupropion, threohydroxybupropion a erythrohydrobupropion). Bupropion a jeho metabolity působí inhibicí dopaminového a noradrenergního membránového přenašeče, jež transportují monoaminy ze synaptické štěrbině zpět do cytosolu presynaptického neuronu, bupropion tedy zvyšuje dostupnost dopaminu a noradrenalinu na postsynaptických receptorech.

Bupropion je po absorpci extensivně metabolizován, akumulovaná koncentrace hydroxybupropionu dosahuje 25násobku a threoxyhydroxybupropion 10násobku akumulované koncentrace bupropionu. Hlavní enzym zodpovědný za transformaci bupropionu na hydroxybupropion je CYP2B6, kvůli značným interindividuálním rozdílům jeho aktivity mezi jednotlivci dosahují rozdílní pacienti různých ustálených koncentrací těchto metabolitů (Kharasch et al., 2019). (R,R)-Hydroxybupropion je přibližně 5krát méně potentní inhibitor NET (protein transportující norepinefrin do presynaptického neuronu), méně inhibuje nikotinové receptory a DAT (protein transportující dopamin do presynaptického neuronu), farmakoterapeutický efektu bupropionu u jedinců s aktivnější variantou CYP2B6 je do jisté míry potlačen (Lukas et al., 2010).



obr. 13 – Bupropion

Kromě zmíněného vlivu na monoaminy se bupropion, respektive zejména jeho hydroxylované metabolity chovají jako antagonisté nikotinových receptorů, a to především $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\beta 2$ a méně pak $\alpha 7$.

Současně se má za to, že právě těmito mechanismy se bupropion může podílet na narušení pozitivních, závislost posilňujících, vlastnostech nikotinu a současně mírnit abstinenci symptomy a tím oslabovat negativní závislost udržující vlastnosti plynoucí z abstinence od nikotinu.

První, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost bupropionu v léčbě odvykání kouření shledala bupropion v dávkách 300 a 150 mg/den jako účinný, subjekty užívající tyto dávky bupropionu dosahovaly téměř dvojnásobné 12ti měsíční abstinence oproti placebo (23 % abstinujících vs 12,4 % abstinujících) a menšího přírůstku na váze, který byl oproti placebo nižší, avšak jen prvních několik měsíců (Hurt et al., 1997). Nutné podotknout, že byla prováděna na subjektech, které chtěly kouření zanechat a od sedmého dne abstinovaly.

Studie (Cousins, et al. 2001) byla provedena na kuřácích, kteří s kouřením přestat nechtěli a mohli kouřit dle libosti, u těchto subjektů, kterým byl podáván buďto amfetamin či bupropion, došlo k zvýšení spotřeby cigaret.

Oba jevy jsou vysvětlitelné farmakologickým působením bupropionu, v případě abstinence bupropion dorovnává hladinu dopaminu v nukleus accumbens na úroveň blízkou jako při přijímání nikotinu a tím snižuje touhu po cigaretě – subjekty dosahují větší míry abstinence, mají méně abstinenci symptomů. Tuto hypotézu potvrzují studie provedené na myších (Cryan et al., 2003).

V druhém případě se dopaminu vyplaveného v nukleus accumbens v reakci na vykouřenou cigaretu vyplavuje více, neboť je celá akce podpořena inhibicí onoho dopaminového transportéru na membráně presynaptického neuronu, a lze předpokládat, že subjekt je tak za vykouřenou cigaretu více odměňován a v důsledku toho konzumuje více cigaret.

Další studie provedené na zvířatech se zaměřili na antagonistické působení bupropionu. Zvíře, navyklé k seadministraci nikotinu, po určité době odnětí nikotinu přestane nikotin samo vyhledávat, pokud toto zvíře vystavíme nečekané jednorázové dávce nikotinu, může dojít k relapsu, kdy zvíře opět začne nikotin seadministrovat. Takovými zvířecím subjektům byl podáván bupropion, následně jim byl podán nikotin, jehož působení mělo být vlivem antagonistického efektu bupropionu zmírněno, avšak tento efekt nebyl signifikantní.

Mezi registrovaná léčiva s obsahem bupropionu současně se vyskytující na českém trhu se řadí Elontril, Bupropion +pharma, Bupropion Neuraxpharm a Welard, ani jeden nemá mezi schválenými indikacemi odvykání na nikotinu. V současné době tak léčba musí probíhat v režimu off-label. Dříve se na českém trhu vyskytoval Zyban SR, který měl tuto indikaci schválenou. Výrobce jej na náš trh přestal dodávat. Na německém, španělském nebo italském trhu je léčivo s bupropionem indikované pro odvykání na nikotinu stále dostupné.

Dle doporučeného dávkového intervalu se podává 150 mg bupropionu s řízeným uvolňováním prvních 6 dnů v jedné ranní dávce, sedmý den se dávka zvyšuje o dalších 150 mg podávaných v odpoledních hodinách, léčba pokračuje dávkově bezezměnná dalších 7 až 12 týdnů. Den D by měl být volen v prvním, nejpozději však v druhém týdnu léčby. Po dni D již pacient nesmí užívat nikotin.

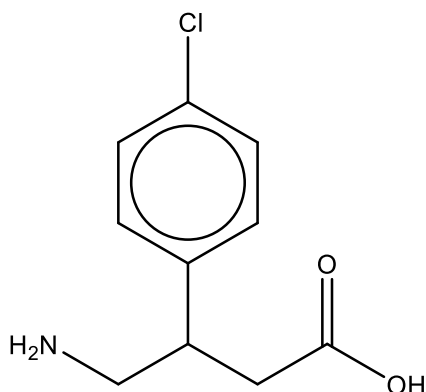
Z hlediska farmakokinetiky se bupropion po perorálním podání téměř kompletně vstřebá z tenkého střeva, následně je však extenzivně metabolizován játry na jeho účinné metabolity a vylučuje se převážně renálně s eliminačním poločasem 21 hodin. Je potentním inhibitorem cytochromu CYP2D6 a může tak výrazně ovlivňovat plazmatické koncentrace určitých léčiv jako betablokátorů, či dalších psychofarmak (Králíková, 2013). Při užívání bupropionu oproti NNT se u pacientů vyskytuje více nežádoucích účinků, léčby zanechá přibližně 9 % pacientů, tedy stejně jako v případě NNT. Mezi nejčastěji reportované nežádoucí účinky patří insomnie, sucho v ústech, trávicí obtíže či bolest hlavy, ty se však vyskytují převážně v prvních dvou týdnech léčby (hlásí až 50 % pacientů), zatímco po 3 měsících léčby hlásilo nežádoucí účinky jen 6 % pacientů (Hurt et al., 1997).

U některých skupin pacientů je bupropion kontraindikován – jde o pacienty s historií epileptických záchvatů, bipolární poruchy, poruch příjmu potravy, v těhotenství a při kojení (GalaxoSmithKline, 2006).

Bupropion snižuje práh potřebný pro vyvolání epileptického záchvatu, proto jeho podávání s antidepresivy, tramadolem a systémovými kortikoidy u pacientů s predispozicí k epilepsii musí být důkladně zvaženo (Warner and Shoaib, 2005; Wilkes, 2008).

6. LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ GABANERGNÍ TRANSMISI V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA NIKOTINU

6.1.1. Baklofen



obr. 14 – Baklofen

Jak již bylo uvedeno, návykové látky způsobují vyplavování dopaminu ve ventrálním striatu, a tím podmiňují rozvoj závislosti. GABAergní látky (látky mimikující kyselinu gamma-aminomáselnou – GABA) aktivující GABAB receptory (lokalizované somato-dendriticky na ventrální tegmentální oblasti) tlumí vyplavování dopaminu ve ventrálním striatu, a proto jim byla věnována pozornost jako potenciálním farmakologickým intervencím v léčbě závislosti. Jednou z látek aktivujících GABAB receptory je baklofen. Baklofen je schváleným léčivem v terapii svalové spasticity či křečí. Animální studie potvrzují sníženou motivaci k sebadministraci nikotinu u kryš pod vlivem baklofenu (Fattore et al., 2009; Paterson et al., 2004; Varani et al., 2014).

Franklin et al. se tedy rozhodli provést podobný výzkum i na 30 humánních subjektech. V této dvojité zaslepené studii byla podávána dávka baklofenu titrována na 20 mg 4krát denně, léčba trvala 9 týdnů. Subjektům užívající baklofen se podařilo výrazně zredukovat počet vykouřených cigaret za den oproti placebo skupině. Účastníci aktivní i placebo skupiny na začátku intervence kouřili denně přibližně 20 cigaret, devátý týden studie kouřila aktivní skupina přibližně 8 cigaret denně, zatímco placebo skupina 12 cigaret denně. Nejčastěji reportovaným nežádoucím účinkem baklofenu byla sedace (Franklin et al., 2009).

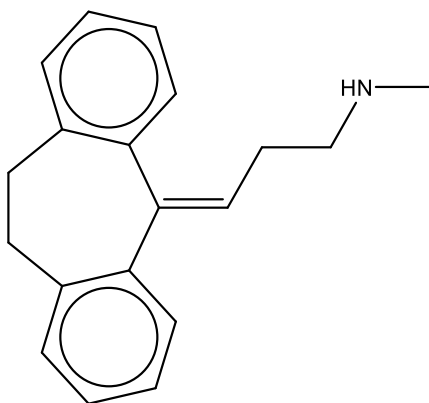
Baklofen snižuje aktivaci neurální odezvy na kuřácký podnět (vůně kouře, káva po obědě, držení cigarety, popelník, ...), dle studií využívajících funkční magnetickou rezonanci

dochází k zvýšené klidové aktivitě dorsolaterálního prefrontálního kortexu, který je zodpovědný za exekutivní řízení. Dále dochází ke zvýšené aktivitě přední cingulární kůry zodpovědné za regulaci impulzivního chování a ke snížené aktivitě centra odměny (Ketcherside et al., 2020).

Jedna recentní meta-analýza přisuzuje baklofenu poměrně vysokou efektivitu – vyšší než vareniklinu, NNT, bupropionu či cytisinu. Nutno se však dívat na tento závěr s určitou skepsí, množství důkazů potvrzující účinnost baklofenu je nízké (Xing et al., 2023).

7. LÁTKY S JINÝM MECHANISMEM ÚČINKU V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA NIKOTINU

7.1.1. Nortriptylin



obr. 15 – Nortriptylin

Nortriptylin je podobně jako bupropion antidepresivum využívané primárně k léčbě deprese, ale stejně tak nachází uplatnění v léčbě závislosti na nikotinu (Hajizadeh et al., 2023). Nortriptylin patří mezi tricyklické antidepresiva a jeho mechanismem účinku je tak hlavně inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Owens et al., 1997).

Prominentní je však také jeho antagonistické působení na H1 (histaminové), 5HT2A a 5HT2C (serotoninové) receptory (Pälvimäki et al., 1996). Antagonismus 5HT2C receptorů je spojen se zvyšováním hladin dopaminu v NAc (Di Matteo et al., 2000). Nortriptylin má příliš nízkou afinitu k DAT transportéru, aby extracelulární koncentraci dopaminu signifikantně zvyšoval tímto způsobem (Tatsumi et al., 1997).

Nortriptylin je možné využít v České republice k léčbě závislosti na nikotinu, ale pouze v režimu off-label (není to schválená indikace léčiva), podobně je tomu tak i u bupropionu. Jedinou zemí, kde je léčivo schváleno pro tuto indikaci, je Nový Zéland (Lindson et al., 2023). Nortriptylin, stejně tak bupropion lze s výhodou použít u komorbiditní deprese (Beard et al., 2016).

Nortriptylin redukuje abstinenční příznaky nikotinu, a tím dokáže zvýšit šance závislého přestat (Wellington: Ministry of Health, 2021). Za tímto efektem patrně stojí schopnost nortriptylinu ovlivňovat dopaminergní a noradrenergní systém, podobně jako je tomu u bupropionu (Beard et al., 2016). Jelikož zvýšení 6měsíční abstinence není pozorováno u všech antidepresiv, má se za to, že „antidepresivní efekt“ není faktorem, který by se na zvyšování abstinence přímo podílel (George and O'Malley, 2004).

Z nejrůznějších studií testujících efekt SSRI (antidepresiv selektivně inhibující vychytávání serotoninu) v léčbě nikotinové závislosti můžeme soudit, že zpětné vychytávání serotoninu nijak nepřispívá k zvyšování šance na 6ti měsíční abstinenci kuřáků, za to si můžeme povšimnout, že mechanismy vedoucí k zvýšení extracelulární koncentrace dopaminu v NAc (ať již inhibicí DAT či skrze antagonismus 5HT2C) mají na 6měsíční abstinenci pozitivní vliv.

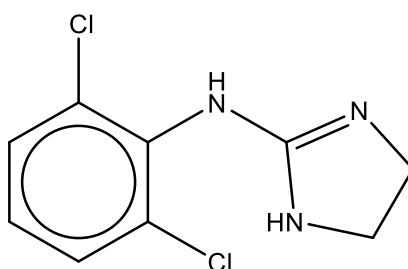
Je také patrné že podobně příznivý vliv má inhibice NET (Lindson et al., 2023) která zvyšuje dostupnost noradrenalinu v CNS, ten agonizuje alfa2 receptoru v prefrontální kůře a zlepšuje kognitivní funkce (které mohou být při abstinování zasaženy) (M et al., 2007). Stejného principu je využíváno v léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou, ať již atomoxetinem či klonidinem (Arnsten, 2020). Tento přístup se osvědčil zejména v terapii závislosti na nikotinu v populaci žen, kde bylo možné pozorovat zvýšenou pravděpodobnost 6měsíční abstinence. Nortriptylin téměř zdvojnásobuje šance na dosažení a udržení abstinence na nikotinu po dobu nejméně 6 měsíců ve srovnání s placebem, podobně jako bupropion či NNT (Beard et al., 2016).

Z klinické studie porovnávající terapii nortriptylinu v kombinaci s placebem a nortriptylinu v kombinaci s NNT na vzorku čítajícím 901 subjektů vyplývá, že současné užití nortriptylinu s NNT zvyšuje šanci na 6měsíční abstinenci o 34 %. Šance na 6měsíční abstinenci u populace trpící depresí a ve srovnání s populací bez psychiatrické komorbidity není rozdílná

Doporučuje se začít užívat nortriptylin alespoň 1 týden před dnem D (den započetí odvykání), užívat by se měla 1 tableta v síle 25-100 mg denně, dle tolerance pacienta, standartně pak 75 mg/den po dobu 3 měsíců (Wellington: Ministry of Health, 2021).

Tento lék má však četné nežádoucí účinky jako je sucho v ústech, retence moči, zácpa, sexuální dysfunkce, sedace či arytmie u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – proto není lékem první volby (E. Králíková et al., 2022). Těhotné, kojící či nezletilí nesmí nortriptylin užívat (Wellington: Ministry of Health, 2021).

7.1.2. Klonidin



obr. 16 – Klonidin

Klonidin je antagonist α_2 adrenergických receptorů používaný primárně jako antihypertensivum, pro své centrálně tlumivé účinky byl využit i pro léčbu úzkostí, poruch pozornosti či právě syndromu z odnětí nikotinu (Aubin et al., 2014). Ve studii provedené Hillemanem et al. byla mezi ženami zaznamenaná vyšší míra abstinence užívajících klonidin oproti mužům, celková míra abstinence aktivní skupiny se však od placebo skupiny statisticky významně nelišila (Hilleman et al., 1993). Analyzovaná data 6 randomizovaných studií pak naznačují, že populační vzorek užívající klonidin měl 1,63krát vyšší šanci abstinence (konfidenční interval 95 %: 1,22 - 2,18) (Aubin et al., 2014). Klonidin je v případě léčby závislosti na nikotinu podáván v dávce 100 mg dvakrát denně (maximálně 400 mg/den), podávání by mělo být zahájeno 3 dny před dnem zahájení abstinence (Gourlay et al., 2004). Klonidin redukuje úzkostlivé projevy provázející abstinenci nikotinu, jeho použití se tak zdá především výhodné u úzkostlivých pacientů, žen a těch, kteří nereagovali na použití léčiv první volby (Beard et al., 2016). Širší využití klonidinu limitují především jeho nežádoucí účinky (hypotenze, sucho v ústech, sedace) a nižší účinnost, proto není lékem první volby (Pajai et al., 2023).

7.1.3. 5HT_{2A} agonisti

Dostupná evidence naznačuje, že podávání 5HT_{2A} agonistů, tedy látek současně považovaných za klasická psychadelika, by mohlo být efektivní intervencí v léčbě závislostí (nejen na nikotinu). Byly pozorovány úspěšné případy ceremoniálního užití psychadelik domorodými kulturami v léčbě závislostí (Johnson, 2022).

V meta-analýze zkoumající účinnost LSD v léčbě závislosti na alkoholu měli uživatelé aktivní skupiny 1.96krát vyšší úspěšnost oproti placebo (Krebs and Johansen, 2012).

Johnson et al. provedl studii ve které byly podány 2 až 3 dávky psilocybinu v kombinaci s KBT (kognitivně behaviorální teorií, psychologická intervence) v léčbě závislosti na nikotinu. Z 15 subjektů 12 (80 %) dosáhlo 6měsíční abstinence validované laboratorními výsledky moči a exhalací CO (Johnson et al., 2014).

K dalšímu zhodnocení abstinence těchto 15 subjektů došlo po roce, kdy tedy roční abstinence činila 67 %. Tento velmi pozitivní výsledek snadno předčí všechny současně zavedené intervence s nejvyšší úspěšností kolem 30 %. Současně není dostupná žádná jiná intervence, která by měla tak dobré dlouhotrvající výsledky na základě jedné nebo několika expozičních. Výhodou je především zvýšená compliance pacienta, kdy odpadá nutnost pravidelně užívat lék každý den. Překvapivý výsledek je však ne z příliš robustní studie s 15 subjekty, výsledky randomizovaných klinických studií nás teprve čekají (Matthew W. Johnson et al., 2017).

Užití psilocybinu zdravými dobrovolníky vedlo ke změnám personality, spirituálního významu a životních hodnot. Dochází ale také k neurochemickým a metabolickým změnám, pozorovatelným nukleární magnetickou rezonancí. Patrná je snížená aktivace tzv. DMN (default mode network – síť oblastí mozku aktivovaná v klidovém stavu), amygdaly, změna aktivity hypothalamu, nukleus accumbens a zvýšená aktivita v prefrontálním kortexu – dochází k změně konektivity mezi jednotlivými mozkovými oblastmi (DiVito and Leger, 2020; Matthew W Johnson et al., 2017).

Optimismem se netají ani studie sbírající data z dotazníkového šetření ve kterém kuřáci reportovali svoji zkušenost s psychedelickým zážitkem a jeho dopad na kouření. W. Johnson et al. provedli na základě předpokladu terapeutického potenciálu psychadelik v léčbě závislosti na tabáku dotazníkové šetření, do kterého bylo zařazeno 358 subjektů.

Z tohoto vzorku uvedlo 38 % účastníků dosažení alespoň 2leté abstinence a 28 % účastníků trvalou redukcí počtu vykouřených cigaret. Zajímavé je, že pouze 8,4 % respondentů prožilo psychedelický zážitek se záměrem přestat kouřit. Dalším zajímavým zjištěním je že obsah psychedelické zkušenosti byl prediktorem úspěšnosti léčby, zejména míra mystičnosti zážitku korelovala s mírou zlepšení závislosti (Matthew W Johnson et al., 2017).

7.1.4. Nikotinová vakcína

Nikotinová vakcína má být (či měla být) alternativní intervencí v léčbě nikotinové závislosti. Její teoretický mechanismus účinku je založen na tvorbě polyklonálních protilátek v naočkovaných jedincích vůči nikotinu.

Tyto protilátky mají s nikotinem vytvářet komplex antigen-protilátka, a tím mu bránit penetrovat hematoencefalickou bariéru a snižovat dostupnost nikotinu pro vazbu na nikotinové receptory (Bremer and Janda, 2017).

Nikotinovou vakcínu tvoří imunogenní haptenu se strukturními rysy nikotinu. Hapten je po podání do krevního oběhu vázán B-lymfocyty, který následně po aktivaci T-h lymfocytům začínají produkovat paměťové B-buňky a plazmocyty produkující příslušné protilátky. Celý imunizační proces trvá několik týdnů, poté poskytuje dlouhotrvající ochranu (Raupach et al., 2012).

Při experimentech se zvířaty byly ovšem odhaleny určité nedokonalosti této strategie, např. u králíků došlo k tvorbě protilátek vůči nikotinu, ty však výrazně nezabránily nikotinu penetrovat do CNS (Hossain et al., 2022).

Humánní studie doposud pozitivní výsledky nepřinesly – ať již z důvodu velké variability imunizace jednotlivých subjektů studie či neschopnosti předčít v dlouhodobé abstinenci placebo (Hartmann-Boyce et al., 2012).

V současné době tak neexistuje žádná schválená vakcína pro léčbu závislosti na nikotinu, nicméně některé z nich jsou stále ve fázi vývoje.

K vakcínám, které neprošly skrz klinické zkoušky, patří NicVAX, Niccine, NIC002 (NicQbeta) a TA-NIC. Jejich vývoj byl definitivně ukončen, protože v klinickém hodnocení

nedosáhly požadované účinnosti (Hartmann-Boyce et al., 2012; Lengel and Kenny, 2023).

Vývoj a osud vakcíny využívající nanočástice (SEL-068) je v nejasném stádiu – poslední prezentované výsledky testující účinnost na primátech pocházejí z roku 2016. Naindukované protilátky SEL-068 dokázaly potlačit sebedministraci nízkých dávek nikotinu primáty, jakého efektu bychom dosáhli u humánních subjektů však není jasné (Desai and Bergman, 2016). Níže uvedená tabulka 2 shrnuje společnosti a jimi vyvíjené vakcíny.

tabulka 2 – Vyvíjené vakcíny a jejich developeři

Název vakcíny	Developer
NicVAX	Nabi Biopharmaceuticals
Niccine	Independent Pharmaceutica AB
NicQbeta	Cytos Biotechnology ve spolupráci s Novartis
TA-NIC	Xenova

8. PŘEHLED VYBRANÝCH VLASTNOSTÍ LÉČIV

Níže uvedená tabulka 3 shrnuje účinnost vybraných farmakologických intervencí z recentních metaanalýz.

tabulka 3 – Účinnost vybraných intervencí

Intervence	Účinnost (OR, 95 % CI)	Zdroj
Bupropion	1.94 (1.72 to 2.19)	(Aveyard et al., 2010)
Bupropion	1.43 (1.26 to 1.62)	(A et al., 2023)
Bupropion	1.70 (1.53, 1.89)	(Deng et al., 2023)
Bupropion	1.77 (1.28, 2.46)	(Guo et al., 2022)
Bupropion + poradenství	2.15 (1.02, 4.51)	(Guo et al., 2022)
Bupropion + NNT	1.37 (0.65 to 2.91) *	(Aveyard et al., 2010)
Bupropion + NNT	2.29 (1.87, 2.81)	(Deng et al., 2023)
Klonidin	1.63 (1.22, 2.18)	(Gourlay et al., 2004)
poradenství	1.37 (0.76, 2.47)	(Guo et al., 2022)
Cytisin	2.21 (1.66 to 2.97)	(A et al., 2023)
Cytisin	3.11 (1.86, 5.20)	(Guo et al., 2022)
Rychle působící NNT	1.41 (1.29 to 1.55)	(A et al., 2023)
Naltrexon + Bupropion	3.84 (1.39, 10.61)	(Deng et al., 2023)
Nikotinové E-cigarety	2.37 (1.73 to 3.24)	(A et al., 2023)
Nikotinová náplast	1.37 (1.20 to 1.56)	(A et al., 2023)
Nortriptylin	2.34 (1.61 to 3.41)	(Aveyard et al., 2010)
Nortriptylin	1.35 (1.02 to 1.81)	(A et al., 2023)
Nortriptylin	1.58 (1.11, 2.26)	(Deng et al., 2023)
Nortriptylin + NNT	1.48 (0.87 to 2.54) *	(Aveyard et al., 2010)
Nortriptylin + NNT	2.33 (1.21, 4.47)	(Deng et al., 2023)
Selegilin + NNT	3.78 (1.20, 11.92)	(Deng et al., 2023)
SSRIs	0.90 (0.69 to 1.18)	(Aveyard et al., 2010)
Vareniklin	2.33 (2.02 to 2.68)	(A et al., 2023)
Vareniklin	2.88 (2.10, 3.96)	(Guo et al., 2022)
Vareniklin + Bupropion	3.53 (2.34, 5.34)	(A et al., 2023)
Vareniklin + Bupropion	4.31 (2.65, 7.01)	(Guo et al., 2022)
Vareniklin + poradenství	3.43 (2.04, 5.77)	(Guo et al., 2022)
Vareniklin + NNT	3.57 (2.32, 5.51)	(Guo et al., 2022)
Vareniklin + SMS zprávy (motivační)	4.46 (1.93, 10.33)	(Guo et al., 2022)
E-cigarety bez nikotinu	1.16 (0.74 to 1.80)	(A et al., 2023)

* nejednotné závěry

Níže uvedená tabulka 4 přehledně shrnuje mechanismy účinku, základní farmakokinetické parametry a délky jednotlivých schválených farmakologických terapií.

tabulka 4 – Farmakokinetika vybraných intervencí (Aflofarm Farmacja Polska, 2023; Benowitz et al., 2009; Connarn et al., 2017; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2023; Jeong et al., 2019, 2015; Pfizer Europe MA EEIG, 2021)

Intervence:	Pastilka	Žvý. Guma	Náplast	Sprej	Vareniklin	Cytisin	Bupropion
Mech. účinku	agonista většiny nAChR	agonista většiny nAChR	agonista většiny nAChR	agonista většiny nAChR	parc. agonista $\alpha 4\beta 2$, agonista $\alpha 6\beta 2$	parc. agonista $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ agonista $\alpha 6\beta 2$	DNRI, nekompetentní antagonist $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$
cesta podání	orální	orální	transdermální	orální	perorální	perorální	perorální
Tmax	90 minut	30 minut	9 hodin	13 minut		1 až 2 hodiny	3 hodiny
dávkování	8–12 pastilek/den, maximálně 15 ks	8–12 ks/den v průběhu 3 měsíců; maximální denní dávka je 24 ks	1 náplast/den, síla náplasti se průběžně snižuje	až 64 vstříků (tj. 64 mg) /den, dávka se průběžně snižuje	0,5 mg/den titrována na 2 mg/den v průběhu 1 týdne, po zbytek léčby 2mg/den	3 až 9 mg/den, denní dávka se průběžně snižuje	150 mg denně prvních 6 dní; 300 mg denně po zbytek léčby
Absorpce	100 %	70 % uvedeného obsahu***	Nicorette - 64 % z celkového obsahu nikotinu za 16 hodin (platí pro všechny síly); NiQuitin - 18 % z celkového obsahu za 24 hodin*	100 %	téměř 100 %	42 %	87 %*smpc bupropion
Eliminace	<10 % nikotinu se vyloučí renálně, zbytek játra přemění na metabolity (hl. kotinin) **	<10 % nikotinu se vyloučí renálně, zbytek játra přemění na metabolity (hl. kotinin)	<10 % nikotinu se vyloučí renálně, zbytek játra přemění na metabolity (hl. kotinin)	<10 % nikotinu se vyloučí renálně, zbytek játra přemění na metabolity (hl. kotinin)	výhradně renální, minimální metabolizace (<10 %)	výhradně renální, minimální metabolizace (<10 %)	87 % renálně, 10 % stolicí výhradně jako metabolity
t1/2	3 hodiny (nikotin)	3 hodiny (nikotin)	3 hodiny (nikotin)	3 hodiny (nikotin)	24 hodin	4 hodiny	bupropion a hydroxybupropion – 20 h**, erythro/treohydrobupropion - 35 h
délka terapie	12 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	25 dnů	7-9 týdnů

*uvolní se přibližně 27 % celkového množství nikotinu, ale jen 68 % vstupuje do systémové cirkulace, zbývajících 32 % se ztratí odpařováním z okraje náplasti. **při chronické administraci *** zbytek zůstává v žvýkací gumě

9. KONSEKVENCE ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ

Abstinence nepřináší pouze zdravotní benefity. Nejen farmakologické intervence pomáhající k dosažení abstinence na nikotinu sebou přináší jistá rizika v podobě nežádoucích účinků, ale i samotná abstinence je spojena s nežádoucími zdravotními dopady. K použití léčiva by mělo docházet výhradně tehdy, kdy potenciální benefit převyšuje potenciální riziko léčby. Zvyšuje-li se při použití medikace pravděpodobnost abstinence, zvyšuje se i pravděpodobnost výskytu nežádoucích zdravotních dopadů, které jsou spojené s abstinencí. Pokud tedy budeme hodnotit benefit léčby oproti riziku, měli bychom počítat s tím, že riziko se skládá jak z nežádoucích účinků léčiva, tak i z nežádoucích konsekvencí abstinence – těm budou věnovány následující odstavce. O benefitech spojených s abstinencí se hovoří velmi často, o konsekvencích abstinence nikoliv, přitom bývalé kuřáky kromě abstinenciho syndromu často provází příbytek na váze, kašel, poruchy spánku a neuropsychiatrické symptomy.

Přestanou-li kuřáci kouřit, přiberou v průměru 4,5 kg během 6 až 12 měsíců, 13 % z nich přibere více než 10 kilogramů. Přestože přibírání může trvat až 10 let, největší nárůst váhy je pozorován v prvních měsících abstinence. I neúspěšný pokus o zanechání kouření vede k nárůstu hmotnosti odpovídající zhruba dvěma kilogramům. U abstinentů byl v průběhu 3 měsíců pozorován zvýšený kalorický příjem (+227 kalorií denně), který je hlavní příčinou nárůstu hmotnosti, zpomalení metabolismu pak k tomuto nežádoucímu účinku také přispívá, avšak v menší míře. Vyšší index tělesné hmotnosti je pak spojen se zvýšeným rizikem diabetu II. typu a metabolickým syndromem. Toto riziko zůstává zvýšené (přibližně o 30 až 40 %) oproti celoživotním nekuřákům i kuřákům po dobu 15 let. Jedinců, kteří si svou hmotnost dokázali udržet, se tyto rizika týkají v mnohem menší míře. Bupropion dokáže příbytek na váze dočasně snížit, po vysazení však již apetit snižující účinky nemá a k nárůstu hmotnosti dochází taktéž (Harris et al., 2016).

Sedmdesát šest kuřáků (kouřící > 20 cigaret/denně), kteří v době studie netrpěli depresí a alespoň 6 měsíců neužívali antidepressiva, avšak měli historicky depresivní epizodu a současně chtěli přestat kouřit, byli zahrnuti do studie zkoumající vliv abstinence na pravděpodobnost rozvoje nové depresivní epizody. U 13 z 42 úspěšných abstinentů se rozvinula depresivní epizoda, zatímco z 34 neúspěšných abstinentů se depresivní epizoda rozvinula jen u dvou. Abstinenci měli 7krát vyšší pravděpodobnost rozvoje

depresivní epizody, přičemž až u třetiny všech abstinentů z této populace se depresivní epizoda rozvinula (Glassman et al., 2001).

U 33 kuřáků byl sledován reakční čas a počet chyb ve výkonostním testu prováděném na počítači. Z 33 kuřáků bylo 16 diagnostikováno s ADHD. Ve studii si obě skupiny vedly hůře při abstinování na nikotinu. Reakční čas byl delší a počet chyb vyšší u účastníků s ADHD a při abstinenci u nich došlo k ještě k výraznějšímu zhoršení. Nikotin byl historicky studován jako možná farmakoterapie ADHD, předpokládá se, že jedinci s ADHD, kteří kouří, tak mohou činit z důvodu sebe-medikace (Kollins et al., 2013).

Abstinující na nikotinu mají zhoršenou kvalitu spánku, dochází k zvýšenému počtu probuzení za noc, spánková fragmentace vede k denní spavosti, dysforické náladě a motivuje abstinenty k opětovnému užívání nikotinu (Im et al., 2004).

Kuřáci mají potlačený kašlací reflex oproti nekuřákům, po skončení s kouřením tento reflex s obnovením průduškového epitelu opět nabývá na senzitivitě. Po skončení s kouřením kuřáci paradoxně více kašlou, tento efekt se nejvíce projevuje v prvních týdnech abstinence. Společně s kašlem abstinenti dále často reportují bolest hrdla a afty (M et al., 2003; Pv et al., 2006).

Zmíněné nežádoucí dopady jsou dočasné a samozřejmě nepřevyšují benefity spojené s dlouhodobou abstinencí, jak je možné se dočíst i v jednotlivých výše uvedených studiích. Nicméně dávají kuřákům validní důvod a motivaci abstinenci odkládat.

Spíše než zdravotní benefity, zanechání kouření přináší snížení zdravotních rizik. Osmkrát vyšší riziko úmrtí v důsledku rakoviny plic lze těžko označit jako zdravotní benefit. Takto zvýšené riziko má totiž 65letý bývalý kuřák, který kdyby se zlovykem nepřestal měl by toto riziko zvýšené 28krát oproti nikdy nekouřící mužské populaci ve věku 65 let. Zůstaneme-li u stejné populace dále, tak téměř stejné násobky rizika lze pozorovat u úmrtí na chronickou obstrukční nemoc plic, tedy 8krát vyšší pro bývalé a 30krát vyšší pro stálé kuřáky. U úmrtí v důsledku nemocí kardiovaskulárního systému, již tak dramaticky zvýšená rizika nevidíme. Na ischemickou chorobu srdeční umírají 3krát častěji kuřáci a 1,5krát bývalí kuřáci. Na cévní mozkovou příhodu pak jen 2krát častěji kuřáci a 1,2krát bývalí kuřáci. Pozitivní dopad má zanechání kouření i na reprodukční systém (viz. kapitola těhotenství), ale i na duševní zdraví (General and Health, 2020).

Bývalí kuřáci po 6 měsících od zanechání kouření dosahovali lehce lepšího skóre v Hamilton Anxiety Rating Scale oproti těm, jež v kouření pokračovali (Wu et al., 2023).

10. FARMAKOTERAPIE SPECIFICKÝCH POPULACÍ

10.1. Dospívající

Jak již bylo naznačeno na začátku teoretické části, děti a dospívající jsou extrémně náchylní k vybudování si závislosti na nikotinu a jen desetina všech kuřáků se stává pravidelnými kuřáky po 24 roku života. Polovina dospívajících kuřáků se každoročně pokusí skoncovat se svým zlovykem, to je téměř dvakrát více než dospělých kuřáků, ale nejsou příliš úspěšní. Bylo by nasnadě předpokládat, že stejně jako se dospívající mozek snadněji naučí novým zvykům, měl by se je snadněji odnaučit či změnit. Není tomu tak, jak nám ukážou výsledky studií provedených na této nedospělé populaci.

Nelze nepředslat souhrnné výsledky metastudie zahrnující 41 randomizovaných studií, jež neshledala přesvědčivé důkazy o efektivnosti jak behaviorálních intervencí, tak farmakoterapie (NNT, bupropion) oproti placebo. Největší pozitivní efekt na studovanou populaci pak měla skupinová sezení. Léčba teenagerů stále zůstává velkou výzvou (Fanshawe et al., 2017). Avšak bližším podrobnostem těchto studií jsou věnovány následující odstavce.

Ve studiích NNT prováděných na adolescentech často dochází k non-adherenci, studovaná populace má vyšší tendence k rychlému relapsu po vysazení medikace a nižší snášenlivost k nežádoucím účinkům farmak. Přestože výsledky těchto studií nejsou tak přesvědčivé jako je tomu u dospělé populace, tak má využití NNT v klinické praxi vzrůstající tendence (Farber et al., 2015). Tato farmakoterapie je především vhodná u těch adolescentů, jež mají po vysazení nikotinu abstinenční příznaky a současně jsou na nikotinu středně až těžce závislí (Joseph B Rosen and Marianna Sockrider, 2021).

V US jsou pro adolescenty schválené tři formy NNT, náplast, žvýkačka a pastilka, jejich výdej je však možný pouze proti lékařskému předpisu (Farber et al., 2015). Situaci s NNT v České republice shrnuje následující tabulka 5, v níž jsou uvedené informace získané z SmPC (souhrnných údajů o přípravku určených pro zdravotníky) léčiv současně obchodovaných na našem trhu:

tabulka 5 – Formy NNT a status možnosti léčby adolescentů (McNeil AB, 2023e, 2023a, 2023d, 2023c, 2023b; OMEGA PHARMA a.s., 2022, 2021)

Účinná látka	Léčivý přípravek	Léková forma	Indikace	Pediatrická populace
nikotin	NiQuitin CLEAR	transdermální náplast	léčba závislosti na tabáku u dospělých	kontraindikováno
	Nicorette invisipatch	transdermální náplast	léčba závislosti na tabáku u dospělých	kontraindikováno
	Nicorette spray	orální sprej	léčba závislosti na tabáku u dospělých	kontraindikováno
nikotin-resinát	NiQuitin mini	lisovaná pastilka	léčba závislosti na tabáku	12-17 let na doporučení lékaře
nikotin-resinát	Nicorette mint	lisovaná pastilka	léčba závislosti na tabáku u dospělých	12-17 let po poradě se zdrav. pracovníkem
	Nicorette FreshFruit Gum	léčivá žvýkáčková guma	léčba závislosti na tabáku	12-17 let na doporučení lékaře
	Nicorette Clasic Gum	léčivá žvýkáčková guma	léčba závislosti na tabáku	12-17 let na doporučení lékaře
	NiQuitin Freshmint	léčivá žvýkáčková guma	léčba závislosti na tabáku	12-17 let na doporučení lékaře

Možnosti NNT léčby adolescentů jsou velmi podobné těm v US. Ve schválených SmPC jednotlivých přípravků jsou drobné a pozoruhodné rozdíly. Přestože držitelem rozhodnutí o registraci a také autorem SmPC přípravků Nicorette je stejná společnost, McNeil AB, tak v případě pastilek uvádí, že je možné pastilky použít v léčbě pediatrické populace po poradě se zdravotnickým pracovníkem a v případě léčivé žvýkáčkové gumy, to lze jen na doporučení lékaře. Dle současných právních norem nelze však ani jedno. Lékárník nemůže vydat volně prodejné léčivo mimo schválenou indikaci, a i když je zdravotnickým pracovníkem, schválenou indikací v případě pastilek je léčba závislosti na tabáku u dospělých, může tak vydat tyto pastilky pouze na lékařský předpis v režimu off-label. V případě léčivé gumy obdobně nestačí doporučení lékaře, ale je nutný taktéž lékařský předpis. V režimu off-label lze adolescentům předepsat za určitých podmínek jakékoliv léčivo, souběžně by ale takové počínání mělo být podloženo vědeckými studiemi a zkušenostmi.

Scherphof et al. v randomizované kontrolované studii podával 135 kuřákům ve školním věku nikotinovou náplast a zbytku z celkového vzorku (celkově 257 participantů) - tedy 122 kuřákům školního věku – náplast s placebem.

Současně v této studii nebyla subjektům poskytnuta žádná behaviorální intervence a studoval se pouze efekt NNT. Subjekty administrující transdermální nikotin reportovaly ve zvýšené míře nežádoucí účinku oproti placebo.

Jediným nežádoucím účinkem, který se vyskytoval ve vyšší míře u populace užívající placebo, byla nespavost. Tu autoři výzkumu přisuzují abstinenci syndromu po odnětí nikotinu. Nežádoucí účinky, jež se objevovaly ve zvýšené frekvenci oproti placebo, byly například bolest hlavy, svědění, abnormální sny a bolest svalů, ale obecně byl transdermálně aplikovaný nikotin adolescenty dobře snášen. Dobrou snášenlivost dokazuje i obdobná compliance obou skupin, z celkových 42 dnů byla náplast s placebem a nikotinem užívána průměrně 23,2 a 23 dnů (Rubinstein et al., 2008).

Autoři studie rovněž zmiňují již výše předeslaný problém s compliancí této věkové skupiny, která je na běžné poměry nízká. Je třeba zmínit, že pro dosahování terapeutického účinku jakéhokoliv léku je compliance naprosto klíčová. Po uplynutí dvou týdnů bylo ve skupině užívající nikotinovou náplast 31,9 % abstinentů oproti 21,3 % abstinentů užívajících placebo. Kvůli relapsům však na konci klinického hodnocení, tedy 42 dnech, bylo abstinujících 13,1 % v placebo a 14,8 % v aktivní skupině. Tento rys se opakuje jak v dalších studiích na adolescentech, tak dospělé populaci. Výsledek je statisticky nesignifikantní a nebyla prokázána účinnost této farmakoterapie za běžných okolností.

Autoři pak dále na základě datové analýzy uvádějí, že jedinci užívající farmakoterapii s vysokou compliancí dosáhli 22,4% míry abstinence oproti 14,5% užívající placebo a podtrhávají tak důležitost adherence pacientů k léčbě (Scherphof et al., 2014).

Podobných zjištění dosáhli i další studie studující stejné i jiné lékové formy NNT na adolescentech, tedy že NNT je za běžných okolností neefektivní. Jejich shrnutí nabízí metastudie provedená King et al., výsledky zahrnutých studií jsou uvedené v následující tabulce 6.

tabulka 6 – Účinnost jednotlivých forem NNT v léčbě adolescentů, upraveno a převzato z (King et al., 2016)

Studie	Populace	Intervence	Výsledky na konci studie
Hanson et al. (2003)	50 náplast, 50 placebo	10 týdnů náplast a KBT	náplast 28 %; placebo 24 %
Moolchan et al. (2005)	34 náplast, 46 žvýkáč gumy, 40 placebo	12 týdnů náplast, žvýkáč gumy, 45 minutová KBT/týden	náplast 20,6 %; guma 8,7 %; placebo 5 %
Roddy et al. (2006)	49 náplast, 49 placebo	6 týdnů náplast a 15 minut sezení	náplast 10,2 %; placebo 4,1 %
Hanson et al. (2008)	34 náplast, 33 žvýkáč gumy, 36 placebo	4 týdny náplast/ žvýkáč gumy a 15 minut KBT	náplast 45 %; guma 47,2 %; placebo 46,6 %
Scherphof et al. (2014)	135 náplast, 122 placebo	6 týdnů náplast	náplast 13,1 %; placebo 13,1 %

V 12týdenní studii zkoumal Gray et al. efekt tartrátu vareniklinu v kombinaci s krátkým odvykáčím sezením na populaci 157 kuřáků ve věku 14-21 let, 77 z nich dostávalo sůl vareniklinu a 80 placebo. Ke konci hodnocení byli v aktivní a placebo skupině 4 abstinující z 45, tedy 8,9 %. V aktivní skupině však účastníci reportovali dříve dosažení abstinence oproti placebo skupině.

Medikace byla obecně dobře tolerována a nelišil se počet reportovaných nežádoucích účinků mezi aktivní a placebo skupinou. Stejně jako u NNT lze pozorovat rychlý nárůst abstinence v začátcích aktivní skupiny, avšak v několikátýdenním horizontu se poměr abstinentů v aktivní a placebo skupině neliší (Gray et al., 2019).

Dávky ve výše uvedené studii jsou v souladu s výsledky studie zaměřené na farmakokinetiku u adolescentní populace – dávky byly vytitrovány na 1 mg vareniklinu dvakrát denně u subjektů vážících více jak 55 kg a 0,5 mg vareniklinu dvakrát denně u subjektů majících méně než 55 kg. Dosažené plazmatické koncentrace zhruba odpovídají těm dosahovaným u dospělé populace léčených vareniklinem pro závislost na tabáku (Faessel et al., 2009).

Gray et al. dále zkoumali efekt dvou rozdílných dávek vareniklinu – vysoká dávka, která odpovídá dávce z jeho předchozí studie a nízká dávka, která byla poloviční oproti dávce původní. Studie probíhala 12 týdnů a v závěru klinického hodnocení nebyl v míře

abstinence adolescentů mezi jednotlivými skupinami statisticky významný rozdíl (Gray et al., 2020).

V další studii provedené opět Gray et al. podával 15 adolescentům vareniklin a 14 bupropion s prodlouženým uvolňováním v dávce stanovené na 300 mg. V průběhu studie došlo k přechodnému snížení počtu denně vykouřených cigaret, nicméně na konci hodnocení pouze jeden účastník, dostávající bupropion, dosáhl sedmidenní abstinence. A vzhledem k velikosti studie a absenci placebo skupiny sami autoři zmiňují, že výsledky studie nepotvrzují účinnost ani jedné z farmakoterapií (Gray et al., 2012).

U léčiv obsahujících bupropion či vareniklin panuje zvýšené riziko suicidálního chování a psychiatrických nežádoucích účinků, obzvláště riziková z hlediska suicidia je právě dospívající populace (Yan and Goldman, 2021). Při léčbě těchto pacientů je třeba počínat si obzvláště opatrně a být na pozoru pro zmíněné nežádoucí účinky, které mohou být pro pacienta fatální (Karpinski et al., 2010). I vzhledem mizivé účinnosti léčiv z hlediska dlouhodobé abstinence a riziku zmíněných nežádoucích účinků je této věkové skupině spíše doporučována behaviorální intervence samotná, kterou lze v určitých případech kombinovat s farmakoterapií, a to převážně u jedinců se silnou závislostí. Nutný je nepochybně individuální přístup (Joseph B Rosen and Marianna Sockrider, 2021). Také je třeba mít stále v patrnosti, že snížený počet vykouřených cigaret za den a krátkodobé dosažení abstinence bylo v případě farmakoterapie pozorováno častěji oproti placebo skupině.

To ostatně dokládá i studie provedená Leischow et al. zkoumala vliv léčby bupropionem v dávce 150 a 300 mg oproti placebo na populaci 312 kuřáků ve věku 14 až 17 let. Celková doba léčby trvala 6 týdnů, úspěšnost intervence byla validována 6 týden léčby jednak biochemickou verifikací vydechovaného CO a hladin kotininu v moči, jednak prohlášením účastníků. Míra abstinence adherentních účastníků verifikovaná kotininem (užili více jak 80 % dávek medikace) byla následující - 20,69 % (bupropion 300mg), 14,75 % (bupropion 150 mg), 5 % (placebo). Přes 37 % adolescentů bylo k medikaci neadherentní (v průměru neužili ani 50 % dávek medikace), kotininem potvrzená abstinence neadherentní skupiny činila 4,39 % nelišila se tedy prakticky od placebo. Neadherence i jinak účinného léčiva z něj dělá léčivo neúčinné (Leischow et al.,

2016). Bupropion i přes tyto neoslavnivé výsledky můžeme považovat za neúčinnější farmakologickou intervenci v adolescentní populaci (Yan and Goldman, 2021).

10.2. Těhotenství:

Kouření je významný a ovlivnitelný faktor projevující se především v podobě zvýšeného rizika mnohých nežádoucích jevů pro průběh těhotenství, matku i plod. V ČR je situace následující. Ve vzorku 265 těhotných žen jich kouřilo 23,8 %, většina dalších studií uvádí nižší počty těhotných kuřaček (Králíková et al., 2005; Adamcová, 2017; Szombati, 2011), nutné poznamenat, že se jedná o reportovaná data samotnými kuřačkami, které velmi často kuřáctví v těhotenství nepřiznávají - tento závěr nejen že uvádějí jak autoři zmíněných studií, ale i autoři zahraniční (US, UK) studie biochemicky ověřující skutečný status kuřáctví těhotných (Hall et al., 2021; Spencer and Cowans, 2013).

Kouření se podílí na patogenezi v těhotenství, předpokládá se, že za nežádoucí účinky kouření v těhotenství může hned několik mechanismů, které se rozvíjejí v důsledku vzniku karboxyhemoglobinu, působení nikotinu a mutagenních uhlovodíků spolu s dalšími toxiny, které vznikají při nedokonalém hoření tabáku. Karboxyhemoglobin spolu s nikotinem vyvolanou vazokonstrikcí brání normálnímu prokrvení placenty a tkání plodu (Stone et al., 2014). Expozice nikotinu v průběhu těhotenství prokazatelně zpomaluje vývoj plodu a poškozují vývoj plic (Pietersma et al., 2022). Kouření zvyšuje riziko chromozomálních anomálií plodu a zároveň podmiňuje vznik epigenetických modifikací DNA plodu (Huang et al., 2019; Lee and Pausova, 2013).

Následkem kouření mají ženy o 60% vyšší riziko neplodnosti, o 23% vyšší riziko potratu a o 46% vyšší riziko narození mrtvého plodu (Augood et al., 1998; Pineles et al., 2014). Ve všech případech míra rizika korelovala s množstvím vykouřených cigaret. Ženy které dosáhly abstinence do druhého trimestru pak měly stejné riziko narození mrtvého plodu jako nekuřačky (Pineles et al., 2016).

Následky však dopadají i na novorozence, ti mají 4krát vyšší riziko rozvoje diabetu druhého typu ve věku 16 až 33 let, vyšší míru výskytu astma, behaviorálních problémů jako ADHD nebo zvýšené riziko rozvoje závislosti na tabáku (Burke et al., 2012; Huang et al., 2018; Montgomery and Ekblom, 2002).

Samotné těhotenství skýtá obrovskou příležitost pro zanechání kuřáctví neboť těhotným ženám je poskytnuta pravidelná a častá zdravotní péče, v jejímž rámci může zdravotník provádět krátké klinické intervence, zhodnotit průběh a podpořit v procesu odvykání. Těhotné ženy jsou obvykle vysoce motivované přestat kouřit a zpravidla se snadněji vyhýbají rizikovým sociálním situacím (Diana Rodriguez, 2023).

Čtyři měsíce před otěhotněním kouřilo 23,3 % žen z celkového vzorku, koncem těhotenství (šestinedělí) kouřilo jen 6,7 % tohoto vzorku - tedy 71 % kuřáček v průběhu nebo před začátkem těhotenství přestalo kouřit. Šest měsíců po porodu již kouřilo 23,8 % studované populace, většina bývalých kuřáček podlehla relapsu, počet kuřáček byl lehce vyšší než 4 měsíce před otěhotněním, matky však kouřily denně méně cigaret (Szombati, 2011).

Všem těhotným ženám, které si přejí skoncovat s kouřením, by měla být poskytnuta zdravotnická intervence s poradenstvím, těžkým kuřáčkám nebo těm s obavami o zvládnutí abstinence můžeme nabídnout vhodnou farmakoterapii. Cytisin či vareniklin je ovšem u těhotných kontraindikován vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti a bezpečnosti (Aflofarm Farmacja Polska, 2023; Diana Rodriguez, 2023; E. Králíková et al., 2022).

Názory na využití NNT v rámci léčby těhotných žen se v průběhu času proměnily, již dříve byly toxické účinky nikotinu důkladně zdokumentované a převládal názor, že využití NNT jak u adolescentů, tak těhotných není vhodné, nicméně současná odborná veřejnost se od tohoto postoje lehce odklání tím, že intervenci NNT v průběhu těhotenství u kuřáček, zvláště těžce závislých, nezavrhuje (Adamcová, 2017; Slotkin, 2008).

Meta-analýza zahrnující 6 studií těhotných užívajících NNT došla k závěru, že NNT v placebem-kontrolovaných studiích (2063 žen) zvyšuje šanci abstinence o 37 %, užívání NNT se neprojevovalo negativními účinky na plod či těhotenství (porodní váha, úmrtí plodu, vývojové abnormality), bylo však spojeno s iritací kůže, nauzeu a bolestí hlavy. Adherence k léčbě NNT byla nízká, nejčastěji v důsledku obav matky o bezpečnosti farmakoterapie (Claire et al., 2020). Kognitivně-behaviorální terapie v kombinaci s NNT je účinnou strategií pro dosažení abstinence kde benefit převyšuje s NNT spojená rizika (Adamcová, 2017).

Použití bupropionu se u těhotných nedoporučuje, ale kontraindikováno není (E. Králíková et al., 2022). Až v případech, kdy nelze využít jako farmakologickou intervenci NNT, lze uvažovat o bupropionu, případně u pacientek s komorbiditou deprese. Observační studie shledávají zvýšenou účinnost behaviorální intervence v kombinaci s bupropionem oproti behaviorální intervenci samotné. Další studie vysledovala nejen větší úspěšnost abstinence u těhotných užívající bupropion, ale také nižší incidenci předčasných porodů - nežádoucí následek spojovaný s kořením v těhotenství (Bérard et al., 2016; Chan et al., 2005).

11. DISKUSE

Při pohledu na mechanismy jednotlivých farmakologických intervencí lze vypozařovat stejný obecný princip mechanismu účinku – částečnou imitaci či mitigaci farmakodynamického působení nikotinu. Dále lze vypozařovat či z předchozího dedukovat, že všechny farmakologické intervence svým způsobem zmírňují abstinenci symptomy nikotinu v průběhu odvykání a právě tím jej usnadňují a zvyšují tím šanci dosažení dlouhodobé abstinence.

Pro vysvětlení, sebe-administrace nikotinu vzhledem k presynaptické lokalizaci nAChRs vede k zvýšení extracelulární dostupnosti vybraných neuromediátorů, cílem současné medikace je tedy zvýšit extracelulární dostupnost daných neuromediátorů a imitovat tak působení nikotinu. Toho léčiva dosahují plným agonismem nAChRs (NNT), parciálním agonismem nAChRs (vareniklin, cytisin, částečně lobelin – částečně jelikož jeho parciální agonismus jen velmi slabě aktivuje nAChRs), inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu nebo i dopaminu (nortriptylin, bupropion a v této práci nezmíněný selegilin či metylfenidát) anebo působením na receptory nikotinem vyplavených neuromediátorů (klonidin). Pokud jde o mitigaci farmakodynamického působení sebe-administrovaného nikotinu, podílí se na ní parciální agonisti bráněním aktivace nAChRs nikotinem, bupropion nekompetitivní inhibicí nAChRs, nikotinové vakcíny snížením dostupnosti nikotinu v CNS a baklofen inhibicí sekrece dopaminu v centrech odměny.

Jedna skupina látek však tyto vyjmenované obecné principy nesdílí, látky z této skupiny mají zcela jiný mechanismus účinku (a jejich účinnost by se tak od klasických farmakologických intervencí mohla (významně) lišit). Na rozdíl od „klasických“

farmakologických intervencí jsou v případě 5HT2A agonistů abstinující vystaveni působení látky po dobu jednoho či několika málo dní, během této krátké expozice u jedince dochází jak k četným změnám neurochemickým, tak především změnám životních postojů a hodnot, ty silně korelovaly s mírou úspěšnosti abstinence a právě změna životních hodnot má být potenciálním mechanismem vedoucí k úspěšné abstinenci.

Nelze si nevšimnout že ke změnám životních postojů a motivací dochází také v průběhu těhotenství, které rezultuje u matek kuřaček v až 70 % případů k abstinenci, to je opět (jako u prozatímních studií 5HT2A agonistů) opravdu vysoká míra úspěšnosti v porovnání s klasickými intervencemi. Motivace matek nekouřit však často s koncem těhotenství upadá a po proudu se ke zlovyku ve velkém vrací. Z pochopitelných důvodů nelze na těhotenství jako intervenci pohlížet, ale k ilustraci efektu silné motivace postačuje. Většina rodiček skončí s kouřením ještě před prvním trimestrem, nelze tedy vysvětlit vyšší úspěšnost hormonálními vlivy.

Na principu změny životních postojů a hodnot staví i některé formy psychoterapie, i zdravotníky poskytovaná krátká intervence (5A) se snaží pacientovo přesvědčení a motivaci upevňovat. Dle nejrůznějších meta-analýz i tyto nefarmakologické intervence překonávají v účinnosti placebo, ba dokonce působí s farmakologickými intervencemi synergicky a míru úspěšnosti dále zvyšují.

Přestože jednotlivé závěry meta-analýz se liší (jiná vstupní kritéria, jiná data, jiné závěry), lze se domnívat že nejúčinnější (schválenou/on-label) farmakologickou intervencí jsou léčiva ze skupiny parciálních agonistů nAChRs (cytisin nebo vareniklin), léčivé přípravky s druhým jmenovaným parciálním agonistou jsou však v současnosti nedostupné, druhé místo pak patří bupropionu, ten je v některých státech EU (DE, IT, ES, ...) dostupný jako Zyban/Zyntabac a má schválenou indikaci – léčbu závislosti na nikotinu. Česká republika však k těmto státům nepatří, bupropion je zde dostupný v léčivých přípravcích, které lze pacientovi pro léčbu závislosti na nikotinu vystavit pouze v režimu off-label (mimo schválenou indikaci, s vyšším právním rizikem pro lékaře).

Za použití zmíněných klasických farmakologických intervencí dosahují subjekty studií 2 až 3krát vyšší míry (nejčastěji 6měsíční – délka studie) abstinence, tedy vedou si lépe klidně o 200 %. Jelikož abstinence bez jakékoliv intervence dosáhne přibližně 5 % kuřáků,

hovoříme o 10 až 15 (v optimistickém případě 20) kuřácích ze 100, kteří dané abstinence dosáhnou s pomocí farmakologické intervence.

Elektronické cigarety, přestože se jim tato práce nevěnuje (jde o nikotinový produkt spíše než léčivo či zdravotnický prostředek), mají v „léčbě“ závislosti na nikotinu, dle v této práci citovaných meta-analýz, nezastupitelné místo. Účinností se umísťují i před klasickou formou NNT a má to své opodstatnění, nejvčetněji ze všech substitučních prostředků napodobují cigaretu – vzhledem, zapojením motoriky (ruky, úst, dýchacích cest), prožitkem a hlavně farmakokinetikou. Všechny současné formy NNT jsou odkázané na pomalé vstřebávání (z dutiny ústní, trávicího traktu či kůže), připomenu že jen 4 % nikotinu z orálního spreje se dostanou do plic, na rozdíl od aerosolu z elektronické cigarety. Z plic je nikotin již jen sekundy od průniku do CNS a aktivaci centra odměny. Kritický pohled je zde oprávněný, jednoduše elektronické cigarety nepodstupují přísná kritéria jako léčiva či zdravotnické prostředky a mezi jednotlivými výrobky jsou/mohou být značné rozdíly (i v jejich náplních). Farmakokinetika elektronických cigaret zároveň zvyšuje jejich návykovost oproti NNT. Lépe než zbavit závislosti na tabáku ji dokáží nahradit závislostí na nikotinu, autoři britské studie NHS těhotných kuřáček konstatovali, že u těhotných žen, které se závislosti na tabáku nemohou zbavit, dojde při přechodu k elektronické cigaretě alespoň k minimalizaci rizik spojených s kouřením (tabáku). Stejný závěr lze pravděpodobně extrapolovat na/přisoudit širší populaci.

Pokud se podíváme zpět ke zmíněným specifickým populacím – těhotným a adolescentům – lze u nich vyzorovat společný rys a to nízkou adherenci k medikaci. U těhotných je způsobena obavou z nežádoucích účinků na plod, u adolescentů jde o nedůslednost.

Pro obě populace není farmakoterapie první volbou, abstinence by měli dosáhnout bez farmakologické intervence, pokud to však nedokáží lze na doporučení lékaře užívat určité formy NNT, poslední volbou (farmakologickou intervencí) by měl být bupropion. U adolescentů v porovnání s dospělou populací je účinnost farmakoterapie nižší, a to u adherentních adolescentů. V reálné/celkové populaci adolescentů se rovná až placebo. U těhotných je účinnost farmakoterapie o něco vyšší (o 37 % oproti placebo – NNT), ale její využitelnost je omezena na úzkou skupinu těhotných.

Od farmakoterapie pravděpodobně nelze nic více očekávat, sice zde máme slibný, výzkum s 5HT2A agonisty (psilocybinem - NCT00000419 (Johns Hopkins University, 2024), ale i pokud budou výsledky tak zdárné jako již ukázala studie s 15 subjekty, není jisté, zda dojde k širšímu rozšíření. Pokud pomineme současnou legislativní překážku, která je umělá, není jasné, zda jsou potenciální pacienti ochotni nést riziko změny životních postojů a hodnot. Předpokládá se, že změna životních postojů a hodnot je hlavním nositelem účinku, ale zároveň si dokáží představit, že by to mohl být účinek nežádoucí. Také probíhá výzkum, který zkoumá vhodný nosič cytisinu, jež by umožnil vznik lékových forem s prodlouženým uvolňováním (cytisin má neoptimální farmakokinetiku), lze uvažovat i o strukturních modifikacích či transdermálním podání (Angellotti et al., 2022; Czerniecka-Kubicka et al., 2023; Gotti and Clementi, 2021). Od strukturní modifikace by bylo možné si slibovat i vylepšenou farmakodynamiku (např. také parciální agonismus $\alpha 6\beta 2$ a $\alpha 7$ nAChRs), věřím však, že dramatický nárůst účinnosti bychom oproti vareniklinu neshledali a s přihlédnutím k nákladům na vývoj s klinickým hodnocením, nepřipadá mi tato příležitost příliš lákavá.

Přestože tabákový průmysl neustále inovuje, inovace v léčivech nečekejme. Pro snížení úmrtnosti, ekonomické zátěže a zlepšení zdravotního stavu obyvatelstva je třeba upevňovat restriktivní politiku v podobě zvyšování daní, omezování dostupnosti a propagace nikotin obsahujících produktů. Hlavní zbraní se stává zřejmě také prevence, především u dětí, ty jsou totiž potenciálně novými celoživotními kuřáky, jak potvrzují populační průzkumy.

12. ZÁVĚR

V České republice užívá nikotinové a tabákové výrobky přibližně čtvrtina populace starší 15ti let. V poslední době však kuřáků cigaret ubývá a roste počet uživatelů nikotin obsahujících alternativ (elektronických cigaret, nikotinových sáčků, nahříváného tabáku). Většina z nich by si však přála přestat, třetina kuřáků se o to každoročně pokusí a jednotkám procent z nich se to podaří. Vyšší míry abstinence (10–30%) dosahují s pomocí poradenství a farmakoterapie.

Současně používané farmakologické intervence v léčbě závislosti na nikotinu sdílejí dva obecné mechanismy účinku založené na imitaci či zmírňování farmakodynamického působení nikotinu. Potlačují tím abstinenci symptomy a ulehčují dosažení abstinence. Daného efektu dosahují farmaka různými způsoby – agonismem, parciálním agonismem či nekompetitivním antagonismem nikotinových receptorů, zvyšováním dostupnosti noradrenalinu a dopaminu na postsynaptických receptorech či působením na tyto receptory a dále tvorbou imunokomplexů s nikotinem nebo antagonismem GABAB receptorů.

Jiný obecný mechanismus najdeme pouze u 5HT_{2A} agonistů (klasických psychedelik), předpokládá se, že jejich podání vede k změně životních postojů a motivací a tím zvyšují úspěšnost abstinence. Výzkum této farmakologické intervence je v rané fázi a nelze zatím učinit žádné závěry.

Nejúčinnější schválenou a v ČR současně dostupnou farmakologickou intervencí pro léčbu dospělých je parciální agonista nikotinových receptorů – cytisin. V léčbě adolescentů dosahuje nejvyšší účinnosti bupropion, u těhotných NNT. Vyšší účinnost v porovnání s placebem dosahují však pouze adherentní adolescenti, průměrný adolescent nikoliv. Farmakologickou léčbu těhotných a adolescentů je možno zahájit až když jinými způsoby nedokáží abstinence dosáhnout.

Závislost na tabákových a nikotinových výrobcích je vážným zdravotním problémem se socioekonomickými důsledky. Je třeba setrvale vzdělávat širokou veřejnost o možnostech využití farmakologických i nefarmakologických intervencí a jejich kombinací, neboť významně zvyšují úspěšnost dosažení abstinence. Vzhledem k současně nízké míře jejich využití je zde obrovský prostor pro zlepšení. Zásadní je také

upevňování restriktivní politiky vůči tabákovým a nikotinovým výrobkům v podobě zvyšování daní, omezování dostupnosti a propagace. V neposlední řadě je třeba se věnovat dostatečné prevenci u dětí, závislost na nikotinu vzniká nejčastěji v dospívání.

13. ZKRATKY

Zkratka	Význam zkratky
CNS	centrální nervová soustava
DAT	protein transportující dopamin do presynaptického neuronu
GABA	gamma-aminomáselná kyselina
KBT	kognitivně behaviorální terapie
NAc	nukleus accumbens
nAChRs	nikotin acetylcholinové receptory
NAM	negativní alosterický modulátor
NET	protein transportující norepinefrin do presynaptického neuronu
NNT	náhradní nikotinová terapie
PAM	pozitivní alosterický modulátor
SmPC	souhrnných údajů o přípravku určených pro zdravotníky
SSRIs	antidepresiva selektivně inhibující vychytávání serotoninu
VMAT2	vezikulární monoaminový transportér 2
VTA	ventrální tegmentální oblast

14. ZDROJE

- Achieve Life Sciences, 2019. Repeat-Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Cytisine in Healthy Smokers (Clinical trial registration No. study/NCT03303911). clinicaltrials.gov.
- Adamcová, K., 2017. Smoking during pregnancy - Effects on mother and child, the treatment options for tobacco dependence. *Casopis Lékáru Ceských* 156, 9–12.
- Aflofarm Farmacja Polska, 2023. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Defumoxan 1,5 mg tablety).
- Angellotti, G., Di Prima, G., Scarpaci, A.G., D'Agostino, F., Campisi, G., De Caro, V., 2022. Spray-Dried Cytisine-Loaded Matrices: Development of Transbuccal Sustained-Release Tablets as a Promising Tool in Smoking Cessation Therapy. *Pharmaceutics* 14, 1583. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081583>
- Arnsten, A.F.T., 2020. Guanfacine's mechanism of action in treating prefrontal cortical disorders: Successful translation across species. *Neurobiol Learn Mem* 176, 107327. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107327>
- Ascher, J.A., Cole, J.O., Colin, J.N., Feighner, J.P., Ferris, R.M., Fibiger, H.C., Golden, R.N., Martin, P., Potter, W.Z., Richelson, E., 1995. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 56, 395–401.
- Aubin, H.-J., Luquiens, A., Berlin, I., 2014. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 77, 324–336. <https://doi.org/10.1111/bcp.12116>
- Augood, C., Duckitt, K., Templeton, A.A., 1998. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 13, 1532–1539. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1532>
- Beard, E., Shahab, L., Cummings, D.M., Michie, S., West, R., 2016. New Pharmacological Agents to Aid Smoking Cessation and Tobacco Harm Reduction: What Has Been Investigated, and What Is in the Pipeline? *CNS Drugs* 30, 951–983. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0362-3>
- Benowitz, N.L., Hukkanen, J., Jacob, P., 2009. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 29–60. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2
- Bérard, A., Zhao, J.-P., Sheehy, O., 2016. Success of smoking cessation interventions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 215, 611.e1–611.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.059>
- Berlin, I., 2009. Therapeutic Strategies to Optimize the Efficacy of Nicotine Replacement Therapies. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 6, 272–276. <https://doi.org/10.1080/15412550903049116>
- Berman, M., Crane, R., Seiber, E., Munur, M., 2014. Estimating the cost of a smoking employee. *Tobacco Control* 23, 428–433. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050888>
- Bremer, P.T., Janda, K.D., 2017. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. *Pharmacol Rev* 69, 298–315. <https://doi.org/10.1124/pr.117.013904>
- Brunzell, D.H., McIntosh, J.M., Papke, R.L., 2014. Diverse strategies targeting $\alpha 7$ homomeric and $\alpha 6\beta 2^*$ heteromeric nicotinic acetylcholine receptors for smoking cessation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1327, 27–45. <https://doi.org/10.1111/nyas.12421>
- Buchhalter, A.R., Fant, R.V., Henningfield, J.E., 2008. Novel Pharmacological Approaches for Treating Tobacco Dependence and Withdrawal. *Drugs* 68, 1067–1088. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868080-00005>
- Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A., Pine-Abata, H., Chen, Y., Cook, D.G., Britton, J.R., McKeever, T.M., 2012. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma

- and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 129, 735–744.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-2196>
- Carpenter, M.J., Jardin, B.F., Burris, J.L., Mathew, A.R., Schnoll, R.A., Rigotti, N.A., Cummings, K.M., 2013. Clinical Strategies to Enhance the Efficacy of Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Review of the Literature. *Drugs* 73, 407–426.
<https://doi.org/10.1007/s40265-013-0038-y>
- Chan, B., Einarson, A., Koren, G., 2005. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 24, 19–23. https://doi.org/10.1300/J069v24n02_02
- Changeux, J.-P., 2010. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci* 11, 389–401. <https://doi.org/10.1038/nrn2849>
- Chen, Z., Liu, X., Kenny, P.J., 2023. Central and peripheral actions of nicotine that influence blood glucose homeostasis and the development of diabetes. *Pharmacological Research* 194, 106860. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106860>
- Chomynová, P., Grohmannová, K., Dvořáková, Z., Orliková, B., Černíková, T., 2023. Souhrnná zpráva o závislostech v České republice. Úřad vlády České republiky, Praha.
- Cinciripini, P.M., Wetter, D.W., Tomlinson, G.E., Tsoh, J.Y., De Moor, C.A., Cinciripini, L.G., Minna, J.D., 2004. The effects of the DRD2 polymorphism on smoking cessation and negative affect: Evidence for a pharmacogenetic effect on mood. *Nicotine & Tobacco Research* 6, 229–239. <https://doi.org/10.1080/14622200410001676396>
- Cipolla, D., Gonda, I., 2015. Inhaled nicotine replacement therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, Special issue on Inhalation* 10, 472–480.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.07.004>
- Claire, R., Chamberlain, C., Davey, M.-A., Cooper, S.E., Berlin, I., Leonardi-Bee, J., Coleman, T., 2020. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD010078.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010078.pub3>
- Clarke, A., STEWART, R.A., WILLIS, A.G., 2017. Succinate salt of cytisine and use thereof. WO2017134468A1.
- Coe, J.W., Brooks, P.R., Vetelino, M.G., Wirtz, M.C., Arnold, E.P., Huang, J., Sands, S.B., Davis, T.I., Lebel, L.A., Fox, C.B., Shrikhande, A., Heym, J.H., Schaeffer, E., Rollema, H., Lu, Y., Mansbach, R.S., Chambers, L.K., Rovetti, C.C., Schulz, D.W., Tingley, F.D., O'Neill, B.T., 2005. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 48, 3474–3477. <https://doi.org/10.1021/jm050069n>
- Connarn, J.N., Flowers, S., Kelly, M., Luo, R., Ward, K.M., Harrington, G., Moncion, I., Kamali, M., McInnis, M., Feng, M.R., Ellingrod, V., Babiskin, A., Zhang, X., Sun, D., 2017. Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. *AAPS J* 19, 1513–1522. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0102-8>
- Courtney, R.J., McRobbie, H., Tutka, P., Weaver, N.A., Petrie, D., Mendelsohn, C.P., Shakeshaft, A., Talukder, S., Macdonald, C., Thomas, D., Kwan, B.C.H., Walker, N., Gartner, C., Mattick, R.P., Paul, C., Ferguson, S.G., Zwar, N.A., Richmond, R.L., Doran, C.M., Boland, V.C., Hall, W., West, R., Farrell, M., 2021. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 326, 56–64.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7621>
- Csémy Ladislav, C., Zuzana, D., Alena, F., Miloslav, K., Marek, M., Miroslava, S., 2022. Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice 2021 (NAUTA).
- Csémy Ladislav, Zuzana, D., Alena, F., Miloslav, K., Marek, M., Miroslava, S., 2023. Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice 2022 (NAUTA), první vydání. ed. Státní zdravotní ústav, Praha.
- Czerniecka-Kubicka, A., Skotnicki, M., Gonciarz, W., Zarzyka, I., Jadach, B., Lovecká, L., Maternia-Dudzik, K., Kovářová, M., Pyda, M., Tutka, P., Sedlařík, V., 2023. The cytisine-enriched poly(3-hydroxybutyrate) fibers for sustained-release dosage form.

- International Journal of Biological Macromolecules 245, 125544.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125544>
- Damaj, M.I., Patrick, G.S., Creasy, K.R., Martin, B.R., 1997. Pharmacology of lobeline, a nicotinic receptor ligand. *J Pharmacol Exp Ther* 282, 410–419.
- Desai, R.I., Bergman, J., 2016. Nicotine-Targeting Nano-Vaccines for Smoking Cessation. *Neuropsychopharmacology* 41, 377–378. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.234>
- Di Matteo, V., Di Mascio, M., Di Giovanni, G., Esposito, E., 2000. Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: possible involvement of serotonin_{2C} receptors. *Psychopharmacology* 150, 45–51.
<https://doi.org/10.1007/s002130000420>
- Diana Rodriguez, 2023. Tobacco and nicotine use in pregnancy: Cessation strategies and treatment options - UpToDate. UpToDate, Waltham, MA.
- Digard, H., Proctor, C., Kulasekaran, A., Malmqvist, U., Richter, A., 2013. Determination of Nicotine Absorption from Multiple Tobacco Products and Nicotine Gum. *Nicotine Tob Res* 15, 255–261. <https://doi.org/10.1093/ntr/nts123>
- Ding, J.B., Hu, K., 2021. Cigarette Smoking and Schizophrenia: Etiology, Clinical, Pharmacological, and Treatment Implications. *Schizophr Res Treatment* 2021, 7698030. <https://doi.org/10.1155/2021/7698030>
- DiVito, A.J., Leger, R.F., 2020. Psychedelics as an emerging novel intervention in the treatment of substance use disorder: a review. *Mol Biol Rep* 47, 9791–9799.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-06009-x>
- D'Souza, M.S., Markou, A., 2011. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. *Addict Sci Clin Pract* 6, 4–16.
- Duke, J.A., Bogenschutz-Godwin, M.J. (Eds.), 2002. Handbook of medicinal herbs, 2. ed. ed. CRC Press, Boca Raton, Fla.
- E. Králíková, MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.; MUDr. Jarmila Jirkovská; PharmDr. Jan Miroslav, Hartinger; doc. MUDr. Lucie Kališová, Ph.D.; MUDr. Stanislav Losse; MUDr., Alexandra Pánková, Ph.D.; MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc.; prim. MUDr. Petr, Popov, MHA; MUDr. Boris Šťastný; MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D.; prof. MUDr., Samuel Vokurka, Ph.D.; MUDr. Kamila Zvolská, Ph.D., Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.; Mgr. Tereza Friessová; PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., 2022. Léčba závislosti na tabáku (Adaptovaný doporučený postup The Royal Australian College of General Practitioners: Supporting smoking cessation: A guide for health professionals (2011, 2019 a 2021)).
- Ebbert, J.O., Hatsukami, D.K., Croghan, I.T., Schroeder, D.R., Allen, S.S., Hays, J.T., Hurt, R.D., 2014. Combination Varenicline and Bupropion SR for Tobacco-Dependence Treatment in Cigarette Smokers: A Randomized Trial. *JAMA* 311, 155–163.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.283185>
- EMA, 2021. [champix-varenicline-supply-shortage_en.pdf](#).
- Eurostat, 2019. Smoking of tobacco products by sex, age and educational attainment level (EHIS).
- Eurostat, 2014. Smoking of tobacco products by sex, age and country of birth (EHIS).
- Faessel, H., Ravva, P., Williams, K., 2009. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 31, 177–189.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.01.003>
- Fanshawe, T.R., Halliwell, W., Lindson, N., Aveyard, P., Livingstone-Banks, J., Hartmann-Boyce, J., 2017. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, CD003289. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003289.pub6>
- Farber, H.J., Walley, S.C., Groner, J.A., Nelson, K.E., Section on Tobacco Control, 2015. Clinical Practice Policy to Protect Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke. *Pediatrics* 136, 1008–1017. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3108>

- Fattore, L., Spano, M.S., Cossu, G., Scherma, M., Fratta, W., Fadda, P., 2009. Baclofen prevents drug-induced reinstatement of extinguished nicotine-seeking behaviour and nicotine place preference in rodents. *European Neuropsychopharmacology* 19, 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.01.007>
- FDA, 2022. FDA Updates and Press Announcements on Nitrosamine in Varenicline (Chantix) [WWW Document]. FDA. URL <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamine-varenicline-chantix> (accessed 3.1.24).
- Foulds, J., Ghodse, H., 1995. Treating tobacco dependence. *Advances in Psychiatric Treatment* 1, 116–123. <https://doi.org/10.1192/apt.1.4.116>
- Franklin, T.R., Harper, D., Kampman, K., Kildea-McCrea, S., Jens, W., Lynch, K.G., O'Brien, C.P., Childress, A.R., 2009. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug and Alcohol Dependence* 103, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.02.014>
- General, U.S.P.H.S.O. of the S., Health, N.C. for C.D.P. and H.P. (US) O. on S. and, 2020. The Health Benefits of Smoking Cessation, in: *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General* [Internet]. US Department of Health and Human Services.
- George, T., O'Malley, S., 2004. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends in pharmacological sciences* 25. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2003.11.003>
- Glassman, A.H., Covey, L.S., Stetner, F., Rivelli, S., 2001. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *The Lancet* 357, 1929–1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05064-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05064-9)
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2023. FACHINFORMATION (Zyban 150 mg Retardtabletten).
- Glover, E.D., Rath, J.M., Sharma, E., Glover, P.N., Laflin, M., Tonnesen, P., Repsher, L., Quiring, J., 2010. A Multicenter Phase 3 Trial of Lobeline Sulfate for Smoking Cessation. *American Journal of Health Behavior* 34, 101–109. <https://doi.org/10.5993/AJHB.34.1.12>
- Goodchild, M., Nargis, N., d'Espaignet, E.T., 2018. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tobacco Control* 27, 58–64. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053305>
- Gotti, C., Clementi, F., 2021. Cytisine and cytosine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacological Research* 170, 105700. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105700>
- Gourlay, S.G., Stead, L.F., Benowitz, N., 2004. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000058.pub2>
- Gray, K.M., Baker, N.L., McClure, E.A., Tomko, R.L., Squeglia, L.M., Saladin, M.E., Carpenter, M.J., 2019. Efficacy and Safety of Varenicline for Adolescent Smoking Cessation. *JAMA Pediatr* 173, 1146–1153. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3553>
- Gray, K.M., Carpenter, M.J., Lewis, A.L., Klintworth, E.M., Upadhyaya, H.P., 2012. Varenicline versus Bupropion XL for Smoking Cessation in Older Adolescents: A Randomized, Double-Blind Pilot Trial. *Nicotine & Tobacco Research* 14, 234–239. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr130>
- Gray, K.M., Rubinstein, M.L., Prochaska, J.J., DuBrava, S.J., Holstein, A.R., Samuels, L., McRae, T.D., 2020. High-dose and low-dose varenicline for smoking cessation in adolescents: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 4, 837–845. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30243-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30243-1)
- Guo, K., Zhou, L., Shang, X., Yang, C., E, F., Wang, Y., Xu, M., Wu, Y., Li, Y., Li, M., Yang, K., Li, X., 2022. Varenicline and related interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 241, 109672. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109672>

- Hajek, P., Stead, L.F., 2000. Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000546. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000546>
- Hajizadeh, A., Howes, S., Theodoulou, A., Klemperer, E., Hartmann-Boyce, J., Livingstone-Banks, J., Lindson, N., 2023. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub6>
- Hall, E.S., McAllister, J.M., Kelly, E.A., Setchell, K.D.R., Megaraj, V., Jimenez, K.L., Nidey, N., Greenberg, J.M., Wexelblatt, S.L., 2021. Regional comparison of self-reported late pregnancy cigarette smoking to mass spectrometry analysis. *J Perinatol* 41, 2417–2423. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01045-2>
- Harris, K.K., Zopey, M., Friedman, T.C., 2016. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol* 12, 299–308. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.32>
- Hartmann-Boyce, J., Cahill, K., Hatsukami, D., Cornuz, J., 2012. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, CD007072. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007072.pub2>
- Hilleman, D.E., Mohiuddin, S.M., Delcore, M.G., Lucas, B.D., 1993. Randomized, controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 27, 1025–1028. <https://doi.org/10.1177/106002809302700901>
- Hossain, M.K., Davidson, M., Kypreos, E., Feehan, J., Muir, J.A., Nurgali, K., Apostolopoulos, V., 2022. Immunotherapies for the Treatment of Drug Addiction. *Vaccines (Basel)* 10, 1778. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111778>
- Huang, L., Luo, Y., Wen, X., He, Y.-H., Ding, P., Xie, C., Liu, T., Yuan, S.-X., Jia, D.-Q., Chen, W.-Q., 2019. Gene-gene-environment interactions of prenatal exposed to environmental tobacco smoke, CYP1A1 and GSTs polymorphisms on full-term low birth weight: relationship of maternal passive smoking, gene polymorphisms, and FT-LBW. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32, 2200–2208. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1429394>
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., Mu, D., 2018. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20172465. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>
- Im, C., J, T., Ge, S., 2004. The impact of smoking cessation on objective and subjective markers of sleep: review, synthesis, and recommendations. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 6. <https://doi.org/10.1080/14622200412331324938>
- Jeong, S.H., Newcombe, D., Sheridan, J., Tingle, M., 2015. Pharmacokinetics of cytisine, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Testing and Analysis* 7, 475–482. <https://doi.org/10.1002/dta.1707>
- Jeong, S.H., Sheridan, J., Bullen, C., Newcombe, D., Walker, N., Tingle, M., 2019. Ascending single dose pharmacokinetics of cytisine in healthy adult smokers. *Xenobiotica* 49, 1332–1337. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1557760>
- Johns Hopkins University, 2024. Psilocybin-facilitated Smoking Cessation Treatment: A Pilot Study (Clinical trial registration No. NCT01943994). clinicaltrials.gov.
- Johnson, M.W., 2022. Classic Psychedelics in Addiction Treatment: The Case for Psilocybin in Tobacco Smoking Cessation, in: Barrett, F.S., Preller, K.H. (Eds.), *Disruptive Psychopharmacology, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer International Publishing, Cham, pp. 213–227. https://doi.org/10.1007/7854_2022_327
- Johnson, M.W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M.P., Griffiths, R.R., 2014. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 28, 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Johnson, Matthew W., Garcia-Romeu, A., Griffiths, R.R., 2017. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 43, 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>

- Johnson, Matthew W, Garcia-Romeu, A., Johnson, P.S., Griffiths, R.R., 2017. An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *J Psychopharmacol* 31, 841–850. <https://doi.org/10.1177/0269881116684335>
- Jordan, C.J., Xi, Z.-X., 2018. Discovery and development of varenicline for smoking cessation. *Expert Opinion on Drug Discovery* 13, 671–683. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1458090>
- Joseph B Rosen, Marianna Sockrider, 2021. Management of smoking and vaping cessation in adolescents - UpToDate. UpToDate, Waltham, MA.
- Kalivas, P.W., Volkow, N.D., 2005. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *AJP* 162, 1403–1413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kaniakova, M., Skrenkova, K., Adamek, S., Vyskocil, F., Krusek, J., 2014. Different effects of lobeline on neuronal and muscle nicotinic receptors. *European Journal of Pharmacology* 738, 352–359. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.057>
- Karpinski, J.P., Timpe, E.M., Lubsch, L., 2010. Smoking cessation treatment for adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 15, 249–263.
- Katzung, B., 2006. *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical.
- Ketcherside, A., Jagannathan, K., Dolui, S., Hager, N., Spilka, N., Nutor, C., Rao, H., Franklin, T., Wetherill, R., 2020. Baclofen-induced Changes in the Resting Brain Modulate Smoking Cue Reactivity: A Double-blind Placebo-controlled Functional Magnetic Resonance Imaging Study in Cigarette Smokers. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 18, 289–302. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.289>
- Kharasch, E.D., Neiner, A., Kraus, K., Blood, J., Stevens, A., Schweiger, J., Miller, J.P., Lenze, E.J., 2019. Bioequivalence and Therapeutic Equivalence of Generic and Brand Bupropion in Adults With Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther* 105, 1164–1174. <https://doi.org/10.1002/cpt.1309>
- King, J.L., Pomeranz, J.L., Merten, J.W., 2016. A systematic review and meta-evaluation of adolescent smoking cessation interventions that utilized nicotine replacement therapy. *Addictive Behaviors* 52, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.08.007>
- Kollins, S.H., English, J.S., Roley, M.E., O'Brien, B., Blair, J., Lane, S.D., McClernon, F.J., 2013. Effects of smoking abstinence on smoking-reinforced responding, withdrawal, and cognition in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 227, 19–30. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2937-0>
- Koob, G.F., Le Moal, M., 2008. Addiction and the Brain Antireward System. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 29–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Králíková, E., 2013. *Závislost na tabáku: epidemiologie, prevence a léčba*, Vydání první. ed. ADAMIRA, s.r.o., Břeclav.
- Králíková, E., Bajerová, J., Raslová, N., Rames, J., Himmerová, V., 2005. Smoking and pregnancy: prevalence, knowledge, anthropometry, risk communication. *Prague Med Rep* 106, 195–200.
- Krebs, T.S., Johansen, P.-Ø., 2012. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 26, 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Lee, K.W.K., Pausova, Z., 2013. Cigarette smoking and DNA methylation. *Front Genet* 4, 132. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00132>
- Leischow, S.J., Muramoto, M.L., Matthews, E., Floden, L.L., Grana, R.A., 2016. Adolescent Smoking Cessation With Bupropion: The Role of Adherence. *Nicotine & Tobacco Research* 18, 1202–1205. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv179>
- Lengel, D., Kenny, P.J., 2023. New medications development for smoking cessation. *Addiction Neuroscience* 7, 100103. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100103>

- Lindson, N., Chepkin, S.C., Ye, W., Fanshawe, T.R., Bullen, C., Hartmann-Boyce, J., 2019. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
- Lindson, N., Theodoulou, A., Ordóñez-Mena, J.M., Fanshawe, T.R., Sutton, A.J., Livingstone-Banks, J., Hajizadeh, A., Zhu, S., Aveyard, P., Freeman, S.C., Agrawal, S., Hartmann-Boyce, J., 2023. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015226.pub2>
- Lucas, C., Martin, J., 2013. Smoking and drug interactions 36.
- Lukas, R.J., Muresan, A.Z., Damaj, M.I., Blough, B.E., Huang, X., Navarro, H.A., Mascarella, S.W., Eaton, J.B., Marxer-Miller, S.K., Carroll, F.I., 2010. Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Profiles of Hydroxybupropion Analogues: Aids to Smoking Cessation. *J Med Chem* 53, 4731–4748. <https://doi.org/10.1021/jm1003232>
- M, U., R, W., A, S., A, M., 2003. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tobacco control* 12. <https://doi.org/10.1136/tc.12.1.86>
- M, W., Bp, R., Cd, P., Y, S., A, S., A, Duque, S, V., A, B., A, Dudley, E, N., Ja, M., Da, M., Af, A., 2007. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 129. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.015>
- McNeil AB, 2023a. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Nicorette Classic Gum 2 mg léčivá žvýkáč guma).
- McNeil AB, 2023b. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Nicorette Spray 1 mg/dávka orální sprej).
- McNeil AB, 2023c. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Nicorette Mint 4 mg lisované pastilky).
- McNeil AB, 2023d. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Nicorette invisipatch 25 mg/16 h transdermální náplast).
- McNeil AB, 2023e. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Nicorette FreshFruit Gum 2 mg léčivá žvýkáč guma).
- Montgomery, S.M., Ekblom, A., 2002. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 324, 26–27. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.26>
- Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, 2023. Současná situace a hlavní trendy v oblasti závislostního chování v ČR (příloha k tiskové zprávě z 15. 5. 2023 (Press release)).
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health, 2012. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General, Reports of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta (GA).
- Nestler, E.J., Barrot, M., Self, D.W., 2001. ΔFosB: A sustained molecular switch for addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 11042–11046. <https://doi.org/10.1073/pnas.191352698>
- OMEGA PHARMA a.s., 2022. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (NiQuitin CLEAR 7 mg/24 h transdermální náplast).
- OMEGA PHARMA a.s., 2021. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (NiQuitin Mini 4 mg lisované pastilky).
- Ostrovskaya, T.P., 1994. Clinical trial of antinicotinic drug-containing films. *Biomed Eng* 28, 168–171. <https://doi.org/10.1007/BF00557866>
- Owens, M.J., Morgan, W.N., Plott, S.J., Nemeroff, C.B., 1997. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 283, 1305–1322.
- Pajai, D.D., Paul, P., Reche, A., 2023. Pharmacotherapy in Tobacco Cessation: A Narrative Review. *Cureus* 15, e35086. <https://doi.org/10.7759/cureus.35086>

- Pälvimäki, E.P., Roth, B.L., Majasuo, H., Laakso, A., Kuoppamäki, M., Syvälahti, E., Hietala, J., 1996. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology (Berl)* 126, 234–240. <https://doi.org/10.1007/BF02246453>
- Paterson, N.E., Froestl, W., Markou, A., 2004. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP44532 decreased nicotine self-administration in the rat. *Psychopharmacology* 172, 179–186. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1637-1>
- Pfizer Europe MA EEIG, 2021. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (Champix 0,5 mg tablety). *Pharmacology*, 2003. . Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone.
- Pietersma, C.S., Mulders, A.G.M.G.J., Sabanovic, A., Willemsen, S.P., Jansen, M.S., Steegers, E. a. P., Steegers-Theunissen, R.P.M., Rousian, M., 2022. The impact of maternal smoking on embryonic morphological development: the Rotterdam Periconception Cohort. *Hum Reprod* 37, 696–707. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac018>
- Pineles, B.L., Park, E., Samet, J.M., 2014. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 179, 807–823. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt334>
- Primo, C.C., Ruela, P.B.F., Brotto, L.D. de A., Garcia, T.R., Lima, E. de F., 2013. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr* 31, 392–397. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000300018>
- Prochaska, J., Das, S., Benowitz, N., 2013. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ (Clinical research ed.)* 347, f5198. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5198>
- Pv, D., B, S., K, S., Dw, A., A, N., R, S., 2006. Effect of smoking cessation on cough reflex sensitivity. *The European respiratory journal* 28. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00007806>
- Raupach, T., Hoogsteder, P.H.J., van Schayck, C.P. (Onno), 2012. Nicotine Vaccines to Assist with Smoking Cessation. *Drugs* 72, e1–e16. <https://doi.org/10.2165/11599900-000000000-00000>
- Rubinstein, M.L., Benowitz, N.L., Auerback, G.M., Moscicki, A.-B., 2008. A Randomized Trial of Nicotine Nasal Spray in Adolescent Smokers. *Pediatrics* 122, e595–e600. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0501>
- Ruffle, J.K., 2014. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ)FosB about? *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 40, 428–437. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.933840>
- Sala, F., Nistri, A., Criado, M., 2008. Nicotinic acetylcholine receptors of adrenal chromaffin cells. *Acta Physiologica* 192, 203–212. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01804.x>
- Sánchez, C., Hyttel, J., 1999. Comparison of the Effects of Antidepressants and Their Metabolites on Reuptake of Biogenic Amines and on Receptor Binding. *Cell Mol Neurobiol* 19, 467–489. <https://doi.org/10.1023/A:1006986824213>
- Scherphof, C.S., Van Den Eijnden, R.J.J.M., Engels, R.C.M.E., Vollebbergh, W.A.M., 2014. Short-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: A randomized controlled trial. *Journal of Substance Abuse Treatment* 46, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.008>
- Schnoll, R.A., Martinez, E., Tatum, K.L., Glass, M., Bernath, A., Ferris, D., Reynolds, P., 2010. Nicotine Patch vs. Nicotine Lozenge for Smoking Cessation: An Effectiveness Trial Coordinated by the Community Clinical Oncology Program. *Drug Alcohol Depend* 107, 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.001>
- Schultz, W., 2015. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews* 95, 853–951. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2014>
- Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant, D., Fowler, G., 2004. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub2>

- Skok, V.I., 2002. Nicotinic acetylcholine receptors in autonomic ganglia. *Auton Neurosci* 97, 1–11. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(01\)00386-1](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(01)00386-1)
- Slotkin, T.A., 2008. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicology and Teratology* 30, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.09.002>
- Spencer, K., Cowans, N.J., 2013. Accuracy of self-reported smoking status in first trimester aneuploidy screening. *Prenat Diagn* 33, 245–250. <https://doi.org/10.1002/pd.4053>
- Stead, L.F., Hughes, J.R., 2012. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, CD000124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000124.pub2>
- Steppuhn, A., Gase, K., Krock, B., Halitschke, R., Baldwin, I.T., 2004. Nicotine's Defensive Function in Nature. *PLOS Biology* 2, e217. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020217>
- Stone, W.L., Bailey, B., Khraisha, N., 2014. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci (Elite Ed)* 6, 318–328. <https://doi.org/10.2741/e708>
- Swan, G.E., Valdes, A.M., Ring, H.Z., Khroyan, T.V., Jack, L.M., Ton, C.C., Curry, S.J., McAfee, T., 2005. Dopamine receptor DRD2 genotype and smoking cessation outcome following treatment with bupropion SR. *Pharmacogenomics J* 5, 21–29. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500281>
- Szombati, Z., 2011. Influence of passive exposure to cigarette smoke on health and development of children in prenatal and postnatal period to 7 years of age. Results of ELSPAC Study. *Cesko-Slovenska Pediatrie* 66, 279–288.
- Tatsumi, M., Groshan, K., Blakely, R.D., Richelson, E., 1997. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *European Journal of Pharmacology* 340, 249–258. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)01393-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01393-9)
- Turanská, K., 2009. Pomocná farmaka při odvykání kouření. *Farmacie pro praxi* 5, 26–28.
- Varani, A.P., Aso, E., Moutinho, L.M., Maldonado, R., Balerio, G.N., 2014. Attenuation by baclofen of nicotine rewarding properties and nicotine withdrawal manifestations. *Psychopharmacology* 231, 3031–3040. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3469-6>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Tomasi, D., Telang, F., Baler, R., 2010. Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays* 32, 748–755. <https://doi.org/10.1002/bies.201000042>
- Wadgave, U., Nagesh, L., 2016. Nicotine Replacement Therapy: An Overview. *Int J Health Sci (Qassim)* 10, 425–435.
- Warner, C., Shoaib, M., 2005. How does bupropion work as a smoking cessation aid? *Addict Biol* 10, 219–231. <https://doi.org/10.1080/13556210500222670>
- Wellington: Ministry of Health, 2021. New Zealand Guidelines for Helping People to Stop Smoking 2021 Update.
- Wilkes, S., 2008. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3, 45–53.
- Wise, R.A., 2002. Brain Reward Circuitry. *Neuron* 36, 229–240. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00965-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00965-0)
- World Health Organization, 2024. Tobacco use declines despite tobacco industry efforts to jeopardize progress [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news/item/16-01-2024-tobacco-use-declines-despite-tobacco-industry-efforts-to-jeopardize-progress> (accessed 2.26.24).
- World Health Organization, 2022a. Celosvětový průzkum užívání tabáku mezi mládeží - Česká Republika 2022.
- World Health Organization, 2022b. Czech Republic 2022 Country Report Global Youth Tobacco Survey (GYTS).

- World Health Organization, 2019. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [WWW Document]. URL <http://id.who.int/icd/entity/1699574100> (accessed 4.27.23).
- Wu, A.D., Gao, M., Aveyard, P., Taylor, G., 2023. Smoking Cessation and Changes in Anxiety and Depression in Adults With and Without Psychiatric Disorders. *JAMA Network Open* 6, e2316111. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.16111>
- Wu, J., Liu, Q., Yu, K., Hu, J., Kuo, Y.-P., Segerberg, M., St John, P.A., Lukas, R.J., 2006. Roles of nicotinic acetylcholine receptor β subunits in function of human $\alpha 4$ -containing nicotinic receptors. *The Journal of Physiology* 576, 103–118. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114645>
- Xing, X., Shang, X., Deng, X., Guo, K., Fenfen, E., Zhou, L., Wang, Y., Yang, C., Yang, K., Li, X., 2023. Efficacy and safety of pharmacological intervention for smoking cessation in smokers with diseases: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine* 16, 520–533. <https://doi.org/10.1111/jebm.12570>
- Yan, T., Goldman, R.D., 2021. Bupropion for smoking cessation in adolescents. *Can Fam Physician* 67, 743–745. <https://doi.org/10.46747/cfp.6710743>
- Yoshimura, R.F., Hogenkamp, D.J., Li, W.Y., Tran, M.B., Belluzzi, J.D., Whittemore, E.R., Leslie, F.M., Gee, K.W., 2007. Negative allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors blocks nicotine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 323, 907–915. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.128751>
- Zákon č. 65/2017 Sb. - Zákon o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek [WWW Document], 2023. . *Zákony pro lidi*. URL <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2017-65> (accessed 9.21.23).
- Zevin, S., Benowitz, N.L., 1999. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 36, 425–438. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936060-00004>

15. SEZNAM OBRÁZKŮ

- obr. 1 – Denní a příležitostní kuřáci tabákových výrobků
- obr. 2 – Uživatelé elektronických cigaret (denní a příležitostní)
- obr. 3 – Žáci, kteří užili vybraný produkt v posledních 30 dnech (%)
- obr. 4 – Příčiny zvýšených nákladů na zaměstnance
- obr. 5 – Kuřáci, jež se pokusili v posledních 12 měsících přestat kouřit
- obr. 6 – NACHRs v periferní nervové soustavě
- obr. 7 – Nikotin
- obr. 8 – Ilustrace rozdílné farmakokinetiky lékových forem
- obr. 9 – Vareniklin
- obr. 10 – Cytisin
- obr. 11 – Lobelin
- obr. 12 – Presynapticky lokalizované nAChR podílející se na rozvoji nikotinové závislosti
- obr. 13 – Bupropion
- obr. 14 – Baklofen
- obr. 15 – Nortriptylin
- obr. 16 – Klonidin

16. SEZNAM TABULEK

tabulka 1 – Vyjádření C_{MAX} různých lékových forem

tabulka 2 – Vyvíjené vakcíny a jejich developeři

tabulka 3 – Účinnost vybraných intervencí

tabulka 4 – Farmakokinetika vybraných intervencí

tabulka 5 – Formy NNT a status možnosti léčby adolescentů

tabulka 6 – Účinnost jednotlivých forem NNT v léčbě adolescentů