

MUDr. Michal Turček, PhD.

TABAK A PSYCHICKÉ PORUCHY

recenzent: MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

atestačná práca 2010



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck

Lundbeck



MUDr. Michal Turček, PhD.
atestačná práca 2010

TABAK A PSYCHICKÉ PORUCHY

recenzent: Doc. MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

Touto cestou by som sa rád úprimne poďakoval svojej konzultantke doc. MUDr. Ľubici Forgáčovej, PhD. za cenné rady a pripomienky, ktoré mi poskytla pri písaní špecializačnej práce.

Ďakujem aj svojej manželke Márii za nesmiernu toleranciu, pochopenie a podporu, ktoré mi počas písania práce preukazovala.

Michal Turček

PREDSLOV

V r. 2002 Slovenská psychiatrická spoločnosť SLS a spoločnosť Lundbeck vytvorili spoločnú edíciu „Kapitoly modernej psychiatrie“. V tejto edícii postupne, vo forme monografií, vychádzajú doktorandské, špecializačné a subšpecializačné práce. Práce posudzuje a na publikáciu vyberá výbor Slovenskej psychiatrickej spoločnosti, vydanie publikácie sponzoruje spoločnosť Lundbeck. Rozrastajúci sa zoznam publikovaných prác (doteraz ich vyšlo 10) je uvedený na zadnej strane každej monografie.

Vážení kolegovia, dostáva sa Vám do rúk ďalšia, originálna písomná práca k špecializačnej skúške z odboru psychiatria autora MUDr. Michala Turčeka, PhD. z Psychiatrickej kliniky LFUK a UN v Bratislave, s názvom Tabak a psychické poruchy.

Špecializačná práca je zostavená ako prehľadová práca (resp. ako literárna syntéza) uvedenej problematiky. Autor vo svojej práci uvádza, že sa štúdiu psychoaktívnych látok a ich súvisu so psychickými poruchami venuje dlhodobo od r. 2002. Táto skutočnosť sa odrazila na rozsahu práce aj na objeme zhromažďovaných informácií. Autor spracoval úctyhodné množstvo dostupných odborných zdrojov k danej tematike (použil vyhľadávanie článkov v databázach, systematické prehľadávanie vybraných periodík aj iných zdrojov a tento postup v práci korektne zdokumentoval). Cituje 405 odborných diel domácich aj zahraničných autorov. V jednotlivých kapitolách postupne sumarizuje poznatky týkajúce sa tabaku a tabakového dymu, závislosti od tabaku, komorbidity nadužívania tabaku a schizofrénie, afektívnych, úzkostných, organických a iných psychických porúch. Sumár informácií končí kapitolou o tabaku a psychofarmakách. V závere konštatuje, že komorbidita závislosti od tabaku s inými psychickými poruchami je významným fenoménom, ktorý môže meniť obraz psychickej poruchy, zvyšovať riziko jej prepuknutia a ovplyvňovať odpoveď na liečbu. Autor si zvolil tému, ktorá nebola doposiaľ námetom špecializačnej práce. Tému spracoval na vysokej odbornej úrovni. Každá z jednotlivých častí práce je nabitá informáciami, ktoré premyslene vyberal a zoradil do logického celku. Široký záber poznatkov a pisateľská zdatnosť sa prejavili najmä v častiach „Explorácia vzťahov“, v ktorých fundovane vysvetľuje prečo sa fajčenie tabaku a psychické poruchy spolu vyskytujú a ako spolu súvisia.

Aj jedenásta monografia (tak ako aj všetky predchádzajúce) je odborne aj čitateľsky veľmi zaujímavé a prínosné dielo. Môžeme konštatovať, že pôvodný zámer, umožniť publikovanie a tým aj sprístupnenie hodnotných psychiatricko-psychologických prác celej psychiatrickej aj širšej lekárskej obci sa naplnil. Spoločná edícia Slovenskej psychiatrickej spoločnosti SLS a spoločnosti Lundbeck sa úspešne rozvíja a veríme že bude aj naďalej poskytovať možnosť publikačne sa presadiť psychiatrom, nádejným autorom.

Bratislava 25.3.2011

doc. MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

OBSAH

PREDSLOV	5
ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	10
1. ÚVOD	13
2. NÁPLŇ A CIELE ŠPECIALIZAČNEJ PRÁCE	15
3. METODIKA	15
3.1. Charakter práce	15
3.2. Výber literatúry	15
3.2.1. Vyhľadávanie článkov v databázach odborných časopisov	16
3.2.2. Prehľadávanie vybratých periodík	17
3.2.3. Prehľadávanie iných zdrojov	17
4. VYMEDZENIE POJMOV A VŠEOBECNÉ ASPEKTY KOMORBIDITY	18
4.1. Zdravie	18
4.2. Poruchy zdravia	18
4.3. Telesné choroby	18
4.4. Psychické poruchy	19
4.5. Nadužívanie psychoaktívnych látok	19
4.6. Komorbidita psychických porúch	19
4.7. Komorbidita nadužívania tabaku a iných psychických porúch	22
5. TABAK A TABAKOVÝ DYM	23
5.1. Tabak	23
5.2. Tabakový dym	23
5.3. Neurobiologicky a medicínsky významné zložky tabakového dymu	26
5.3.1. Nikotín	26
5.3.2. Inhibítory monoaminoxidáz	27
5.3.3. Polycyklické aromatické uhľovodíky	29
5.3.4. Oxidačné zložky tabaku	31
6. AKÚTNE ÚČINKY FAJČENIA TABAKU	32
6.1. Farmakodynamika nikotínu	33
6.2. Farmakokinetika nikotínu	35
7. TABAK A TELESNÉ PORUCHY ZDRAVIA	37
8. ZÁVISLOSŤ OD TABAKU	39
8.1. Epidemiologické údaje	39
8.2. Podstata tabakovej závislosti	41
8.2.1. Klinické charakteristiky tabakovej závislosti	41
8.2.2. Neurobiologické charakteristiky tabakovej závislosti	42

8.2.3.	Genetické aspekty závislosti od tabaku	44
8.2.4.	Faktory súvisiace s rozvojom tabakovej závislosti	45
8.2.5.	Integrovaný model tabakovej závislosti	46
8.3.	Diagnostika tabakovej závislosti	48
8.4.	Terapia tabakovej závislosti	50
8.4.1.	Farmakoterapia	50
8.4.2.	Psychoterapia	52
8.4.3.	Liečebné prístupy v štádiu výskumu	53
8.4.4.	Liečebné prístupy bez preukázaného efektu	53
9.	SÚČASNÉ NADUŽÍVANIE TABAKU A INÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTOK	54
9.1.	Epidemiologické údaje	54
9.2.	Explorácia vzťahov	56
9.2.1.	Tabak a alkohol	57
9.2.2.	Tabak a ilegálne návykové látky	57
9.3.	Dôsledky komorbidity	58
10.	TABAK A ORGANICKÉ KOGNITÍVNE PORUCHY	59
10.1.	Explorácia vzťahov	59
10.1.1.	Tabak a Alzheimerova demencia	59
10.1.2.	Tabak a iné typy demencií	61
10.2.	Zhrnutie doterajších poznatkov	61
11.	TABAK A SCHIZOFRÉNIA	64
11.1.	Epidemiologické údaje	65
11.2.	Explorácia vzťahov	66
11.2.1.	Tabak a nežiaduce účinky antipsychotickej liečby	67
11.2.2.	Tabak a afektívne symptómy schizofrénie	67
11.2.3.	Tabak a kognitívne symptómy schizofrénie	68
11.3.	Zhrnutie doterajších poznatkov	69
12.	TABAK A AFEKTÍVNE PORUCHY	72
12.1.	Epidemiologické údaje	72
12.2.	Explorácia vzťahov	75
12.2.1.	Tabak ako modifikátor klinického obrazu afektívnych porúch	75
12.2.2.	Tabak ako antidepresívum	76
12.2.3.	Tabak ako faktor zhoršujúci prognózu afektívnych porúch	77
12.2.4.	Tabak ako faktor súvisiaci s novými epizódami afektívnych porúch	78
12.2.5.	Ďalšie neurobiologicky významné súvislosti	78
12.3.	Zhrnutie doterajších poznatkov	79

13. TABAK A ÚZKOSTNÉ PORUCHY	81
13.1. Epidemiologické údaje	81
13.2. Explorácia vzťahov	84
13.3. Zhrnutie doterajších poznatkov	85
14. TABAK A INÉ PSYCHICKÉ PORUCHY	88
14.1. Tabak a hyperkinetická porucha	88
14.2. Tabak a poruchy príjmu potravy	89
14.3. Tabak a poruchy spánku	90
15. TABAK A PSYCHOFARMAKÁ	91
15.1. Farmakodynamické interakcie	91
15.1.1. Antagonistický efekt	91
15.1.2. Synergický / aditívny efekt	91
15.2. Farmakokinetické interakcie	92
16. ZÁVER	97
17. LITERATÚRA	99

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

5-HT	5-hydroxytryptamín (sérotonín)
AD	Alzheimerova demencia
ADHD	Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (hyperkinetická porucha)
APA	American Psychiatric Association (Americká psychiatrická asociácia)
BAP	bipolárna afektívna porucha
BHPS	British Household Panel Survey
BPMS	British Psychiatric Morbidity Survey
CCAR	Colorado Client Assessment Record
CCHS	Canadian Community Health Survey
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNS	centrálny nervový systém
DA	dopamín
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition, Text Revision
ECA	Epidemiologic Catchment Area
FDA	Food and Drug Administration
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EPS	extrapyramídový syndróm
ETS	Environmental Tobacco Smoke
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
FTQ	Fagerström Tolerance Questionnaire
GABA	γ -aminomaslová kyselina
GAD	Generalized Anxiety Disorder (generalizovaná úzkostná porucha)
GNHIES	German National Health Interview and Examination Survey
HPA	Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis (os hypotalamus-hypofýza-nadoblička)
ICD-10	International Classification of Diseases – 10 th revision
IMAO	inhibitor monoaminoxidázy
LBD	demencia s Lewyho telieskami (Lewy Body Dementia)
MAO	monoaminoxidáza
MDP	monopolárna depresívna porucha
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
MRI	Magnetic Resonance Imaging (nukleárna magnetická rezonancia)
MSS	Mainstream Smoke (hlavný tabakový dym)
nAChR	nikotínový acetylcholínový receptor
NA	noradrenalín
NCS	National Comorbidity Survey

NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NDRI	Norepinephrine & Dopamine Reuptake Inhibitor
NESARC	National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions
NHIS	National Health Interview Survey
NHSDA	National Household Survey on Drug Abuse
NHPMS	National Household Psychiatric Morbidity Survey
NIDA	National Institute on Drug Abuse
NPL	nadužívanie psychoaktívnych látok
NPMS	National Psychiatric Morbidity Survey
NRT	Nicotine Replacement Therapy (substitučná nikotínová liečba)
NSMHWB	National Survey of Mental Health and Well-Being
NÚL	nežiaduce účinky liečby
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder (obsedantne-kompulzívna porucha)
PD	Parkinsonova demencia; Panic Disorder (panická porucha)
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder (posttraumatická stresová porucha)
SAD	Social Anxiety Disorder (sociálna úzkostná porucha)
SFD	Specific Phobic Disorder (špecifická fobická porucha)
SNRI	Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SPC	Summary of Product Characteristics (súhrn charakteristických vlastností lieku)
SSS	Sidestream Smoke (vedľajší tabakový dym)
STEP-BD	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TACOS	Transitions in Alcohol Consumption and Smoking Study
VD	vaskulárna demencia
WHO	World Health Organization

1. ÚVOD

Predkladaná špecializačná práca je výsledkom literárnej syntézy na pôde Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave. Práca sa zaoberá problematikou užívania tabaku a jeho súvisu so psychickými poruchami. Jej zámerom je podať prehľad odbornej literatúry venujúcej sa uvedenej téme.

Štúdiu psychoaktívnych látok a ich súvisu so psychickými poruchami sa venujeme od roku 2002. Podkladmi pre terajšiu prácu boli naše skúsenosti z výskumných projektov v rámci diplomovej doktorskej práce (Turček, 2005) a dizertačnej práce (Turček, 2008) na Psychiatrickej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Významným podnetom pre tvorbu práce boli naše postrehy vo vlastnej klinickej praxi, kde zisťujeme, že koncept izolovane existujúcich psychických porúch u človeka postupne stráca svoju dominanciu.

S rozvojom nových diagnostických metodík (najmä skrínigových testov s nadväzujúcimi štruktúrovanými diagnostickými rozhovormi) začali koncom 20. storočia z celého sveta prichádzať výsledky epidemiologických štúdií prevalencie psychických porúch. Tie začali podávať dôkazy, že väčšina populácie počas života prekoná aspoň jednu epizódu psychickej poruchy, ako aj že väčšina psychiatrických pacientov zažije rôzne dlho trvajúce obdobie, kedy je u nich možné identifikovať aspoň dve zároveň koexistujúce psychické poruchy. Aj keď spoluvýskyt psychických porúch v rovnakom čase môže byť náhodný, rôzne psychické poruchy môžu byť aj významne nenáhodne etiopatogeneticky prepojené.

Vôbec prvým článkom o tabaku v databáze PubMed je príspevok z chirurgickej praxe, ktorý pojednáva o jeho využití ako lokálneho liečiva na dnavú artritídu (Vetch, 1831). Článok poukazujúci na škodlivé účinky tabaku sa objavuje takmer až o 50 rokov neskôr, avšak nie ako príklad dôsledku dlhodobého fajčenia, ale ako kazuistika intoxikácie (Morgan, 1875). Prvý článok, ktorý pojednáva o závislosti od tabaku ako o chorobe, je príspevok o jej ekonomických dôsledkoch pre pacienta (Cope, 1948). Po vyše 60 rokoch od jeho uverejnenia sa znova stretávame s finančnou otázkou ako s jednou z hlavných pragmatických motivácií odvykania od fajčenia. Dlhodobo boli tabak, jeho návykový potenciál a vlastná závislosť od tabaku podceňované. V celosvetovom meradle ešte aj dnes u laikov prevláda pozitívny názor na fajčenie tabaku (Forsyth a Malone, 2010). Odborná verejnosť však čoraz častejšie poukazuje na jeho tienistú stránku. Počet publikovaných článkov o negatívnych aspektoch fajčenia tabaku v databáze PubMed sa len za posledných desať rokov približne zdvojnásobil. Tabak je dnes už expertmi dokonca považovaný za piatu najškodlivejšiu špecifickú návykovú látku vôbec (Nutt – King – Phillips, 2010). Anti-tabaková politika sa sústreďuje stále predovšetkým na telesné dôsledky fajčenia. Iste, má to svoje opodstatnenie. Niekedy však zabúdame, že denné fajčenie tabaku je prejavom závislosti, a teda primárne psychickou poruchou.

Dáta z reprezentatívnych epidemiologických štúdií ukazujú, že polovica závislých od tabaku súčasne trpí nejakou psychickou poruchou a celoživotné riziko jej rozvoja je viac ako 5-násobné oproti nefajčiarom (Hughes a kol., 1986; Farrel a kol., 2001; Baudiš a kol., 2002; Schmitz – Kruse – Kugler, 2003; Lawrence – Mitrou – Zubrick, 2009). Na druhej strane pacienti s (inou) psychickou poruchou sú až 3-krát častejší fajčiari ako ostatná populácia, s ohľadom

na špecifickú poruchu (Lasser a kol., 2000; Dome a kol., 2010). Psychiatrickí pacienti sú pre tabakový priemysel významnými zákazníkmi, nakoľko majú takmer polovičný podiel na trhu tabaku (Lasser a kol., 2000). Prospektívne štúdie ukazujú, že psychická porucha disponuje pacientov k začatiu fajčenia tabaku alebo k jeho častejšiemu fajčeniu ako doposiaľ (Ismail – Sloggett – De Stavola, 2000; Lawrence – Mitrou – Zubrick, 2009). Pochopenie podstaty komorbidity závislosti od tabaku s inými psychickými poruchami sa preto javí ako veľmi aktuálna otázka.

2. NÁPLŇ A CIELE ŠPECIALIZAČNEJ PRÁCE

Náplňou našej práce je rozbor problematiky fajčenia tabaku špecificky pri rôznych psychických poruchách.

Ciele práce

Pre našu prácu sme si stanovili nasledovné ciele:

- 1) Podat' všeobecný prehľad o tabaku a o účinných zložkách tabakového dymu.
- 2) Priblížiť neurobiologický rámec akútnych a chronických účinkov tabaku.
- 3) Zhrnúť akútne účinky fajčenia tabaku na telesné a psychické funkcie.
- 4) Načrtnúť telesné choroby, ktoré sú s fajčením tabaku etiopatogeneticky spriahnuté.
- 5) Podat' prehľad o problematike závislosti od tabaku.
- 6) Podat' prehľad o spoluvýskyte a súvise fajčenia tabaku s inými psychickými poruchami.
- 7) Podat' prehľad o interakciách zložiek tabakového dymu so psychofarmakami.

3. METODIKA

3.1. Charakter práce

Na základe použitej metodiky (viď nižšie) môžeme našu prácu podľa príslušných konvencií (Greenhalgh, 2003) stručne charakterizovať ako prehľadovú prácu.

3.2. Výber literatúry

Za účelom získania reprezentatívneho výberu literatúry pre našu tému sme zvolili niekoľko prístupov: 1) systematické vyhľadávanie článkov v databázach odborných časopisov; 2) systematické prehľadávanie vybratých periodík; 3) systematické prehľadávanie iných zdrojov.

3.2.1. Vyhľadávanie článkov v databázach odborných časopisov

Tabuľka 1 Metodika vyhľadávania článkov v databázach

Téma	Reťazec kľúčových slov	N
Závislosť od tabaku	(tabak ALEBO nikotín ALEBO fajčenie ALEBO cigareta ALEBO cigara) <u>A</u> (závislosť ALEBO návyk)	2427
Tabak a iné psychoaktívne látky	(tabak ALEBO nikotín ALEBO fajčenie ALEBO cigareta ALEBO cigara) <u>A</u> (komorbidita ALEBO duálna diagnóza) ALEBO súvislosť ALEBO spojitosť ALEBO interakcia) <u>A</u> (alkohol ALEBO heroín ALEBO opioidy ALEBO opiáty ALEBO kodeín ALEBO morfín ALEBO kanabinoidy ALEBO marihuana ALEBO THC ALEBO hašiš ALEBO benzodiazepíny ALEBO anxiolytiká ALEBO kokaín ALEBO guarana ALEBO kofeín ALEBO extáza ALEBO MDMA ALEBO pervitín ALEBO amfetamín ALEBO methamfetamín ALEBO MMDA ALEBO PMA ALEBO MBDB ALEBO MDEA ALEBO MDA ALEBO tenamfetamín ALEBO DOM ALEBO DOB ALEBO STP ALEBO brolamfetamín ALEBO kyselina gammahydroxymaslová ALEBO GHB ALEBO efedrín ALEBO fenmetrazín ALEBO stimulanciá ALEBO LSD ALEBO PCP ALEBO fencyklidín ALEBO psilocybin ALEBO mekcalín ALEBO halucinogény)	99
Tabak a jednotlivé psychické poruchy	(tabak ALEBO nikotín ALEBO fajčenie ALEBO cigareta ALEBO cigara) <u>A</u> ((kognitívny ALEBO organický ALEBO demencia) <u>ALEBO</u> (psychóza ALEBO psychotický ALEBO schizofrenia <u>ALEBO</u> ALEBO schizofreniformný ALEBO schizoafektívny ALEBO schizotypový) <u>ALEBO</u> (afektívny ALEBO depresia ALEBO depresívny ALEBO bipolárny ALEBO mánia ALEBO manický ALEBO hypománia ALEBO hypomanický) <u>ALEBO</u> (úzkostný ALEBO úzkosť ALEBO neurotický ALEBO fobický ALEBO fóbia ALEBO PTSD ALEBO obsesívny ALEBO kompulzívny ALEBO disociatívny ALEBO somatoforný ALEBO somatizačný ALEBO psychosomatický ALEBO neurasténia) <u>ALEBO</u> (bulímia ALEBO anorexia ALEBO spánok ALEBO sexuálny ALEBO libido ALEBO orgazmický ALEBO erektilný) <u>ALEBO</u> (ADHD ALEBO hyperaktivita))	2228
Interakcie tabaku so psychofarmakami	(tabak ALEBO nikotín ALEBO fajčenie ALEBO cigareta ALEBO cigara) <u>A</u> (interakcia ALEBO farmakokinetika ALEBO farmakológia) <u>A</u> ((nootropiká ALEBO kognitíva ALEBO ginkgo ALEBO piracetam ALEBO vinpocetín ALEBO takrín ALEBO donepezil ALEBO rivastigmín ALEBO galantamín ALEBO memantín) <u>ALEBO</u> (antipsychotiká ALEBO neuroleptiká ALEBO amisulprid ALEBO aripiprazol ALEBO klopazín ALEBO flufenazín ALEBO flupentixol ALEBO haloperidol chlórprothixen ALEBO kvetiapín ALEBO levopromazín ALEBO olanzapín ALEBO perfenazín ALEBO perfenazín ALEBO oxyprotepín ALEBO paliperidón ALEBO risperidón ALEBO sertindol ALEBO sulpirid ALEBO tiaprid ALEBO ziprasidón ALEBO zotepín ALEBO zuklopentixol) <u>ALEBO</u> (antidepresíva ALEBO agomelatín ALEBO amitriptylín ALEBO bupropión ALEBO citalopram ALEBO klomipramín ALEBO desimipramín ALEBO dosulepín ALEBO duloxetín ALEBO escitalopram ALEBO fluoxetín ALEBO fluvoxamín ALEBO imipramín ALEBO maprotilín ALEBO mianserín ALEBO milnacipran ALEBO mirtazapín ALEBO moklobemid ALEBO nortriptylín ALEBO paroxetín ALEBO selegilín ALEBO sertralín ALEBO tianeptín ALEBO trazodón ALEBO venlafaxín) <u>ALEBO</u> (anxiolytiká ALEBO hypnotiká ALEBO sedatíva ALEBO klonazepam ALEBO diazepam ALEBO oxazepam ALEBO medazepam ALEBO chlórdiazepoxid ALEBO alprazolam ALEBO bromazepam ALEBO lorazepam ALEBO hydroxyzín ALEBO guaifenezín ALEBO meprobamat ALEBO zolpidem ALEBO zopiclon ALEBO midazolam ALEBO flunitrazepam ALEBO nitrazepam ALEBO prometazín) <u>ALEBO</u> (tymostabilizátory ALEBO lítium ALEBO karbamazepín ALEBO valproát ALEBO lamotrigín ALEBO topiramát) <u>ALEBO</u> (metylfenidát ALEBO modafinil ALEBO atomoxetín))	34

V databázach PubMed, EBSCOhost a PsycNET sme systematicky vyhľadávali práce publikované kedykoľvek do 31. 10. 2010 podľa reťazcov kľúčových slov (vyskytujúcich sa v nadpise článkov) uvedených v tab. 1 (v tabuľke uvádzame slovenské ekvivalenty výrazov).

V uvedených databázach sa spolu sa nachádzalo až 75 521 článkov, ktoré obsahujú v nadpise pojem tabak v nikotín v fajčenie v cigareta v cigara. 97,7 % z nich je publikovaných (aj) v databáze PubMed.

3.2.2. Prehľadávanie vybratých periodík

Okrem vyhľadávania článkov v databázach PubMed, EBSCOhost a PsycNET sme systematicky manuálne prehľadali aj práce publikované k 31. 10. 2010 v šiestich domácich (slovenských a českých) psychiatrických časopisoch (tab. 2).

Tabuľka 2 Prehľadávané domáce psychiatrické časopisy

Adiktologie
Alkoholizmus a drogové závislosti (Protialkoholický obzor)
Česká a slovenská psychiatrie
Psychiatria pre prax
Psychiatria – Psychoterapia – Psychosomatika
Psychiatrie

3.2.3. Prehľadávanie iných zdrojov

Poslednými zdrojmi informácií pre našu prácu boli oficiálne internetové portály piatich vybraných medicínskych / zdravotníckych inštitúcií (tab. 3).

Tabuľka 3 Online zdroje určené na získanie informácií

Inštitúcia	Internetová adresa
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	http://cdc.gov
European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)	http://www.emcdda.europa.eu
Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI)	http://www.nczisk.sk
National Institute on Drug Abuse (NIDA)	http://www.nida.nih.gov
World Health Organization (WHO)	http://www.who.int

4. VYMEDZENIE POJMOV A VŠEOBECNÉ ASPEKTY KOMORBIDITY

4.1. Zdravie

Podľa definície Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, ďalej iba WHO) je *zdravie* „stav úplného fyzického, psychického a sociálneho blaha a nie iba neprítomnosť choroby alebo nevládnosti (Křivohlavý, 2001; WHO, 1997).“ *Psychické zdravie* je integrálnou súčasťou (celkového) zdravia, podľa WHO ide o „stav pohody, v ktorom jednotlivec uvedomujúc si svoje schopnosti dokáže čeliť normálnej miere záťaže a stresu v živote, dokáže produktívne a zmysluplne pracovať a je užitočným v rámci svojej komunity“ (WHO webový portál; Zikmund, 2001).

4.2. Poruchy zdravia

V kontexte definície zdravia je *choroba* vnímaná ako jeho negácia. Náš biodróm však neosciluje dichotomicky iba medzi dvoma diskretnými premennými „zdravie – choroba“. Poruchy zdravia predstavujú spojené kontinuum (Křivohlavý, 2002), z ktorého sa z pragmatického hľadiska vyčleňujú také kritériá, ktoré sú klinicky významné – t.j. sú pri súčasnom stave poznania detekovateľné a liečiteľné.

Bio-psycho-sociálny model zdravia nám pripomína, že v princípe aj každá jeho porucha v sebe zahŕňa všetky tri dimenzie. Na pomoc v stratifikácii porúch zdravia pri rešpektovaní jeho jednotlivých dimenzií prichádza WHO s definíciou triády „poškodenie – zneschopnenie – znevýhodnenie“ (WHO, 2001). *Poškodenie* (impairment) sa chápe ako anatomická, fyzická alebo psychická abnormalita, strata alebo zmena prejavujúca sa klinickými symptómami choroby. *Zneschopnenie* (disability) je potom znemožnenie alebo obmedzenie vykonávať integrované aktivity bežného života v dôsledku poškodenia. *Znevýhodnenie* (handicap) napokon predstavuje sociálne dôsledky a nevýhody vyplývajúce z obmedzenia alebo priamo z poškodenia, ktoré limitujú napĺňanie pacientovej životnej roly a znemožňujú mu plne vykonávať také činnosti, ktoré sa v spoločnosti považujú za „normálne“. Trias „poškodenie – zneschopnenie – znevýhodnenie“ už vytvára lepší prehľad o komplexnosti vrstviacich sa pohľadov určitý zdravotný problém, známy najmä z niektorých chronických „somatických“ ochorení (Ketelaer, 1995; Pearce a Kirchner, 1995; Willoughby, 1995).

4.3. Telesné choroby

Telesná choroba je klinickým korelátom interakcie obranno-adaptačných a kompenzačných procesov organizmu na činitele spôsobujúce poškodenie buniek / tkanív / orgánov / orgánových systémov, prejavujúcich sa obmedzením funkcií jednotlivých častí organizmu i organizmu ako celku, ako aj obmedzením schopnosti organizmu vyrovnáť sa s vplyvmi prostredia (Hulín a kol., 2002). Jednotlivé telesné choroby – podobne ako psychické poruchy (viď ďalej) – sú definované a klasifikované v medzinárodných klasifikačných systémoch.

Pre vymedzenie pojmu choroba je potrebné uvedomiť si niekoľko ohraničení:

- 1) má ísť primárne o telesnú poruchu zdravia;
- 2) musí mať patofyziologický a patologicko-anatomický korelát;
- 3) musí mať známu alebo predpokladanú existujúcu vonkajšiu príčinu.

4.4. Psychické poruchy

Psychické poruchy sú špecifické poruchy psychického zdravia. Definované sú v celosvetovo platnej „Medzinárodnej Klasifikácii Chorôb – 10. Revízii“ (ďalej iba MKCH 10 resp. ICD-10), v kapitole „F“ (WHO, 1992). Druhým akceptovaným a v anglosaskej literatúre preferovaným diagnostickým systémom psychických porúch je klasifikácia Americkej psychiatrickej asociácie (American Psychiatric Association, ďalej iba APA) s názvom „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition – Text Revision“ (ďalej iba DSM IV TR) (APA, 2000). V našej práci rešpektujeme psychické poruchy definované kritériami oboch uvedených diagnostických systémov.

Na rozdiel od telesnej choroby má *psychická porucha* vlastné ohraničenia:

- 1) má ísť primárne o psychickú poruchu zdravia;
- 2) musí mať patofyziologický, ale nie nevyhnutne aj patologicko-anatomický korelát;
- 3) nemusí mať známu ani predpokladanú vonkajšiu príčinu.

4.5. Nadužívanie psychoaktívnych látok

Užívanie psychoaktívnych látok môže dosahovať rôzne stupne diagnostickej závažnosti, na označenie ktorých je treba splniť konkrétne diagnostické kritériá. Pre potreby našej práce budeme používať termín *nadužívanie* psychoaktívnych látok (NPL) označujúci skupinu diagnostických jednotiek, z ktorých najväčšou je *závislosť* od psychoaktívnej látky, charakterizovaná špecifickými znakmi v príslušných diagnostických systémoch MKCH-10 a DSM-IV TR (APA, 2000; Smolík, 2001; WHO, 1992). Uvedené systémy ďalej používajú aj diagnózy škodlivého užívania (Smolík, 2001; WHO, 1992) a abúzu (APA, 2000; Smolík, 2001) ako takých spôsobov užívania psychoaktívnych látok, ktoré síce nespĺňajú kritériá závislosti, ale pri ktorých užívanie psychoaktívnej látky buď dokázateľným spôsobom poškodzuje vo významnej miere psychické alebo fyzické zdravie jedinca (škodlivé užívanie) alebo je spoločensky neakceptovateľné (abúzus). V našej práci budeme používať aj termín *zneužívanie* ako všeobecnejšie označenie takého nadužívania, ktoré síce nespĺňa kritériá závislosti, ale zahŕňa v sebe škodlivé užívanie alebo abúzus určitej psychoaktívnej látky.

4.6. Komorbidity psychických porúch

Psychické poruchy sa u človeka môžu nachádzať v danom čase izolovane alebo spoločne. Pre súčasný výskyt aspoň dvoch psychických porúch sa používa termín „komorbidity“ (Baudiš – Dragomirecká – Holub, 2002), ktorý sa v publikovanej psychiatrickej literatúre podľa dostupných zdrojov vyskytol prvýkrát v osemdesiatych rokoch 20. storočia (Eastwood a kol., 1985), v somatickej medicíne o niečo skôr (Kaplan a Feinstein, 1974). Do roku 1990,

kedy Regier a kol. publikovali prvú veľkú epidemiologickú štúdiu komorbidity psychických porúch v USA (Epidemiologic Catchment Area – ECA), bol tento pojem pomerne prehliadaný a nevzbudzoval pozornosť výskumu. Obrat nastal až po zavedení súčasných diagnostických systémov (MKCH 10, DSM IV TR), kedy odborná verejnosť postupne prichádzala na to, že niektoré psychické poruchy sa spolu nevyskytujú náhodne ale spojite, čím naznačujú určitú etiopatogenetickú súvislosť. Hoci história komorbidity nesiahá príďaleko, už dnes je nepriamo implikovaná v súčasných viacosových diagnostických systémoch (Smolík, 2001) a v budúcnosti sa uvažuje o ešte väčšom upresnení v špecifických kategóriách nových verzií klasifikácií psychických porúch ICD-11 a DSM-V (Nunes a Rounsaville, 2006).

Podľa dostupnej literatúry sa pod pojmom komorbidita má rozumieť výskyt viacerých špecifických psychických porúch u danej osoby v danom čase (Baudiš – Dragomirecká – Holub, 2002; Gelder – Harrison – Cowen, 2006; Wittchen, 1996). Pre terminologickú správnosť je dôležité, aby poruchy označené ako komorbídne boli jasne ohraničené a primárne navzájom nezávislé (v zmysle možnosti ich existencie ako samostatných nozologických jednotiek). Má sa jednať o nozologické jednotky a nie symptómy alebo syndrómy, ktoré by mohli byť súčasťou základnej poruchy. Z časového hľadiska je tiež potrebné uvedomiť si rozdiely v komorbidite okamihovej, 12-mesačnej a celoživotnej. Pre tieto aspekty (a aj vzhľadom na odklon súčasných diagnostických systémov od etiologickej k opisnej forme klasifikácie psychických porúch) je potrebné pracovať s týmto pojmom obozretne, aby sa v odbornej literatúre neprodukovali artefakty z jeho nesprávneho používania. V nadväznosti na pojem komorbidita sa stretávame aj s užším termínom duálna diagnóza, ktorý je používaný najmä v americkej literatúre a prednostne označuje spoluvýskyt psychických porúch s nadmerným užívaním psychoaktívnych látok (Mueser – Drake – Wallach, 1998).

Priemerná komorbidita aspoň dvoch psychických porúch u daného jedinca v bežnej populácii v jednom roku je podľa dostupnej literatúry približne 5 – 15 % a celoživotne asi 10 – 30 % (Baudiš a kol., 2002; Kessler a kol., 2005; Wells a kol., 2006). Veľké epidemiologické štúdie poukazujú na zvýšenú prevalenciu NPL u pacientov s psychickými poruchami oproti celkovej populácii (Beisel – Scott – Dixon, 1999). Najvyššiu komorbiditu vykazujú NPL u hospitalizovaných pacientov, nižšiu u ambulantných pacientov (Farrel a kol., 1998). Pacienti s NPL vykazujú podstatne vyššiu komorbiditu iných psychických porúch ako pacienti bez NPL (Farrel a kol., 2001). V tejto súvislosti sa NPL pri rôznych psychických poruchách podľa rozrastajúcich literárnych údajov začína javiť ako vážny problém, ktorý má v zásade dva aspekty. Teoretický význam tohto problému spočíva v snahe o poznanie, prečo sa tieto poruchy vyskytujú spolu a ako navzájom súvisia. Jeho praktický význam na druhej strane spočíva v tom, že užívanie psychoaktívnych látok môže u psychiatrických pacientov spôsobovať komplikácie v manažmente základnej poruchy.

Komorbídne NPL a iné psychické poruchy môžu v princípe koexistovať v kvalitatívne rôznych vzájomných vzťahoch (Baudiš – Dragomirecká – Holub, 2002; Kandel – Huang

– Davies, 2001; Marsden a kol., 2000; Svetová zdravotnícka organizácia, 2004; Williams a Cohen, 2000):

- 1) ako celkom nezávislé poruchy (náhodný spoluvýskyt);
- 2) ako prejav nepravej komorbidity (psychiatrické syndrómy môžu byť indukované akútnou intoxikáciou / abstinenčným stavom / flashbackom);
- 3) ako fenomény spoluobjavujúce sa v kontexte hypotézy samoliečenia (úľava symptómov základnej psychickej poruchy alebo vedľajších účinkov liečby užívaním návykovej látky);
- 4) ako recipročne kauzálne podmienené fenomény (organická psychická porucha spôsobená chronickým užívaním návykovej látky);
- 5) ako poruchy zdieľajúce určitú spoločnú fenotypovú predispozíciu a / alebo etiopatogénezu (jedna porucha zvyšuje vulnerabilitu a riziko precipitácie pre vznik druhej);
- 6) ako poruchy zdieľajúce určitú spoločnú neurobiologickú a prípadne aj genotypovú predispozíciu (obe poruchy sú etiologicky spriahnuté a sú symptomatickými prejavmi inej, neurobiologicky nadradenej poruchy).

Aj keď poznanie chronologickej nadväznosti nám neumožňuje definovať podstatu interakcií medzi komorbídnymi poruchami, niektoré vzťahy sa dajú pri predpoklade nenáhodného spoluvýskytu implicitne očakávať. Pri skoršom objavení NPL ako inej psychickej poruchy sa môžeme domnievať, že NPL nejakým spôsobom „vedie“ k riziku alebo priamo k rozvoju komorbídnej poruchy. Pri opačnom poradí následnosti zase psychická porucha nejakým spôsobom pravdepodobne „motivuje“ nadužívanie psychoaktívnych látok. Ak obe poruchy prebiehajú paralelne alebo sa následnosť nedá určiť, v prípade nenáhodného spoluvýskytu ide pravdepodobne o „hlbšie“ vzájomné previazanie NPL a psychickej poruchy.

V zásade bez ohľadu na to, aký patofyziologický mechanizmus podmieňuje komorbidity NPL a inej psychickej poruchy, ich vzájomný spoluvýskyt je spojený s následnou horšou prognózou pacienta v rôznych aspektoch (Beisel – Scott – Dixon, 1999; Wittchen a kol., 1999; Montoya a kol., 2000; Williams a Cohen, 2000; Farrel a kol., 2001; Somers a kol., 2004; Schuckit, 2006):

- 1) ťažší priebeh NPL aj základnej psychickej poruchy;
- 2) dlhšie trvanie jednotlivých epizód NPL aj základnej psychickej poruchy;
- 3) častejšie relapsy resp. recidívy NPL aj základnej psychickej poruchy;
- 4) vyšší počet hospitalizácií NPL aj základnej psychickej poruchy;
- 5) zvýšené riziko suicídia;
- 6) negatívne postoje k liečbe, nonkompliancia a nonadherencia, horšia odpoveď na liečbu;
- 7) násilné správanie, agresivita a hostilita;
- 8) zvýšené riziko akútnych a chronických somatických ochorení ako sekundárnych komplikácií užívania psychoaktívnych látok;
- 9) zvýšené nároky na špecializovanú starostlivosť;
- 10) zvýšená finančná záťaž štátu (starostlivosť krytá poistením) a pacienta (doplatky za starostlivosť).

4.7. Komorbidita nadužívania tabaku a iných psychických porúch

V kontexte vyššie uvedeného sa vzťahy medzi nadužívaním tabaku a inými súčasne sa vyskytujúcimi poruchami môžu ukazovať v nasledovných klinicky významných súvislostiach:

- 1) Fajčenie tabaku urýchľuje nástup komorbídnej psychickej poruchy, prípadne ju spúšťa alebo ju priamo vyvoláva (spôsobuje);
- 2) Fajčenie tabaku nemusí byť nutne etiopatogeneticky previazané s komorbídnou psychickou poruchou (hoci môže), ale modifikuje jej klinický obraz;
- 3) Fajčenie tabaku predlžuje epizódu komorbídnej psychickej poruchy, zhoršuje odpoveď na liečbu alebo inak zhoršuje prognózu;
- 4) Fajčenie tabaku môže komorbídnú psychickú poruchu „liečiť“, zmierňovať jej symptómy alebo zmierňovať nežiaduce účinky (medicínskej) liečby psychickej poruchy.

5. TABAK A TABAKOVÝ DYM

5.1. Tabak

Tabak, ktorý sa spracúva na užívanie za účelom navodenia psychoaktívnych účinkov, pochádza z rastliny *Nicotiana tabacum*. Ide o rastlinu z čeľade ľuľkovitých (Solanaceae), rod *Nicotiana*, druh *tabacum*. Pochádza zo strednej Ameriky, kde bola tisícročia používaná domorodými kmeňmi a v stredoveku „objavená“ spolu s celým americkým kontinentom prvými Európanmi už okolo roku 1492 (Hammond, 2009). Pomenovanie *Nicotiana* (rovnako ako nikotín) nesie na počesť francúzskeho veľvyslanca v Portugalsku Jeana Nicota (1530 – 1600), ktorý ho v roku 1559 poslal na dvor svojej kráľovnej Catherine de Medici ako liek na migrénu (Changeux, 2009). Všetky rastliny z druhu *Nicotiana tabacum* obsahujú účinné látky tabaku, existuje však mnoho odrôd – variet – kultivarov tabaku, ktoré sa používajú na pestovanie; odlišujú sa najmä výškou rastliny, veľkosťou listov, prípadne koncentráciou účinných látok.

Na základe elementárnych analýz suchého tabakového listu môžeme povedať, že 46 % jeho hmotnosti tvoria atómy kyslíka, 43 % atómy uhlíka, 6 % atómy vodíka a 5 % atómy dusíka (Rodgman a Perfetti, 2009).

Tabak je možné užívať viacerými spôsobmi. Tabakové listy sa dajú žuvať nespracované, prípadne sa účinné zložky dajú extrahovať / izolovať a užívať vo forme tabliet. Najbežnejší spôsob užívania tabaku je však jeho fajčenie, nosičom účinku je vtedy tabakový dym.

5.2. Tabakový dym

Kosak (1954) ako prvý uskutočnil pokus o katalogizáciu zložiek tabakového dymu. Od vtedy sa táto snaha stala predmetom výskumu na dlhé desaťročia. Najčerstvejším komplexným dielom informujúcim o zložení tabaku a tabakového dymu je takmer dvatisícstranová monografia, obsahujúca informácie o 8500 identifikovaných látkach v nich obsiahnutých (Rodgman a Perfetti, 2009).

Na pochopenie rozdielov medzi zložkami tabaku a tabakového dymu je potrebné uvedomiť si podmienky ich vzniku. Tabak ako hmota obsiahnutá v cigarete / cigare / náplni fajky sa získava sušením tabakových listov. Obsahuje teda v podstate identické zložky ako čerstvý tabakový list, ktoré sú iba minimálne chemicky zmenené spontánnou oxidáciou. Na rozdiel od toho tabakový dym vzniká horením tabakovej hmoty pri vysokej teplote, čím približne 2/3 látok v tabaku mení svoju chemickú podstatu (Rodgman a Perfetti, 2009). Tabakový



dym obsahuje 2 základné frakcie: hlavný dym (mainstream smoke – MSS) sa tvorí horením tabakového jadra a vedľajší dym (sidestream smoke – SSS) sa tvorí horením povrchu tabaku. Zatiaľ čo hlavná frakcia dymu je prevažne vdychovaná pľúcami, vedľajšia frakcia prevažne uniká do okolitej atmosféry. Zmes hlavnej a vedľajšej frakcie tabakového dymu tvorí tzv. environmentálny tabakový dym (environmental tobacco smoke – ETS), ktorý je predmetom prípadného pasívneho fajčenia (National Research Council, 1986). Základné charakteristiky jednotlivých frakcií tabakového dymu uvádzame v tab. 4.

Tabuľka 4 Frakcie tabakového dymu a ich hlavné charakteristiky

Dym	Mainstream Smoke (MSS)	Sidestream Smoke (SSS)	Environmental Tobacco Smoke (ETS)
Definícia	dym prúdiaci cez filter cigarety	dym tvoriaci sa na horiacom konci cigarety	zmes vydýchnutého MSS a ochladeného SSS
Teplota tvorby	900 °C	600 °C	~ teplota okolia
Podiel tabaku	40 %	60 %	do 50 %
Objem inhalovaný pľúcami	do 90 %	do 10 %	do 10 %
Nikotín (mg / C)	1 – 1,5	4	
Iné látky ($\Sigma > 8000$)	1 x J (100 %)	1,5 – 150 x J	

Poznámka: Podiel tabaku vo všetkých frakciách je nižší ako 100 %, nakoľko na formovaní dymu sa podieľa aj okolitá atmosféra.

Tabuľka 5 Priemerné zloženie hlavného tabakového dymu

Zložka		Vzorec (schéma)	mg / cigareta	
voda		H ₂ O	23,5	
dusík		N ₂	295,0	
kyslík		O ₂	65,0	
oxid uhličité		CO ₂	62,5	
oxid uhoľnatý		CO	25,0	
inertné plyny		He / Ne / Ar	7,5	
nikotín		Obrázok 1	1 – 1,5	
Uhľovodíky	alifatické	R ₁ -R ₂ / R ₁ =R ₂	2	
	cyklické		1,5	
	aromatické	Ph-	2,5	
Kyslíkaté zlúčeniny	alkoholy, fenoly, fytoosteroly, sacharidy	R-OH	4,5	
	aldehedy, ketóny a chinóny	R-CHO	4,5	
		R ₁ -CO-R ₂	4,5	
	étery	R ₁ -O-R ₂	< 0,1	
	karboxylové kyseliny	R-COOH	3,0	
	estery a laktóny	R ₁ -COO-R ₂	0,9	
anhydridy	R ₁ -CO-O-CO-R ₂			
Dusíkaté zlúčeniny	amíny	R-NH ₂	0,1	
	imíny	R=NH		
	nitrily	R-CN		
	amidy	R-CONH ₂		
	imidy	R ₁ -CO-NH-CO-R ₂		
	nitrosoamíny	R ₁ ,R ₂ =N-NO		
	nitráty	R-NO ₂		
	nitrity	R=NO		
	heterocyklické zlúčeniny (okrem nikotínu)			1,0
	kyanovodík	HCN		0,1
	amoniak	NH ₃	0,01	
oxidy dusíka	NO _x	0,01		
Iné zložky	voľné radikály	R• / O• / N•	< 0,1	
	kovy	M		
	halogénové zlúčeniny	R-X		
	sírne zlúčeniny	R-S		
Spolu			500	

zdroj: Rodgman a Perfetti, 2009

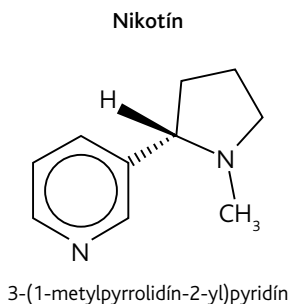
Z hľadiska aktívneho fajčenia je najdôležitejší hlavný tabakový dym (MSS). Skladá sa z plynnej a časticovej fázy. Základnými zložkami plynnej fázy sú voda v plynnom skupenstve, kyslík, dusík, plyny vznikajúce spaľovaním (oxid uhličitý a oxid uhoľnatý), inertné plyny a v menšej miere aj organické zlúčeniny. Základnými zložkami časticovej fázy sú voda v kvapalnom skupenstve, nikotín a decht – zmes organických zlúčenín. Najväčšiu hmotnostnú koncentráciu v MSS má dusík (~ 60 %), ďalej O₂ (~ 13 %), CO₂ (~ 12,5 %), H₂O (~ 5 %), CO (~ 4 %), decht tvorí cca 3,5 % a nikotín približne 0,3 %. Vyfajčením jednej cigarety vznikne približne 500 mg hlavného tabakového dymu (Rodgman a Perfetti, 2009). Priemerné zastúpenie jeho najdôležitejších zložiek (resp. ich kategórií) uvádzame v tab. 5.

5.3. Neurobiologicky a medicínsky významné zložky tabakového dymu

5.3.1. Nikotín

Nikotín je u človeka psychoaktívnou látkou, v rastlinnej ríši je prirodzeným pesticídom v mnohých bežne kultivovaných rastlinách, vrátane zemiakov, paradajok či papriky (Siegmund – Leitner – Pfannhauser, 1999). Tvorí asi 1,5 % hmotnosti tabaku (Schmeltz a Hoffmann, 1977). Z dvoch možných optických izomérov je v tabakovom dyme viac ako 90 % prítomný (S)-nikotín (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005).

Nikotín je alkaloid pomenovaný podľa rodového názvu rastliny, z ktorej pochádza (Nicotiana). Identifikoval ho v roku 1809 francúzsky chemik Louis Vauquelin, v roku 1828 sa ho podarilo izolovať dvom nemeckým chemikom (Posselt a Reimann); jeho chemická štruktúra bola objavená v roku 1893 (Pinner) a prvýkrát ho syntetizovali Pictet a Crepieux v roku 1904 (Henningfield a Zeller, 2006; Changeux, 2009). Okrem nikotínu sa v tabaku nachádzajú aj iné alkaloidy (nornikotín, anatabín, anabasín, metanikotín a iné), ktorých neúplnou oxidáciou počas horenia tabaku vznikajú nitrozamíny (Hecht, 1998; Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005).



5.3.2. Inhibítory monoaminoxidáz

Pomocou PET štúdií sa podarilo dokázať, že denní fajčiari tabaku majú oproti nefajčiarom alebo bývalým fajčiarom znížené hladiny aktívnych enzýmov monoaminoxidázy A približne o 30 % a monoaminoxidázy B priemerne o 40 % (Fowler a kol., 1996a; Fowler a kol., 1996b). Tento efekt však nie je možné pozorovať po jednorazovom vyfajčení cigarety (Fowler a kol., 1999). Nález inhibície monoaminoxidáz (MAO) viedol k systematickej snahe objaviť v tabakovom dyme látky, ktoré sú za tento efekt zodpovedné.

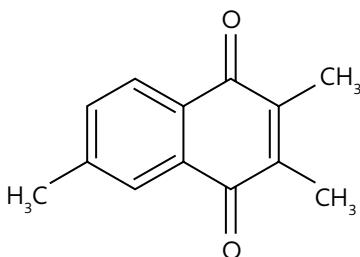
Jednotlivé látky, ktoré sú zodpovedné za inhibíciu MAO, boli z tabaku v skutočnosti izolované už dávnejšie, ale ich aktivita bola dokázaná až v ostatných rokoch (Hauptmann a Shih, 2001; Herraiz a Chaparro, 2005; Khalil – Davies – Castagnoli, 2006). Napríklad 2,3,6-trimetyl-1,4-naftochinón bol z tabaku izolovaný už v roku 1968 (Chamberlain – Stedman), ale jeho biologická aktivita bola objavená až v roku 2006 (Khalil – Davies – Castagnoli). Bolo dokázané, že v tabakovom dyme sa nachádzajú selektívne aj neselektívne inhibítory MAO (IMAO). Neselektívne IMAO pôsobia na obe formy enzýmu, IMAO-A selektívne inhibujú A formu enzýmu, kým IMAO-B selektívne inhibujú B formu enzýmu.

V tab. 6 a na obr. 2 uvádzame prehľad jednotlivých látok, ktoré v tabakovom dyme majú aktivitu IMAO. V mozgu je vysoká aktivita enzýmov MAO, pričom MAO-A je lokalizovaný najmä v adrenergických, noradrenergických a dopamínových neurónoch, zatiaľ čo MAO-B sa nachádza najmä v sérotonínových neurónoch (Lewis – Miller – Lea, 2007). Dôsledkom aktivity IMAO obsiahnutých v tabaku je spomalené odbúravanie biogénnych amínov v mozgu – sérotonínu, noradrenalínu a dopamínu, čo vedie k zvyšovaniu hladín týchto neurotransmiterov.

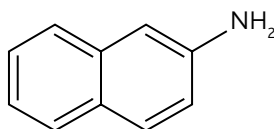
Tabuľka 6 Inhibítory monoaminoxidázy v tabakovom dyme

Selektivita účinku	Látka	Chemická skupina
Neselektívne IMAO	Trimetylnaftochinón	cyklická ketozlúčenina
	β -naftylamín	aromatický amín
	Norharman	N-heterocyklická zlúčenina
Selektívne IMAO-A	Harman	N-heterocyklická zlúčenina
Selektívne IMAO-B	Farnesol	nenasýtený alifatický alkohol
	Farnesylacetón	nenasýtený alifatický ketón

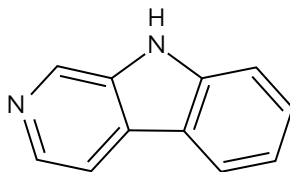
Trimetylnaftochinón



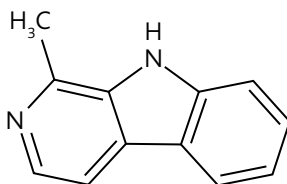
β -naftylamín



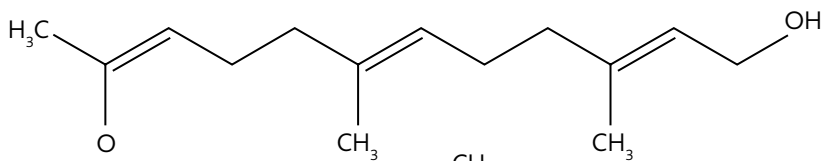
Norharman



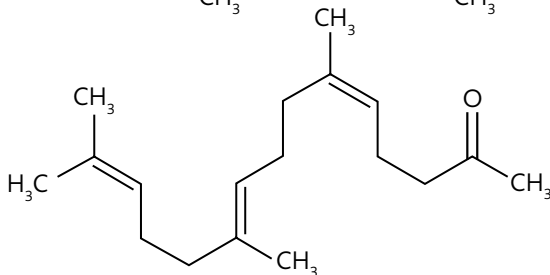
Harman



Farnesol



Farnesylacetón



Obr. 2 Inhibítory monoaminoxidáz v tabakovom dyme

5.3.3. Polycyklické aromatické uhľovodíky

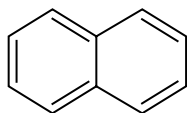
Existuje spolu okolo 500 identifikovaných polycyklických aromatických uhľovodíkov (PAH) v cigaretovom dyme. Ich celková hmotnostná koncentrácia dosahuje približne 5 µg / 1 cigareta (Ding a kol., 2005; Ding a kol., 2006; Rodgman a Perfetti, 2009). Na obr. 3 uvádzame príklady základných štruktúr PAH.

PAH v tabakovom dyme majú tri základné významné účinky pre človeka: 1) indukcia vybraných izoenzýmov cytochrómu P450; 2) indukcia konjugačných reakcií v pečeni; 3) mutagénne účinky prostredníctvom poškodzovania DNA v bunkách celého tela.

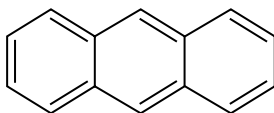
PAH indukujú nasledovné izoenzýmy P450: CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1 (Desai – Seabolt – Jann, 2001). Spoločnou charakteristikou týchto pečňových enzymatických komplexov je, že sa vďaka pestrej biochemickej aktivite podieľajú na odbúravaní (metabolickej biotransformácii) mnohých xenobiotík, vrátane liečiv. Viac o tejto problematike budeme pojednávať v 15. kapitole.

Okrem aktivácie cytochrómového komplexu P450 indukujú PAH aj glukuronidové (glukuronidtransferáza) a glutathiónové (glutathióntransferáza) konjugačné reakcie sprostredkované enzýmami UGT (UDP-glukuronosyltransferáza) a GST (glutathión-S-transferáza) (Uotila, 1982; Sugiyama a Sekiya, 2005). Aj o tejto problematike budeme viac pojednávať v 15. kapitole.

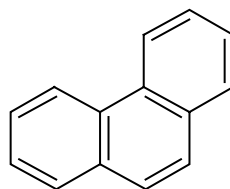
Približne 10 rôznych PAH má aj dokázanú karcinogenicitu, patria však k nízkopotentným karcinogénom hlavne s ohľadom na nízku koncentráciu v tabakovom dyme (Hecht, 2006). V súvislosti s touto skupinou látok a ich karcinogenitou sa uvádza aj tzv. PAH paradox: zatiaľ čo jedna skupina látok PAH má karcinogénne účinky, druhá nemenej početná má preukázaný antikarcinogénny efekt (Rodgman a Perfetti, 2009). Celkový karcinogénny potenciál PAH je preto diskutabilný, ako dôležitejšie sa v tomto smere javia iné látky (stručný zoznam najdôležitejších mutagénov uvádzame v 7. kapitole).



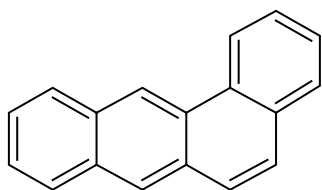
Naftalén



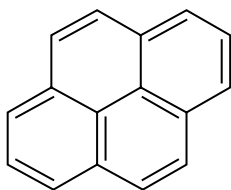
Antracén



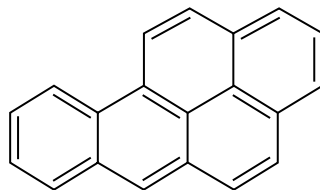
Fenatrén



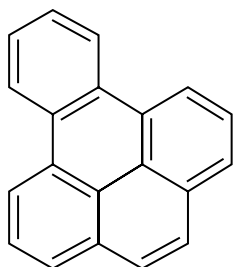
Bezantrén



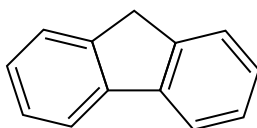
Pyrén



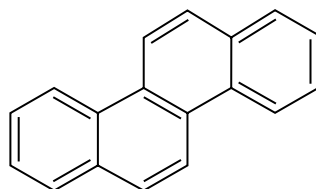
Benzo(a)pyrén



Benzo(e)pyrén



Fluorén



Chrysén

Obr. 3 Základné štruktúry polycyklických aromatických uhľovodíkov

5.3.4. Oxidačné zložky tabaku

Tabak obsahuje voľné radikály a iné látky s vysokým oxidačným potenciálom (Cooper – Forbes – Robinson, 1968; Bluhm – Weinstein – Sousa, 1971). Ich prítomnosť je spojená so signifikantne zvýšenou hladinou koncových oxidačných produktov a zníženými hladinami prirodzených antioxidantov v organizme fajčiarov (Hamalatha a kol., 2006). Tieto látky spôsobujú oxidačný stres, uplatňujú sa ako nešpecifické zápalové činitele kdekoľvek v ľudskom organizme a majú aj nešpecifické mutagénne účinky (Church a Pryor, 1985). Zohrávajú úlohu viac v primárnych somatických dôsledkoch fajčenia tabaku (viď 7. kapitola). Na druhej strane nimi zapríčinené poškodenie mozgových ciev a z neho vyplývajúce riziko napríklad vaskulárnej demencie tvorí presah medzi somatickými a psychickými poruchami zdravia z fajčenia tabaku.

6. AKÚTNE ÚČINKY FAJČENIA TABAKU

Za akútne psychoaktívne účinky tabaku je zodpovedný nikotín. Nikotín je psychostimulačná látka, do tela sa dostáva uvoľňovaním z tabaku jeho fajčením (cigaret, cigár a fajok), žuvaním, šnupaním. Zo substitučných prípravkov je k dispozícii v náplastiach (vstrebávanie kožou), v žuvačkách (vstrebávanie sliznicou ústnej dutiny) a nazálnom spreji (vstrebávanie sliznicou nosohltana); najnovšie aj ako elektronická cigareta (inhaláciou).

V jednej cigarete sa nachádza priemerne 2 – 4 mg nikotínu (Rodgman a Perfetti, 2009), fajčením sa do organizmu dostáva približne 1 – 1,5 mg (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005; Rodgman a Perfetti, 2009). Obsah nikotínu v cigare môže pritom dosahovať hodnoty 10 až 300 mg (Henningfield a kol., 1999). Fajčením tabaku s inhalovaním dymu do pľúc sa do organizmu dostáva až 90 % nikotínu obsiahnutého v príslušnom tabakovom deriváte (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005).

Nikotín je toxická látka, jednorazová letálna dávka je 0,5 – 0,75 mg / kg, teda u zdravého 70 kg človeka približne 40 – 60 mg (SZO, 2004). Farmakologické efekty nikotínu sú pri malých dávkach podobné akútnemu účinku cigaret. Prejavia sa zvýšením vigility, skráteným reakčným časom, zvýšením pozornosti a zlepšením psychickej výkonnosti, ako aj euforizáciou nálady, zmiernením tenzie a moduláciou fyziologických funkcií – zníženou potrebou spánku a potlačením chuti do jedla (WHO, 1993; SZO, 2004; Novotný a kol., 2010). Prejavy intoxikácie nikotínom uvádzame v tab. 7 (WHO, 1993; Novotný a kol., 2010).

Tabuľka 7 Prejavy akútnej intoxikácie nikotínom

Psychické	Telesné
iritabilita	hyperhidróza
anxieta	hypersalivácia
dekoncentrácia	nauzea
agitovanosť	vomitus
dezorientácia	diarrhea
senzorické poruchy	cefalea
insomnia	tachykardia / srdcová dysrytmia
	hypertenzia
	hypotenzia / cirkulačný kolaps
	dyspnoe
	respiračná paralýza
	tremor / kŕče
	paralytický ileus
	bolesti kĺbov

6.1. Farmakodynamika nikotínu

Predpokladom účinkov nikotínu na človeka je existencia špecifických receptorov v ľudskom tele, na ktoré sa viaže. V ľudskom organizme pôsobí nikotín účinkom na tzv. nikotínové acetylcholíny receptory (AChR). Existujú dva druhy AChR – nikotínové (nAChR) a muskarínové (mAChR). Acetylcholín je prirodzeným ligandom oboch druhov receptorov, pričom nAChR špecificky stimuluje nikotín a mAChR zasa muskarín (Benešová, 2003).

nAChR sú ligandom riadené iónové kanály, nachádzajúce sa na membránach buniek. Sú zložené z 5 podjednotiek, ktoré obklopujú centrálny kanál. Existuje 5 druhov podjednotiek, ktoré sa označujú gréckymi písmenami α β γ δ ϵ . Každá podjednotka môže mať pritom niekoľko foriem, ktoré sa signujú číselným indexom. Jednotlivé špecifické podjednotky majú rôznu funkciu. Zastúpenie jednotlivých špecifických foriem podjednotiek v danom receptore môže byť rôzne, podľa toho existujú aj rôzne subtypy nAChR. Z hľadiska homogenity podjednotiek receptora rozlišujeme homoméne nAChR (sú zložené z 5 rovnakých podjednotiek) a heteroméne nAChR (sú zložené aspoň z dvoch druhov podjednotiek).

Agonistom nAChR je nikotín; prototypom jeho blokátora je mecamylamín (Dome a kol., 2010). Aktivácia nAChR vedie k zvýšeniu priepustnosti iónového kanála, čím dochádza k influxu iónov Na^+ a Ca^{2+} do bunky. Následkom toho sa bunka buď depolarizuje alebo sa aktivujú proteínkinázy. Dôsledkom týchto zmien môže byť uvoľnenie neurotransmitera do synapsy, aktivácia translácie mRNA alebo aktivácia transkripčných faktorov.

Receptory s podjednotkami $\alpha_2 - \beta_6$ sú po aktivácii predominantne spojené s influxom Na^+ , zatiaľ čo receptory s podjednotkami $\alpha_7 - \alpha_{10}$ majú vyššiu permeabilitu pre Ca^{2+} . Zvláštnymi sú nAChR obsahujúce podjednotky α_9 a α_{10} , ktoré vykazujú zmiešanú senzitivitu na aktiváciu nikotínom aj muskarínom.

Na neurónoch sú nAChR lokalizované prevažne presynapticky ako autoreceptory (cholínergické neuróny) a heteroreceptory (neuróny zapojené v dopamínergickej, noradrenergickej, sérotonínergickej, GABA-ergickej a glutamatergickej neurotransmisii). Okrem toho sa nachádzajú aj na telách neurónov, dendritoch, telách axónov a postsynaptických membránach (Benešová, 2003; Dome a kol., 2010).

Nikotínové receptory sa v CNS nachádzajú v mnohých štruktúrach. 90 % mozgových receptorov má zloženie $(\alpha_4)_3(\beta_2)_2$, sú lokalizované predovšetkým v kortexe, cerebelle, thalame, hipokampe, striáte, tegmente, nucleus accumbens, amygdale, nucleus geniculatus lateralis a mieche (Seth a kol., 2002; Dome a kol., 2010). Druhou najpočetnejšou skupinou sú $(\alpha_7)_5$, ktoré sa nachádzajú v CNS najmä v kortexe, hipokampe, limbickom systéme, thalame a bazálnych gangliách (Seth a kol., 2002; Dome a kol., 2010). Tretou dôležitou skupinou nAChR v CNS sú receptory obsahujúce podjednotky $\alpha_3\beta_4$, nachádzajú sa v gangliách vegetatívneho nervového systému, postgangliových zakončeníach parasympatika, v mieche, hypofýze, cerebelle, hipokampe, habenule a sietnici (Dome a kol., 2010). Napokon treba ešte spomenúť nAChR s podjednotkami $\alpha_6\beta_2$, ktoré sú v CNS lokalizované v nucleus geniculatus lateralis, ventrálnej tegmentálnej oblasti, striáte, nucleus reticularis thalamu, colliculus superior (Dome a kol., 2010). Niektoré špecifické nAChR (α_7 ; α_9 ; α_{10}) sú umiestnené aj v senzorických zrako-

vých a sluchových dráhach (Gotti a kol., 2007; Elgoyhen – Katz – Fuchs, 2009). Stimulácia nAChR v CNS vedie k zvýšenému vyplavovaniu dopamínu, noradrenalínu, sérotonínu, ale aj β -endorfinu, glutamátu a dočasne GABA (Benešová, 2003).

Existuje ešte jeden významný efekt nikotínu v neurónoch, ktorý nie je sprostredkovaný membránovými receptormi. Časť nikotínu dokáže cez membrány buniek difundovať do cytoplazmy a ďalej do endoplazmatického retikula, kde napomáha zreniu tvoriacich sa nikotínových receptorov. Tento efekt je spoluzodpovedný za to, že pri opakovanej (chronickej) expozícii nikotínu sa počet nAChR v nervovom systéme zvyšuje (Barik a Wonnacott, 2009).

Vzhľadom na svoju distribúciu a prepojenia v nervovom systéme sú nAChR považované za neuromodulátory iných neurotransmiterových systémov (Role a Berg, 1996). Toto vnímanie ich funkcie nám lepšie umožňuje pochopiť fakt, že ide o mimoriadne komplikovaný receptorový systém, navyše prepojený aj s vegetatívnym nervstvom a perifériou.

Okrem účinkov v CNS pôsobí nikotín aj na vegetatívny nervový systém, kde sa tiež nachádzajú nikotínové receptory. Typ $\alpha_3\beta_4$ nAChR sa nachádza na pregangliových zakončeníach (neurónoch) sympatika aj parasympatika, zatiaľ čo tie isté receptory sa vyskytujú aj na postgangliových aferentných aj eferentných neurónoch parasympatika. Odlišný je však účinok s ohľadom na jeho dávku a frekvenciu aplikácie. Jednorazová aplikácia vyšších dávok má za následok aktiváciu sympatika, čo je dôležité v mobilizácii reakcii na stres. Na druhej strane opakovaná aplikácia v stredných alebo nižších dávkach vedie skôr k zvýšenej parasympatikovej odpovedi (Rand, 1989; Yoshida a kol., 1994).

V kontexte aktivácie nAChR parasympatika (reprezentovaného predovšetkým X. hlavovým nervom – nervus vagus) existuje významné spriahnutie s moduláciou α_7 receptorov v imunologických bunkách periférnych tkanív. Tento recipročný neurofyziologický systém sa nazýva cholinérgická protizápalová dráha (Mravec, 2008). Aferentné dráhy nervus vagus v ňom prenášajú do mozgu informácie súvisiace s aktiváciou činnosti imunitných buniek (a produkciou cytokínov) a predstavujú aferentné rameno protizápalového reflexu. Eferentné rameno tohto reflexu predstavujú eferentné dráhy nervus vagus, ktoré inhibujú nadmernú tvorbu cytokínov (TNF, IL-1, IL-6 a iných) prostredníctvom mechanizmov, v ktorých zohráva významnú úlohu vágová aktivácia α_7 nAChR makrofágov, T- a B- lymfocytov (Ulloa, 2005; Tracey, 2007). Fyziologický význam cholinérgickej protizápalovej dráhy spočíva v regulácii odpovedi organizmu na poškodenie a v zabránení nadmernej imunitnej (imunopatologickej) odpovede na stresor.

Stručný súhrnný prehľad najdôležitejších nAChR, spolu s ich lokalizáciou a funkciou, uvádzame v tab. 8 (Araki – Suemaru – Gomita, 2002; Benešová, 2003; De Biasi a Salas, 2008; Mineur a Picciotto, 2008; Ray a kol., 2008; Walsh a kol., 2008; Costa a Soares, 2009; Arnson – Shoenfeld – Amital, 2010).

Tabuľka 8 Najdôležitejšie typy nAChR v ľudskom tele

Typ receptora	Lokalizácia	Dôsledok aktivácie
$\alpha_4\beta_2$ α_7 $\alpha_3\beta_4$ $\alpha_6\beta_2$	mozog: rôzne oblasti	↑ dopamín ↑ dopamín ↑ noradrenalín ↑ sérotonín ↑ β -endorfín ↑ glutamát ↑↓ GABA
$\alpha_3\beta_4$	pregangliové neuróny sympatika aj parasympatika	signalizácia ANS
	postgangliové neuróny	signalizácia aferentných a eferentných dráh parasympatika (n. vagus)
	chromafinné bunky drene nadobličiek	vyplavenie adrenalínu
α_7	nucleus suprachiasmaticus	regulácia cirkadiálnych biorytmov v spriahnutí so zrakovými vnemami
	endotel	angiogenéza
	adipocyty	vyplavenie leptínu
	makrofágy T-lymfocyty B-lymfocyty	inhibícia produkcie TNF α + IL-1 β + IL-6
α_9 a α_{10}	vestibulokochleárny aparát	účasť na signalizácii sluchových vnemov

6.2. Farmakokinetika nikotínu

Nikotín sa do organizmu môže dostať rôznymi cestami – inhaláciou, vstrebávaním cez sliznice aj kožou. Najefektívnejšiu cestu predstavuje inhalácia, pri ktorej sa nikotín dostáva do mozgu v priebehu 10 sekúnd (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005). V krvnom obehú sa nikotín nachádza voľný, iba menej ako 5 % sa viaže na bielkoviny krvnej plazmy (Benowitz a kol., 1982). Maximálnu koncentráciu v krvnej plazme po jednorazovom vdýchnutí tabakového dymu dosahuje nikotín za 5 minút (priemerne 0,03 ng / L).

Rozdiel v rýchlej (inhalácia tabakového dymu, intravenózne podanie) oproti pomalejšej (vstrebávanie cez sliznice alebo kožu) aplikácii nikotínu spočíva v prudkom dosiahnutí koncentračného vrcholu nikotínu v mozgu pri invazívnej aplikácii, ktorý sa subjektívne prejaví vnímaním jeho intenzívneho účinku (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005).

Hoci biologický polčas nikotínu je 2 hodiny, opakovaná aplikácia (napríklad pri opakovanom fajčení počas dňa) vedie k jeho akumulácii, ktorá sa prejaví udrzaním rovnovážneho stavu aj 6 hodín po poslednej cigarete. Vďaka tomu sa reálny biologický polčas nikotínu u denných fajčiarov predlžuje až na 10 hodín, čo im umožňuje v noci spať bez objavenia abstinenčných príznakov (Benowitz, 2010).

V tab. 9 uvádzame najvýznamnejšie metabolické cesty nikotínu (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005; Ring a kol., 2010). Biotransformácia nikotínu prebieha v pečeni. Hlavný

„enzýmový tandem“ metabolizujúci nikotín je CYP2A6 + aldehydoxidáza, ich dvojstupňovou reakciou vzniká zo 75 % nikotínu primárny metabolit – kotinín, ktorého 90 % však ďalej podlieha enzymatickým premenám. Aj niektoré ďalšie primárne metabolity nikotínu ešte podliehajú celkom alebo aspoň sčasti ďalšej enzymatickej transformácii (nornikotín, 2-hydroxynikotín).

Zatiaľ čo CYP2A6 je exprimovaný výlučne v pečeni, izoenzýmy CYP2B6 a CYP2D6 sa nachádzajú aj v mozgu a môžu tak prispievať k metabolizácii nikotínu in situ (Gervot a kol., 1999; Siegle a kol., 2001).

Nikotín a jeho primárne resp. konečné metabolity sú vylučované močom (viac ako 99 %); pričom menej ako 1 % nikotínu a kotinínu sa dostáva do potu (Hukkanen – Jacob – Benowitz, 2005).

Tabuľka 9 Základné metabolické cesty nikotínu

Podiel	Charakter zmeny	Cesta	Primárny metabolit
75 %	dvojstupňová oxidácia	CYP2A6 (> 90 %) CYP2B6 (< 10 %) CYP2D6 (< 1 %) + AOX (100 %)	kotinín
10 %	žiadna zmena	–	nikotín
5 %	oxidácia	FMO3	nikotín N-oxid
5 %	konjugácia	UGT	nikotín glukuronid
3 %	oxidácia	CYP2A6	2-hydroxynikotín
1 %	demetylácia	CYP2A6	nornikotín
1 %	metylácia	ANMT	nikotín izometónium

AOX – aldehydoxidáza

FMO3 – flavín-obsahujúca oxygenáza 3

UGT – UDP-glukuronosyltransferáza

ANMT – amín-N-metyltransferáza

Dlhodobé fajčenie tabaku je spojené so zníženou aktivitou CYP2A6 a zvýšenou aktivitou konjugáčnych enzýmov (vrátane UGT) – teda enzýmov podieľajúcich sa na odbúravaní nikotínu. Za zníženie aktivity CYP2A6 je zodpovedná enzymatická inhibícia prostredníctvom tabakového alkaloidu β -nikotyrínu a inhibícia expresie mRNA enzýmu spätnoväzbovým pôsobením nikotínu (Schoedel a kol., 2003; Denton – Zhang – Cashman, 2004). Zvýšená aktivita konjugáčnych enzýmov je zase spôsobená prítomnosťou PAH v tabakovom dyme (Benowitz a Jacob, 2000).

7. TABAK A TELESNÉ PORUCHY ZDRAVIA

Naším cieľom v tejto kapitole nie je detailne sa zaoberať všetkými somatickými dôsledkami fajčenia tabaku. Na malom priestore nedokážeme ani vymenovať všetky telesné ochorenia, ku ktorých patogenéze môže fajčenie tabaku prispieť. Na druhej strane ignorovanie tejto problematiky by náš pohľad stavalo do rovnakého svetla, ako keby v práci zaoberajúcej sa telesnými dôsledkami fajčenia chýbal údaj o tom, že fajčenie je návykové a závislosť od tabaku je psychická porucha.

Fajčenie tabaku je najčastejšou predchádzateľnou príčinou smrti v celosvetovom meradle a je ročne (spolu) zodpovedné za približne 5 000 000 úmrtí (WHO, 2009).

V tabakovom dyme identifikujeme tri hlavné skupiny patogénnych činiteľov, ktoré rôznymi mechanizmami poškadzujú tkanivá (Hecht, 2006; Rodgman a Perfetti, 2009):

- 1) oxid uhoľnatý – CO (znižuje dostupnosť kyslíka v tkanivách, čím navodzuje stav ischémie a spôsobuje odumieranie najmä buniek s vysokou kyslíkovou spotrebou);
- 2) reaktívne oxidačné zložky – spolu vyše 30 identifikovaných voľných radikálov, neúplne oxidované uhľovodíky (najmä formaldehyd, acetaldehyd, akroleín) a reaktívne dusíkaté zlúčeniny (sú zodpovedné za oxidačný stres, indukujú zápalovú odpoveď a spôsobujú priame nešpecifické poškodzovanie buniek vrátane možných mutagénnych zmien DNA);
- 3) karcinogény – spolu vyše 60 dokázaných látok s karcinogénnym potenciálom: vybrané polycyklické aromatické uhľovodíky, acetaldehyd, formaldehyd, izoprén, benzén, katechol, niektoré heterocyklické zlúčeniny, nitrozamíny, aromatické amíny, As, Ni, Cd, ²¹⁰Pb, ²¹⁰Po (spôsobujú mutácie DNA v bunkách tkanív s proliferačnou aktivitou).

Fajčenie tabaku môže prostredníctvom patogénov obsiahnutých v dyme prispievať k telesným ochoreniam rôznymi cestami ako:

- 1) priamy etiologický činiteľ (príčina spôsobujúca ochorenie);
- 2) činiteľ podieľajúci sa na patogenéze (činiteľ podieľajúci sa na určitej časti patofyziológie ochorenia);
- 3) faktor nepriamo zhoršujúci prognózu telesného ochorenia zvyšovaním rizík iných súčasne sa vyskytujúcich zdravotne nepriaznivých návykov (komorbídny konzum iných psychoaktívnych látok, zhoršená životospráva).

Prehľad najdôležitejších ochorení, pri ktorých fajčenie tabaku dokázateľne zohráva významnú rolu, uvádzame v tab. 10 (Huttová a kol., 2001; Ambrose a Barua, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2004; Hecht, 2006; Redhammer, 2007; Bagaitkar – Demuth – Scott, 2008; Chelland-Campbell – Moffatt – Stamford, 2008; Shea a Steiner, 2008; Rogers, 2009; Vardavas a Panagiotakos, 2009; Arnson – Shoenfeld – Amital, 2010).

Pre podrobnejšiu orientáciu v problematike (telesných) zdravotných komplikácií fajčenia tabaku odporúčame nasledovné práce venujúcej sa tejto téme:

- Redhammer, R.: Fajčenie a zdravie. Bratislava: Slovak Academic Press, 2007. 158 s.
- U.S. Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2004. 942 s.

Tabuľka 10 Telesné ochorenia súvisiace s fajčením tabaku

Onkologické ochorenia	Rakovina ústnej dutiny Rakovina hltana Rakovina hrtana Rakovina pľúc Rakovina žalúdka Rakovina pankreasu Rakovina obličiek Rakovina močového mechúra Rakovina krčka maternice
Imunitný systém	Infekčné ochorenia Alergické ochorenia Autoimunitné ochorenia
Neuroendokrinný systém	Náhle cievne mozgové príhody Cerebrovaskulárne ochorenia Degeneratívne ochorenia CNS Zmyslová degenerácia Polyneuropatia Znížená produkcia pohlavných hormónov Dyslipooproteinémia
Kardiovaskulárny systém	Artérioskleróza Bürgerova choroba Artériová hypertenzia Akútna ischemická choroba srdca Chronická ischemická choroba srdca
Respiračný systém	Pľúcny emfyzém Asthma bronchiale Chronická obštrukčná choroba pľúc
Gastrointestinálny systém	Vredová choroba žalúdka Gastroezofageálna refluxná choroba
Pohybový systém	Osteoporóza
Kožný systém	Predčasné starnutie kože Psoriáza
Uropoetický / Reprodukčný systém	Infertilita
Tehotenstvo	Fetálny tabakový syndróm Fetálna hypoxia Predčasný pôrod a znížená pôrodná hmotnosť Neonatálny abstinčný syndróm

8. ZÁVISLOSŤ OD TABAKU

8.1. Epidemiologické údaje

Tabuľka 11 Vybrané epidemiologické štúdie prevalence nadužívania tabaku

Názov štúdie	Autori	Rok publikácie	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá /nástr.	Súčasná prevalence	Celoživotná prevalence
NHIS	Andreski a Breslau	1993	1007	P _A	DSM-III-R	20,1 % (Z)	
	Stanton	1995	967	P _A	DSM-III-R	19,3 % (Z)	
NHSDA	Kandel a kol.	1997	87915	P	DSM-IV	28,0 % (Z)	
NHSPM	Farrell a kol.	1998	755	I	ICD-10	74,0 % (DF)	
	Haddock a kol.	1998	32144	C	FTND	32,5 % (DF) 20,8 % (Z)	
	Turček	1998	283	P _A		15,2 % (DF)	
BHPS	Ismail – Sloggett – De Stavola	2000	12057	P		31,7 % (DF)	
NCS	Breslau a kol.	2001	4414	P	DSM-III-R	49,5 % (DF) 24,1 % (Z)	
NHPMS	Farrel a kol.	2001	10108	P		32,0 % (DF)	
NHSDA	Kandel – Huang – Davies	2001	39994	P	DSM-IV	10,5 % (Z)	
	Dragomirecká s kol.	2002	1534	P	ICD-10	46,0 % (DF) 13,0 % (Z)	
	Gallus a kol.	2002	3238	P	FTQ	26,6 % (DF) 8,1 % (Z)	
BPMS (NPMS)	Farrel a kol.	2003	9741	P	ICD-10	25,0 % (Z)	
BPMS (NPMS)	Farrel a kol.	2003	1061	C	ICD-10	57 % (Z)	
BPMS (NPMS)	Farrel a kol.	2003	755	I	ICD-10	68 % (Z)	
GNHIES	Schmitz – Kruse – Kugler	2003	3293	P	DSM-IV	36,2 % (DF) 9,4 % (Z)	56,3 % (DF) 15,6 % (Z)
	Vanable a kol.	2003	2774	H	DSM-IV	60,8 % (DF)	
NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	28,4 % (NPL) 12,8 % (Z)	
	Kovářová a Dóci	2004	1104	P _S		7,5 % (DF)	
	Novotný a Kolibáš	2004	230	P _S		11,3 % (DF)	

Tabuľka 11 pokračovanie

Názov štúdie	Autori	Rok publikácie	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá /nástr.	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
TACOS	Schumann a kol.	2004	4073	P	DSM-IV	20,9 % (Z)	
	Kachlík	2005	1565	P _s		13,5 % (NPL)	
NESARC	Agrawal a kol.	2007	43093	P	DSM-IV		18,9 % (Z)
EPIAF	Heretik ml.a kol.	2008	1048	P	FTQ	28,1 % (Z)	
	Kolibáš – Novotný – Turček	2008	842	P _s		12,7 % (DF)	
	Pasco a kol.	2008	1043	P (♀)		35,2 % (DF)	
	Saha – Paul – Dey	2008	329	P (♂)		29,8 % (DF)	
NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	25,0 % (DF)	
SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	22,3 % (DF)	
	Botega a kol.	2010	4352	H	ICD-10	16,9 % (Z)	

NPL – nadužívanie

Z – závislosť

H – hospitalizovaní pacienti

I – inštitucionalizovaná populácia (chránené bývania, ústavy, väznice...)

Dolné indexy: A – adolescenti; S – študenti VŠ

DF – denné fajčenie

A – ambulantní pacienti

C – komunita (bezdomovci...)

P – všeobecná populácia

Poznámka: Ak bola klasifikácia fajčenia „light (do 10 cig / D) – moderate (11 – 20 cig / D) – heavy (nad 20 cig / D) smoker“, ako závislí sa považovali „moderate / heavy“. Pri použití FTQ / FTND boli stredne ťažkí a ťažkí fajčiari označení ako závislí.

Podľa epidemiologických odhadov Svetovej zdravotníckej organizácie je v súčasnosti na svete približne 1,3 – 1,5 miliardy denných fajčiarov tabaku; 12-mesačná prevalencia tabakizmu v svetovej populácii je približne 27 % (Guindon a Boisclair, 2003). Predstavitelia WHO zdôrazňujú, že kvôli medzikulturálnym rozdielom je dôležité monitorovanie epidemiológie fajčenia tabaku predovšetkým na národných úrovniach jednotlivých krajín (Degenhardt a kol., 2008).

Na národnej úrovni máme pravidelné štatistické údaje o fajčiároch k dispozícii od Štatistického úradu SR. Podiel denných (pravidelných) dospelých fajčiarov na Slovensku v období od r. 1994 do r. 2006 sa pohyboval medzi 25 – 32 % (ŠÚSR, 2006). Považujeme za znepokojujúce zistenie, že Národné centrum zdravotníckych informácií (v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva SR) žiadne štatistiky o tabakovej závislosti nepublikuje a vo svojich publikáciách ani nevyčleňuje kategóriu MKCH-10 „F17“ (NCZI, 2009a; NCZI, 2009b; NCZI, 2010). Keď pripomenieme, že podľa súčasných názorov expertov patrí tabak do prvej päťice najškodlivejších psychoaktívnych látok (Nutt – King – Phillips, 2010) a je podľa kvalifikovaných

odhadov (spolu-)zodpovedný približne 5 000 000 úmrtí ročne (WHO, 2009), chýbanie pravidelného medicínskeho monitoringu populácie v našej krajine považujeme za jeho závažné podcenenie.

8.2. Podstata tabakovej závislosti

8.2.1. Klinické charakteristiky tabakovej závislosti

Psychoanalytické teórie predpokladajú, že fajčenie tabaku môže predstavovať regres na orálnu fázu, kde pocit blaha z fajčenej cigarety nahrádza detskú slasť zo sania matkinho prsníka (Křivák, 1984).

Podstatnú rolu vo formovaní tabakovej závislosti zohráva však až (resp. už) obdobie dospievania. Ten, kto nezačne fajčiť v období dospievania, sa pravdepodobne nikdy nestane fajčiarom (Kessler, 1995). Rozvoj tabakovej závislosti je pomerne rýchly. Vo fáze experimentálneho užívania začínajú ľudia najneskôr do niekoľkých týždňov po vyfajčení prvej cigarety inhalovať dym do pľúc. Následné fajčenie tabaku s inhaláciou dymu vedie u značnej časti fajčiarov už počas jedného mesiaca k prvým príznakom závislosti, ktorá sa formuje do jedného roka od začiatku fajčenia (Breslau a kol., 2001). Až 90 % jedincov, ktorí pokračujú vo fajčení tabaku aspoň 2 roky, sú od neho závislí (Beradič a kol., 2008). Príležitostné fajčenie tabaku je tak u veľkej časti fajčiacej populácie jedným zo štádií na ceste vývoja závislosti (Gervais a kol., 2006).

Zmena nálady je súčasťou účinku väčšiny psychoaktívnych látok (vrátane tabaku) a je jedným z hlavných dôvodov pre ich použitie (najmä vo fáze ich experimentálneho a rekreačného užívania). Nakoľko emócie zohrávajú kľúčovú rolu v intrapsychickom prežívaní, nie je prekvapujúce, že emotivita a afektívne prežívanie môžu podobnú úlohu zohrávať aj neskôr pri rozvoji závislosti. Emocné motívy pre kontaktovanie sa so psychoaktívnymi látkami zohrávajú úlohu, ktorej význam sa okrem iného prezentuje v situáciách, keď človek užíva psychoaktívnu látku napriek tomu, že vie o jej toxicite (Bergen a Caporaso, 1999). Vytváranie príjemných emočných väzieb so skúsenosťou intoxikácie psychoaktívnou látkou a nepríjemných so skúsenosťou abstinenčného stavu môžu byť významnými podpornými faktormi rozvoja závislosti. Prvotná motivácia sa však v spleti bludných kruhov závislosti môže stať sekundárnou, alebo dokonca príčinou vzniku protichodnej emócie, kedy sa látka zase stáva dôvodom na jej predchádzanie. Špeciálne pri tabaku sa otázka emotivity ukazuje ako významná pri komorbidite tabakovej závislosti a afektívnych porúch (viď 12. kapitola).

Tabak sa zdá byť účinným nástrojom v zvládaní stresu, avšak nakoľko je tento účinok čiastočne sprostredkovaný dopamínergickou neurotransmisiou zapojenou v neuronálnych okruhoch odmeny, spätne to prispieva k jeho adiktívnemu potenciálu (Balfour a Ridley, 2000).

V kontexte reflektovania zdravotných dôsledkov fajčenia tabaku (načrtnutých v predchádzajúcej kapitole) sa u závislých jedincov ustalať typická zážitková štruktúra: človek nemôže žiť so svojou závislosťou, ale ani bez nej (Žucha a Čaplová, 1998). Pútavý popis tohto fenoménu poskytuje Drtil (1990) zo sprostredkovanej skúsenosti: „Ve vedľajším nemocničnom pokoji umíral asi šedesátiletý muž na rakovinu hrtanu. Mohl ešte občas vyjít z miestnosti a posadiť sa na lavici. Jedny z posledných pohybov, ktoré v živote udělal, byly ty pohyby, kterými si přikládal zapálenou cigaretu k ústům a kouřil. Byl vyhublý, sešlý, zcela ovládaný svou závislostí.“

Hoci zdravotné riziká fajčenia sú zrejmé, často sa opomína sociálny kontext negatívnych dôsledkov fajčenia. Pri analýze výsledkov dotazníkového prieskumu pomocou RCSAST na vzorke 636 vysokoškolských študentov sme zistili, že pravidelní fajčiari tabaku sú skupinou s rovnako vážnymi nepriaznivými sociálnymi následkami ako pravidelní konzumenti alkoholu (Turček – Novotný – Kolibáš, 2008a).

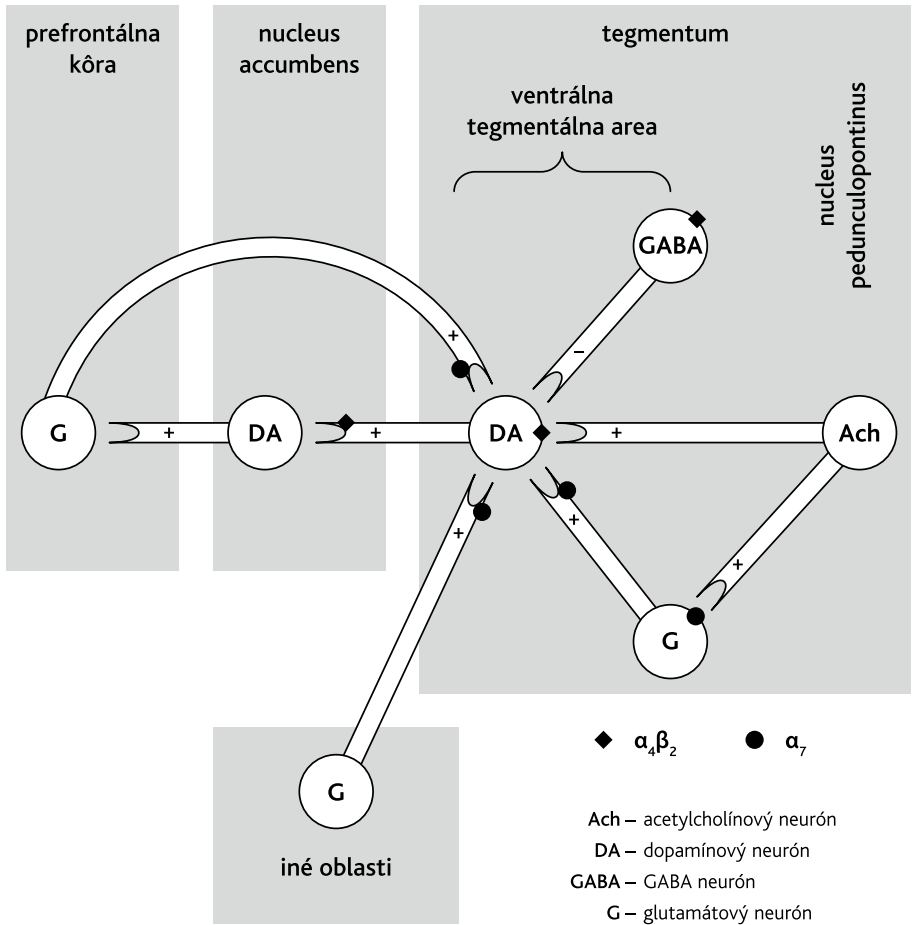
8.2.2. Neurobiologické charakteristiky tabakovej závislosti

Ako sme spomenuli už v 6. kapitole, za psychoaktívne účinky tabaku vrátane jeho adiktívneho potenciálu je zodpovedný predovšetkým nikotín. Jeho úloha vo formovaní závislosti na neurobiologickej úrovni spočíva v aktivácii mezolimbických dopamínergických okruhov mozgovej odmeny (Benowitz, 2010).

Dráhy regulujúce dopamínergickú neurotransmisiu z ventrálnej tegmentálnej oblasti (VTA) do nucleus accumbens sú dvojaké. Glutamátergické projekcie sú stimulačné, sú aktivované cestou presynaptických α_7 nAChR, ktoré podliehajú pomalšej desenzitizácii. Stimulačné glutamátergické projekcie sú navyše stimulované cholinergickou neurotransmisiou z nucleus pedunculopontinus tegmenta (cestou $\alpha_4\beta_2$). Naopak GABA-ergické projekcie sú inhibičné, sú aktivované cestou $\alpha_4\beta_2$ nAChR, ktoré podliehajú rýchlejšej desenzitizácii. Prevládnutím glutamátergickej (stimulačnej) nad GABA-ergickou (inhibičnou) signalizáciou vedie pri opakovanej aplikácii nikotínu k stimulácii uvoľňovania dopamínu v nucleus accumbens (Ray a kol., 2008). Dopamínergická neurotransmisia v nucleus accumbens následne sprostredkúva odmenu – pocit blaha, a ďalej stimuluje predovšetkým glutamátergickú neurotransmisiu v prefrontálnej kôre. Z prefrontálneho kortexu (ale aj z iných oblastí mozgu – z hipokampu, amygdaly) vedú zasa stimulačné glutamátergické axóny (s presynaptickými α_7 nAChR) priamo do dopamínergických jadier VTA. Bludný kruh závislosti od nikotínu sa tak uzatvára.

Najnovšie sa ukazuje, že aj $\alpha_6\beta_2$ nAChR a receptory s podjednotkou α_5 (ktorá môže byť súčasťou iných heteroméryných nikotínových receptorov) sa cestou posilňovania dopamínergickej neurotransmisie podieľajú na formovaní závislosti od nikotínu / tabaku (Walsh a kol., 2008).

Spojením poznatkov o účinkoch nikotínu na mozgové okruhy odmeny (Laviolette a Van Der Kooy, 2004; Dani a Harris, 2005; Markou, 2008; Mobascher a Winterer, 2008; Balfour, 2009; Barik a Wonnacott, 2009) si dovoľujeme načrtnúť predpokladaný model nikotínovej závislosti na tejto úrovni (obr. 4).



Obr. 4 Neurobiologický model nikotínovej závislosti

- 1) Nikotín stimuluje dopamínovú neurotransmisiu priamo – aktiváciou presynaptických α₄β₂ nAChR na dopamínových neurónoch VTA.
- 2) Nikotín stimuluje dopamínovú neurotransmisiu nepriamo – prevážením stimulačných glutamatergických signálov (aktiváciou presynaptických α₇ nAChR) nad inhibičnými GABA-ergickými signálmi (aktiváciou neuronálnych α₄β₂ nAChR) vo VTA.
- 3) Nikotín stimuluje dopamínovú neurotransmisiu nepriamo – aktiváciou presynaptických α₇ nAChR na glutamatergických neurónoch, ktoré majú do VTA projekcie z iných oblastí mozgu.
- 4) Nikotín stimuluje dopamínovú neurotransmisiu spätne – posilňovaním signalizácie z glutamatergických neurónov (aktivovaných dopamínovými stimulmi z nucleus accumbens) pôsobením na presynaptické α₇ nAChR.

Je však treba podotknúť, že okrem nikotínu sa na adiktívnom potenciáli tabaku podieľajú pravdepodobne aj iné zložky. Ukázali sme, že chronická administrácia nikotínu vedie k postupnej desenzitizácii nikotínových receptorov, čím dochádza k postupnému zoslabovaniu neurotransmisie viacerých signálnych molekúl, vrátane dopamínu. V tomto kontexte je dôležité pripomenúť, že inhibítory monoaminoxidáz (IMAO) obsiahnuté v tabakovom dyme vedú pri fajčení k zvyšovaniu hladín sérotonínu, noradrenalínu aj dopamínu v mozgu (viď 5. kapitola). Tento efekt sa pritom na rozdiel od aplikácie nikotínu nedostavuje akútne, ale iba pri opakovanom (chronickom) fajčení tabaku (Fowler a kol., 1999). Inhalácia tabakového dymu môže teda cestou aktivity IMAO vyrovnávať hladiny dopamínu, ktoré sú pri čisto nikotínovej aplikácii postupne znižované. IMAO tak môžu zohrávať dôležitú úlohu vo zvyšovaní adiktívneho potenciálu nikotínu.

8.2.3. Genetické aspekty závislosti od tabaku

V rodinných štúdiách sa zistilo, že deti fajčiarov majú vyše 2-násobne zvýšené riziko stať sa v dospelosti závislými od tabaku (Hughes, 1986).

Na základe údajov z niekoľkých vln štúdií dvojčiat (Heath a kol., 1993; Heath a kol., 1995; Sullivan a Kendler, 1999) sa odhaduje dedivosť (príspevok genetických faktorov –heritabilita) iniciácie fajčenia (v závislosti od zvoleného štatistického modelu) približne na 60 %, pričom u žien je to okolo 65 % a u mužov asi 55 %. Podiel heritability na pokračovaní fajčenia v týchto štúdiách vychádza priemerne až na 70 %. Na druhej strane, podiel dedivosti na riziku zlyhania prerušenia fajčenia sa odhaduje približne na 55 % (Xian a kol., 2003).

Existuje čoraz väčšia snaha nájsť gény signifikantne prepojené s tabakovou závislosťou (väzobné štúdie), alebo gény kódujúce proteíny zúčastňujúce sa na metabolizme účinných látok tabaku, ktorých variácie či polymorfizmus by pomohli identifikovať rizikových jedincov (asociačné štúdie).

Zatiaľ čo v oblasti väzobných štúdií sa zisťujú prevažne rozporuplné a navzájom protichodné zistenia, asociačné štúdie majú lepšie výsledky (Novotný, 2009). Nádejnými sa ukazujú predovšetkým gény pre cytochróm P450 a gény pre acetylcholínové nikotínové receptory.

Predpokladá sa, že interindividuálna genetická vybavenosť pre CYP2A6 a tým schopnosť odbúravať nikotín môže významne determinovať schopnosť rozvinutia tolerancie na nikotín, čo je jedným z kľúčových problémov v rozvoji závislosti (SZO, 2004; Mwenifumbo a Tyndale, 2009). Jedinci, ktorí sú pomalými metabolizérmi nikotínu (t.j. majú nízku aktívnu formu CYP2A6), majú relatívne nižšie riziko rozvoja závislosti od tabaku (nikotínu). Naopak, u nositeľov genotypu „divokej varianty“ enzýmu CYP2A6 je metabolizmus nikotínu výrazne zrýchlený a nositelia tohto genotypu sú zraniteľnejšími pre vznik závislosti, ktorá je ťažšia a súvisí s nízkou úspešnosťou pokusov o abstinenciu od tabaku / nikotínu (Ray – Schnoll – Lerman, 2009).

Postupne sa črtá aj vzťah medzi polymorfizmom génov pre podjednotky nikotínového acetylcholínového receptora s vulnerabilitou k tabakovej závislosti. Zbierajú sa najmä údaje o identifikovaných špecifických variantoch génov CHRN, kódujúcich jednotlivé podjednotky nikotínových receptorov (najmä CHRNA4, CHRNA5, CHRNA7, CHRN2), ktoré sú asociované

so zvýšenou vulnerabilitou k závislosti od nikotínu / tabaku (Govind – Vezina – Green, 2009; Saccone a kol., 2009).

8.2.4. Faktory súvisiace s rozvojom tabakovej závislosti

Pohlavie

Väčšina štúdií sa zhoduje, že pravidelných fajčiarov a závislých je viac mužov ako žien (Turček, 1998; Grant a kol., 2004; Schmitz – Kruse – Kugler, 2003; Kolibáš – Novotný – Turček, 2008; Novotný a kol., 2008; Botega a kol., 2010).

Vek

Ako sme už uviedli vyššie, obdobie dospievania je kľúčovým pre rozvoj tabakovej závislosti. Existujú pritom rozdiely v rôznych podskupinách adolescentov, pričom napríklad študenti odborných škôl fajčia častejšie ako študenti gymnázií (Turček, 1998). Najvyššie zastúpenie závislých je napokon v produktívnom veku 30 – 49 rokov (Kandel a kol., 1997; Schmitz – Kruse – Kugler, 2003; Botega a kol., 2010).

Osobnosť

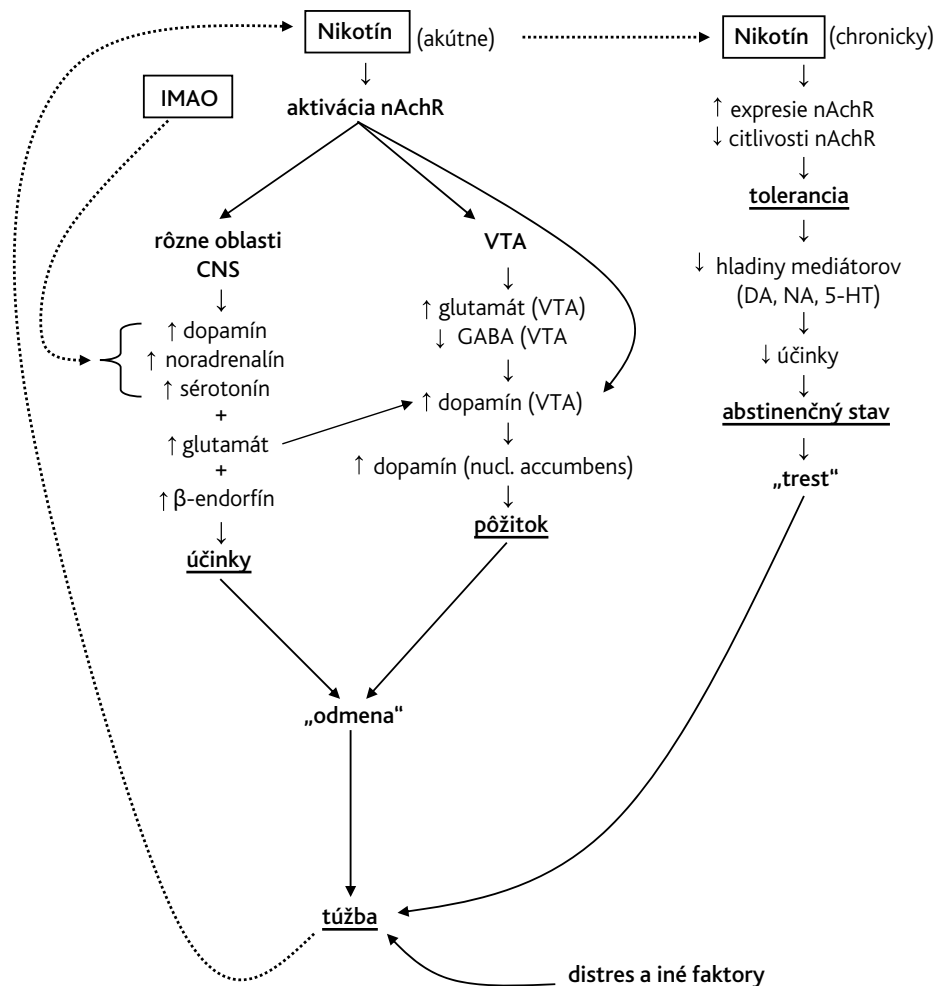
Viaceré štúdie sa zaoberali problematikou analýzy osobnostných črt vo vzťahu k fajčeniu tabaku. Aj pri použití metodologicky rôznych osobnostných typológií potvrdzujú, že u fajčiara sa nachádza osobnostný terén, ktorý podporuje vypestovanie návyku. Súhrnný prehľad osobnostných črt, ktoré sú podľa rôznych štúdií (Kucek, 1974; Heath a kol., 1995; Jančovičová – Ritomský – Heretik, 2004; Etter, 2010) asociované s vyšším rizikom rozvoja závislosti od tabaku, uvádzame v tab. 12.

Tabuľka 12 Črty osobnosti asociované so závislosťou od tabaku

Zvýraznené črty	Oslabené črty
bezstarosť	silá superega
dobrodružnosť	cieľavedomosť
extroverzia	prispôsobivosť
neuroticizmus	
úzkosť	
emočná labilita	
závislosť na skupine	
vyhľadávanie nového	
vyhýbanie sa nebezpečiu	

8.2.5. Integrovaný model tabakovej závislosti

S ohľadom na poznatky uvedené v predchádzajúcich podkapitolách, dovoľujeme si navrhnúť integrovaný model tabakovej závislosti (obr. 5).



Obr. 5 Integrovaný model tabakovej závislosti

Akútne účinky nikotínu (ľavá časť obrázka) pozorované v iničiálnych štádiách fajčenia vedú k elevácii neurotransmiterov v rôznych oblastiach mozgu.

Vo ventrálnnej tegmentálnej oblasti (VTA) ide predovšetkým o zintenzívnenie glutamatergickej na úkor GABA-ergickej neurotransmisie (v dôsledku omnoho rýchlejšieho rozvoja tolerancie

nikotínových receptorov na GABA-ergických neurónoch). V dôsledku toho sa zintenzívňuje aj dopamínergická neurotransmisia vo VTA s projekciami do nucleus accumbens (NA). Jej klinickým korelátom je prežívanie pôžitku z fajčenia.

V rôznych oblastiach CNS dochádza zároveň k zvyšovaniu hladín (okrem dopamínu) aj noradrenalínu a sérotonínu – sčasti priamym účinkom nikotínu na neuróny a sčasti inhibíciou odbúravania týchto monoamínov účinkom inhibítorov monoaminoxidáz (MAO) obsiahnutých v tabakovom dyme. Zosilňuje sa aj glutamátergická neurotransmisia (glutamátergické neuróny s projekciami do VTA v nej posilňujú dopamínergickú neurotransmisiu), ako aj hladiny β -endorfinu. Klinickým korelátom týchto zmien sú predovšetkým subjektívne príjemne prežívané zlepšenie kognitívnych funkcií, aktivity a nálady.

Súhrn neurobiologických účinkov zložiek tabaku a ich klinických korelátov vytvára konkrétnejšiu predstavu o fenoméne „odmeny“, ktorý je silným motivačným faktorom v pokračovaní fajčenia. Druhým motivačným faktorom pokračovania vo fajčení tabaku je vyhnutie sa „trestu“, ktorý sa dostaví pri prerušení už **dlhodobého (chronického) fajčenia (pravá časť obrázka)**. Dôležitú úlohu v jeho formovaní má postupný nárast tolerancie na nikotín, ktorá vedie pri prerušení fajčenia k znižovaniu hladín neurotransmitterov (najmä dopamínu, noradrenalínu a sérotonínu). Vzniká abstinенčný stav, ktorého klinickým korelátom je najmä útlm výkonu kognitívnych funkcií (pozornosti a pracovnej pamäte) a prípadné zhoršenie nálady.

Na formovaní a udržiavaní fajčiarskeho vzorca správania sa napokon podieľajú aj iné – psychosociálne faktory, ako napríklad naučené fajčenie v spoločnosti fajčiarov, či fajčenie ako nástroj na zvládanie negatívneho stresu.

8.3. Diagnostika tabakovej závislosti

Na základe korelácií výsledkov diagnostických posudzovacích škál a dennej spotreby cigariet sa predpokladá, že všetci fajčiari s dennou spotrebou aspoň 20 cigariet sú závislí (Bernadič a kol., 2008).

Kritériá závislosti od tabaku v kontexte jednotlivých diagnostických systémov látok uvádza v tab. 13. Medzinárodné kritériá sme pre lepšie porozumenie v špecifikácii látky prispôbili fajčeniu tabaku, špecificky cigariet (WHO, 1993; APA, 2000).

Tabuľka 13 Kritériá závislosti v diagnostických systémoch

	ICD-10	DSM-IV-TR
časová podmienka	najmenej 1 mesiac kontinuálne alebo v rámci uplynulých 12 mesiacov opakovane	hocikedy v rámci uplynulých 12 mesiacov
kvantifikačná podmienka	aspoň 3 z nižšie uvedených	aspoň 3 z nižšie uvedených
kritériá	silná túžba alebo nutkanie fajčiť tabak	
	znížená schopnosť kontrolovať užívanie tabaku čo do začiatku, ukončenia alebo miery fajčenia (prejavuje sa častým fajčením väčšieho počtu cigariet alebo dlhšiu dobu ako bolo pôvodne zamýšľané, alebo neúspešnými pokusmi o redukovanie či regulovanie fajčenia)	fajčenie tabaku je často vo väčších množstvách cigariet alebo dlhšiu dobu ako bolo pôvodne zamýšľané
	abstinenčný syndróm pri znížení alebo vysadení fajčenia tabaku alebo pokračovanie v užívaní tabaku za účelom vyhnutia sa alebo úľavy abstinenčných príznakov	trvalé prianie alebo neúspešné pokusy o redukovanie alebo regulovanie fajčenia tabaku
	vznik tolerancie na účinky tabaku (prejavuje sa dosahovaním želaného účinku pri vyšších dávkach ako pôvodne alebo zreteľne menším účinkom pri pokračujúcom užívaní pôvodnej dávky)	odvykací stav prejavujúci sa ako tabakový abstinenčný syndróm, alebo pokračovanie v užívaní tabaku za účelom vyhnutia sa alebo oslabenia abstinenčných príznakov
	zameranie sa na fajčenie tabaku (prejavuje sa vzdaním sa alebo zanedbávaním iných pôžitkov / záujmov kvôli užívaniu alebo venovaním podstatného času získavaniu / užívaniu / zotavovaniu sa z užívania tabaku)	tolerancia definovaná ako potreba zreteľného zvyšovania počtu vyfajčených cigariet za účelom dosiahnutia želaného účinku, alebo zreteľne menší účinok pri pokračujúcom užívaní pôvodnej dávky tabaku
	pretrvávajúce fajčenie tabaku napriek (odôvodnene predpokladanému) vedomiu o jej jednoznačne škodlivých dôsledkoch	podstatný čas je venovaný získavaniu / užívaniu / zotavovaniu sa z užívania tabaku
		v dôsledku užívania tabaku sú obmedzené alebo celkom opustené dôležité sociálne, pracovné alebo rekreačné činnosti
		užívanie tabaku pokračuje napriek povedomiu o súvisi s pretrvávajúcimi alebo opakujúcimi sa somatickými alebo psychologickými poruchami

Dôležitým znakom závislosti od tabaku je špecifický abstinenčný syndróm, ktorý sa objaví pri úplnom prerušení fajčenia alebo pri znížení počtu vyfajčených cigariet. Za vegetatívne abstinenčné príznaky závislosti od nikotínu / tabaku sú zodpovedné $\alpha_3\beta_4$ nAChR v autonómnom nervstve (Mineur a Picciotto, 2008). Prehľad charakteristických abstinenčných príznakov pri tabakovej závislosti uvádzame v tab. 14 (WHO, 1993; APA, 2000; Hughes, 2007; Kolibáš a Novotný, 2007).

Tabuľka 14 Abstinenčné príznaky tabakovej závislosti

ICD-10	DSM-IV-TR	Štúdie
úzkosť depresívna / dysforická nálada podráždenosť / napätie / nepokoj	úzkosť depresívna / dysforická nálada podráždenosť / napätie / nepokoj	úzkosť depresívna / dysforická nálada nepokoj netrzeplivosť hnev
znížená pozornosť zvýšená chuť do jedla	znížená pozornosť zvýšená chuť do jedla / priberanie hmotnosti	znížená pozornosť hlad
insomnia	insomnia	insomnia nočné mory
únava / malátnosť túžba za tabakom		únava túžba za tabakom zápcha
kašeľ	bradykardia	kašeľ bradykardia

Existuje viacero posudzovacích stupníc / škál hodnotiacich závažnosť tabakovej závislosti. Pravdepodobne najpoužívanejšou a v praxi najosvedčenejšou je Fagerströmová škála nikotínovej závislosti (FTND), ktorá vznikla modifikáciou pôvodného Fagerströmovho dotazníka (FTQ) (Heatherton a kol., 1991) – tab. 15.

Tabuľka 15 Fagerströмова škála nikotínovej závislosti (FTND)

Položka (body)	Otázka	Odpoveď	Hodnotenie
1	Ako skoro po prebudení si zapálite prvú cigaretu?	do 5 minút za 6 až 30 minút za 31 až 60 minút po 60 minútach	3 2 1 0
2	Je pre Vás obtiažne nefajčiť na miestach, kde je to zakázané?	áno nie	1 0
3	Ktorá cigareta v priebehu dňa by Vám najviac chýbala?	prvá ranná niektorá iná	1 0
4	Kolko cigariet denne vyfajčíte?	0 – 10 11 – 20 21 – 30 31 a viac	0 1 2 3
5	Fajčíte častejšie v priebehu dopoludnia?	áno nie	1 0
6	Fajčíte, aj keď ste chorý a pripútaný na lôžko?	áno nie	1 0

Hodnotenie: viac ako 5 bodov – ťažká závislosť

8.4. Terapia tabakovej závislosti

Prevláda mýtus, podľa ktorého je s fajčením možné prestať kedykoľvek – „stačí sa rozhodnúť“. Záujem fajčiarov o účasť v programoch určených na ukončenie fajčenia je nedostatočný, neskorý a aj preto je úspešnosť týchto programov nízka. Ak sa aj fajčiari na program prihlásia, sú to často jedinci s dlhoročnou plne rozvinutou závislosťou, ktorí sa už v minulosti opakovane pokúšali prestať s fajčením (Spiandorello a kol., 2007).

Primárnym cieľom našej práce nie je zaoberať sa problematikou liečby závislosti od tabaku, domnievame sa však, že je vhodné aspoň načrtnúť terapeutické prístupy používané v súčasnosti.

8.4.1. Farmakoterapia

Substitučná liečba nikotínom (Nicotine Replacement Therapy, NRT)

Podstatou substitučnej liečby nikotínom je náhrada tabakového dymu nikotínom v dobre definovanej koncentrácii s postupným uvoľňovaním, s možnosťou rôznej aplikácie (žuvačka, náplasť, nazálny sprej, elektronická cigareta), pri ktorej je pacient ochránený pred škodlivými účinkami tabakového dymu. Sú v zásade dve možnosti koncepcie NRT: 1) ako udržiavacia liečba; 2) ako detoxifikačná liečba. Podľa výsledkov metaanalýz je NRT účinnou stratégiou pri liečbe tabakovej závislosti, pričom na jej účinnosť nemá zásadný vplyv výber konkrétneho spôsobu aplikácie nikotínu (Silagy a kol., 2007).

Vareniklín

Vareniklín je v súčasnosti najnovšou registrovanou látkou na liečbu závislosti od tabaku, ktorej vznik odzrkadľuje naše súčasné chápanie neurobiologickej podstaty nikotínovej závislosti. Je parciálnym agonistom $\alpha_4\beta_2$ neurónových nAChR. Stimuluje aktivitu sprostredkovaných nAChR, avšak na významne nižšej úrovni než nikotín (Garrison a Dugan, 2009).

Nikotín u človeka súťažší o tie isté väzbové miesta na $\alpha_4\beta_2$ nAChR, pre ktoré má vareniklín vyššiu afinitu. Vareniklín môže preto účinne blokovať schopnosť nikotínu plne aktivovať receptory $\alpha_4\beta_2$ nAChR a prostredníctvom nich mezolimbický dopamínergický systém, ktorý pri fajčení zodpovedá za posilňovanie návyku a sprostredkuje pocit blaha. Vareniklín má teda duálny účinok. Po naviazaní na $\alpha_4\beta_2$ nAChR sprostredkuje efekt dostatočný na zmiernenie túžby po cigarete a abstinenčných príznakov (účinnosť agonistu), čo súčasne vedie k zmierneniu posilňovania návyku a zabráneniu navodenia pocitu blaha pri fajčení tým, že bráni nikotínu naviazať sa na tieto receptory (účinnosť antagonistu).

Metaanalýzy potvrdili dobrú účinnosť vareniklínu v odvykaní od fajčenia (Cahill – Stead – Lancaster, 2009).

Bupropión

Bupropión (a jeho aktívny metabolit hydroxybupropión) je antidepresívum účinkujúce na princípe inhibície spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu (NDRI). Bupropión bol prvé antidepresívum registrované FDA na liečbu závislosti od tabaku. Jeho účinnosť bola potvrdená aj metaanalýzami (Hughes – Stead – Lancaster, 2010). Superiorita efektivity bupropiónu oproti ostatným antidepresívam pri liečbe závislosti od tabaku (alebo komorbídnej závislosti a depresie) nastoľuje otázku, do akej miery sa na jeho účinku podieľa „jadrový“ antidepresívny efekt a do akej miery účinnosť na neurotransmitterové systémy zapojené (aj) inde než v patogenéze depresie. V tomto kontexte sú významné nasledovné informácie:

- 1) Bupropión pôsobí na dopamínergický systém mechanizmom, ktorý je veľmi blízky pôsobeniu psychoaktívnych látok – cez zvyšovanie dopamínergickej neurotransmisie v nucleu accumbens (Ascher a kol., 1995);
- 2) Bupropión je parciálnym antagonistom $\alpha_3\beta_2$, $\alpha_4\beta_2$ a α_7 nikotínových acetylcholínových receptorov v CNS (Slemmer – Martin – Damaj, 2000), čím zoslabuje pozitívne odmeňovanie sprostredkované nikotínom (Paterson, 2009).
- 3) Bupropión je jedným z mála antidepresív, ktorých metabolizmus nie je ovplyvnený fajčením tabaku (Desai – Seabolt – Jann, 2001).

Nortriptylín

Nortriptylín je tricyklické antidepresívum, ktorého účinok spočíva v blokovaní spätného vychytávania noradrenalínu a sérotonínu (SNRI). Účinnosť nortriptylínu bola potvrdená metaanalýzami a je takmer na úrovni bupropiónu. Predpokladá sa, že efekt nortriptylínu v liečbe tabakovej závislosti súvisí s jeho noradrenergickou aktivitou (Hughes – Stead – Lancaster, 2010).

Klonidín

Klonidín je centrálne α_2 sympatomimetikum, vyvinuté ako antihypertenzívum a analgetikum. Má sedatívny a antianxiózný účinok a v minulosti sa ukázal ako účinný na liečbu abstinenčných príznakov pri závislosti od opioidov a alkoholu. Štúdie klonidínu pri liečbe závislosti od tabaku potvrdili jeho efekt na znížovanie túžby, redukciiu abstinenčných príznakov – najmä úzkosti, napätia a nepokoj. Hoci účinnosť klonidínu bola potvrdená aj v metaanalýzach, jeho využitie je limitované pre vedľajšie účinky (Gourlay – Stead – Benowitz, 2008).

8.4.2. Psychoterapia

Poradenstvo

Poradenstvo zohráva dôležitú úlohu pri motivácii k odvykaniu od fajčenia, ako aj pri asistencii v rámci samotného odvykacieho procesu. Poradenský proces pritom nemusí byť priamou súčasťou závislosti od tabaku, môže ale významne pomôcť pri identifikácii cieľov, motivácií, podporných a rizikových faktorov, sprostredkovaní terapeutických kontaktov, jeho úloha tiež spočíva v sprevádzaní pacienta počas obdobia vlastnej terapie za účelom riešenia komplikujúcich situácií (Ochaba a kol., 2006).

Krátka intervencia

Krátka intervencia predstavuje štruktúrovaný poradensko-terapeutický prístup, ktorého snahou je osloviť čo najväčší počet pacientov (Hatsukami – Stead – Gupta, 2008; Štěpánková a Králíková, 2010). Ide o rozšírenú modalitu jednoduchého poradenstva, ktorá v sebe nesie aj prvky psychoterapie (tab. 16).

Tabuľka 16 Princípy krátkej intervencie

Krok	Intervencia
1) Pýtaj sa (Ask)	Identifikovanie závislosti od tabaku a jej závažnosti.
2) Porad' (Advice)	Upozornenie na potrebu prestať fajčiť – jasne, dôrazne, osobne.
3) Posúď (Assess)	Posúdenie rizík pokračovania fajčenia a schopnosti zahájiť abstinenciu.
4) Pomôž (Assist)	Podporná psychoterapia pri ukončovaní fajčenia.
5) Plánuj (Arrange)	Stanovenie frekvencie kontrolných stretnutí.

Svojpomocná technika viacstupňovej obrany

Prevenia relapsu založená na technike viacstupňovej obrany má určité spoločné charakteristiky pre všetky návykové látky (Larimer – Palmer – Marlatt, 1999). Predpokladá seba-poznanie, určitú sebadisciplínu a základnú motiváciu abstinovať. Je založená na snahe riešiť problém na najmenej nožnej závažnej úrovni. Problémy a s nimi asociované techniky obrany sú stratifikované od varovných signálov recidívy (prispôsobenie životosprávy), cez vyhýbanie a transformáciu spúšťačov (odmietnutie spoločnosti fajčiarov, zdôvodnené odmietnutie cigarety) až po spracovanie chuti / túžby na fajčenie (napr. aktivitou alebo relaxačnými technikami) a okamžité riešenie recidív (Nešpor, 1996). Svojpomocné techniky sú relatívne menej účinné ako iné terapeutické modality, určitú úspešnosť im však nemožno odoprieť (Lancaster a Stead, 2009a).

Kognitívne-behaviorálna terapia (KBT)

Techniky KBT pri liečbe závislosti od nikotínu využívajú edukáciu spriahnutú s psychoterapiou zameranou na reštrukturalizáciu vzorcov správania súvisiacich s fajčiarskym návykom, nácvik zvládania kritických situácií, posilňovanie motivácie k abstinencii (Jain, 2003; Kolibáš a Novotný, 2007; Štěpánková a Králíková, 2010). KBT, ako aj iné prípadné psychoterapeutické techniky, sa ukazujú ako obzvlášť účinné pri kombinácii s vhodnou farmakoterapiou závislosti (Hatsukami – Stead – Gupta, 2008).

8.4.3. Liečebné prístupy v štádiu výskumu

Celkom novým prístupom v liečbe závislosti od tabaku / nikotínu je snaha vyvinúť vakcíny, ktoré by vyviazaním nikotínu do imunokomplexov znižovali jeho dostupnosť v tkanivách vrátane mozgu, čím by sa blokovali jeho účinky (Cerny a Cerny, 2009).

8.4.4. Liečebné prístupy bez preukázaného efektu

Pre nedostatok medicínskych dôkazov o účinnosti sa v liečbe závislosti od tabaku vo všeobecnosti nedoporučuje používanie akupunktúry, hypnózy, mecamylamínu, antidepresív typu SSRI, antipsychotík, octanu strieborného, opiátových antagonistov ani anxiolytík (Drtil, 1989; Drtil, 1990; Drtil, 1997; Jain, 2003; Kolibáš a Novotný, 2007; Abbot a kol., 2008; Lancaster a Stead, 2009b; Lancaster a Stead, 2009c; David a kol., 2009; Hughes – Stead – Lancaster, 2010).

9. SÚČASNÉ NADUŽÍVANIE TABAKU A INÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTKOK

9.1. Epidemiologické údaje

Tabuľka 17 Fajčenie tabaku pri nadužívaní iných návykových látok

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Špecifikácia cieľovej populácie	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Akákoľvek návyková látka (závislosť)	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	69,3 % (Z)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick –	2009	8841	P	ICD-10	53,6 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick –	2009	32675	P	DSM-IV	63,6 % (DF)	
Alkoholová závislosť	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	56,1 % (DF)	67,5 % (DF)
	NHSDA	Kandel – Huang – Davies –	2001	39994	P	DSM-IV	53,8 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	45,4 % (Z)	
	EPIAF	Heretik ml. a kol.	2008	1048	P	CAGE; FTQ	46,8 % (Z)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	8841	P	ICD-10	61,3 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	32675	P	DSM-IV	70,9 % (DF)	
		Botega a kol.	2010	4352	H	ICD-10	42,8 % (Z)	

DF – denné fajčenie

Z – závislosť

H – hospitalizovaní pacienti

P – všeobecná populácia

Poznámka: Ak bola klasifikácia fajčenia „light (do 10 cig / D) – moderate (11 – 20 cig / D) – heavy (nad 20 cig / D) smoker“, ako závislí sa považovali „moderate / heavy“. Pri použití FTQ / FTND boli stredne ťažkí a ťažkí fajčiarci označení ako závislí.

Tabuľka 18 Nadužívanie návykových látok pri závislosti od tabaku

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Špecifikácia cieľovej populácie	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Akákoľvek návyková látka (závislosť)	GNHIES	Schmitz – Kruse – Kugler	2003	3293	P	DSM-IV	14,0 % (NPL)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	3,4 % (Z)	
	NCS-R	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	9282	P	DSM-IV	9,6 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	8841	P	ICD-10	12,3 % (DF)	
Alkoholová závislosť	NHSDA	Kandel Huang – Davies –	2001	39994	P	DSM-IV	24,0 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	13,5 % (Z)	
	TACOS	Schumann a kol.	2004	4073	P	DSM-IV		18,1 % (NPL)
	NCS-R	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	9282	P	DSM-IV	4,0 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	8841	P	ICD-10	4,0 % (DF)	
		Botega a kol.	2010	4352	H	ICD-10	24,8 % (Z)	

NPL – nadužívanie

DF – denné fajčenie

Z – závislosť

H – hospitalizovaní pacienti

P – všeobecná populácia

Poznámka: Ak bola klasifikácia fajčenia „light (do 10 cig / D) – moderate (11 – 20 cig / D) – heavy (nad 20 cig / D) smoker“, ako závislí sa považovali „moderate / heavy“. Pri použití FTQ / FTND boli stredne ťažkí a ťažkí fajčiari označení ako závislí.

9.2. Explorácia vzťahov

Fajčenie tabaku je spojené s významne častejším užívaním ďalších legálnych psychoaktívnych látok (Turček – Novotný – Kolibáš, 2008a). Závislosť od tabaku je podľa niektorých štúdií všeobecným markerom psychiatrickej (a zvlášť látkovej) morbidity a komorbidity (Le Strat – Ramoz – Gorwood, 2010). Najmä nadužívanie alkoholu a závislosť od tabaku sú navzájom recipročne veľmi úzko späté (Botega a kol., 2010).

Ak je tabak dominantnou drogou pri súčasnom nadužívaní viacerých psychoaktívnych látok, kladieme si otázku genézy jeho superiority (Žucha a Čaplová, 1998). Tabak môže byť prítlačivejší oproti ostatným návykovým látkam z viacerých dôvodov:

- 1) Fajčiar nie je konfrontovaný s potenciálnym porušovaním predpisov v takej miere, ako užívateľ ilegálnych návykových látok (Zákony č. 139/1998 a 300/2005 Z.z. v znení neskorších predpisov). Hoci fajčenie tabaku je v spoločnosti čoraz viac obmedzené a jeho porušenie hodnotené priestupkom aj v našej legislatíve (Zákon č. 377/2004 Z.z. v znení neskorších predpisov), fajčiar pri porušení predpisov v zásade nenesie tarchu morálneho zlyhania. Táto výhoda sa na druhej strane pochopiteľne stráca, ak sa fajčením spôsobí škoda napr. založením požiaru či dyskomfort alebo zdravotné ťažkosti iných osôb.
- 2) V mnohých kultúrach / spoločnostiach (nevynímajúc našu) je fajčenie tabaku doteraz (aj napriek známym zdravotným dôsledkom) istým spoločenským znakom či dokonca výsadou. Na rozdiel od toho napríklad závislý od alkoholu je v spoločnosti často apriori stigmatizovaný.
- 3) Tabak je dostupnejší na trhu psychoaktívnych látok nielen viac než ilegálne látky, ale aj viac ako legálne látky typu alkoholické nápoje či káva. Tabakové výrobky sa dajú zakúpiť v širšej sieti obchodov, ba aj v novinových stánkoch.
- 4) Tabak môže byť výhodnejší pre užívateľa kvôli účinkom na psychiku a asociované fyziologické funkcie, ktoré jeho fajčenie navodzuje.

Na druhej strane silný návykový potenciál niektorých iných drog (resp. ich výrazný účinok ako odmena za užitie, silný abstinénny syndróm ako trest za neužitie) sprevádzané silnou túžbou užívať ich môžu spôsobiť, že prípadná doterajšia superiorita tabaku sa stratí a stane sa iba súčasťou užívania inej látky.

Na súvislosť nadužívania viacerých psychoaktívnych látok s ovplyvňovaním afektivity (ktorá sa uplatňuje pri kombináciách tabaku prakticky so všetkými látkami – viac viď 8. kapitola) je možné nazerať z rôznych strán. Štúdia porovnávajúca pacientov s afektívnymi poruchami rozdelenými na skupinu fajčiarov a nefajčiarov (Patten a kol., 2001) ukázala, že prediktorom (rizikovým faktorom) fajčenia bolo tiež nadužívanie alkoholu a kofeínu. Vo veľkej americkej epidemiologickej štúdii NESARC (Agrawal a kol., 2007) analýza dát zasa ukázala, že pri rozdelení probandov do klastrov depresívna porucha a súčasná závislosť od tabaku spolu najtesnejšie súviseli s nadužívaním ďalších viacerých psychoaktívnych látok. Napokon, v štúdii 4352 hospitalizovaných pacientov vo všeobecnej fakultnej nemocnici v Brazílii sa ukázalo, že popri úzkej spätosti nadužívania alkoholu a závislosti od tabaku, pacienti závislí od tabaku (na rozdiel od nadužívajúcich alkohol) vykazujú prepojenie aj na depresívnu poruchu, nakoľko mali dvojnásobné riziko výskytu suicídii oproti ostatným (Botega a kol., 2010).

Pri úzkostných poruchách je vzájomná komorbidita nadužívania tabaku a alkoholu spojená so závažnejším obrazom manifestnej anxiety (Op Den Velde a kol., 2002). Na druhej strane pacienti s úzkostnými poruchami, ktorí nie sú závislí od alkoholu, mali aj nižšiu prevalenciu fajčiarov tabaku (Baker-Morissette a kol., 2004).

Aj tieto nálezy ukazujú, že vzťahy medzi závislosťou od (viacerých) psychoaktívnych látok a inými psychickými poruchami (najmä afektívnymi) nie je zďaleka jednosmerná a lineárna.

9.2.1. Tabak a alkohol

Zo psychologického hľadiska vzájomná spätosť nadužívania alkoholu a tabaku môže byť vysvetlená dvoma hlavnými mechanizmami:

- 1) Alkohol a tabak sú obe legálne návykové látky, užívanie oboch je do značnej miery spoločensky podmienené a sýtené. V spoločnosti, kde sa konzumuje alkohol, sa často aj fajčí a naopak. Užívanie jednej látky môže preto podmieňovať užívanie druhej, čím sa buduje určitý špecifický vzorec správania. Pokiaľ sa človek opakovane ocitá v spoločnosti konzumujúcej legálne návykové látky, vzorec správania sa upevňuje a ustáľuje. Pri opakovanej expozícii následne podmieňovací mechanizmus (spoločenská situácia) už stráca na význame a jedinec aj bez vonkajšej motivácie či ponuky automaticky naučeným spôsobom siaha po oboch látkach súčasne.
- 2) Alkohol a tabak majú antagonistický farmakodynamický profil. Alkohol je tlmivá droga, zatiaľ čo tabak je psychostimulačná látka. Tento protichodný efekt však zďaleka nemusí byť pre užívateľa nevýhodný. Najmä ak sa užívanie oboch látok odohráva v spoločnosti, môže byť pre užívateľa výhodné eliminovať nadmerný útlm či depresogénny efekt alkoholu psychostimulačnou drogou – tabakom či kofeínom.

V animálnom modeli bolo preukázané, že nikotín zvyšuje alkoholový konzum (Söderpalm a kol., 2000). Tento efekt je sprostredkovaný senzitiváciou dopamínergickej neurotransmisie v mezolimbických okruhoch odmeny prostredníctvom stimulácie nAChR vo VTA (Lê a kol., 2000; Ericson a kol., 2008). Inými slovami, fajčenie tabaku môže predpripraviť náš mozog pre pociťovanie odmeny, ktorú prežívame pri užití alkoholu.

9.2.2. Tabak a ilegálne návykové látky

Čoraz jasnejšie sa tiež ukazuje, že tabak je bránou (gateway drug) k experimentovaniu a nadužívaniu ilegálnych psychoaktívnych látok, najmä marihuany (Nešpor, 1996; Williams a Ziedonis, 2004; Turček – Novotný – Kolibáš, 2008b). Až 3/4 závislých od kokaínu, amfetamínových psychostimulancií alebo opiátov sú zároveň denní fajčiar tabaku, pričom asi 2/3 z nich sú od tabaku závislí (Patkar a kol., 2002; Kalman – Morissette – George, 2005; Weinberger a Sofuoglu, 2009).

Komorbiditu nadužívania tabaku a iných psychostimulancií (vrátane kokaínu) je možné najskôr vysvetliť tým, že ich návykový potenciál má veľmi podobné neurobiologické črty (Kalman – Morissette – George, 2005). Nikotín stimuláciou nAChR vo VTA potencuje odmeňujúci účinok kokaínu a iných psychostimulancií senzitiváciou dopamínergickej neurotransmisie, čím znásobuje ich adiktívny potenciál (Weinberger a Sofuoglu, 2009). Vzájomné potencovanie tak vedie k oveľa silnejšej duálnej závislosti, než keby sa na nej podieľala iba jedna látka.

Aj pri komorbidite nadužívania tabaku a opioidov zohráva rolu interakcia v dopamínergickej neurotransmisii, a to na úrovni ovplyvnenia expresie dopamínového transportéra (Zhu a Reith, 2008). Okrem toho sa pri heroínovej (aj inej opiátovej) závislosti uplatňuje aj snaha o tabakovú samoliečbu depresívnych symptómov objavujúcich sa v dôsledku prudko narastajúcej tolerancie na euforizujúce účinky opioidu (Morisano a kol., 2009).

9.3. Dôsledky komorbidity

Súčasnú užívanie tabaku a iných návykových látok zvyšuje ich škodlivý (najmä karcinogénny potenciál (Nešpor, 1996). Aditívny efekt sa obzvlášť prejavuje pri súčasnom užívaní tabaku s látkami, ktoré sa tiež fajčia – marihuana, pervitín, kokaín, heroín.

Okrem jednoduchého sčítania škodlivín z rôznych návykových látok sú dôležité aj farmakokinetické interakcie, ich význam môžeme dokumentovať napríklad pri súčasnom fajčení tabaku a pití alkoholu. Tabakový dym aj etanol sú induktorami izoenzýmu CYP2E1 (Desai – Seabolt – Jann, 2001; Lu a Cederbaum, 2008). Hyperaktivácia CYP2E1 na podklade synergického účinku induktorov tohto izoenzýmu P450 (napríklad súčasným pôsobením tabaku a alkoholu) vedie k zvýšenému oxidačnému stresu cez nadmernú tvorbu superoxidových a hydroxylových radikálov (Cederbaum, 2006; Lu a Cederbaum, 2008), čo sa prejavuje zvýšeným karcinogénnym potenciálom (Wu a Cederbaum, 2005; Lu a Cederbaum, 2008). Navyše, CYP2E1 môže metabolizovať istú frakciu etanolu na acetaldehyd (Wu a Cederbaum, 2005; Crabb a Liangpunsakul, 2007). Acetaldehyd je mimoriadne reaktívny metabolit alkoholu, ktorý je považovaný za hlavný zodpovedný činiteľ karcinogénneho účinku alkoholu. Hoci množstvo acetaldehydu vytvoreného cestou CYP2E1 tvorí iba malú časť z celkového acetaldehydu pochádzajúceho z alkoholu (Crabb a Liangpunsakul, 2007), na lokálnej úrovni môže významne poškodzovať tkanivá (Crabb a Liangpunsakul, 2007; Cederbaum – Lu – Wu, 2009). Na podklade týchto vzťahov možno ilustrovať, ako zložky tabakového dymu potencujú karcinogénne účinky alkoholu.

Všeobecne najdôležitejšími negatívnymi dôsledkami vzájomnej komorbidity nadužívania tabaku a iných návykových látok sú (Beisel – Scott – Dixon, 1999): 1) ťažší obraz závislosti od jednotlivých psychoaktívnych látok s vyššou rezistenciou na liečbu a jej nižšou úspešnosťou; 2) vyššie riziko ďalších komorbídnych psychických porúch (najmä afektívnych, psychotických a kognitívnych); 3) vyššie riziko akútnych aj chronických somatických zdravotných komplikácií v dôsledku zmnoženia rizikových faktorov vyplývajúcich zo spôsobu užívania jednotlivých drog, ich priameho škodlivého efektu na telesné zdravie ako aj nepriameho dopadu v dôsledku zanedbávania zdravej životosprávy.

10. TABAK A ORGANICKÉ KOGNITÍVNE PORUCHY

Organické kognitívne poruchy vznikajú na podklade štrukturálneho (makroskopického alebo mikroskopického) poškodenia mozgu spravidla vo vyššom veku a ich hlavným klinickým nálezom je porucha kognitívnych funkcií (najmä pozornosti, pamäti, myslenia a intelektu). V našej práci budeme pojednávať o užšej skupine týchto porúch – demenciách.

Demencie sú v súčasnosti považované za syndróm, ktorých spoločnou charakteristikou je prítomnosť postupného degeneratívneho procesu (základnej choroby) spôsobujúceho kognitívnu poruchu, ktorá sa nedá pripísať kvalitatívnej poruche vedomia a ktorej neodčleniteľnou súčasťou je porucha intelektu. Vo všeobecnej populácii 65-ročných sa výskyt demencií pohybuje okolo 5 % (Novotný a kol., 2010).

Demencie môžeme deliť na základe rôznych kritérií: podľa etiológie základného ochorenia (tzv. demencie určitého typu resp. demencie pri určitom ochorení), rozsahu organických zmien v mozgu (globálne, lokalizátorne), kôrovej špecificity organických zmien (kôrové, podkôrové). Zo všetkých demencií sa najčastejšie (až v 75 %) stretávame s tzv. Alzheimerovou demenciou (demencia pri Alzheimerovej chorobe – AD) a vaskulárnou demenciou (demencia pri cerebrovaskulárnom ochorení – VD) (Sadock a Sadock, 2007; Semple a Smyth, 2009; Novotný a kol., 2010).

10.1. Explorácia vzťahov

U zdravých ľudí vo vyššom veku (> 65 rokov) pri fyziologickom úbytku kognitívneho výkonu pozorujeme len mierne zníženie denzity nAChR vo frontálnych a prefrontálnych oblastiach (Picciotto a Zoli, 2002).

Nikotín má pozitívne účinky na vigilitu vedomia, pozornosť, predstavivosť, pracovnú pamäť i koordináciu exekutívnych funkcií cestou aktivácie α_7 a $\alpha_4\beta_2$ nAChR v rôznych oblastiach mozgu, ale najmä vo ventrálnej oblastiach hipokampu, v bazolaterálnej časti amygdaly, v thalame, v mozočku, ako aj v mnohých oblastiach mozgovej kôry (Levin, 2002; Evans a Drobos, 2009). Nikotín resp. stimulácia nAChR vykazujú priamu neuroprotektívnu úlohu (Buckingham a kol., 2009) v mozgovej kôre, hipokampe, nucleus basalis Meynerti (ktoré je okrem iného jedno z kľúčových miest v patogenéze Alzheimerovej demencie), striáte, substantia nigra i v cerebelle (Picciotto a Zoli, 2002). S tým súvisí aj protektívna rola nikotínu pri degeneratívnych chorobách postihujúcich dopamínergické jadrá, napríklad pri Parkinsonovej chorobe (Janson a kol., 1989).

10.1.1. Tabak a Alzheimerova demencia

Pri Alzheimerovej demencii (AD) je znížená cholínergická neurotransmisia. Vyplýva to jednak zo zníženej aktivity cholílnacetyltransferázy, a jednak zo zníženej hustoty nikotínových acetylcholínových receptorov v CNS (Graham a kol., 2002). Zníženie denzity α_7 nAChR pri AD je najmä v nucleus basalis Meynerti, hipokampe a temporálnej kôre (Nordberg, 2001). Zníženie denzity $\alpha_4\beta_2$ nAChR bolo pri AD pozorované najmä vo frontálnej kôre, striáte a temporálnej kôre (Oddo a La Ferla, 2006). Na druhej strane stimulácia α_7 a $\alpha_4\beta_2$ nAChR prostredníctvom nikotínu a iných agonistov viedla k zvýšenej schopnosti neurónov prežiť pri neurotoxic-

kých vplyvov predovšetkým v kortikálnych oblastiach mozgu (Zanardi a kol., 2002). Na animálnych modeloch dokázal nikotín zlepšiť pamäťové funkcie u zvierat so zostarnutými resp. poškodenými mozgami (Buccafusco a Jackson, 1991; Decker – Majchrzak – Anderson, 1992). Vplyv nikotínu pritom presahuje iba otázku neurotransmisie. Nikotínom posilnená cholinergická neurotransmisia inhibuje aktivitu cholinesterázy v nadväznosti na endokrinnú aktiváciu v adenohipofýze (Newhouse a kol., 1990). Jednorazové podanie nikotínu pacientom s Alzheimerovou demenciou síce nezlepšuje pamäťové funkcie, ale má za následok zlepšenie pohotovosti k riešeniu kognitívnych úloh, reakčného času, pozornosti a kvality percepcie, ako aj nálady (Jones a kol., 1992; Gentry a kol., 2000).

Jedným z dôležitých histopatologických nálezov pri AD je nadmerné ukladanie plakov β -amyloidu v mozgu. β -amyloid je schopný alostericky modulovať predovšetkým α_7 nAChR, v dôsledku čoho dochádza k dysregulácii receptora a stráca sa anti-apoptotický efekt sprostredkovaný signalizáciou týchto nAChR (Buckingham a kol., 2009). Experimentálne bolo potvrdené, že pri fajčení tabaku dochádza k úbytku plakov β -amyloidu v mozgu (v hipokampe, entorhinálnom kortexe a neokortexe (Court a kol., 2005). Nikotín prostredníctvom aktivácie $\alpha_4\beta_2$ nAChR dokáže ochrániť neuróny pred toxicitou β -amyloidu (Kihara a kol., 1998). Predpokladá sa, že za tento efekt môže nikotín, ktorý cestou nAChR v periférii zasahuje do vyplavovania zápalových cytokínov a tým moduluje (auto-)imunitnú odpoveď organizmu.

Konzistentné výsledky s predpokladanými a neskôr dokumentovanými účinkami nikotínu na kognitívne funkcie priniesli dve veľké metaanalýzy štúdií zaoberajúcich sa fajčením tabaku pri AD (Graves a kol., 1991; Lee, 1994). Obe dospeli k záveru, že fajčiar tabaku majú nižšie riziko prepuknutia AD ako ostatná populácia a že toto riziko je nepriamo úmerné dennému počtu vyfajčených cigariet.

Tieto výsledky sa čoskoro stali terčom kritiky (najmä bojovníkov proti tabakizmu) a dôvodom na opakovanie klinických štúdií. Problémom boli hlavne nálezy nižšej prevalencie pacientov s AD u fajčiarov tabaku. Argumentovalo sa, že ide o selekčný (tzv. „survival“) bias spočívajúci v tom, že fajčiar tabaku zomierajú skôr ako nefajčiar na somatické ochorenia a preto sa „nedožijú“ demencie.

Po realizovaní nového kola štúdií boli vzťahy medzi fajčením tabaku a AD (resp. inými demenciami) revidované. Najnovšie prevláda názor, že denné fajčenie tabaku v dlhodobom časovom horizonte viac ako 5 rokov súvisí so zvýšeným rizikom demencie bez rozdielu typu (Anstey a kol., 2007), pričom tento efekt je „paradoxne“ menej výrazný u nositeľov APO ϵ 4 genotypu (Reitz a kol., 2007). Ak uvážime už spomenutý vplyv nikotínu na ukladanie β -amyloidu, v skutočnosti nejde o prekvapivý záver. Pokiaľ však fajčenie zvyšuje riziko demencie všeobecne a riziko u APO ϵ 4 homozygotov je skôr znížené, poukazuje to skôr na nešpecifický negatívny vplyv fajčenia tabaku. Najplauzibilnejším vysvetlením je, že za prognosticky negatívny kognitívny následok fajčenia tabaku môžu predovšetkým voľné radikály obsiahnuté v tabakovom dyme, ktoré cestou oxidačného stresu spôsobujú neuronálnu degeneráciu na rôznych úrovniach: priamym toxickým poškodením neurónov, nepriamym poškodením cestou zhoršenia cievneho zásobenia a napokon nepriamym poškodením cestou alterácie imunity (Peters a kol., 2008; Arnsion – Shoenfeld – Amital, 2010).

Vidíme, že dve desaťročia výskumu vzťahov fajčenia a demencie priniesli postupne celkom rozdielne závery na vplyv fajčenia tabaku na demencie. Dodnes existujú dohady o tom, ktorá názorová strana je v tomto neutíchajúcom spore viac „ideologicky“ ovplyvnená (Calinas-Correia, 2000). Zmätok, ktorý pri výskume vplyvu fajčenia na demencie vznikol, nie je podľa nášho názoru užitočným javom pre odborníka (a nieto ešte laika), ktorý sa snaží objektívne a nezaujato získať názor na vec. Na jednej strane je celkom iste správne, že sa upozorňuje na negatívne dôsledky fajčenia v kontexte účinkov tabakového dymu. Na druhej strane je škoda, že aj tie pozitívne výsledky, ktoré mali svoje vedecké opodstatnenie, sú potláčané do úzadia. V tomto zmysle neprekvapuje, že aj renomovaná databáza Cochrane neakceptuje jednoznačné dôkazy o pozitívnom účinku nikotínu na AD ako dôvod na jeho terapeutické používanie (López-Arrieta a Sanz, 2010). Našťastie, napriek podobným skeptickým záverom rôznych literárnych zdrojov, prebiehajú výskumy na využitie stimulantov α_7 a $\alpha_4\beta_2$ nAChR v liečbe demencií (Levin – Mc Clernon – Rezvani, 2006).

10.1.2. Tabak a iné typy demencií

Pozorované zníženie cholinergickej neurotransmisie bolo aj pri Parkinsonovej demencii (PD), demencii s Lewyho telieskami (LBD) (Graham a kol., 2002). Existujú rozdiely v expresii nAChR a cholinergickej neurotransmisii medzi jednotlivými typmi demencií (Picciotto a Zoli, 2002; Zanardi a kol., 2002). Zatiaľ čo pri AD je úbytok nAChR najmä v parahipokampálnych oblastiach, v temporálnej kôre; pri PD bol pozorovaný znížený počet nAChR v substantia nigra a dorzolaterálnom tegmente; pri LBD nachádzame znížený počet nAChR v substantia nigra, dorzolaterálnom tegmente i v temporálnej kôre.

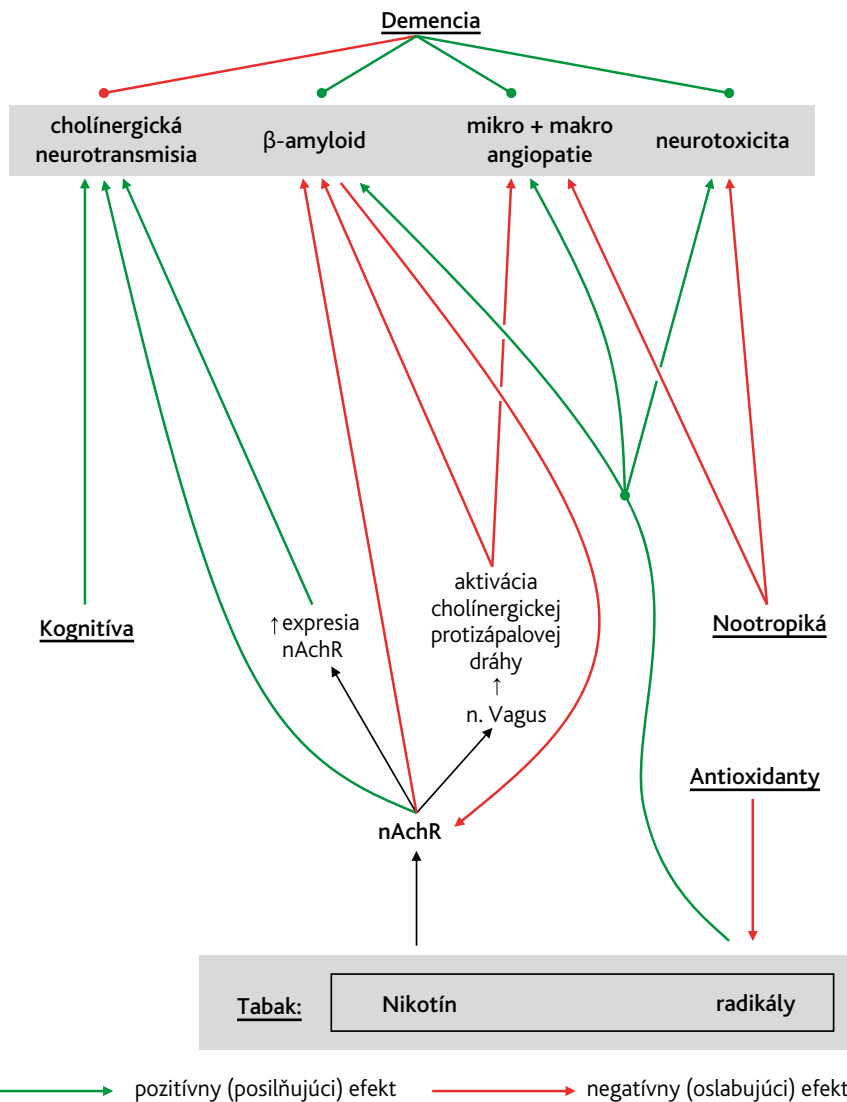
Pri PD je znížená denzita $\alpha_6\beta_2$ a $\alpha_4\beta_2$ nAChR, predovšetkým v nucleus pedunculopontinus, striáte, nucleus caudatus, putamen, substantia nigra a thalame (Dome a kol., 2010). Administrácia nikotínu zlepšuje pri PD dopamínergickú neurotransmisiu v nigrostriátnej oblasti (Bordia a kol., 2006). Nikotín a hydrochinón obsiahnutý v tabakovom dyme sa preukázali ako účinné inhibítory α -synukleínu, ktorý je zahrnutý v patogenéze PD a jeho inhibícia predstavuje jeden z terapeutických terčov tejto choroby (Hong – Fink – Uversky, 2009). Neuroprotektívny efekt v dopamínergických nigrostriálnych neurónoch pred toxickými účinkami MPTP (1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín) podieľajúcim sa na vývoji symptomatiky PD, má hydralazín, taktiež obsiahnutý v tabakovom dyme (De Reuck a kol., 2005). Posledným pozitívnym príspevkom fajčenia k terapii PD je obsah IMAO v tabakovom dyme, ktoré prispievajú k zvýšeným hladinám dopamínu (Herraiz a Chaparro, 2005).

10.2. Zhrnutie doterajších poznatkov

Súhrnne možno povedať, že zatiaľ čo nikotín má preukázateľne pozitívne účinky na kognitívny výkon pri organických poruchách, zohľadnením najčastejšieho vzorca užívania tabaku (fajčenia) preváži negatívny dopad oxidačného stresu z tabakového dymu, v závislosti od celkovej dĺžky fajčenia a jeho intenzity (Preiss a kol., 2006; Anstey a kol., 2007; Peters a kol., 2008).

Čo sa týka nevyrovnaných protektívnych a rizikových účinkov fajčenia tabaku v kontexte organických kognitívnych porúch, pridaním antioxidantov môžeme do istej miery znížiť oxidačný stres z tabakového dymu (Howard a kol., 1998).

Integratívny model vzťahu medzi fajčením tabaku a organickými kognitívnymi poruchami (demenciou) si dovoľujeme navrhnúť na obr. 6.



Obr. 6 Fajčenie tabaku a demencia

Podľa súčasných poznatkov v patogenéze dvoch najčastejších foriem demencie (vaskulárnej a Alzheimerovej) zohrávajú úlohu: zhoršenie mozgovej cirkulácie (sprevádzaná mikro- a makroangiopatiami), porucha cholínergickej neurotransmisie, nadmerná produkcia patologického

proteínu β -amyloidu a iné neurotoxické mechanizmy. Uplatňujú sa aj ďalšie mechanizmy, ktoré však v našom modeli s ohľadom na interakcie s tabakom nemajú zásadnejší význam.

Farmakodynamický účinok nootropík spočíva predovšetkým v protektívnom pôsobení na mozgovú cirkuláciu a nešpecifickú ochranu pred toxínmi. Kognitíva v tomto modeli nachádzajú uplatnenie v posilňovaní cholinergickej neurotransmisie (a účinku na iné receptorové systémy).

Tabakový dym je ohľadne vplyvu na kognitívne procesy resp. demencie nositeľom dvoch zásadne protichodných zložiek. Nikotín pôsobí ako stimulátor cholinergickej neurotransmisie v mozgu (cestou aktivácie nikotínových receptorov) a ako aktivátor cholinergickej protizápalovej dráhy inhibuje produkciu β -amyloidu a má proangiogénny účinok. Prokognitívne účinky nikotínu sú však do značnej miery rušené v dôsledku obvyklej aplikácie tabaku – fajčenia – kedy sa do obehu dostáva množstvo prozápalových voľných radikálov. Na druhej strane, ich prítomnosť môže byť do istej miery neutralizovaná antioxidantmi.

11. TABAK A SCHIZOFRÉNIA

Schizofrénia je psychická porucha patriaca medzi tzv. endogénne psychózy, ktorých klinický obraz nemôžeme dať do priameho súvisu s psychoaktívnou látkou (toxické psychózy) či s organickým poškodením mozgu (organické psychózy), prípadne telesnou chorobou (symptomatické psychózy). Schizofrénia je psychická porucha do značnej miery podmienená genetickou výbavou jedinca – v kontexte s faktormi prostredia (tzv. psychosociálne faktory), pričom na jej prepuknutí sa môžu podieľať aj niektoré psychoaktívne látky. Typickým obdobím prepuknutia schizofrénie je medzi 20. až 30. rokom života, výskyt schizofrénie vo všeobecnej populácii je približne 1 % (Novotný a kol., 2010). Významnou príbuznou psychickou poruchou schizofrénie je schizoafektívna porucha, ktorá má klinický obraz so znakmi tak schizofrénie, ako aj afektívnej poruchy.

Zjednodušene sa dá povedať, že základnou črtou schizofrénie je nedostatočná koordinácia medzi jednotlivými psychickými funkciami (dezintegrácia osobnosti). Prítomný je psychotický syndróm, ktorý je do istej miery interindividuálne rozdielny a na ktorom sa môžu podieľať rôzne psychopatologické fenomény: porucha idiognózie a sebareflexie, kvalitatívna porucha vnímania, porucha koherencie / organizovanosti a obsahov myslenia, porucha emotivity, poruchy psychomotoriky a konania. Predpokladá sa, že na neurobiologickej úrovni je najvýznamnejšou porucha dopamínergickej neurotransmisie (tzv. dopamínový model schizofrénie). Zvýšenie dopamínergickej neurotransmisie v mezolimbickej oblasti vedie podľa tejto teórie k „pozitívnym“ prejavom psychózy (halucinácie, bludy, katatónne prejavy). Naopak zníženie dopamínergickej neurotransmisie v mezokortikálnej oblasti má za následok „negatívne“ a „kognitívne“ prejavy (plochá afektivita, ambivalencia, hypobúlia, deteriorujúci kognitívny výkon) (Sadock a Sadock, 2007; Semple a Smyth, 2009; Novotný a kol., 2010).

11.1. Epidemiologické údaje

Výber z nám známych štúdií zaoberajúcich sa problematikou epidemiológie komorbidity denného fajčenia tabaku pri poruchách zo schizofrénneho spektra zobrazuje tab. 19. Súčasná prevalencia denného fajčenia tabaku pri schizofrénii sa pohybuje v rozpätí 45 – 75 % (viac u hospitalizovaných pacientov ako u ambulantných).

Tabuľka 19 Fajčenie tabaku pri schizofreniformných poruchách

Porucha	Názov štúdie	Autori	Rok publikácie	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia
Schizofrénia		Beratis Katrivanou – Gourzis–	2001	406	A + H	DSM-IV	58,4 % (DF)
		Itkin Nemets – Einat –	2001	64	A	DSM-IV	45,0 % (DF)
		De Leon a kol.	2002	449	H	DSM-IV	74,6 % (DF)
		Dóci	2003	99	H	ICD-10	64,7 % (DF)
		Gerber a kol.	2003	103	A		70,9 % (DF)
		Vanable a kol.	2003	2774	H	DSM-IV	63,1 % (DF)
		Gurpegui a kol.	2005	250	A	DSM-IV	69,2 % (DF)
		Barnes a kol.	2006	152	H	DSM-IV	60,1 % (DF)
		Diaz a kol.	2009	258	H	DSM-IV	73,6 % (DF)
		Janík	2009	98	H	ICD-10	62,2 % (DF)
Schizoafektívna porucha	CCAR	Vanable a kol. Morris a kol.	2003 2006	2774 4301	H A + H	DSM-IV DSM-IV	66,9 % (DF) 56,5 % (DF)

DF – denné fajčenie

A – ambulantní pacienti

H – hospitalizovaní pacienti

11.2. Explorácia vzťahov

Epidemiologický prehľad v tab. 19 ukazuje, že pacienti s endogénnymi psychotickými poruchami vo vysokom percente fajčia tabak, pričom zvlášť vysoká je prevalencia tzv. ťažkých fajčiarov („heavy smokers“ – viac ako 30 cigariet / deň). Metaanalýza epidemiologických štúdií ukázala, že výskyt denných fajčiarov je u pacientov so schizofréniou 5-krát pravdepodobnejší ako v bežnej populácii (De Leon a Diaz, 2005). Prevalencia fajčiarov a závislých od tabaku u pacientov so schizofréniou je signifikantne vyššia ako v bežnej populácii (Beratis – Katrivanou – Gourzis, 2001). Navyše podiel fajčiarov a závislých od tabaku je v populácii pacientov trpiacich schizofréniou najvyšší aj v porovnaní s inými psychickými poruchami (Morisano a kol., 2009; Dome a kol., 2010). Podiel denných fajčiarov tabaku pri schizofrénii je u mužov približne dvakrát vyšší ako u žien (De Leon a Diaz, 2005).

Chronológia fajčenia tabaku a nástupu prvej epizódy schizofrénie, ako aj skutočnosť, že nezanedbateľné percento pacientov so schizofréniou nie sú fajčiari, nepodporujú domnienky, že by fajčenie etiopatogeneticky prispievalo k prepuknutiu psychotického ochorenia (Morisano a kol., 2009). Výskum sa v tejto oblasti preto zamierava skôr na otázku, prečo pacienti so schizofréniou fajčia viac ako pred prepuknutím ochorenia resp. viac ako iní psychiatrickí pacienti.

Samotní pacienti so schizofréniou prezentujú subjektívne dôvody na fajčenie oproti zdravým kontrolám signifikantne častejšie za účelom upokojenia, zlepšenia nálady a zlepšenia koncentrácie (Gurpegui a kol., 2007).

Pacienti, ktorí majú prevahu symptómov dezorganizácie v rámci schizofrénie, sú menej častými fajčiarimi ako ostatní (Beratis – Katrivanou – Gourzis, 2001).

Fajčiari pacienti majú vyššie pozitívne skóre PANSS a nižšie negatívne ako nefajčiari (Beratis – Katrivanou – Gourzis, 2001). Aj podľa iných štúdií majú silní fajčiari pri schizofrénii menej negatívnych symptómov ako nefajčiari (Ziedonis a kol., 1994).

Signifikantne častejší výskyt fajčiarov a väčšie množstvo vyfajčených cigariet za deň nachádzame u pacientov liečených typickými antipsychotikami než atypickými (Beratis – Katrivanou – Gourzis, 2001). Mc Evoy a kol. (1995) zistili, že pacienti nastavení na haloperidol fajčia viac ako keď boli bez medikácie, naopak pri prestavení na klopazín fajčili menej. V inej štúdií sa ukázalo, že pacienti po prestavení z klasických na atypické antipsychotiká redukovali svoje fajčenie až o tretinu, pričom risperidón a olanzapín dosahovali najlepší efekt (George a kol., 2000). Vysvetlenie týchto javov súvisí pravdepodobne s farmakodynamickým profilom antipsychotík a s ovplyvnením ich metabolizmu zložkami tabakového dymu.

11.2.1. Tabak a nežiaduce účinky antipsychotickej liečby

Neselektívna blokáda dopamínových receptorov klasickými antipsychotikami (resp. staršími generáciami antipsychotík) vedie často k vedľajším účinkom tejto liečby (NÚL), najmä extrapyramídovým (EPS – tremor, dysartria, akatázia, parkinsonizmus) a hormonálnym (hyperprolaktinémia) vedľajším účinkom. V metabolizme mnohých antipsychotík je prítomný potrebný cytochróm P450. Zložky tabakového dymu (PAH) indukujú jeho izoenzýmy CYP1A1 / CYP1A2 / CYP2E1, čím metabolizmus niektorých antipsychotík urýchľujú (viac viď kapitola 15). Dôsledkom takéhoto vplyvu je, že ak je pacient liečený antipsychotikami s nízkou selektivitou dopamínergickej blokády, ktoré sú zároveň metabolizované príslušnými izoenzýmami cytochrómu P450, bude pri fajčení tabaku pozorovať zmiernenie vedľajších účinkov liečby a prirodzene ho preto zintenzívni.

V tejto súvislosti neprekvapuje, že na dosiahnutie antipsychotického efektu potrebujú fajčiari vyššie dávky antipsychotík. S ohľadom na množstvo vyfajčených cigariet a typ antipsychotík môže ísť až o dvojnásobné dávky chlorpromazínového ekvivalentu (Ziedonis a kol., 1994). Nerešpektovanie farmakokinetickej interakcie môže teda viesť k skrytému poddávkovaniu antipsychotík u pacientov so schizofréniou.

Varovná je na druhej strane skúsenosť s náhlym prerušením fajčenia u liečených pacientov so schizofréniou, či už v rámci dobrovoľného pokusu o odvykanie alebo nedobrovoľného prerušenia fajčenia v dôsledku jeho zákazu či nedostupnosti tabaku. Na kazuistikách pacientov liečených antipsychotikami viedlo prerušenie fajčenia k prejavom ich toxicity – zvýrazneniu nežiaducej sedácie a EPS (Zullino a kol., 2002).

11.2.2. Tabak a afektívne symptómy schizofrénie

Atypické antipsychotiká majú oproti typickým väčší potenciál účinkovať na afektívne symptómy. Vyplýva to z ich selektívnejšieho pôsobenia na dopamínové receptory, kratším trvaním ich blokády a súčasne pôsobením aj na iné receptorové systémy. Tieto skutočnosti môžu priamo súvisieť u pacientov so schizofréniou s menšou potrebou fajčiť pri atypických antipsychotikách ako pri typických (George a kol., 2000; Beratis – Katrivanou – Gourzis, 2001). Na neurobiologickej úrovni sa podarilo preukázať, že fajčenie tabaku môže zlepšovať negatívne príznaky schizofrénie zvyšovaním dopamínu v nucleus accumbens, prefrontálnom a frontálnom kortexe. (Dallack – Healy – Meador-Woodruff, 1998).

11.2.3. Tabak a kognitívne symptómy schizofrénie

Kognitívne symptómy tvoria tiež podstatnú súčasť schizofrénie, prispievajúcu k postprocesaľným zmenám osobnosti a k obrazu, ktorý už tradične nazývame *dementia praecox* (Kraepelin, 1899; Bleuler, 1998). Fajčenie tabaku v tomto kontexte ponúka zaujímavé vhlady do problematiky.

U veľkej časti pacientov so schizofréniou nachádzame deficity v tzv. vrátkovaní P50 zvukových evokovaných potenciálov (Patterson a kol., 2008). Ich neurofyziologická podstata spočíva v zníženej amplitúde vlny na EEG (druhého) evokovaného potenciálu, ktorá nasleduje 50 ms po (druhom) elementárnom zvukovom stimule (určujúci je zmenený pomer S2/S1 amplitúd). Tento elektrofyziologický nález je dnes považovaný za jeden z možných kandidátov pri endofenotypizácii schizofrénie (Javitt, 2009).

Ďalším dôležitým nálezom je, že hustota α_7 nAChR receptorov v hipokampe a v prefrontálnom kortexe je pri schizofrénii znížená, administrácia nikotínu prispieva k jej normalizácii (Araki – Suemaru – Gomita, 2002; Ochoa – Lasalde-Dominicci, 2007). Okrem nikotínových receptorov bolo taktiež pozorované zníženie cholínacetyltransferázy v hipokampe a iných podkôrových oblastiach u pacientov so schizofréniou (Karson a kol., 1993).

Napokon, nedávne štúdie dokumentujú dôležité vzájomné prepojenie oboch nálezov – alterácií α_7 nAChR aj P50 zvukových evokovaných potenciálov. Ukazuje sa, že neurofyziologická odpoveď P50 vrátkovania je previazaná s dedičnosťou α_7 nAChR na dlhom ramene chromozómu č. 15 (Potter a kol., 2006). Spriahnutie neurofyziologickej odpovede P50 vrátkovania a α_7 nAChR nespočíva len v deficitných nálezoch u pacientov so schizofréniou (znížená amplitúda P50, znížená hustota α_7 nAChR), ale aj pri vzájomne korelujúcej odpovedi na podanie nikotínu v zmysle nápravy oboch nálezov, sprevádzanej klinickým zlepšením kognitívnych funkcií (Martin a Freedman, 2007). Spriahnuté nálezy alterácií α_7 nAChR a P50 vrátkovania potvrdzujú už dávnejšie predpokladanú hypotézu, že α_7 nAChR sú priamo zodpovedné za fyziologické vrátkovanie auditívnych podnetov (Leonard a kol., 1998).

Pomocou voxel-based MRI morfometrie sa tiež preukázalo, že fajčiaci pacienti so schizofréniou mali znížené straty šedej hmoty oproti nefajčiacim pacientom v prefrontálnych a temporálnych lalokoch – teda práve v tých oblastiach mozgu, ktoré majú vzťah ku kognitívnemu úbytku pri schizofrénii (Tregellas a kol., 2007).

Všetky vyššie uvedené nálezy dokumentujú, že α_7 nAChR zohrávajú dôležitú úlohu v etiopatogenéze schizofrénie a ich stimulácia (napr. prostredníctvom nikotínu z tabaku) vedie ku zlepšeniu kognitívneho výkonu pacientov.

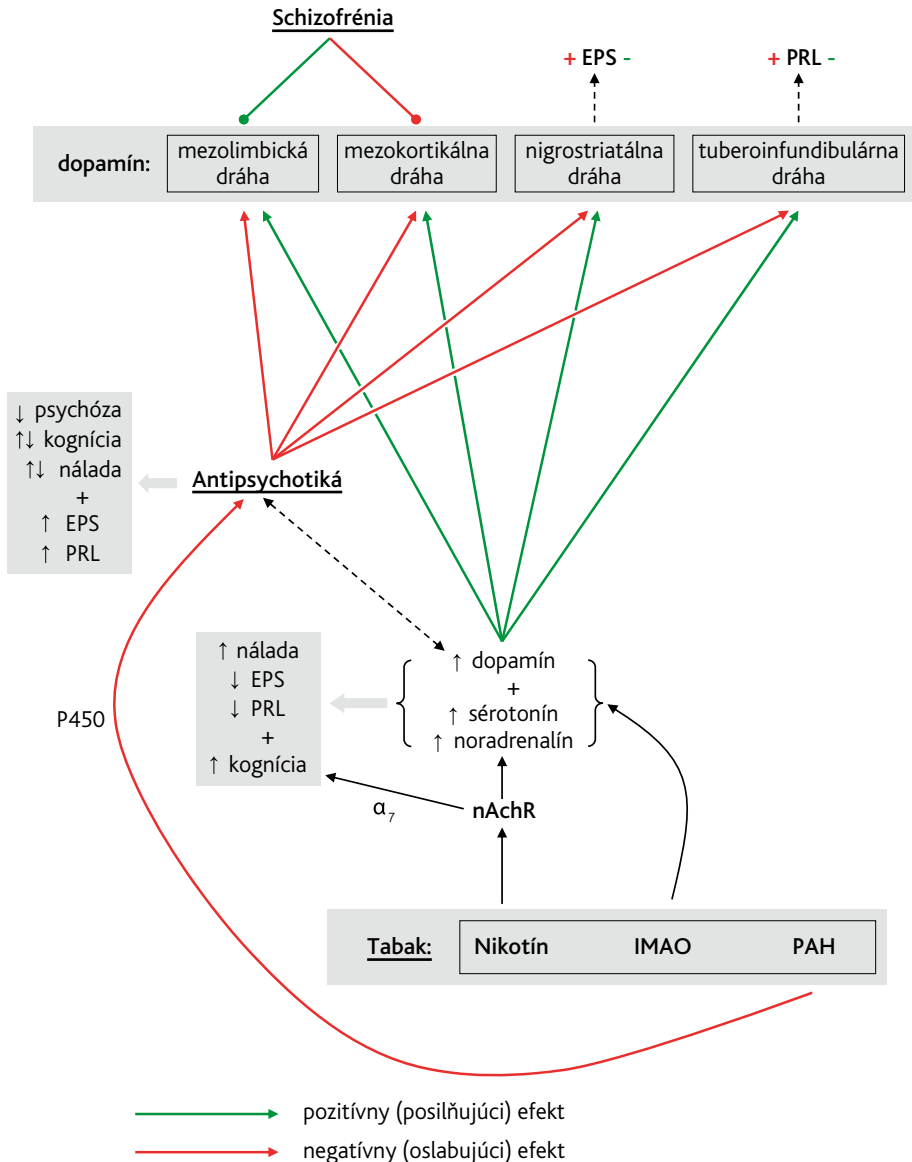
11.3. Zhrnutie doterajších poznatkov

V kontexte vyššie uvedených zistení existujú tri hlavné hypotézy vysvetľujúce vysokú komorbiditu nadužívania tabaku pri schizofrénii:

- 1) Fajčenie tabaku môže zmierňovať vedľajšie účinky antipsychotík (urýchľovaním ich metabolizmu a pôsobením nikotínu na stimuláciu cholinergickej neurotransmisie v bazálnych gangliách).
- 2) Fajčenie tabaku môže zmierňovať kognitívne príznaky schizofrénie (stimulačným pôsobením nikotínu a IMAO na α_7 cholinergickú a mezokortikálnu dopamínergickú neurotransmisii; a / alebo prostredníctvom PAH urýchľovaním metabolizmu antipsychotík vyznačujúcich sa nežiaducou blokádou mezokortikálnej dopamínergickej neurotransmisie).
- 3) Fajčenie tabaku môže zmierňovať afektívne príznaky schizofrénie (stimulačným pôsobením nikotínu a IMAO na sérotonínergickú a noradrenergickú neurotransmisii).

Zvýšenie frekvencie fajčenia u liečeného pacienta so schizofréniou môže teda poukazovať na jeho snahu o samoliečbu NÚL, kognitívnych alebo afektívnych príznakov. Pokiaľ je súčasná antipsychotická terapia najvhodnejšia, je treba zohľadniť jej dávku a vyvarovať sa nekontrolovanému vysadeniu tabaku. Ak je však súčasná antipsychotická liečba u daného pacienta stále otázkou voľby, je možné jej prehodnotenie (zmena za liečbu s nižším potenciálom NÚL resp. vyšším pozitívnym pôsobením na afektívne a kognitívne príznaky) a pritom aj možná motivácia pacienta k vysadeniu fajčenia.

Integratívny model vzťahu medzi fajčením tabaku a schizofréniou si dovoľujeme navrhnúť na obr. 7.



Obr. 7 Fajčenie tabaku a schizofrénia

Podľa súčasných poznatkov je hlavným neurobiologickým korelátom schizofrénie dysregulácia dopamínergickej neurotransmisie – jej zintenzívnenie v mezolimbickej oblasti vedie k „pozitívnym“ prejavom psychózy, zatiaľ čo jej zoslabenie v mezokortikálnej oblasti má za následok „negatívne“ a „kognitívne“ prejavy.

S ohľadom na neurobiologický koncept schizofrénie považujeme tradične za najdôležitejší farmakodynamický účinok antipsychotík ovplyvnenie dopamínergickej neurotransmisie v mozgu. Novšia generácia antipsychotík selektívnejšie blokuje dopamínergicкую neurotransmisiu najmä v mezolimbickej oblasti (prípadne pôsobí neutrálne / stabilizačne v mezokortikálnej oblasti), vďaka čomu ustupujú pozitívne príznaky (prípadne aj negatívne / kognitívne). Staršie generácie antipsychotík pôsobia menej selektívne, blokujú dopamínergicкую neurotransmisiu nešpecifickjšie, čoho následkom bude síce zmiernenie pozitívnych príznakov, ale takmer žiadny alebo terapeuticky nevhodný účinok na negatívne či kognitívne príznaky. Neselektívna blokácia dopamínu niektorými antipsychotíkami v nigrostriatálnej resp. tuberoinfundibulárnej dráhe je navyše zodpovedná za vedľajšie účinky liečby (extrapyramídové resp. hyperprolaktinémia).

Tabakový dym má významné interakcie s antipsychotíkami. Polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH) v ňom obsiahnuté cestou indukcie cytochrómu P450 vedú k zrýchlenému odbúravaniu (niektorých) antipsychotík, čo na jednej strane vedie k redukcii nežiaducich účinkov, na druhej strane k znižovaniu ich reálnej účinnosti.

Nikotín a inhibítory monoaminoxidáz (MAO) v tabakovom dyme spôsobujú zvyšovanie hladín dopamínu, noradrenalinu a sérotonínu, čo môže viesť k zlepšeniu nálady (účinkom všetkých troch spomenutých neurotransmitterov), ako aj k ústupu nežiaducich účinkov a zlepšeniu kognície (cestou čiastočnej normalizácie dopamínergickej neurotransmisie v mezokortikálnej, nigrostriatálnej resp. tuberoinfundibulárnej dráhe). Na zlepšenie kognitívnych funkcií má pritom podiel aj priame pôsobenie nikotínu na α_7 nAChR hippocampe a v prefrontálnej kôre.

12. TABAK A AFEKTÍVNE PORUCHY

Afektívne poruchy (poruchy nálady) sú skupinou psychických porúch vyznačujúcich sa prítomnosťou afektívneho syndrómu. V užšom ponímaní koncepcie afektívnych porúch nemôžeme ich klinický obraz dať do priameho súvisu s psychoaktívnou látkou (návykovou látkou navodené afektívne poruchy) či s organickým poškodením mozgu (organické afektívne poruchy), prípadne telesnou chorobou (symptomatické afektívne poruchy). Zaraďujeme sem však aj afektívne poruchy, na ktorých etiopatogenéze sa môžu podieľať psychické / sociálne stresory (reaktívne afektívne poruchy). Hranice medzi afektívnymi a inými psychickými poruchami nie sú vždy ostré, dôkazom toho je existencia úzkostne-depresívnej či schizoa-fektívnej poruchy.

V našej práci sa v kontexte komorbidity s fajčením (nadužívaním) tabaku budeme zaoberať dvoma afektívnymi poruchami: monopolárnou depresívnou poruchou (MDP) a bipolárnou afektívnou poruchou (BAP). Patria medzi tzv. endogénne afektívne poruchy. Typické obdobie objavenia prvej epizódy MDP / BAP je medzi 20. až 40. rokom života, celoživotný výskyt MDP resp. BAP vo všeobecnej populácii je približne 20 % resp. 2 % (Sadock a Sadock, 2007; Novotný a kol., 2010).

Základnými klinickými korelátmi MDP a BAP sú depresívny a expanzívny (hypomanický alebo manický) syndróm, ktoré sa navzájom počas života buď striedajú (BAP) alebo je počas epizódy poruchy prítomný vždy iba jeden (depresívny) syndróm (MDP). Predpokladá sa, že na neurobiologickej úrovni je pri depresívnom syndróme najvýznamnejšou znížená aktivita sérotonínergickej, noradrenergickej a dopamínergickej neurotransmitterového systému (Semple a Smyth, 2009; Novotný a kol., 2010). Okrem primárnej poruchy neurotransmisie na centrálnej úrovni však môžu dôležitú úlohu zohrávať aj iné neuroendokrinné systémy, vrátane dysregulácie stresovej osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička (tzv. os HPA) (Sadock a Sadock, 2007). Pri BAP sa v rámci (hypo-)manických epizód predpokladá nadmerná dopamínická a dysregulovaná noradrenergická neurotransmisia (Berk a kol., 2007; Semple a Smyth, 2009).

12.1. Epidemiologické údaje

V epidemiologických štúdiách sa opakovane zistilo, že riziko objavenia depresívnych symptómov resp. depresívnych epizód je až dvojnásobne vyššie u tých fajčiarov tabaku, čo pri pokusoch o ukončenie fajčenia zlyhali ako u tých, ktorí nezlyhali (Xian a kol., 2003; Mc Clave a kol., 2009). Spomedzi všetkých drog je tabak najčastejšie nadužívanou látkou u depresívnych pacientov (Zimmerman – Chelminski – Mc Dermut, 2002).

Výber z nám známych štúdií zaoberajúcich sa problematikou epidemiológie komorbidity denného fajčenia tabaku (tabakovej závislosti) pri afektívnych poruchách a vice versa zobrazujú tab. 20 a 21. Súčasná prevalencia denného fajčenia tabaku pri MDP resp. BAP sa pohybuje v rozpätí 20 – 60 % resp. 30 – 70 %; súčasná prevalencia MDP resp. BAP pri dennom fajčení tabaku je približne 10 – 15 % resp. okolo 5 %.

Tabuľka 20 Naudzúvanie tabaku pri afektívnych poruchách

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Akákoľvek afektívna porucha		Turček	2008	95	H	ICD-10	41,1 % (Z)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	43,4 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	45,1 % (DF)	
Monopolárna depresívna porucha	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	44,7 % (DF)	60,4 % (DF)
		Zimmerman – Chelminski – Mc Dermut	2002	479	A	DSM-IV	27,3 % (Z)	38,2 % (Z)
		Vanable a kol.	2003	2774	H	DSM-IV	59,5 % (DF)	
	NESARC	Hasin a kol.	2005	43093	P	DSM-IV	30,0 % (Z)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	8841	P	ICD-10	38,4 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence Mitrou – Zubrick –	2009	32675	P	DSM-IV	41,3 % (DF)	
	Botega a kol.	2010	4352	H	ICD-10	21,4 % (Z)		
Bipolárna afektívna porucha		Hughes a kol.	1986	277	A	DSM-III	70,0 % (DF)	
		Gonzalez – Pinto a kol.	1998	51	A	DSM-III	51,0 % (DF)	
	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	60,6 % (DF)	81,8 % (DF)
		Itkin – Nemets – Einat	2001	70	A	DSM-IV	43,0 % (DF)	
		Vanable a kol.	2003	2774	H	DSM-IV	65,5 % (DF)	
	STEP-BD	Waxmonsky	2005	1904	A	DSM-IV	31,2 % (DF)	
		Diaz a kol.	2009	99	H	DSM-IV	65,7 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	58,1 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick –	2009	32675	P	DSM-IV	50,4 % (DF)	

Tabuľka 21 Afektívne poruchy pri nadužívaní tabaku

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Akákoľvek afektívna porucha	GNHIES	Schmitz – Kruse – Kugler	2003	3293	P	DSM-IV	23,5 % (Z)	
	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	12,5 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	12,1 % (DF)	
Monopolárna depresívna porucha		Glassman a kol.	1988	71	H	DSM-III		60,6 % (Z)
		Tsoh a kol.	2000	304	A	DSM-III-R	14,1 % (Z)	
	NHSDA	Kandel – Huang – Davies	2001	39994	P	DSM-IV	14,9 % (Z)	
	NHPMS	Farrel a kol.	2001	10018	P	ICD-10	3,7 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	16,6 % (Z)	
	CCHS	Khaled a kol.	2009	10236	P	DSM-III-R	11,4 % (DF)	
	NCS-R	Lawrence –	2009	9282	P	DSM-IV	5,6 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	7,0 % (DF)	
	Botega a kol.	2010	4352	H	ICD-10	17,7 % (Z)		
Bipolárna afektívna porucha	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	5,1 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	4,6 % (DF)	

A – ambulantní pacienti

P – všeobecná populácia

DF – denné fajčenie

Z – závislosť

H – hospitalizovaní pacienti

Už dáta zo štúdie ECA (Regier a kol., 1990) poukázali na to, že celoživotná prevalencia veľkej depresie bola takmer dvojnásobne vyššia u tých probandov, ktorí niekedy v živote cigarety aspoň raz fajčili ako u tých, ktorí nikdy nefajčili (Glassman a kol., 1990). Výskyt depresie okrem (ne-)prítomnosti fajčenia závisí aj od jeho diagnostickej závažnosti – závislí od tabaku majú vyššiu celoživotnú prevalenciu ako fajčiari tabaku, u ktorých sa závislosť ne-

rozvinula (Breslau – Kilbey – Andreski, 1991). Vyšší výskyt fajčiarov u pacientov s afektívnymi poruchami (a vice versa) oproti bežnej populácii bol zachytený v mnohých štúdiách. Nejde pritom iba o prierezovú charakteristiku, longitudinálne štúdie dokumentujú kumulujúce sa riziká recipročnej incidencie (Breslau a kol., 1998).

Prevalencia fajčiarov a závislých od tabaku je vyššia u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou ako s monopolárnou depresiou, dosahuje až hodnoty prevalencie fajčenia u pacientov so schizofréniou. Aj táto klinická skúsenosť môže reflektovať úzky vzťah oboch porúch (BAP a schizofrénie).

12.2. Explorácia vzťahov

12.2.1. Tabak ako modifikátor klinického obrazu afektívnych porúch

Náhle zanechanie dlhodobého užívania psychoaktívnych látok indukuje komplexnú neurobiologicky podmienenú odpoveď, ktorá sa prejaví ako abstinenčný syndróm. Abstinenčný syndróm po odňatí tabaku u pacientov závislých od neho trvá 1 – 5 týždňov (Hughes, 1992; Covey, 1999). Za povšimnutie stojí, že zoznam možných abstinenčných symptómov podľa ICD-10 aj DSM-IV-TR (WHO, 1993; APA, 2000) zahŕňa v podstate viaceré jadrové a prídavné známky depresie: depresívnu alebo dysforickú náladu, úzkosť, poruchu koncentrácie, hypsomniu alebo insomniu, hyperorexiu, podráždenosť alebo nepokoj. Naopak, niektoré akútne účinky tabakového dymu (hoci krátkodobo trvajúce) sa nápadne ponášajú na symptómy expanzívneho afektívneho syndrómu. Porovnanie znakov afektívnych syndrómov a syndrómov spojených s fajčením tabaku podľa viacerých zdrojov (WHO, 1993; APA, 2000; SZO, 2004; Benowitz, 2010) uvádzame v tab. 22 a 23. Tabaková symptomatika je pritom v rámci intoxikácie aj abstinenčného syndrómu významne podobná so symptomatikou príslušných syndrómov iných psychostimulancií. Nie je preto nezrozumiteľné, že otázka spojitosti závislosti od tabaku a depresie sa (ne-)priamo sama ponúka.

Ak aj neprijmeme predpoklad etiopatogeneticky previazanej komorbidity, veľká podobnosť uvedenej symptomatiky môže spôsobovať vážne problémy pri klinickom hodnotení pacientov a stanovovaní diagnózy (Stewart a El-Mallakh, 2007). Pacient s (bipolárnou) afektívnou poruchou, ktorý zároveň fajčí, môže byť vystavený riziku nadhodnotenia expanzívnych príznakov (najmä na začiatku fajčenia alebo pri výraznom zvýšení počtu vyfajčených cigariet za deň). Naopak pacient, ktorý v rámci afektívnej poruchy fajčiť prestane alebo ho významne obmedzí, môže vykazovať zvýraznenú depresívnu symptomatiku – determinovanú sumáciou prejavov základnej poruchy a abstinenčného syndrómu.

V prípadoch afektívnych syndrómov navodených psychoaktívnou látkou by stanovenie duálnej diagnózy bolo zaťažené falošne pozitívnou chybou. Literatúra nás upozorňuje na situácie, kedy sa nejedná o pravú komorbiditu a indukovaný afektívny syndróm časom spontánne odznie (Stewart a El-Mallakh, 2007). Na druhej strane v tých prípadoch, kde takáto symptomatika neodznieva, je nutné zvážiť reálnu koexistenciu afektívnej poruchy a závislosti (Killen a kol., 2003). V animálnych štúdiách sa ukázalo, že práve abstinenčný syndróm od psychostimulancií môže viesť k podceneniu afektívnej symptomatiky, ktorá sa u predisponovaných jedincov stáva predobrazom „pravej“ depresívnej epizódy (Barr a Markou, 2005).

12.2.2. Tabak ako antidepresívum

Tabakový dym účinkuje v CNS rôznymi cestami, ktorých aktivácia vedie k zvýšeniu sérotonínu, noradrenalínu, dopamínu – mediátorov, ktorých nedostatočnú aktivitu považujeme za kľúčovú v patogenéze depresie (Millan, 2004). Tento účinok má nikotín, ako aj prítomné neselektívne aj selektívne inhibitory monoaminoxidázy v tabakovom dyme (Herraiz a Charro, 2005; Khalil – Davies – Castagnoli, 2006).

Stres je významnou súčasťou patogenézy afektívnych porúch, najmä depresie (Mc Quade a Young, 2000). Akútna stresová odpoveď je cestou aktivácie hypotalamo-hypofyziárno-nadobličkovej osi spojená s vylučovaním kortizolu, ktorý vedie v CNS k zvýšenej sérotonínergickej a noradrenergetickej neurotransmisii. Chronická stresová odpoveď však súvisí s desenzitizáciou kortizolových receptorov v CNS, a tým následne k znižovaniu hladín sérotonínu a noradrenalínu (Hulín a kol., 2002). Podnet, ktorý v akútnej fáze zlepšuje emotivitu, sa pri svojom chronickom pôsobení stáva týmto mechanizmom škodlivým. Nikotínom sprostredkovaná aktivácia cholínergetickej protizápalovej dráhy môže významne redukovať vplyv stresu na znižovanie hladín sérotonínu a noradrenalínu; ide teda o účinky, ktoré môžeme bez nadsadzovania pomenovať ako antidepresívne (Badrick – Kirschbaum – Kumari, 2007; Chen – Fu – Sharp, 2008).

Zdá sa teda, že časť depresívnych pacientov naozaj fajčí tabak za účelom samoliečby ako antidepresívum (Quattrochi – Baird – Yurgelun-Todd, 2000). Túto skúsenosť spontánne referujú aj závislí od tabaku, u ktorých sa v súvislosti s pokusmi o abstinenciu objavujú depresívne symptómy (Lerman a kol., 1996). Využitie tabaku ako antidepresíva však nie je také nekomplikované a lineárne, ako by sa na prvý pohľad mohlo zdať. Komplikujú ho viaceré skutočnosti, ktoré sa prejavujú najmä pri obraze závislosti od tabaku:

- 1) Nikotínová závislosť vedie pri stabilizovanom počte vyfajčených cigariet za deň k pozvoľnému znižovaniu hladín najmä sérotonínu a noradrenalínu v CNS (viď 8. kapitola).
- 2) Polycyklické aromatické uhľovodíky obsiahnuté v tabakovom dyme sú významnými induktormi izoenzýmov cytochrómu P450, ktoré sa podieľajú na odbúravaní niektorých antidepresív (viac viď kapitola 15). Ak je teda pacient liečený antidepresívami, touto cestou sa zrýchľuje ich odbúravanie a teda znižuje ich účinok (Desai – Seabolt – Jann, 2001). Prehľad antidepresív farmakokineticky interagujúcich s tabakovým dymom uvádzame v samostatnej kapitole.
- 3) Voľné radikály a látky s vysokým oxidačným potenciálom v tabakovom dyme sú v skutočnosti stresorom, ktorý (antagonisticky oproti nikotínom sprostredkovanej cholínergetickej protizápalovej dráhe) aktivuje os HPA a (znova) prispieva k zníženiu hladín sérotonínu a noradrenalínu.

Čo sa týka nevyrovnaného antidepresívneho účinku tabaku, v prípade že ho depresívny pacient fajčí a nie je motivovaný k abstinencii, môžeme mu pomôcť v zásade dvoma spôsobmi: 1) adekvátnym zvýšením dávky antidepresíva, ktorého odbúravanie je zrýchlené interakciou PAH s cytochrómom P450; 2) pridaním antioxidantov, ktoré môžu znížiť oxidačný stres z tabakového dymu (Howard a kol., 1998).

Tabuľka 22 Symptómy expanzívneho syndrómu a akútneho účinku tabaku

Expanzívny syndróm	Akútne účinky tabaku
podobné symptómy	
elevovaná nálada	elevovaná / premenlivá nálada
znížená únavnosť	zvýšená bdelosť
tachypsychizmus	tachypsychizmus
hyperaktivita	hyperaktivita
znížená potreba spánku	znížená potreba spánku
odlišné symptómy	
familiárnosť / odbrzdenosť	zlepšená pozornosť
porucha koncentrácie pozornosti	znížený pocit hladu
zvýšené libido	tachykardia, hypertenzia
rizikové / neuvážené / finančné aktivity	
expanzívne obsahy v myslení	
zvýšené sebavedomie	

Tabuľka 23 Symptómy depresívneho a abstinenčného tabakového syndrómu

Depresívny syndróm	Abstinenčný tabakový syndróm
podobné symptómy	
depresívna nálada	depresívna / dysforická nálada
úzkostne-depresívna nálada	úzkostná nálada
anhedónia	anhedónia
hypoprosexia	hypoprosexia
bradypsychizmus	bradypsychizmus
hypobúlia / hypoaktivita	hypobúlia, hypoaktivita
zmena chuti do jedla	zvýšená chuť do jedla
porucha spánku	insomnia / porucha spánku
odlišné symptómy	
autoakuzácie	podráždenosť / napätie / nepokoj
depresívne obsahy v myslení	únava / malátnosť
tachykardia / normofrekvencia	bradykardia
strata sebadôvery	

12.2.3. Tabak ako faktor zhoršujúci prognózu afektívnych porúch

V kontexte vyššie uvedených údajov je zrejme, že aj použitie tabaku ako antidepresíva môže v dlhodobom horizonte v skutočnosti zhoršovať symptomatiku afektívnej poruchy.

Závislí od tabaku majú 2 – 3 násobné riziko výskytu suicidií oproti ostatným (Miller a kol., 2000; Kessler a kol., 2007; Botega a kol., 2010). Najplauzibilnejším vysvetlením tejto súvislosti sa javí prepojenie suicidality na komorbídne psychické poruchy u fajčiarov tabaku, najmä BAP

a MDP (Dome a kol., 2010), u ktorých môže byť častejšie fajčenie odrazom snahy o (neúspešnú) samoliečbu (Hughes, 2008). Fajčiaci pacienti s BAP majú častejšie a závažnejšie epizódy mánie aj depresie so zvýšeným suicidálnym rizikom (Waxmonsky a kol., 2007). Aj fajčiaci pacienti s MDP majú v anamnéze viac suicidálnych pokusov ako nefajčiaci (Malone a kol., 2003).

V našich podmienkach sme uskutočnili follow-up štúdiu hospitalizovaných pacientov s afektívnou poruchou a sledovali sme súčasne sa vyskytujúce nadužívanie psychoaktívnych látok (Turček, 2008). Zistili sme, že pacienti liečení pre depresívnu epizódu afektívnej poruchy a súčasne závislí od tabaku majú už v krátkodobom horizonte 4 týždne po prepustení z hospitalizácie štatisticky významne závažnejšiu depresívnu symptomatiku ako ostatní, hoci pri prepustení z nemocnice sa v miere depresivity obe skupiny signifikantne nelíšili.

12.2.4. Tabak ako faktor súvisiaci s novými epizódami afektívnych porúch

Jednými z prvých klinických skúseností poukazujúcich na nenáhodné prepojenie fajčenia tabaku a afektívnych porúch boli zistenia časovej nadväznosti objavenia sa klinicky závažnej depresívnej symptomatológie u pacientov závislých od tabaku, pokúšajúcich sa o ukončenie fajčenia (Glassman a kol., 1990). U signifikantnej časti fajčiarov aj bez anamnézy depresívnej poruchy sa rozvíja depresívna symptomatológia počas abstinencie, kvôli ktorej títo často zlyhávajú pri pokusoch o liečbu vlastnej závislosti (Covey – Glassman – Stetner, 1997). Rozvoj depresívnej symptomatológie pri odvykaní od fajčenia je navyše výraznejší u pacientov s anamnézou depresívnej poruchy ako u pacientov bez predchádzajúcej depresívnej epizódy (Tsoh a kol., 2000). Fajčiar s príznakmi depresívnej poruchy sa oveľa ťažšie zbavujú svojej závislosti a potrebujú viac pokusov na dosiahnutie abstinencie ako pacienti bez príznakov depresie (Niaura a kol., 2001).

Epidemiologické výskumy vzájomnej komorbidity nadužívania tabaku a afektívnych porúch tradične implikujú predpoklad, že pozorovaná zmena (zvýšenie) komorbídnej prevalence odráža zmenu *frekvencie* objavovania sa epizód uvažovanej psychickej poruchy. Málo sa venuje pozornosť testovaniu hypotéz, či k pozorovanému fenoménu aspoň do istej miery neprispieva *zvýšenie incidencie* novovzniknutých porúch. Jedným z prelomových zistení v tejto otázke môžu byť výsledky austrálskej štúdie, v ktorej denné fajčenie tabaku u žien súviselo s 2-krát častejším rizikom objavenia *de novo* depresívnych epizód ako u nefajčiacich kontrol (Pasco a kol., 2008). Na doplnenie sa tu žiada uviesť, že v štúdiách dvojčiat sa zistilo zdieľanie spoločnej genetickej predispozície ovplyvňujúcu vzájomnú komorbiditu závislosti od tabaku a veľkej depresívnej poruchy (Lyons a kol., 2008).

Vo svetle poznatkov o vyššej incidencii nových depresívnych epizód, interakciách fajčenia tabaku s afektívnymi poruchami na neurofyziologickej úrovni a indíciách o spoločne zdieľanej genetickej záťaži, otvára sa otázka novej roly tabaku. Je možné, že fajčenie tabaku u predisponovaných jedincov spúšťa depresívne ochorenie – vzťah analogický ako marihuana so schizofréniou.

12.2.5. Ďalšie neurobiologicky významné súvislosti

Pacienti s bipolárnou poruchou so psychotickými epizódami majú deficit evokovaných sluchových potenciáloch P50 (viac o paradigme P50 v 11. kapitole) (Schulze a kol., 2007; Hall a kol., 2008; Sánchez-Morla a kol., 2008). Nedostatky v P50 vráťovaní sú pritom spojené

s pozitívnymi nálezmi na chromozóme 15q, ktorý obsahuje génové klastre podjednotiek α_7 nikotínových receptorov. O úlohe ich genetickej variability sa uvažuje v patofyziológii bipolárnej afektívnej poruchy. Možná úloha α_7 nAChR pri BAP je ďalej podporovaná zníženou mierou expzie α_7 mRNA v post-mortem prefrontálnej kôre pacientov s bipolárnou poruchou v porovnaní s kontrolami, aj keď tieto výsledky nie sú zatiaľ jednoznačné (De Luca a kol., 2006).

Pri monopolárnej depresívnej poruche sa na neurobiologickej úrovni donedávna predpokladala skôr úloha $\alpha_4\beta_2$ nAChR ako α_7 nAChR (Araki – Suemaru – Gomita, 2002). Toto vysvetlenie má opodstatnenie najmä vzhľadom na úzke prepojenie $\alpha_4\beta_2$ receptorov s moduláciou sérotonínergickej, noradrenergickej i dopamínergickej neurotransmisie v rôznych oblastiach mozgu. Na druhej strane opomína prepojenie α_7 nAChR v cholinergickej protizápalovej dráhe, a preto podľa najnovších poznatkov oba receptorové subtypy (a možno aj ďalšie) majú vzťah k monopolárnej depresii (Dome a kol., 2010).

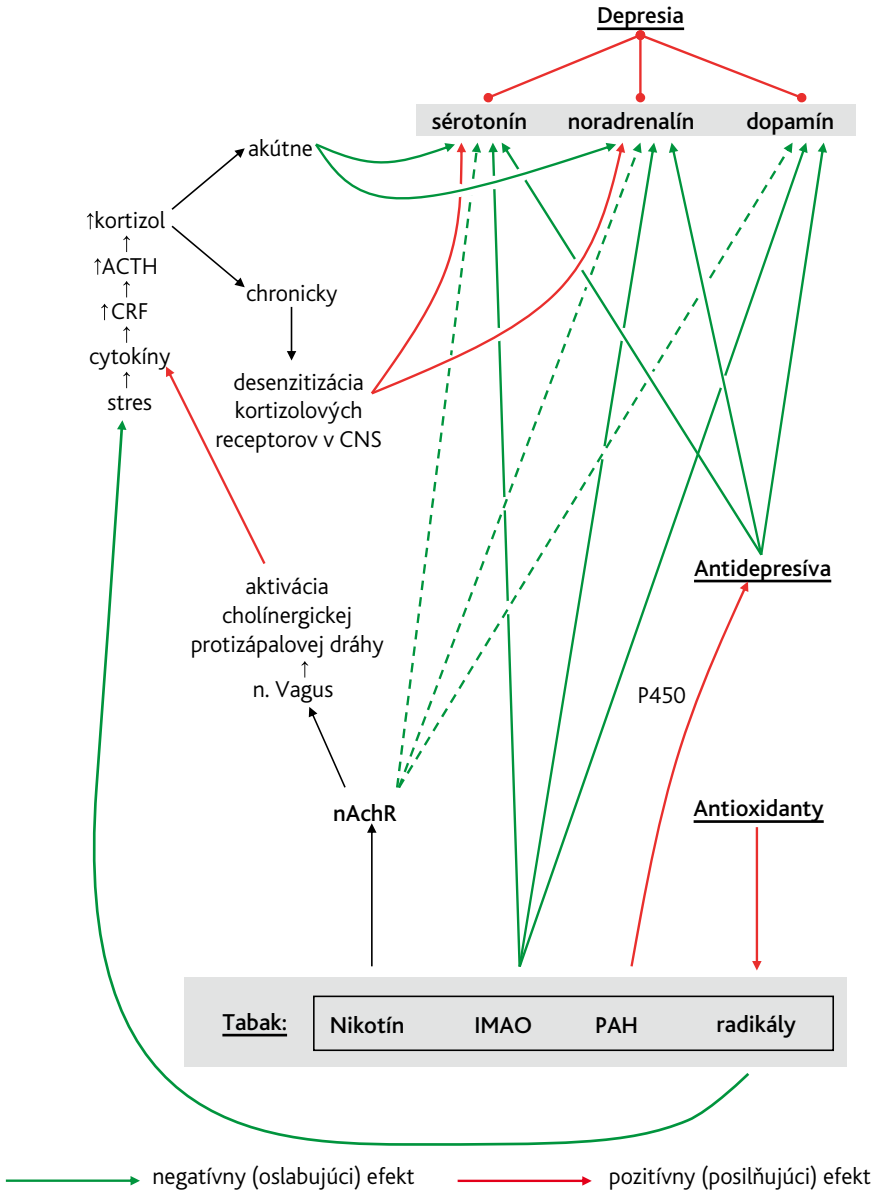
12.3. Zhrnutie doterajších poznatkov

Súvislosť afektívnych porúch s fajčením (závislosťou) tabaku je pomerne komplikovaná. Na jednej strane fajčenie tabaku preukázateľne účinkuje ako antidepresívum – pôsobením nikotínu a inhibítorov monoaminoxidáz. Na druhej strane však vznikajúca tolerancia na nikotín, oxidačné zložky tabakového dymu a polycyklické aromatické uhľovodíky z tabakového dymu antidepresívny efekt tabaku znižujú. Fajčenie tabaku teda môže predstavovať samoliečebnú antidepresívnu modalitu u pacientov s afektívnymi poruchami, ale v dlhodobom kontexte je pre priebeh ochorenia rizikovým faktorom (zvlášť pri pokusoch o abstinenciu) a je možné, že u predisponovaných jedincov dokonca funguje ako spúšťač prvých epizód depresie.

Z praktického hľadiska je uplatnením poznatkov o súvislosti závislosti od tabaku a depresie úspešné zavádzanie antidepresív do liečby závislosti od tabaku (Killen a kol., 2003; Hughes – Stead – Lancaster, 2010). Toto opatrenie jednak zvyšuje efektivitu liečby tabakovej závislosti, ako aj znižuje riziko objavenia klinicky závažných príznakov depresie. Prototypom takto koncipovanej liečby je bupropión. U pacientov s komorbídnou afektívnou poruchou môže mať zásadný význam v duálnej liečbe závislosti, ako aj depresie. Jeho nadradenosť oproti ostatným antidepresívam pri liečbe závislosti od tabaku (alebo komorbídnej závislosti a depresie) vyplýva z jeho farmakodynamického profilu. Okrem čisto antidepresívneho účinku totiž pôsobí na dopamínergický systém mechanizmom blízkympôsobeniu psychoaktívnych látok, navyše je parciálnym antagonistom nAChR v CNS a zoslabuje pozitívne odmeňovanie sprostredkované nikotínom.

Napokon je potrebné byť ostražitý pri pacientoch s afektívnou poruchou, ktorí zároveň fajčia tabak. Zvýšenie počtu vyfajčených cigariet môže odrážať potrebu samoliečby zhoršujúcej sa afektívnej poruchy. Pri týchto pacientoch musíme počítať so skoršími a častejšími recidívami depresívnych epizód a možných problémov v ich liečbe.

Integratívny model vzťahu medzi fajčením tabaku a afektívnymi poruchami (depresiou) si dovoľujeme navrhnúť na obr. 8.



Obr. 8 Fajčenie tabaku a depresia

Podľa súčasných poznatkov je hlavným neurobiologickým korelátom depresie znížená sérotonínergická, noradrenergická a / alebo dopamínergická neurotransmisia. Úloha stresu je dvojaká – glukokortikoidy vyplavované v akútnej fáze spôsobujú cestou aktivácie kortizolových receptorov v CNS stimuláciu sérotonínergickej a noradrenergickej neurotransmisie, pri chronickom strese

(a dlhodobom vyplavovaní kortizolu) dochádza k desenzitizácii kortizolových receptorov prejavujúcej sa zníženou sérotonínergickou a noradrenergickou neurotransmisiou.

S ohľadom na neurobiologický koncept depresie považujeme spravidla za najdôležitejší farmakodynamický účinok antidepresív ovplyvnenie sérotonínergickej, noradrenergickej a / alebo dopamínergickej neurotransmisie v mozgu.

Tabakový dym má významné interakcie s antidepresívami. Polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH) v ňom obsiahnuté vedú ktoré cestou indukcie cytochrómu P450 k zrýchlenému odbúravaní (niektorých) antidepresív, čo môže viesť k znižovaniu ich reálnej účinnosti.

Nikotín a inhibítory monoaminoxidáz (MAO) v tabakovom dyme spôsobujú zvyšovanie hladín dopamínu, noradrenalinu a sérotonínu, čo pri afektívnej (depresívnej) poruche môže viesť k želanému zlepšeniu rôznych zložiek nálady a ďalších zložiek afektívnej poruchy. Zatiaľ čo účinok MAO sa dosahuje pri dlhodobom fajčení, udržiavanie účinku nikotínu je závislé od postupného zvyšovania jeho dávky.

Nikotín cestou stimulácie α_7 nAChR na periférii aktivuje cholinergickú protizápalovú dráhu, ktorá môže cestou inhibície vyplavovania zápalových cytokínov pozitívne ovplyvniť stresovú os. Do značnej miery je však tento efekt rušený pri obvyklej aplikácii tabaku – fajčení – kedy sa do obehu dostáva množstvo prozápalových voľných radikálov. Ich prítomnosť môže byť zase neutralizovaná antioxidantmi.

13. TABAK A ÚZKOSTNÉ PORUCHY

Úzkostné poruchy sú skupinou psychických porúch vyznačujúcich sa prítomnosťou patickej úzkosti alebo strachu. Ich klinický obraz by nemal byť v priamom súvisi s psychoaktívnou látkou (návykovou látkou navodené úzkostné syndrómy) či s organickým poškodením mozgu (organické úzkostné syndrómy), prípadne telesnou chorobou (symptomatické úzkostné syndrómy).

Medzi najdôležitejšie úzkostné poruchy patria: generalizovaná úzkostná porucha (GAD), sociálna úzkostná porucha (SAD), panická porucha (PD), špecifická fobická porucha (SFD), posttraumatická stresová porucha (PTSD) a obsedantne-kompulzívna porucha (OCD). Úzkostné poruchy sa považujú za najčastejšie psychické poruchy (mimo porúch súvisiacich s nadužívaním psychoaktívnych látok). Ich celoživotný výskyt vo všeobecnej populácii je približne 25 % (Sadock a Sadock, 2007; Novotný a kol., 2010).

Jadrovými klinickými symptómami úzkostných porúch sú úzkosť alebo strach vyskytujúce sa v určitých špecifických situáciách, ataky poruchy sú často sprevádzané vegetatívnymi prejavmi. OCD má v tejto skupine kvôli klinickému obrazu zvláštne postavenie (úzkosť je vyvolaná nutkavými myšlienkami a nie expozíciou vonkajšiemu stresoru), ale napriek tomu sa dajú identifikovať určité spoločné znaky s ostatnými úzkostnými poruchami. Predpokladá sa, že úzkostné poruchy sú na neurobiologickej úrovni spojené so zníženou aktivitou sérotonínergického a GABA-ergického systému, ako aj s dysfunkciou noradrenergického neurotransmitterového systému. Existujú však odlišnosti pri jednotlivých formách úzkostných porúch (Sadock a Sadock, 2007; Semple a Smyth, 2009; Novotný a kol., 2010).

13.1. Epidemiologické údaje

Výber z nám známych štúdií zaoberajúcich sa problematikou epidemiológie komorbidity denného fajčenia tabaku (tabakovej závislosti) pri úzkostných poruchách a vice versa zobrazujú tab. 24 a 25. Súčasná prevalencia denného fajčenia tabaku pri úzkostných poruchách sa pohybuje približne v rozpätí 20 – 55 % (s rozdielnou prevalenciou pri špecifických formách

úzkostných porúch); súčasná prevencia komorbidít akýchkoľvek úzkostných porúch pri dennom fajčení tabaku je približne 10 – 30 %.

Tabuľka 24 Nadužívanie tabaku pri úzkostných poruchách

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevencia	Celoživotná prevencia
Akákoľvek úzkostná porucha	NESARC	Vanable a kol.	2003	2774	H	DSM-IV	56,2 % (DF)	
	SMWHB	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	25,3 % (Z)	
		Lawrence Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	33,4 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	37,8 % (DF)	
Panická porucha	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	42,6 % (DF)	63,5 % (DF)
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	39,8 % (Z)	
	SMWHB	Mc Cabe a kol.	2004	52	A	DSM-IV	40,4 % (DF)	30,8 % (Z)
		Lawrence Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	39,6 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	45,2 % (DF)	
Fobická porucha GAD	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	36,8 % (DF)	55,2 % (DF)
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	27,1 % (Z)	
	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	54,6 % (DF)	76,8 % (DF)
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	32,7 % (Z)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	45,8 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	45,2 % (DF)	
PTSD		Acierno a kol.	1996	3006	C (♀)	DSM-III-R	44,4 % (DF)	
		Beckham a kol.	1999	124	C (♂)	DSM-IV	59,7 % (DF)	
	NCS	Lasser a kol.	2000	4411	P	DSM-III-R	44,6 % (DF)	58,1 % (DF)
		Op Den Velde a kol.	2002	147	C (♂)	DSM-III-R	60,0 % (DF)	
	NCS-R + NHIS	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32675	P	DSM-IV	40,0 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	33,7 % (DF)	
OCD		Bejerot a Humble	1999	83	A	DSM-III-R	14,5 % (DF)	
		McCabe	2004	50	A	DSM-IV	22,4 % (DF)	10,2 % (Z)
	SMWHB	Lawrence Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	41,1 % (DF)	

DF – denné fajčenie
Z – závislosť

A – ambulanti pacienti
C – komunita (bezdomovci...)

H – hospitalizovaní pacienti
P – všeobecná populácia

Tabuľka 25 Úzkostné poruchy pri nadužívaní tabaku

	Názov štúdie	Autori	Rok publik.	N	Cielová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Akákoľvek úzkostná porucha	NHSDA	Kandel – Huang – Davies	2001	39994	P	DSM-IV	11,4 % (Z)	
	GNHIES	Schmitz – Kruse – Kugler	2003	3293	P	DSM-IV	28,3 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	22,0 % (Z)	
	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	22,8 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	21,6 % (DF)	
Panická porucha	NHPMS	Farrel a kol.	2001	10018	P	ICD-10	1,5 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	6,1 % (Z)	
	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	6,6 % (DF)	
	SMWHB Mitrou – Zubrick	Lawrence –	2009	8841	P	ICD-10	4,6 % (DF)	
Fobická porucha	NHPMS	Farrel a kol.	2001	10018	P	ICD-10	1,5 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	20,1 % (Z)	
	TACOS	Schumann a kol	2004	4073	P	DSM-IV	17,2 % (Z)	
GAD	NHPMS	Farrel a kol.	2001	10018	P	ICD-10	4,1 % (Z)	
	NESARC	Grant a kol.	2004	43093	P	DSM-IV	5,3 % (Z)	
	TACOS	Schumann a kol	2004	4073	P	DSM-IV		2,1 % (Z)
	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	4,9 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	5,6 % (DF)	
PTSD	NCS-R	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9282	P	DSM-IV	7,0 % (DF)	
	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	9,7 % (DF)	
OCD	SMWHB	Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8841	P	ICD-10	3,5 % (DF)	

DF – denné fajčenie

Z – závislosť

P – všeobecná populácia

13.2. Explorácia vzťahov

Ako to dokumentujú štúdie uvedené v našom epidemiologickom prehľade, fajčenie tabaku je (prospektívne) asociované s vyšším rizikom výskytu úzkostných porúch rôzneho klinického obrazu (Johnson a kol., 2000; Williams a Ziedonis, 2004; Lawrence a kol., 2010). Naopak, pacienti s úzkostnými poruchami sú pravdepodobnejšie ako bežná populácia súčasnými alebo minulými fajčiarimi tabaku (Breslau – Novak – Kessler, 2004).

Pri úzkostných poruchách spojených s traumatickými zážitkami je zaujímavé, že aj samotná expozícia traumou (najmä v detstve resp. expozícia opakovanou traumou) je spojená s vyšším rizikom rozvoja tabakovej závislosti v neskoršom veku, pričom rozvoj kompletnej symptomatiky PTSD je silnejším prediktorom fajčenia tabaku ako trauma samotná (Anda a kol., 1999; Breslau – Davis – Schultz, 2003). Taktiež závažnosť tabakovej závislosti pozitívne koreluje so závažnosťou klinického obrazu PTSD (Thorndike a kol., 2006).

Longitudinálne štúdie dokázali, že miera fajčenia tabaku predikuje frekvenciu panických záchvatov, pričom recipročná súvislosť nebola pozorovaná (Breslau a Klein, 1999). Obzvlášť patogénny sa pritom ukazuje potenciál abstinenčného syndrómu senzibilizovať k úzkosti, čo môže byť u predisponovaných jedincov bezprostredným spúšťačom symptomatiky panickej poruchy (Zvolensky a Bernstein, 2005).

Napriek tomu, že mnohí pacienti ako jeden z hlavných motívov fajčenia udávajú snahu o zníženie úzkosti, na animálnych modeloch bolo preukázané, že chronická administrácia nikotínu v skutočnosti anxiétu zvyšuje a anxiózna odpoveď je úmerná dávke (Irvine a kol., 2001; File a kol., 2002). Pravdepodobnú úlohu v tomto mechanizme zohráva modulácia sérotonínergických receptorov v rôznych oblastiach mozgu. Nikotín vedie k zvýšeniu hladiny sérotonínu v hipokampe, nucleus raphe dorsalis, striate, mozgovej kôre a v mieche (Seth a kol., 2002). Zatiaľ čo nikotínom nepriamo navodená stimulácia 5-HT_{1A} v nucleus raphe dorsalis má za následok anxiolytický efekt, aktivácia 5-HT_{1A} v dorzálnnej oblasti hipokampu a laterálneho septa vedie k anxiogénnym účinkom. Zvýšenie anxiety počas abstinenčného syndrómu je zase sprostredkované sérotonínergickou hypoaktivitou na 5-HT_{1A} v nucleus raphe dorsalis a 5-HT₃ v striáte (Seth a kol., 2002).

Na neurobiologickej úrovni sa okrem nikotínu uplatňuje aj iná zložka tabakového dymu – norharman (β -karbolín). Má nielen aktivitu nešpecifického inhibítora monoaminoxidáz (Herraiz a Chaparro, 2005), ale zároveň je aj inverzným agonistom GABA receptorov (Evans a Lowry, 2007). Norharman v mozgu navodzuje sled zmien v neuronálnych sieťach, ktorých výsledkom je aktivácia úzkostného prežívania a úzkostnej behaviorálnej (vegetatívnej) odpovede (Evans a Lowry, 2007). Pripomeňme, že aj samotný nikotín pri dlhodobej aplikácii spôsobuje redukciu GABA-ergickej neurotransmisie, a to v dôsledku rýchlej adaptácie GABA neurónov na jeho účinky (Ray a kol., 2008).

K neurobiologicky podmienenému anxiogénnemu efektu tabaku môže prispieť aj psychologický aspekt rituálu fajčenia, ktorý sprevádza mnohých závislých od tabaku a ktorý môže byť nositeľom (aj) neurotických charakteristík. K tým patria napríklad nutkavé myšlienky na cigaretu v prostredí kde sa fajčiť nesmie (napríklad v práci), kvázi-obsedantné vyhľadávanie príležitosti „zapáliť si“ (komplikované zákazmi fajčenia na mnohých miestach), frustrácia

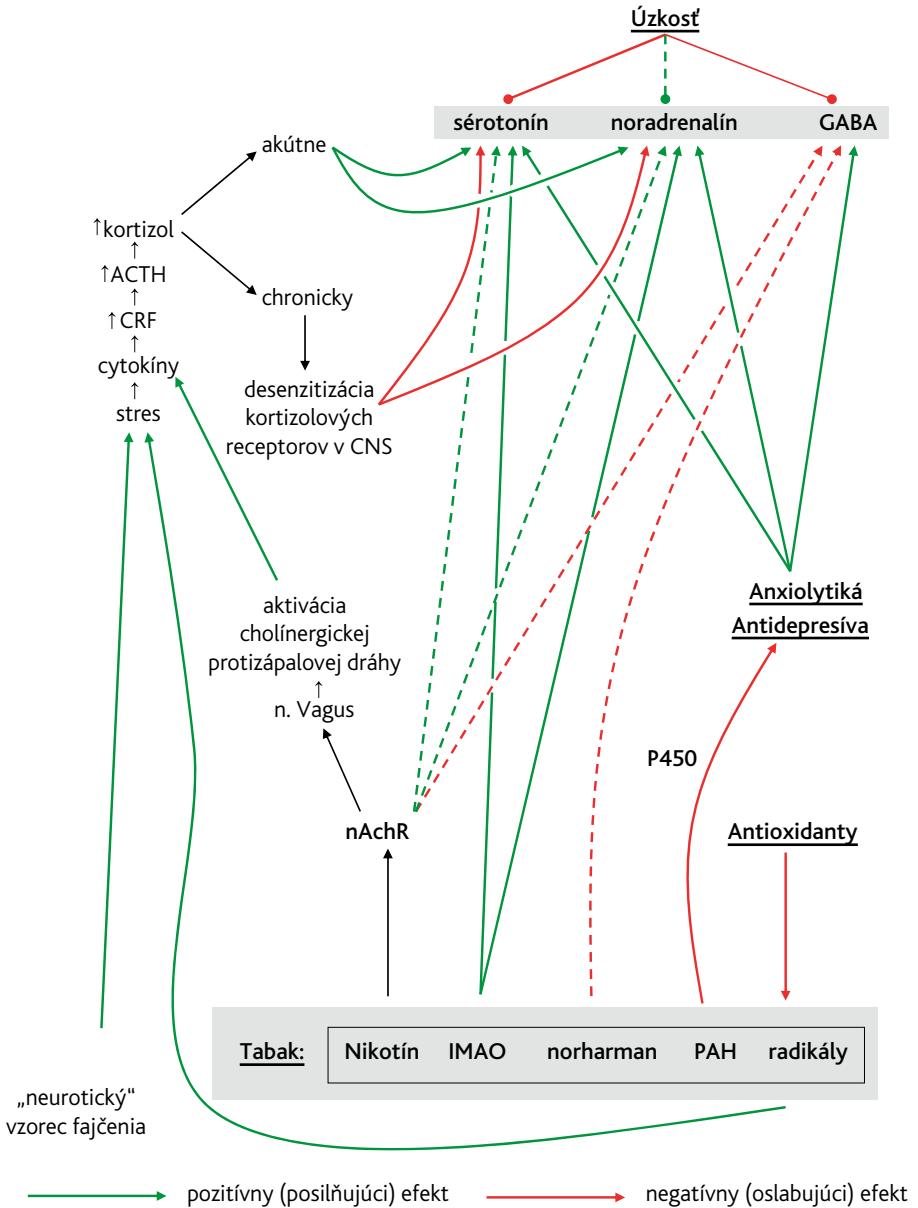
z nemožnosti zahájenia vytúženého fajčiarskeho rituálu (neočakávané prekazenie naplánovaného fajčenia), fajčenie pri každej príležitosti bez vychutnania si účinkov (prevencia expozície frustrujúcej situácie), časté predčasné ukončevanie fajčenia kvôli vonkajším okolnostiam (napríklad vstup do budovy alebo dopravného prostriedku). Všimnime si – nevládnutý vzorec fajčenia sa mení, deformuje. Pacient postupne môže fajčiť preto, lebo teraz je príležitosť a nie preto, že teraz chce. Fajčenie akoby stráca charakter vôľovej aktivity a nadobúda prvky nevyhnutnosti, teda neurotizuje sa. Každá z úzkostných porúch si môže „vybrať“ svoj znak v tejto deformácii.

13.3. Zhrnutie doterajších poznatkov

Tabakový dym má potenciálne významné interakcie s úzkosťou, úzkostnými poruchami a psychofarmakami určenými na ich liečbu.

Nikotín, norharman a ďalšie inhibítory monoaminoxidáz v tabakovom dyme spôsobujú protichodné zmeny v sérotonínergickej, noradrenergickej a GABA-ergickej neurotransmisii, ktoré sa pri dlhodobom fajčení ukazujú spojené so zhoršovaním úzkostnej symptomatiky. K neurobiologickým aspektom účinkov fajčenia sa pridáva aj behaviorálny aspekt, ktorý je tiež nositeľom potenciálneho pro-anxiogénneho účinku.

Integratívny model vzťahu medzi fajčením tabaku a úzkostnými poruchami (úzkosťou) si dovoľujeme navrhnúť na obr. 9.



Obr. 9 Fajčenie tabaku a anxieta

Podľa súčasných poznatkov je hlavným neurobiologickým korelátom patologickej úzkosti znížená sérotonínergická a GABA-ergická, ako aj dysregulovaná záchvatovitá noradrenergická

neurotransmisia. Stres zohráva úlohu najmä ak je chronického charakteru – pri dlhodobom vyplavovaní kortizolu dochádza k desenzitizácii kortizolových receptorov v CNS, ktorá sa prejaví zníženou sérotonínergicou a noradrenergickou neurotransmisiou, negatívne vplyvajúcou na priebeh úzkostnej poruchy.

S ohľadom na neurobiologický koncept úzkosti považujeme v akútnej fáze za najdôležitejší farmakodynamický účinok anxiolytík posilnenie GABA-ergickej neurotransmisie. Antidepressíva účinkujú cestou stabilizácie sérotonínergickej a / alebo noradrenergickej neurotransmisie v mozgu. Tabakový dym má potenciálne významné interakcie s antidepressívami / anxiolytikami. Polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH) v ňom obsiahnuté vedú cestou indukcie cytochrómu P450 k zrýchlenému odbúravaniu (niektorých) antidepressív / anxiolytík, čo môže viesť k zníženiu ich reálnej účinnosti.

Nikotín a ďalšie IMAO v tabakovom dyme spôsobujú zvyšovanie hladín noradrenalínu a sérotonínu. Na druhej chronickej administrácii nikotínu znižuje hladiny GABA (aktivácia GABA-ergickej neurotransmisie je iba prechodná, nakoľko GABA neuróny podliehajú rýchlej adaptácii). Norharman sa navyše uplatňuje ako inverzný agonista GABA receptorov. V rámci týchto komplexných zmien v neurotransmisií prevládnu napokon pro-anxiogénne dôsledky fajčenia.

Nikotín cestou stimulácie α_7 nAChR na periférii aktivuje cholínergickú protizápalovú dráhu, ktorá môže cestou inhibície vyplavovania zápalových cytokínov pozitívne ovplyvniť stresovú os.

Do značnej miery je však tento efekt rušený pri obvyklej aplikácii tabaku – fajčení – kedy sa do obehu dostáva množstvo prozápalových voľných radikálov. Ich prítomnosť môže byť zase neutralizovaná antioxidantmi.

14. TABAK A INÉ PSYCHICKÉ PORUCHY

14.1. Tabak a hyperkinetická porucha

Hyperkinetická porucha (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder – ADHD) je klinicky charakterizovateľná nepozornosťou, hyperaktivitou a impulzivitou. Diagnostikovaná je najmä v detskom veku (prevalencia sa pohybuje okolo 5 %), avšak pretrvávať môže do dospelosti. Neurobiologická podstata poruchy nie je celkom objasnená, avšak predpokladá sa porucha vývinu a zrenia CNS, pri ktorej zohráva úlohu dopamínnergická dysregulácia (Sadock a Sadock, 2007; Semple a Smyth, 2009; Novotný a kol., 2010).

Deti aj dospelí s ADHD sú častejšími fajčiarmi tabaku ako ostatná populácia (Barkley a kol., 1990). Pacienti s ADHD začínajú s fajčením skôr ako ostatná populácia (Milberger a kol., 1997). Približne 50 % dospelých pacientov s ADHD je denných fajčiarov tabaku (Pomerleau a kol., 1995; Molina a Pelham, 2003).

Metaanalýza vyše tridsiatich longitúdinalných štúdií zaoberajúcich sa vplyvom užívania rôznych psychoaktívnych látok u tehotných žien na neskorší vývin ich detí zistila, že fajčenie tabaku v tehotenstve predstavuje pre narodené deti približne dvojnásobné riziko objavenia sa ADHD ešte pred dosiahnutím dospelosti (Linnet a kol., 2003). Existuje hypotéza, že expozícia nikotínom a inhibícia MAO (zložkami tabakového dymu) počas tehotenstva spôsobuje zásadné zmeny v zrení centrálného nervového systému, ktoré sú spoluzodpovedné za formovanie fenotypu ADHD po narodení (Baler a kol., 2008). Podkladom tejto hypotézy boli pozorovania zvierat, ktorým boli počas tehotenstva navodené experimentálne podmienky podobné fajčeniu tabaku. Zistilo sa, že nikotínom a inhibítormi MAO indukované modulácie sérotonínergickej a noradrenergickej neurotransmisie v oblasti vyvíjajúcej sa amygdaly u mláďat viedli k ich vrodene zvýrazneným agresívnym črtám (Cases a kol., 1995; Mejia a kol., 2002).

Nikotín podávaný pacientom s rozvinutým klinickým obrazom ADHD zmierňuje symptómy základnej poruchy (Levin a kol., 1996). Vzťah medzi ADHD a fajčením tabaku je teda – zdá sa, dvojaký. Dvojaký je aj v otázke subtypov ADHD.

Pacienti s ADHD *s prevažujúcou formou deficitu pozornosti* fajčia (resp. pretrvávajú vo fajčení) za (nevedomým) účelom zlepšenia kognitívneho výkonu, najmä pozornosti (Lerman a kol., 2001). Súhlasne s tým sa ukazuje, že fajčiari pacienti s ADHD pri pokusoch o abstinenciu majú závažnejšie kognitívne ťažkosti ako iní fajčiari (Mc Clernon a kol., 2008). Predpokladá sa, že vzťah nikotínu k ADHD je analogický ako vzťah iných psychostimulancií k tejto psychickej poruche (Wilens a Decker, 2007). Na prokognitívnom efekte sa pritom podieľajú pravdepodobne $\alpha_4\beta_2$ aj α_7 nAChR, ktorých aktiváciou sa normalizuje dopamínnergická a noradrenergická neurotransmisia pri ADHD (Dome a kol., 2010).

Na druhej strane pacienti s ADHD *s prevažujúcou formou nadmernej impulzivity* pravdepodobne fajčenie iniciujú resp. v ňom pokračujú práve na základe impulzívneho pudenia k opakovaniu fajčiarskeho rituálu, ktorý sa pre nich spätňoväzbovo stáva zároveň odmeňovacím mechanizmom (Mc Clernon a Kollins, 2008). Fajčiari pacienti s týmto subtypom ADHD pri pokusoch o abstinenciu v rámci abstenenčných ťažkostí majú na rozdiel od subtypu s deficitom pozornosti viac príznakov podráždenosti (Gray a Upadhyaya, 2009).

14.2. Tabak a poruchy príjmu potravy

Vo vzťahu k pudu obživy môžeme fajčenie tabaku posudzovať z viacerých hľadísk. Ich interakcie môžeme brať ako izolované fenomény, alebo ako patofyziologickú súvislosť so vzťahom k iným psychickým poruchám, a napokon ako fajčenie pri poruche príjmu potravy v užšom zmysle slova.

Fajčiari, ktorí sa rozhodli abstinovať, priberajú v prvom mesiaci priemerne o 10 % doterajšej hmotnosti (Chatkin a Chatkin, 2007). *Súvislosť fajčenia tabaku s pudom obživy* nachádzame na centrálnej i periférnej úrovni. Na centrálnej úrovni nikotín inhibuje produkciu neuropeptidu Y v laterálnom hypotalame, čo má u zvierat zásadný negatívny vplyv na pudenie k vyhľadávaniu a príjmu potravy (Chen a kol., 2007). Na periférnej úrovni akútny psychostimulačný efekt fajčenia tabaku spôsobí aktiváciu sympatika, ktorý tlmí žalúdočnú motilitu, a tým sa spätoväzbovo zoslabuje periférna aferentná dráha sprostredkujúca pocit hladu (Jo – Talmage – Role, 2002). Okrem toho nikotín augmentuje leptínovú signalizáciu tukového tkaniva (Jo – Talmage – Role, 2002), ktorá sa fyziologicky aktivuje v stave sýtosti pri vysokej energetickej dispozícii a uplatňuje sa ako aferentná dráha smerom do hypotalamu (kde sídlia leptínové receptory) s následkom spustenia katabolických dejov (Bates a Myers, 2003).

Ak *pud obživy* a jeho narušenie predstavuje *súčasť inej psychickej poruchy* (napríklad afektívnej), vzájomná interakcia s tabakom môže predstavovať komplikujúci faktor v diagnostike (zvýraznenie poruchy pudu obživy môže modifikovať klinický obraz) a potenciálne negatívny prognostický faktor (ak je symptóm poruchy stravovania jedným zo základných pre pacienta, efekt liečby základnej poruchy môže narážať antagonistický vplyv tabaku).

Fajčenie tabaku pri poruchách príjmu potravy je veľmi častým fenoménom, vyskytujúcim sa približne u 45 % pacientov (Dimová a kol., 1997; Dimová a kol., 2000; Turček, 2007b).

Psychostimulačný efekt tabaku pravdepodobne vyhovuje najmä pacientom s mentálnou anorexiou, ktorým sa týmto spôsobom darí efektívnejšie vyhybať riadnym stravovacím návykom.

U pacientov s mentálnou bulímiou môže byť fajčenie tabaku súčasťou impulzívnych a neurotických prejavov a odrazom ich väčšej náchylnosti k experimentovaniu s návykovými látkami, pravdepodobne aj na podklade osobnostnej dispozície týchto pacientov (Anzengruber a kol., 2006; Turček, 2007a).

Pri oboch skupinách porúch príjmu potravy – ak uvážime antidepresívny efekt tabaku spomenutý v kapitole o afektívnych poruchách – u pacientov, ktorých porucha príjmu potravy aspoň sčasti zahŕňa afektívny (depresívny) syndróm, môže byť fajčenie tabaku nástrojom samoliečenia (Sandager a kol., 2008).

4.3. Tabak a poruchy spánku

Nikotínové receptory zohrávajú úlohu v cirkadiánnom rytme. V nucleus suprachiasmaticus sa nachádzajú α_1 nAChR, ktorých aktivácia vedie k skráteniu spánku a fázovému posunu denného cyklu (O'Hara a kol., 1998; Zhang a kol., 2006).

Poruchy spánku môžeme brať ako izolované fenomény, alebo ako patriace do spektra iných psychických porúch.

Pri chápaní vzťahu fajčenia tabaku k *poruchám spánku ako ohraničeným fenoménom* je odôvodnené predpokladať priamy psychostimulačný účinok tabaku. Fajčenie vo večerných hodinách predlžuje stav bdlosti, čo má za následok fázový posun spánku. Ak je takéto narušenie architektúry spánku opakované, môže viesť ku klinicky významnej poruche spánku (Colrain – Trinder – Swan, 2004).

Pokiaľ uvažujeme o poruchách spánku ako o symptómoch iných psychických porúch, vzťah k fajčeniu tabaku je oveľa zložitejší a ťažšie extrapolovateľný. Poruchy spánku nachádzame pri mnohých psychických poruchách, vrátane psychotických a afektívnych. Pri oboch typoch porúch môže psychostimulačný efekt tabaku / nikotínu prehlbovať už preexistujúcu poruchu spánku, ktorej zvýraznenie zase môže negatívne ovplyvňovať priebeh (základnej) psychickej poruchy (Patten a kol., 2001). Pri depresii môže byť situácia navyše komplikovaná tým, že denné fajčenie tabaku ako antidepresíva môže do istej miery pôsobiť pozitívne a jeho vysadenie môže sprevádzať zhoršenie afektívnej symptomatiky, čoho symptomatickým dôsledkom môže byť opäť porucha spánku.

15. TABAK A PSYCHOFARMAKÁ

Už v predchádzajúcich kapitolách sme na príkladoch afektívnych a schizofrénnych porúch naznačili, že fajčenie tabaku môže ovplyvňovať odpoveď pacientov na liečbu (základnej) psychickej poruchy. Okrem modifikácie klinického obrazu psychickej poruchy tabakom pritom môže ísť aj o interakcie tabaku so samotnými liečivami (Schaffer – Yoon – Zadezensky, 2009).

15.1. Farmakodynamické interakcie

15.1.1. Antagonistický efekt

Tabak ako psychostimulancium pôsobí protichodne oproti tlmivým liečivám, alebo liečivám s parciálne tlmivým efektom (anxiolytiká, hypnotiká – sedatíva, antipsychotiká).

Farmakodynamická interakcia tabaku s anxiolytikami – hypnotikami – sedatívami spočíva v dvoch mechanizmoch:

- 1) Zníženie účinku lieku proti úzkosti na podklade priameho protichodného efektu oboch zúčastnených látok (nikotínu a GABA-agonistu);
- 2) Zvýšenie úzkosti anxiogénnym pôsobením tabaku (viac vid' 13. kapitola).

Farmakodynamická interakcia tabaku s antipsychotikami závisí od ich profilu. Za nepriamu farmakodynamickú interakciu môžeme považovať aj skutočnosť, že základným princípom účinku antipsychotík je blokovanie dopamínergickej neurotransmisie, zatiaľ čo inhibítory monoaminoxidázy v tabaku (ale aj nikotín) dostupnosť dopamínu zvyšujú (viac vid' 6. kapitola).

15.1.2. Synergický / aditívny efekt

Tabak potencieuje účinok psychostimulačných látok, vrátane liečiv s parciálne stimulačným účinkom liečiv (psychostimulanciá, nootropiká, kognitíva) a synergicky resp. aditívne pôsobí s liečivami, ktorých efekt je založený na podobnom mechanizme (antidepresíva).

Synergický účinok so psychostimulanciami sa prejavuje aj u látok určených na liečbu ADHD (metylfenidát). Nikotínová stimulácia nAChR vo VTA vedie k zvýšenej dopamínergickej neurotransmisii, ktorá senzitivizuje mezolimbický systém pre iné psychostimulanciá (Gerasimov a kol., 2000).

Farmakodynamická interakcia s antidepresívami spočíva v účinkoch nikotínu a IMAO v tabakovom dyme:

- 1) nikotín zvyšuje sérotonínergicú, noradrenergickú aj dopamínergicú neurotransmisii (viac vid' 6. kapitola);
- 2) IMAO potenciejú dostupnosť resp. znižujú odbúravanie biogénnych amínov (sérotonín, noradrenalín, dopamín), čo je účinok potenciálne aditívny k účinkom antidepresív založených na spätnom vychytávaní týchto neurotransmiterov;
- 3) IMAO v tabaku pôsobia synergicky s antidepresívami založenými na princípe inhibície monoaminoxidázy.

15.2. Farmakokinetické interakcie

V tabakovom dyme sa nachádzajú polycyklické aromatické uhľovodíky (PAH), ktoré majú dva základné účinky na detoxikačné mechanizmy v ľudskom tele, predstavujúce potenciál farmakokinetických interakcií pri metabolizme xenobiotík:

- a) indukcia izoenzýmov cytochrómu P450 – CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1 (Zevin a Benowitz, 1999; Desai – Seabolt – Jann, 2001);
- b) indukcia glukuronidovej (glukuronidtransferáza) a glutatiónovej (glutatióntransferáza) konjugácie (Uotila, 1982; Sugiyama a Sekiya, 2005).

Ako farmakologicky významnejšia sa pritom ukazuje indukcia izoenzýmov P450, nakoľko cytochrómový metabolizmus xenobiotík spravidla predchádza prípadným konjugáčnym reakciám.

Na základe nášho systematického vyhľadávania v databázach periodík (PubMed, EBS-COhost, PsycNET) ako aj v inštitúciách kontroly liečiv (EMCDDA, FDA, ŠÚKL) uvádzame v tabuľkách č. 26 – 30 známe farmakokinetické interakcie tabakového dymu s psychofarmakologickými liečivami jednotlivých hlavných kategórií. Obsah tabuliek vychádza zo súčasného stavu poznania problematiky.

Z tých kategórií liečiv, pri ktorých je známa alebo predpokladaná interakcia s tabakovým dymom, uvádzame všetky príslušné liečivá. Ak sa nejaké liečivo v tabuľke nenachádza, neznamená to automaticky, že nie je príslušnými enzýmovými systémami metabolizované. Problém najmä veľmi starých (napr. levopromazín) a veľmi nových liečiv (napr. agomelatín) môže spočívať v tom, že ich farmakokinetický profil nie je dostatočne preskúmaný resp. predpokladané interakcie neboli ešte experimentálne dokázané. Poznatky o interakčne potentných enzýmových systémoch liečiv (viď tabuľka) nám do istej miery umožňujú predikovať klinické scenáre ovplyvnenia ich metabolizmu pri fajčení tabaku, aj keď na druhej strane i najpochybejšie odhady nepodložené priamym dôkazom sérových hladín musíme interpretovať s opatrnosťou (Chetty a Murray, 2007).

Tabuľka 26 Farmakokinetické interakcie tabakového dymu – Kognitíva

Účinná látka	Metabolizmus	Predpokladaný efekt na metabolizmus liečiva	Interakcia dokázaná experimentálne	Citácia
takrín	CYP1A2	+++	+++	Kroon, 2007; Zhou a kol., 2009

Tabuľka 27 Farmakokinetické interakcie tabakového dymu – Antipsychotiká

Účinná látka	Metabolizmus	Predpokladaný efekt na metabolizmus liečiva	Interakcia dokázaná experimentálne	Citácia
klozapín	CYP1A2	+++	++	Desai – Seabolt – Jann, 2001; Kroon, 2007
flufenazín	CYP2E1	+	+	Desai – Seabolt – Jann, 2001; Monostory – Hazai – Vereczkey, 2004
flupentixol	konjugácia	+		SPC (ŠÚKL; FDA)
haloperidol	CYP1A1 CYP1A2 konjugácia	++ + +	+++	Fang a kol., 2001; Kroon, 2007; Molden a Spigset, 2009
chlórpromazín	CYP1A2 CYP2E1	+++ +	++	Monostory – Hazai – Vereczkey, 2004; Kroon, 2007; Wójcikowski – Boksa – Daniel, 2010
olanzapín	CYP1A2 konjugácia	++ ++	++	Kroon, 2007; Urichuk a kol., 2008
perfenazín	CYP1A2	+	?	Olesen a Linnet, 2000
thioridazín	CYP1A2	++	?	Zhou a kol., 2009
zotepín	CYP1A1 CYP1A2	+ +	?	Shiraga a kol., 1999; Zhou a kol., 2009
zuklopentixol	konjugácia	+	?	SPC (ŠÚKL; FDA)

Tabuľka 28 Farmakokinetické interakcie tabakového dymu – Antidepresíva

Účinná látka	Metabolizmus	Predpokladaný efekt na metabolizmus liečiva	Interakcia dokázaná experimentálne	Citácia
agomelatin	CYP1A2	+++	?	Owen, 2009
amitriptylín	CYP1A2 konjugácia	+ +	?	Ghahramani a kol., 1997; Breyer-Pfaff a kol., 2000; Wen – Ma – Zhu, 2008; Zhou a kol., 2009
desipramín	CYP2E1	+	?	Monostory – Hazai – Vereczkey, 2004
duloxetín	CYP1A2 konjugácia	++ +	++	Fric a kol., 2008; Lobo a kol., 2008, Zhou a kol., 2009
escitalopram	konjugácia	+	?	SPC (ŠÚKL; FDA)
fluvoxamín	CYP1A2	++	++	Desai – Seabolt – Jann, 2001; Kroon, 2007; Katoh a kol., 2010
imipramín	CYP1A2	++	+	Brøsen, 1995; Desai – Seabolt – Jann, 2001; Zhou a kol., 2009
klomipramín	CYP1A2	+	?	Nielsen a kol., 1996
maprotilín	CYP1A2	++	?	Brachtendorf a kol., 2002
mianserín	CYP1A2	++	?	Koyama a kol., 1996
milnacipran	CYP1A2 CYP2E1 konjugácia	+ + ++	?	París a kol., 2009
mirtazapín	CYP1A2	++	?	Störmer a kol., 2000; Anttila a Leinonen, 2001
nortriptylín	CYP1A2 konjugácia	+ +	0	Dumont a kol., 1987; Olesen a Linnet, 1997; Desai – Seabolt – Jann, 2001; Wen – Ma – Zhu, 2008
paroxetín	CYP1A2	+	?	Jornil a kol., 2010
selegilín	CYP1A2	+	?	Kamada a kol., 2002
setralín	konjugácia	+	?	SPC (ŠÚKL; FDA)
trazodón	CYP1A2	++	+	Desai – Seabolt – Jann, 2001; Davis, 2007; Zhou a kol., 2009
venlafaxín	CYP2E1	+	?	Ereshefsky, 2009

Tabuľka 29 Farmakokinetické interakcie tabakového dymu –

Účinná látka	Metabolizmus	Predpokladaný efekt na metabolizmus liečiva	Interakcia dokázaná experimentálne	Citácia
alprazolam	CYP1A1 konjugácia	+ +	++	Hossain a kol., 1997; Desai – Seabolt – Jann, 2001; Kroon, 2007
bromazepam	konjugácia	+	?	SPC (ŠÚKL; FDA)
diazepam	konjugácia	+	+	Desai – Seabolt – Jann, 2001
chlórdiazepoxid	konjugácia	+	0	Desai – Seabolt – Jann, 2001
lorazepam	konjugácia	+	+	Greenblatt – Harmatz – Shader, 1991; Desai – Seabolt – Jann, 2001
medazepam	konjugácia	+	+	Desai – Seabolt – Jann, 2001
meprobamat	konjugácia	+	?	Fenselau – Pallante – Parikh, 1976
midazolam	konjugácia	++	?	Hyland a kol., 2009
oxazepam	konjugácia	++	+	Greenblatt – Harmatz – Shader, 1991; Desai – Seabolt – Jann, 2001; Court a kol., 2002
zolpidem	CYP1A2	+	?	Pichard a kol., 1995; Von Moltke a kol., 1999

Tabuľka 30 Farmakokinetické interakcie tabakového dymu – Tymoprofylaktiká

Účinná látka	Metabolizmus	Predpokladaný efekt na metabolizmus liečiva	Interakcia dokázaná experimentálne	Citácia
karbamazepín	CYP1A2 konjugácia	+ +	?	Pearce a kol., 2002; Pearce a kol., 2008
valproát	konjugácia	++	?	Yu a Shen, 1996; Perucca, 2002

Spoločná legenda pre tabuľky 26 až 30:

Predpokladané efekty	Dokázané efekty
	? (zatiaľ) neskúmaný efekt
	0 v experimente nepozorovaný efekt
+ látka je príslušnými izoenzýmami P450 metabolizovaná iba minimálne (< 90 %)	+ do 10 % zrýchlenie biotransformácie
++ látka je parciálne metabolizovaná danými izoenzýmami P450, parciálne inou cestou	++ 10 – 50 % zrýchlenie biotransformácie
+++ látka je metabolizovaná predovšetkým (alebo výlučne) danými izoenzýmami P450 (> 90 %)	+++ viac ako 50 % zrýchlenie biotransformácie

Sčítaním farmakodynamických a farmakokinetických interakcií sa do popredia dostávajú predovšetkým dve skupiny liečiv, ktorých účinnosť môže byť tabakovým dymom zásadnejšie ovplyvnená: *antipsychotiká* a *anxiolytiká*. U oboch skupín – u vybraných liečiv – identifikujeme farmakodynamicky podmienené zníženie ich účinnosti a farmakokineticky podmienené zrýchlenie ich odbúravania.

Pri väčšine *antidepresív* nachádzame protichodnú farmakodynamickú a farmakokinetickú interakciu tabaku: na jednej strane (farmakodynamické) potenciovanie účinnosti, na druhej strane (farmakokinetické) znižovanie dostupnosti antidepresíva. Možno aj pre túto skutočnosť sa pri mnohých antidepresívach (aj pri predpokladanom farmakokinetickom súvise) nepozorovali klinické prejavy interakcií – je možné, že vzájomne protichodné efekty sa viac-menej vyrovnávajú.

16. ZÁVER

Predkladaná špecializačná práca sa zaoberá problematikou nadužívania tabaku a jeho súvisu so psychickými poruchami. Jej zámerom bolo podať prehľad odbornej literatúry venujúcej sa uvedenej téme.

Tabak a tabakový dym predstavujú zmes mnohých aktívnych látok, ktoré majú vplyv na psychické a fyzické zdravie človeka. Najvýznamnejšou psychoaktívnou látkou v tabakovom dyme je nikotín, ktorý u človeka pôsobí prostredníctvom aktivácie nikotínových acetylcholíkových receptorov v mozgu, ale aj v iných tkanivách. Okrem nikotínu sú však v tabakovom dyme prítomné aj účinné inhibítory monoaminoxidáz, ktoré pri fajčení spôsobujú zvýšenie hladín sérotonínu, noradrenalinu a dopamínu v mozgu. Ďalej sa tu nachádzajú polycyklické aromatické uhľovodíky, ktoré po prieniku do organizmu dokážu v pečeni indukovať izoenzýmy CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1 cytochrómu P450, ako aj konjugačné enzýmy UDP-glukuronyltransferázu a glutatión-S-transferázu – dôležité súčasti metabolických dráh podieľajúcich sa na biotransformácii xenobiotík. Napokon sa v tabakovom dyme nachádza asi 30 rôznych voľných radikálov a približne 60 známych karcinogénov, ktoré sa uplatňujú predovšetkým v patogeneze somatických ochorení – ich priame či nepriame poškodzovanie mozgového tkaniva však môže byť za určitých okolností významné aj pre vybrané psychické poruchy.

Tabak je istým spôsobom výnimočným rastlinným produktom, ktorého hlavné (telesné) zdravotné riziko vyplýva predovšetkým zo spôsobu aplikácie – fajčenia. Na druhej strane medicínsky problém tabakizmu by azda neexistoval – alebo aspoň nie v takej miere – ak by tabak nemal návykový potenciál. Táto skutočnosť je do dnešného dňa opomínaná aj v rámci boja proti tabaku, ktorý sa sústreďuje na boj so „somatickými“ dôsledkami fajčenia. Často však pritom ide iba o symptómy a skutočným hlavným problémom je závislosť.

Pri závislosti od tabaku je najvýznamnejšou látkou psychostimulačne pôsobiaci nikotín, ktorý posilňuje dopamínergickú neurotransmisiu v mozgových okruhoch odmeny. Vďaka poznaniu najvýznamnejších zastúpených podtypov nikotínových acetylcholíkových receptorov (najmä $\alpha_4\beta_2$ / α_7 / $\alpha_3\beta_4$) vieme účelnejšie sústrediť aj pátranie po podstate komorbidity závislosti od tabaku s inými psychickými poruchami.

Fajčenie tabaku je často sprevádzané resp. nasledované nadužívaním iných psychoaktívnych látok. Najdôležitejšími negatívnymi dôsledkami tejto vzájomnej komorbidity sú nižšia úspešnosť resp. rezistencia na odvykaciu liečbu, vyššie riziko ďalších komorbídnych psychických porúch a vyššie riziko somatických zdravotných komplikácií.

Pri komorbidite fajčenia tabaku s organickými kognitívnymi poruchami možno povedať, že zatiaľ čo nikotín má preukázateľne pozitívne účinky na kognitívny výkon pri organických poruchách, zohľadnením najčastejšieho vzorca užívania tabaku (fajčenia) spravidla u pacientov preváža negatívny dopad oxidačného stresu z tabakového dymu.

Pacienti so schizofréniou majú vysokú prevalenciu denného fajčenia (a závislosti) tabaku. Fajčenie tabaku môže zmierňovať vedľajšie účinky antipsychotík (urýchľovaním ich metabolizmu a pôsobením nikotínu na stimuláciu cholínergetickej neurotransmisie v bazálnych gangliách), môže zlepšovať kognitívne príznaky schizofrénie (stimulačným pôsobením niko-

tínu a inhibítorov monoaminoxidáz na cholinergickú a mezikortikálnu dopamínergickú neurotransmisiu), a napokon môže zmiernovať aj afektívne príznaky schizofrénie (stimulačným pôsobením nikotínu a inhibítorov monoaminoxidáz na sérotonínergickú a noradrenergickú neurotransmisiu).

Súvislosť afektívnych porúch s fajčením (závislosťou) tabaku je pomerne komplikovaná. Na jednej strane fajčenie tabaku preukázateľne účinkuje ako antidepresívum – pôsobením nikotínu a inhibítorov monoaminoxidáz sa stimuluje sérotonínergická, noradrenergická i dopamínergická neurotransmisia; nikotín navyše aktivuje cholinergickú protizápalovú dráhu, ktorá tlmí depresogénnu stresovú reakciu. Na druhej strane však vznikajúca tolerancia na nikotín vedie k postupnému zoslabovaniu stimulácie neurotransmisie (najmä sérotonínergickej a noradrenergickej), oxidačné zložky tabakového dymu sú významnými stresormi a polycyklické aromatické uhľovodíky z tabakového dymu urýchľujú metabolizmus niektorých antidepresív. Fajčenie tabaku teda môže predstavovať samoliečebnú antidepresívnu modalitu u pacientov s afektívnymi poruchami, ale v dlhodobom kontexte je pre priebeh ochorenia rizikovým faktorom (zvlášť pri pokusoch o abstinenciu) a je možné, že u predisponovaných jedincov dokonca funguje ako spúšťač prvých epizód depresie.

Pri štúdiu úzkostného spektra psychických porúch sa ukazuje, že fajčenie tabaku je prospektívne asociované s vyšším rizikom výskytu úzkostných porúch rôzneho klinického obrazu. Z klinicko-psychologického hľadiska nachádzame na fajčiarskom rituáli niekoľko potenciálne neurotických prvkov, ktoré môžu pôsobiť anxiogénne. Na neurobiologickej úrovni zohráva pravdepodobne úlohu tabakom (nikotínom) podmienená modulácia sérotonínergických receptorov v rôznych oblastiach mozgu.

V práci sa venujeme aj súvislostiam fajčenia tabaku s ďalšími psychickými poruchami (hyperkinetická porucha, poruchy spánku, poruchy príjmu potravy), definitívne hodnotenia týchto vzťahov by však podľa nášho názoru boli predčasné vzhľadom na nedostatočne preskúmaný terén.

Zložky tabakového dymu môžu významne farmakodynamicky a farmakokineticky interagovať so psychofarmakami viacerých funkčných skupín – kognitívami (takrín), antipsychotikami (haloperidol, chlórpromazín, klozapín, olanzapín, flufenazín), antidepresívami (duloxetín, fluvoxamín), anxiolytikami (alprazolam, diazepam, oxazepam), čo sa môže prejaviť znížením účinnosti (i vedľajších účinkov) týchto liečiv pri súčasnom fajčení tabaku. Na základe farmakologických profilov liečiv môžeme dnes takmer s istotou povedať, že terajší zoznam (dokázaných) interakcií je neúplný.

Celkom na záver si dovoľujeme vyjadriť názor, že štúdium fajčenia tabaku a jeho vzťahu k iným psychickým poruchám nám pomáha porozumieť nielen tabakovej závislosti, ale aj samotným komorbídnym psychickým poruchám a ľudskej psychike vôbec.

17. LITERATÚRA

1. Abbot, N. C. – Stead, L. F. – White, A. R. – Barnes, J.: *Hypnotherapy for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4, CD001008
2. Acerno, R. A. – Kilpatrick, D. G. – Resnick, H. S. – Saunders, B. E. – Best, C. L.: *Violent assault, posttraumatic stress disorder, and depression. Risk factors for cigarette use among adult women*. *Behav Modif*, 20, 1996, 4, s. 363 – 384
3. Agrawal, A. – Lynskey, M. T. – Madden, P. A. F. – Bucholz, K. K. – Heath, A. C.: *A latent class analysis of illicit drug abuse/dependence: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*. *Addiction*, 102, 2007, 1, s. 94 – 104
4. Ambrose, J. A. – Barua, R. S.: *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2004, 10, s. 1731 – 1737
5. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000. 992 s.
6. Anda, R. F. – Croft, J. B. – Felitti, V. J. – Nordenberg, D. – Giles, W. H. – Williamson, D. F. et al.: *Adverse Childhood Experiences and Smoking During Adolescence and Adulthood*. *JAMA*, 282, 1999, 17, s. 1652 – 1658
7. Andreski, P. – Breslau, N.: *Smoking and nicotine dependence in young adults: differences between blacks and whites*. *Drug Alcohol Depend*, 32, 1993, 2, s. 119 – 125
8. Anstey, K. J. – Von Sanden, C. – Salim, A. – O’Kearney, R.: *Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies*. *Am J Epidemiol*, 166, 2007, 4, s. 367 – 378
9. Anttila, S. A. – Leinonen, E. V.: *A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine*. *CNS Drug Rev*, 7, 2001, 3, s. 249 – 264
10. Anzengruber, D. – Klump, K. L. – Thornton, L. – Brandt, H. – Crawford, S. – Fichter, M. M. et al.: *Smoking in eating disorders*. *Eat Behav*, 7, 2006, 4, s. 291 – 299
11. Araki, H. – Suemaru, K. – Gomita, Y.: *Neuronal Nicotinic Receptor and Psychiatric Disorders: Functional and Behavioral Effects of Nicotine*. *Jpn J Pharmacol*, 88, 2002, 2, s. 133 – 138
12. Arson, Y. – Shoefeld, Y. – Amital, H.: *Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity*. *J Autoimmun*, 34, 2010, 3, s. 258 – 265
13. Ascher, J. A. – Cole, J. O. – Colin, J. N. – Feighner, J. P. – Ferris, R. M. – Fibiger, H. C. et al.: *Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity*. *J Clin Psychiatry*, 56, 1995, 9, s. 395 – 401
14. Badrick, E. – Kirschbaum, C. – Kumari, M.: *The Relationship between Smoking Status and Cortisol Secretion*. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 2007, 3, s. 819 – 824
15. Bagaikar, J. – Demuth, D. R. – Scott, D. A.: *Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection*. *Tob Induc Dis*, 18, 2008, 4, s. 12
16. Baker-Morrisette, S. L. – Gulliver, S. B. – Wiegel, M. – Barlow, D. H.: *Prevalence of Smoking in Anxiety Disorders Uncomplicated by Comorbid Alcohol or Substance Abuse*. *J Psychopathol Behav Assess*, 26, 2004, 2, s. 107 – 112
17. Baler, R. D. – Volkow, N. D. – Fowler, J. S. – Benveniste, H.: *Is fetal brain monoamine oxidase inhibition the missing link between maternal smoking and conduct disorders?* *J Psychiatry Neurosci*, 33, 2008, 3, s. 187 – 195
18. Balfour, D. J. K.: *The Neuronal Pathways Mediating the Behavioral and Addictive Properties of Nicotine*. *Handb Exp Pharmacol*, 192, 2009, s. 209 – 233
19. Balfour, D. J. K. – Ridley, D. L.: *The Effects of Nicotine on Neural Pathways Implicated in Depression: A Factor in Nicotine Addiction?* *Pharmacol Biochem Behav*, 66, 2000, 1, s. 79 – 85
20. Barik, J. – Wonnacott, S.: *Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Nicotine in the CNS*. *Handb Exp Pharmacol*, 192, 2009, s. 173 – 207
21. Barkley, R. A. – Fischer, M. – Edelbrock, C. S. – Smallish, L.: *The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29, 1990, 4, s. 546 – 557
22. Barnes, T. R. E. – Mutsatsa, S. H. – Hutton, S. B. – Watt H. C. – Joyce, E. M.: *Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia*. *Br J Psychiatry*, 188, 2006, 3, s. 237 – 242
23. Barr, A. M. – Markou, A.: *Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression*. *Neurosci Biobehav Rev*, 29, 2005, 4-5, s. 675 – 706
24. Bates, S. H. – Myers, M. G. Jr.: *The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function*. *Trends Endocrinol Metab*, 14, 2003, 10, s. 447 – 452
25. Baudiš, P. – Dragomirecká, E. – Holub, J.: *Komorbidita psychických poruch. I. časť: úvod, pojem, problém, literárny prehľad*. *Čes Slov Psychiatr*, 98, 2002, 4, s. 197 – 204

26. Baudiš, P. – Dragomirecká, E. – Šelepová, P. – Džúrová, D. – Holub, J.: Komorbidita psychických poruch. II. část: Výsledky šetření duševního stavu obyvatel ČR. *Čes Slov Psychiatr*, 98, 2002, 5, s. 261 – 267
27. Beckham, J. C. – Roodman, A. A. – Shipley, R. H. – Hertzberg, M. A. – Cunha, G. H. – Kudler, H. S. et al.: Smoking in Vietnam combat veterans with post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress*, 8, 1995, 3, s. 461 – 472
28. Beisel, J. R. – Scott, J. – Dixon, L.: Co Occuring Severe Mental Illness and Substance Use Disorders: A Review of Recent Research. *Psychiatr Serv*, 50, 1999, 11, s. 1427 – 1434
29. Bejerot, S. – Humble, M.: Low Prevalence of Smoking Among Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Compr Psychiatry*, 40, 1999, 4, s. 268 – 272
30. Benešová, O.: Nikotinové receptory acetylcholinu: Struktura, funkce a význam v psychiatrii. *Psychiatrie*, 7, 2003, 1, s. 31 – 37
31. Benowitz, N. L.: Nicotine Addiction. *N Engl J Med*, 362, 2010, 24, s. 2295 – 2303
32. Benowitz, N. L. – Jacob, P. 3rd – Jones, R. T. – Rosenberg, J.: Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 221, 1982, 2, s. 368 – 372
33. Benowitz, N. L. – Jacob, P. 3rd: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 67, 2000, 6, s. 653 – 659
34. Beratis, S – Katrivanou, A. – Gourzis, P.: Factors Affecting Smoking in Schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 42, 2001, 5, s. 393 – 402
35. Bergen, A. W. – Caporaso, N.: Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1999, 16, s. 1365 – 1375
36. Berk, M. – Dodd, S. – Kauer-Sant'Anna, M. – Malhi, G. S. – Bourin, M. – Kapczinski, F. et al.: Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 116, 2007, suppl. 434, s. 41 – 49
37. Bernadič, M. – Mácová, Ž. – Bernadičová, H. – Čierny, G. – Valent, M.: Fajčenie ako závislosť, rizikový faktor a diagnóza. *Psychiatria Psychoter Psychosom*, 15, 2008, 2, s. 117 – 126
38. Bleuler, E.: *Učebnica psychiatrie (vybrané kapitoly)*. 15. prepracované vydanie. 1. slovenské vydanie. Trenčín: Vydavateľstvo F, 1998. 358 s.
39. Bluhm, A. L. – Weinstein, J. – Sousa, J. A.: Free radicals in tobacco smoke. *Nature*, 229, 1971, 5285, s. 500
40. Bordia, T. – Parameswaran, N. – Fan, H. – Langston, J. W. – Mc Intosh, J. M. – Quik, M.: Partial recovery of striatal nicotinic receptors in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned monkeys with chronic oral nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*, 319, 2006, 1, s. 285 – 292
41. Botega, N. J. – Mitsuushi, G. N. – Azevedo, R. C. – Lima, D. D. – Fanger, P. C. – Mauro, M. L. et al.: Depression, alcohol use disorders and nicotine dependence among patients at a general hospital. *Rev Bras Psiquiatr*, 32, 2010, 3, s. 250 – 256.
42. Brachtendorf, L. – Jetter, A. – Beckurts, K. T. – Hölscher, A. H. – Fuhr, U.: Cytochrome P450 enzymes contributing to demethylation of meprobamate in man. *Pharmacol Toxicol*, 90, 2002, 3, s. 144 – 149
43. Breslau, N. – Kilbey, M. M. – Andreski, P.: Nicotine Dependence, Major Depression, and Anxiety in Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 1991, 12, s. 1069 – 1074
44. Breslau, N. – Peterson, E. L. – Schultz, L. R. – Chilcoat, H. D. – Andreski, P.: Major Depression and Stages of Smoking. A Longitudinal Investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 1998, 2, s. 161 – 166
45. Breslau, N. – Klein, D. F.: Smoking and Panic Attacks. An Epidemiologic Investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1999, 12, s. 1141 – 1147
46. Breslau, N. – Johnson, E. O. – Hiripi, E. – Kessler, R.: Nicotine Dependence in the United States. Prevalence, Trends, and Smoking Persistence. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 2001, 9, s. 810 – 816
47. Breslau, N. – Davis, G. C. – Schultz, L. R.: Posttraumatic Stress Disorder and the Incidence of Nicotine, Alcohol, and Other Drug Disorders in Persons Who Have Experienced Trauma. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 2003, 3, s. 289 – 294
48. Breslau, N. – Novak, S. P. – Kessler, R. C.: Psychiatric Disorders and Stages of Smoking. *Biol Psychiatry*, 55, 2004, 1, s. 69 – 76
49. Breyer-Pfaff, U. – Mey, U. – Green, M. D. – Tephly, T. R.: Comparative N-glucuronidation kinetics of ketotifen and amitriptyline by expressed human UDP-glucuronosyltransferases and liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 28, 2000, 8, s. 869 – 872
50. Brøsen, K.: Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinetics*, 29, 1995, suppl. 1, s. 20 – 25
51. Buccafusco, J. J. – Jackson, W. J.: Beneficial effects of nicotine administered prior to a delayed matching-to-sample task in young and aged monkeys. *Neurobiol Aging*, 12, 1991, 3, s. 233 – 238
52. Buckingham, S. D. – Jones, A. K. – Brown, L. A. – Sattelle, D. B.: Nicotinic Acetylcholine Receptor Signalling: Roles in Alzheimer's Disease and Amyloid Neuroprotection. *Pharmacol Rev*, 61, 2009, 1, s. 39 – 61
53. Cahill, K. – Stead, L. F. – Lancaster, T.: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 1, CD006103
54. Calinas-Correia, J.: Paper shows politically engaged research on smoking. *BMJ*, 321, 2000, 7257, s. 378

55. Cases, O. – Seif, I. – Grimsby, J. – Gaspar, P. – Chen, K. – Pournin, S. et al.: *Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAO-A*. *Science*, 268, 1995, 5218, s. 1763 – 1766
56. Centers for Disease Control and Prevention: *domovská internetová stránka*. Dostupné na: <http://cdc.gov> [citované 31. 10. 2010]
57. Cederbaum, A. I.: *CYP2E1 – biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury*. *Mt Sinai J Med*, 73, 2006, 4, s. 657 – 672
58. Cederbaum, A. I. – Lu, Y. – Wu, D.: *Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury*. *Arch Toxicol*, 83, 2009, 6, s. 519 – 548
59. Cerny, E. H. – Cerny, T.: *Vaccines against nicotine*. *Hum Vaccin*, 5, 2009, 4, s. 200 – 205
60. Colrain, I. M. – Trinder, J. – Swan, G. E.: *The impact of smoking cessation on objective and subjective markers of sleep: Review, synthesis, and recommendations*. *Nicotine Tob Res*, 6, 2004, 6, s. 913 – 925
61. Cope, V. Z.: *The economic aspects of tobacco addiction*. *Br J Addict Alcohol Other Drugs*, 45, 1948, 2, s. 81 – 92
62. Cooper, J. T. – Forbes, W. F. – Robinson, J. C.: *Free radicals as possible contributors to tobacco-smoke carcinogenesis*. *Natl Cancer Inst Monogr*, 28, 1968, s. 191 – 197
63. Costa, F. – Soares, R.: *Nicotine: A pro-angiogenic factor*. *Life Sci*, 84, 2009, 23-24, s. 785 – 790
64. Court, M. H. – Duan, S. X. – Guillemette, C. – Journault, K. – Krishnaswamy, S. – Von Moltke, L. L. et al.: *Stereoselective conjugation of oxazepam by human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): S-oxazepam is glucuronidated by UGT2B15, while R-oxazepam is glucuronidated by UGT2B7 and UGT1A9*. *Drug Metab Dispos*, 30, 2002, 11, s. 1257 – 1265
65. Court, J. A. – Johnson, M. – Religa, D. – Keverne, J. – Kalaria, R. – Jaros, E. et al.: *Attenuation of A β deposition in the entorhinal cortex of normal elderly individuals associated with tobacco smoking*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 31, 2005, 5, s. 522 – 535
66. Covey, L. S.: *Tobacco cessation among Patients with depression*. *Prim Care*, 26, 1999, 3, s. 691 – 706
67. Covey, L. S. – Glassman, A. H. – Stetner, F.: *Major Depression Following Smoking Cessation*. *Am J Psychiatry*, 154, 1997, 2, s. 263 – 265
68. Crabb, D. W. – Liangpunsakul, S.: *Acetaldehyde generating enzyme systems: roles of alcohol dehydrogenase, CYP2E1 and catalase, and speculations on the role of other enzymes and processes*. *Novartis Found Symp*, 285, 2007, 1, s. 4 – 16
69. Dalack, G. W. – Healy, D. J. – Meador-Woodruff, J. H.: *Nicotine Dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings*. *Am J Psychiatry*, 155, 1998, 11, s. 1490 – 1501
70. Dani, J. A. – Harris, R. A.: *Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness*. *Nat Neurosci*, 8, 2005, 11, s. 1465 – 1470
71. David, S. P. – Lancaster, T. – Stead, L. F. – Evins, A. E. – Cahill, K.: *Opioid antagonists for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4, CD003086
72. Davis, M. P.: *Does trazodone have a role in palliating symptoms?* *Support Care Cancer*, 15, 2007, 2, s. 221 – 224
73. Decker, M. W. – Majchrzak, M. J. – Anderson, D. J.: *Effects of nicotine on spatial memory deficits in rats with septal lesions*. *Brain Res*, 572, 1992, 1-2, s. 281 – 285
74. Degenhardt, L. – Chiu, W. T. – Sampson, N. – Kessler, R. C. – Anthony, J. C. – Angermeyer, M. et al.: *Toward a Global View of Alcohol, Tobacco, Cannabis, and Cocaine Use: Findings from the WHO World Mental Health Surveys*. *PLoS Med*, 5, 2008, 7, s. 1053 – 1067
75. De Biasi, M. – Salas, R.: *Influence of Neuronal Nicotinic Receptors over Nicotine Addiction and Withdrawal*. *Exp Biol Med*, 233, 2008, 8, s. 917 – 929
76. De Leon, J. – Tracy, J. – Mc Cann, E. – Mc Grory, A. – Diaz, F. J.: *Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital*. *Schizophr Res*, 56, 2002, 1-2, s. 55 – 65
77. De Leon, J. – Diaz, F. J.: *A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors*. *Schizophr Res*, 76, 2005, 2-3, s. 135 – 157
78. De Luca, V. – Likhodi, O. – Van Tol, H. H. – Kennedy, J. L. – Wong, A. H.: *Regulation of α -nicotinic receptor subunit and α -like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia*. *Acta Psychiatr Scand*, 114, 2006, 3, s. 211 – 215
79. Denton, T. T. – Zhang, X. – Cashman, J. R.: *Nicotine-related alkaloids and metabolites as inhibitors of human cytochrome P-450 2A6*. *Biochem Pharmacol*, 67, 2004, 4, s. 751 – 756
80. De Reuck, J. – De Weweire, M. – Van Maele, G. – Santens, P.: *Comparison of age of onset and development of motor complications between smokers and non-smokers in Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 231, 2005, 1-2, s. 35 – 39
81. Desai, H. D. – Seabolt, J. – Jann, M. W.: *Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective*. *CNS Drugs*, 15, 2001, 6, s. 469 – 494
82. Diaz, F. J. – James, D. – Botts, S. – Maw, L. – Susce, M. T. – De Leon, J.: *Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression*. *Bipolar Disord*, 11, 2009, 2, s. 154 – 165

83. Dimová, N. – Kolibáš, E. – Novotný, V. – Havlíčková, E.: Používání návykových látek u pacientů s poruchami příjmu potravy. *Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 32, 1997, 1, s. 57 – 63
84. Dimová, N. – Kolibáš, E. – Novotný, V. – Havlíčková, E. – Pastrnková, R.: Poruchy příjmu potravy a užívání psychoaktivních látek. *Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 35, 2000, 4/5, s. 207 – 214
85. Ding, Y. S. – Trommel, J. S. – Yan, X. J. – Ashley, D. – Watson, C. H.: Determination of 14 polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from domestic cigarettes. *Environ Sci Technol*, 39, 2005, 2, s. 471 – 478
86. Ding, Y. S. – Yan, X. J. – Jain, R. B. – Lopp, E. – Tavakoli, A. – Polzin, G. M. et al.: Determination of 14 polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from U.S. brand and non-U.S. brand cigarettes. *Environ Sci Technol*, 40, 2006, 4, s. 1133 – 1138
87. Dome, P. – Lazary, J. – Kalapos, M. P. – Rihmer, Z.: Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 34, 2010, 3, s. 295 – 342
88. Dóci, I.: Zneužívání psychotropních látek u schizofreniků. Dizertační práce. Bratislava: Lékařská fakulta Univerzity Komenského, 2003. 58 s.
89. Dragomirecká, E. – Baudiš, P. – Smolová, E. – Džúrová, D. – Holub, J.: Psychiatrická nemocnost obyvatel České republiky. *Čes Slov Psychiatr*, 98, 2002, 2, s. 72 – 80
90. Drtil, J.: Treatment of patients dependent on tobacco with fluphenazine decanoate. *Act Nerv Super*, 31, 1989, 2, s. 116 – 117
91. Drtil, J.: Léčba závislých na tabáku flufenazin decanoátem. *Protialkohol Obz*, 25, 1990, 2, s. 109 – 112
92. Drtil, J.: Tabák, problém dlouhodobých regulací tělesných a duševních funkcí. *Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 32, 1997, 4, s. 231 – 235
93. Mc Clave, A. K. – Dube, S. R. – Strine, T. W. – Kroenke, K. – Caraballo, R. S. – Mokdad, A. H.: Associations between smoking cessation and anxiety and depression among U.S. adults. *Addict Behav*, 34, 2009, 6-7, s. 491 – 497
94. Dumont, E. – Von Bahr, C. – Perry, T. L. Jr. – Bertilsson, L.: Glucuronidation of the enantiomers of E-10-hydroxynortriptyline in human and rat liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*, 61, 1987, 5, s. 335 – 341
95. Eastwood, M. R. – Corbin, S. L. – Reed, M. – Nobbs, H. – Kedward, H. B.: Acquired hearing loss and psychiatric illness: an estimate of prevalence and co-morbidity in a geriatric setting. *Br J Psychiatry*, 147, 1985, 5, s. 552 – 556
96. EBSCOhost: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://search.ebscohost.com> [citované 31. 10. 2010]
97. Elgoyhen, A. B. – Katz, E. – Fuchs, P. A.: The nicotinic receptor of cochlear hair cells: a possible pharmacotherapeutic target? *Biochem Pharmacol*, 78, 2009, 7, s. 712 – 719
98. Ericson, M. – Löf, E. – Stomberg, R. – Chau, P. – Söderpalm, B.: Nicotinic acetylcholine receptors in the anterior, but not posterior, ventral tegmental area mediate ethanol-induced elevation of accumbal dopamine levels. *J Pharmacol Exp Ther*, 326, 2008, 1, s. 76 – 82
99. Ereshefsky, L.: Drug-drug interactions with the use of psychotropic medications. *CNS Spect*, 14, 2009, 8, s. 1 – 8
100. Etter, J. F.: Smoking and Cloninger's Temperament and Character Inventory. *Nicotine Tob Res*, 12, 2010, 9, s. 919 – 926
101. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.emcdda.europa.eu> [citované 31. 10. 2010]
102. Evans, D. E. – Drobos, D. J.: Nicotine self-medication of cognitive-attentional processing. *Addict Biol*, 14, 2009, 1, s. 32 – 42
103. Evans, A. K. – Lowry, C. A.: Pharmacology of the β -Carboline FG-7142, a Partial Inverse Agonist at the Benzodiazepine Allosteric Site of the GABA A Receptor: Neurochemical, Neurophysiological, and Behavioral Effects. *CNS Drug Rev*, 13, 2007, 4, s. 475 – 501
104. Fang, J. – Mc Kay, G. – Song, J. – Remillard, A. – Li, X. – Midha, K.: In vitro characterization of the metabolism of haloperidol using recombinant cytochrome p450 enzymes and human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 29, 2001, 12, s. 1638 – 1643
105. Farrell, M. – Howes, S. – Taylor, C. – Lewis, G. – Jenkins, R. – Bebbington, P. et al.: Substance misuse and psychiatric comorbidity: An overview of the OPCS national psychiatric morbidity survey. *Addict Behav*, 23, 1998, 6, s. 909 – 918
106. Farrell, M. – Howes, S. – Bebbington, P. – Brugha, T. – Jenkins, R. – Lewis, G. et al.: Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry*, 179, 2001, 5, s. 432 – 437
107. Farrell, M. – Howes, S. – Taylor, C. – Lewis, G. – Jenkins, R. – Bebbington, P. et al.: Substance misuse and psychiatric comorbidity: an overview of the OPCS National Psychiatric Morbidity Survey. *Int Rev Psychiatry*, 15, 2003, 1-2, s. 43 – 49
108. Fenselau, C. – Pallante, S. – Parikh, E.: Solid-phase synthesis of drug glucuronides by immobilized glucuronosyltransferase. *J Med Chem*, 19, 1976, 5, s. 679 – 683
109. File, S. E. – Cheeta, S. – Irvine, E. E. – Tucci, S. – Akthar, M.: Conditioned anxiety to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 164, 2002, 3, s. 309 – 317
110. Food and Drug Administration: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.fda.gov> (citované 31. 10. 2010)
111. Forsyth, S. R. – Malone, R. E.: „I'll be your cigarette – light me up and get on with it“: examining smoking imagery on YouTube. *Nicotine Tob Res*, 12, 2010, 8, s. 810 – 816

112. Fowler, J. S. – Volkow, N. D. – Wang, G. J. – Pappas, N. – Logan, J. – Shea, C. et al.: Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 1996a, 24, s. 14065 – 14069
113. Fowler, J. S. – Volkow, N. D. – Wang, G. J. – Pappas, N. – Logan, J. – Mac Gregor, R. et al.: Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*, 379, 1996b, 6567, s. 733 – 736
114. Fowler, J. S. – Wang, G. J. – Volkow, N. D. – Franceschi, D. – Logan, J. – Pappas, N. et al.: Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Nicotine Tob Res*, 1, 1999, 4, s. 325 – 329
115. Fric, M. – Pfuhlmann, B. – Laux, G. – Riederer, P. – Distler, G. – Artmann, S. et al.: The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*, 41, 2008, 4, s. 151 – 155
116. Gallus, S. – Colombo, P. – Scarpino, V. – Zuccaro, P. – Apolone, G. – La Vecchia, C.: Smoking in Italy, 2002. *Tumori*, 88, 2002, 6, s. 453 – 456
117. Garrison, G. D. – Dugan, S. E.: Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*, 31, 2009, 3, s. 463 – 491
118. Gelder, M. – Harrison, P. – Cowen, P.: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. Fifth Edition.* Oxford: Oxford University Press, 2006. 846 s.
119. Gentry, M. V. – Hammersley, J. J. – Hale, C. R. – Nuwer, P. K. – Meliska, C. J.: Nicotine patches improve mood and response speed in a lexical decision task. *Addict Behav*, 25, 2000, 4, s. 549 – 557
120. Gerasimov, M. R. – Franceschi, M. – Volkow, N. D. – Rice, O. – Schiffer, W. K. – Dewey, S. L.: Synergistic interactions between nicotine and cocaine or methylphenidate depend on the dose of dopamine transporter inhibitor. *Synapse*, 38, 2000, 4, s. 432 – 437
121. Gerber, G. J. – Krupa, T. – Eastbrook, S. – Gargaro, J.: Substance use among persons with serious mental illness in eastern Ontario. *Can J Commun Ment Health*, 22, 2003, 1, s. 113 – 128
122. Gervais, A. – O'Loughlin, J. – Meshefedjian, G. – Bancej, C. – Tremblay, M.: Milestones in the natural course of onset of cigarette use among adolescents. *CMAJ*, 175, 2006, 3, s. 255 – 261
123. Gervot, L. – Rochat, B. – Gautier, J. C. – Bohnenstengel, F. – Kroemer, H. – De Berardinis, V. et al.: Human CYP2B6: expression, inducibility and catalytic activities. *Pharmacogenetics*, 9, 1999, 3, s. 295 – 306
124. George, T. P. – Ziedonis, D. M. – Feingold, A. – Pepper, W. T. – Satterburg, C. A. – Winkel, J. et al.: Nicotine Transdermal Patch and Atypical Antipsychotic Medications for Smoking Cessation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 2000, 11, s. 1835 – 1842
125. Ghahramani, P. – Ellis, S. W. – Lennard, M. S. – Ramsay, L. E. – Tucker, G. T.: Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol*, 43, 1997, 2, s. 137 – 144
126. Glassman, A. H. – Stetner, F. – Walsh, B. T. – Raizman, P. S. – Fleiss, J. L. – Cooper, T. B. et al.: Heavy Smokers, Smoking Cessation, and Clonidine. Results of a Double-blind, Randomized Trial. *JAMA*, 259, 1988, 19, s. 2863 – 2866
127. Glassman, A. H. – Helzer, J. E. – Covey, L. S. – Cottler, L. B. – Stetner, F. – Tipp, J. E. et al.: Smoking, Smoking Cessation, and Major Depression. *JAMA*, 264, 1990, 12, s. 1546 – 1549
128. Gonzalez-Pinto, A. – Gutierrez, M. – Ezcurra, J. – Aizpuru, F. – Mosquera, F. – Lopez, P.: Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 59, 1998, 5, s. 225 – 258
129. Gotti, C. – Moretti, M. – Gaimarri, A. – Zanardi, A. – Clementi, F. – Zoli, M.: Heterogeneity and complexity of native brain nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol*, 74, 2007, 8, s. 1102 – 1111
130. Gourlay, S. G. – Stead, L. F. – Benowitz, N.: Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4, CD000058
131. Govind, A. P. – Vezina, P. – Green, W. N.: Nicotine-induced Upregulation of Nicotinic Receptors: Underlying Mechanisms and Relevance to Nicotine Addiction. *Biochem Pharmacol*, 78, 2009, 7, s. 756 – 765
132. Graham, A. J. – Martin-Ruiz, C. M. – Teaktong, T. – Ray, M. A. – Court, J. A.: Human brain nicotinic receptors, their distribution and participation in neuropsychiatric disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1, 2002, 4, s. 387 – 397
133. Grant, B. F. – Hasin, D. S. – Chou, S. P. – Stinson, F. S. – Dawson, D. A.: Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 2004, 10, s. 1107 – 1115
134. Graves, A. B. – Van Duijn, C. M. – Chandra, V. – Fratiglioni, L. – Heyman, A. – Jorm, A. F. et al.: Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 20, 1991, suppl. 2, s. 48 – 57
135. Gray, K. M. – Upadhyaya, H. P.: Tobacco Smoking in Individuals with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Epidemiology and Pharmacological Approaches to Cessation. *CNS Drugs*, 23, 2009, 8, s. 661 – 668
136. Greenblatt, D. J. – Harmatz, J. S. – Shader, R. I.: Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinetics*, 21, 1991, 3, s. 165 – 177
137. Greenhalgh, T.: *Jak pracovat s vědeckou publikací. Základy medicíny založené na důkazu.* Praha: Grada Publishing, 2003. 208 s.
138. Guindon, G. E. – Boisclair, D.: *Past, Present and Future Trends in Tobacco Use.* HNP Discussion Paper. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2003. 50 s.

139. Gurpegui, M. – Martínez-Ortega, J. M. – Aguilar, M. C. – Diaz, F. J. – Quintana, H. M. – De Leon, J.: Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample. *Schizophr Res*, 76, 2005, 1, s. 113 – 118
140. Gurpegui, M. – Martínez-Ortega, J. M. – Jurado, D. – Aguilar, M. C. – Diaz, F. J. – De Leon, J.: Subjective effects and the main reason for smoking in outpatients with schizophrenia: a case-control study. *Compr Psychiatry*, 48, 2007, 2, s. 186 – 191
141. Haddock, C. K. – Klesges, R. C. – Talcott, G. W. – Lando, H. – Stein, R. J.: Smoking prevalence and risk factors for smoking in a population of United States Air Force basic trainees. *Tob Control*, 7, 1998, 3, s. 232 – 235
142. Hall, M. H. – Schulze, K. – Sham, P. – Kalidindi, S. – Mc Donald, C. – Bramon, E. et al.: Further Evidence for Shared Genetic Effects Between Psychotic Bipolar Disorder and P50 Suppression: A Combined Twin and Family Study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 2008, 5, s. 619 – 627
143. Hammond, S. K.: Global Patterns of Nicotine and Tobacco Consumption. *Handb Exp Pharmacol*, 192, 2009, s. 3 – 28
144. Hasin, D. S. – Goodwin, R. D. – Stinson, F. S. – Grant, B. F.: Epidemiology of Major Depressive Disorder. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 2005, 10, s. 1097 – 1106
145. Hatsukami, D. K. – Stead, L. F. – Gupta, P. C.: Tobacco addiction. *Lancet*, 371, 2008, 9629, s. 2027 – 2038
146. Hauptmann, N. – Shih, J. C.: 2-Naphthylamine, a compound found in cigarette smoke, decreases both monoamine oxidase A and B catalytic activity. *Life Sci*, 68, 2001, 11, s. 1231 – 1241
147. Heath, A. C. – Cates, R. – Martin, N. G. – Meyer, J. – Hewitt, J. K. – Neale, M. C. et al.: Genetic Contribution to Risk of Smoking Initiation: Comparisons Across Birth Cohorts and Across Cultures. *J Subst Abuse*, 5, 1993, 3, s. 221 – 246
148. Heath, A. C. – Madden, P. A. F. – Slutske, W. S. – Martin, N. G.: Personality and the Inheritance of Smoking Behavior: A Genetic Perspective. *Behav Genet*, 25, 1995, 2, s. 103 – 117
149. Heatherton, T. F. – Kozlowski, L. T. – Frecker, R. C. – Fagerström, K. O.: The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86, 1991, 9, s. 1119 – 1127
150. Hecht, S. S.: Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol*, 11, 1998, 6, s. 559 – 603
151. Hecht, S. S.: Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg*, 391, 2006, 6, s. 603 – 613
152. Hemalatha, A. – Venkatesan, A. – Bobby, Z. – Selvaraj, N. – Sathiyapriya, V.: Antioxidant response to oxidative stress induced by smoking. *Indian J Physiol Pharmacol*, 50, 2006, 4, s. 416 – 420
153. Henningfield, J. E. – Fant, R. V. – Radzius, A. – Frost, S.: Nicotine concentration, smoke pH and whole tobacco aqueous pH of some cigar brands and types popular in the United States. *Nicotine Tob Res*, 1, 1999, 2, s. 163 – 168
154. Henningfield, J. E. – Zeller, M.: Nicotine psychopharmacology research contributions to United States and global tobacco regulation: a look back and a look forward. *Psychopharmacology (Berl)*, 184, 2006, 3-4, s. 286 – 291
155. Heretik, A. ml. – Heretik, A. st. – Novotný, V. – Pečeňák, J. – Ritomský, A.: EPIAF – Epidemiológia alkoholizmu a fajčenia na Slovensku. *Nové Zámky: Psychoprof*, 2008. 152 s.
156. Herraiz, T. – Chaparro, C.: Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke: β -carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*, 326, 2005, 2, s. 378 – 386
157. Hong, D. P. – Fink, A. L. – Uversky, V. N.: Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta*, 1794, 2009, 2, s. 282 – 290
158. Hossain, M. – Wright, E. – Baweja, R. – Ludden, T. – Miller, R.: Nonlinear mixed effects modeling of single dose and multiple dose data for an immediate release (IR) and a controlled release (CR) dosage form of alprazolam. *Pharm Res*, 14, 1997, 3, s. 309 – 315
159. Howard, D. J. – Ota, R. B. – Briggs, L. A. – Hampton, M. – Pritsos, C. A.: Oxidative Stress Induced by Environmental Tobacco Smoke in the Workplace Is Mitigated by Antioxidant Supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7, 1998, 11, s. 981 – 988
160. Hughes, J. R.: Genetics of smoking: A brief review. *Behav Ther*, 17, 1986, 4, s. 335 – 345
161. Hughes, J. R.: Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol*, 60, 1992, 5, s. 689 – 697
162. Hughes, J. R.: Smoking and Suicide: A Brief Overview. *Drug Alcohol Depend*, 98, 2008, 3, s. 169 – 178
163. Hughes, J. R. – Hatsukami, D. K. – Mitchell, J. E. – Dahlgren, L. A.: Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 143, 1986, 8, s. 993 – 987
164. Hughes, J. R. – Stead, L. F. – Lancaster, T.: Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1, CD000031
165. Hughes, J. R.: Effects of abstinence from tobacco: Valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res*, 9, 2007, 3, s. 315 – 327
166. Hukkanen, J. – Jacob, P. 3rd – Benowitz, N. L.: Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev*, 57, 2005, 1, s. 79 – 115
167. Hulín, I. a kol.: *Patofyziológia*. 6. vydanie. Bratislava: Slovak Academic Press, 2002. 1397 s.

168. Huttová, M. – Drobná, H. – jurkovičová, J. – Jamal, B. C.: *Negatívne účinky fajčenia v gravidite. Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 36, 2001, 1, s. 31 – 37
169. Hyland, R. – Osborne, T. – Payne, A. – Kempshall, S. – Logan, Y. R. – Ezzeddine, K. et al.: *In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. Br J Clin Pharmacol*, 67, 2009, 4, s. 445 – 454
170. Chamberlain, W. J. – Stedman, R. L.: *Composition studies on tobacco. XXVIII. 2,3,6-Trimethyl-1,4-naphthoquinone in cigarette smoke. Phytochemistry*, 7, 1968, 7, s. 1201 – 1203
171. Changeux, J. P.: *Nicotinic receptors and nicotine addiction. C R Biol*, 332, 2009, 5, s. 421 – 425
172. Chatkin, R. – Chatkin, J. M.: *Smoking and changes in body weight: Can physiopathology and genetics explain this association? J Bras Pneumol*, 33, 2007, 6, s. 712 – 719
173. Chelland-Campbell, S. – Moffatt, R. J. – Stamford, B. A.: *Smoking and smoking cessation – the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. Atherosclerosis*, 201, 2008, 2, s. 225 – 235
174. Chen, H. – Hansen, M. J. – Jones, J. E. – Vlahos, R. – Bozinovski, S. – Anderson, G. P. et al.: *Regulation of hypothalamic NPY by diet and smoking. Peptides*, 28, 2007, 2, s. 384 – 389
175. Chen, H. – Fu, Y. – Sharp, B. M.: *Chronic Nicotine Self-Administration Augments Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Responses to Mild Acute Stress. Neuropsychopharmacology*, 33, 2008, 4, s. 721 – 730
176. Chetty, M. – Murray, M.: *CYP-mediated clozapine interactions: how predictable are they? Curr Drug Metab*, 8, 2007, 4, s. 307 – 313
177. Church, D. F. – Pryor, W. A.: *Free-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications. Environ Health Perspect*, 64, 1985, s. 111 – 126
178. Irvine, E. E. – Bagnalasta, M. – Marcon, C. – Motta, C. – Tessari, M. – File, S. E. et al.: *Nicotine self-administration and withdrawal: modulation of anxiety in the social interaction test in rats. Psychopharmacology (Berl)*, 153, 2001, 3, s. 315 – 320
179. Ismail, K. – Sloggett, A. – De Stavola, B.: *Do Common Mental Disorders Increase Cigarette Smoking? Results from Five Waves of a Population-based Panel Cohort Study. Am J Epidemiol*, 152, 2000, 7, s. 651 – 657
180. Itkin, O. – Nemets, B. – Einat, H.: *Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. J Clin Psychiatry*, 62, 2001, 4, s. 269 – 272
181. Jain, A.: *Treating nicotine addiction. BMJ*, 327, 2003, 7428, s. 1394 – 1395
182. Jančovičová, H. – Ritomský, A. – Heretik, A.: *Osobnostné faktory adolescentov konzumujúcich legálne psychoaktívne látky – nikotínové cigarety. Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 39, 2004, 1, s. 3 – 15
183. Janík, P.: *Environmentálne vplyvy pri schizofrénii. Dizertačná práca. Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského*, 2009. 82 s.
184. Janson, A. M. – Fuxe, K. – Agnati, L. F. – Jansson, A. – Bjelke, B. – Sundström, E. et al.: *Protective effects of chronic nicotine treatment on lesioned nigrostriatal dopamine neurons in the male rat. Prog Brain Res*, 79, 1989, s. 257 – 265
185. Javitt, D. C.: *Sensory Processing in Schizophrenia: Neither Simple nor Intact. Schizophr Bull*, 35, 2009, 6, s. 1059 – 1064
186. Jo, Y. H. – Talmage, D. A. – Role, L. W.: *Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. J Neurobiol*, 53, 2002, 4, s. 618 – 632
187. Johnson, J. G. – Cohen, P. – Pine, D. S. – Klein, D. F. – Kasen, S. – Brook, J. S.: *Association Between Cigarette Smoking and Anxiety Disorders During Adolescence and Early Adulthood. JAMA*, 284, 2000, 18, s. 2348 – 2351
188. Jones, G. M. – Sahakian, B. J. – Levy, R. – Warburton, D. M. – Gray, J. A.: *Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. Psychopharmacology (Berl)*, 108, 1992, 4, s. 485 – 494
189. Jornil, J. – Jensen, K. G. – Larsen, F. – Linnet, K.: *Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator. Drug Metab Dispos*, 38, 2010, 3, s. 376 – 385
190. Kachlík, P.: *Zneužívání návykových látek studenty MU v Brně. 2. část. Alkohol Drož Záv (Protialkohol Obz)*, 40, 2005, 5, s. 259 – 282
191. Kalman, D. – Morissette, S. B. – George, T. P.: *Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. Am J Addict*, 14, 2005, 2, s. 106 – 123
192. Kamada, T. – Chow, T. – Hiroi, T. – Imaoka, S. – Morimoto, K. – Ohde, H.: *Metabolism of selegiline hydrochloride, a selective monoamine b-type inhibitor, in human liver microsomes. Drug Metab Pharmacokin*, 17, 2002, 3, s. 199 – 206
193. Kandel, D. – Chen, K. – Warner, L. A. – Kessler, R. C. – Grant, B.: *Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. Drug Alcohol Depend*, 44, 1997, 1, s. 11 – 29
194. Kandel, D. B. – Huang, F. Y. – Davies, M.: *Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. Drug Alcohol Depend*, 64, 2001, 2, s. 233 – 241
195. Kaplan, M. H. – Feinstein, A. R.: *The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis*, 27, 1974, 7-8, s. 387 – 404

196. Karson, C. N. – Casanova, M. F. – Kleinman, J. E. – Griffin, W. S.: Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150, 1993, 3, s. 454 – 459
197. Katoh, Y. – Uchida, S. – Kawai, M. – Takei, N. – Mori, N. – Kawakami, J. et al.: Effects of Cigarette Smoking and Cytochrome P450 2D6 Genotype on Fluvoxamine Concentration in Plasma of Japanese Patients. *Biol Pharm Bull*, 33, 2010, 2, s. 285 – 288
198. Kessler, D. A.: Nicotine Addiction in Young People. *N Engl J Med*, 333, 1995, 3, s. 186 – 189
199. Kessler, R. C. – Berglund, P. – Demler, O. – Jin, R. – Merikangas, K. R. – Walters, E. E.: Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 2005, 6, s. 593 – 602
200. Kessler, R. C. – Berglund, P. A. – Borges, G. – Castilla-Puentes, R. C. – Glantz, M. D. – Jaeger, S. A. et al.: Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey: Replication. *J Nerv Ment Dis*, 195, 2007, 5, s. 369 – 377
201. Ketelaer, P.: Disability assessment in multiple sclerosis. *MS Management*, 2, 1995, 1, s. 17 – 20
202. Khaled, S. M. – Bulloch, A. – Exner, D. V. – Patten, S. B.: Cigarette Smoking, Stages of Change, and Major Depression in the Canadian Population. *Can J Psychiatry*, 54, 2009, 3, s. 204 – 208
203. Khalil, A. A. – Davies, B. – Castagnoli, N. Jr.: Isolation and characterization of a monoamine oxidase B selective inhibitor from tobacco smoke. *Bioorg Med Chem*, 14, 2006, 10, s. 3392 – 3398
204. Kihara, T. – Shimohama, S. – Urushitani, M. – Sawada, H. – Kimura, J. – Kume, T. et al.: Stimulation of $\alpha_1\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors inhibits β -amyloid toxicity. *Brain Res*, 792, 1998, 2, s. 331 – 334
205. Killen, J. D. – Fortmann, S. P. – Schatzberg, A. – Hayward, C. – Varady A.: Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*, 28, 2003, 3, s. 461 – 470
206. Kolibáš, E. – Novotný, V.: Alkohol – Drogy – Závislosti. *Psychické poruchy spojené s užívaním návykových látok*. Bratislava: Univerzita Komenského, 2007. 260 s.
207. Kolibáš, E. – Novotný, V. – Turček, M.: Skúsenosti študentov vybraných fakúlt vysokých škôl s psychoaktívnymi látkami. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 43, 2008, 4, s. 221 – 232
208. Kosak, A. I.: The composition of tobacco smoke. *Experientia*, 10, 1954, 2, s. 69 – 71
209. Kovářová, M. – Dóci, I.: Fajčenie nikotínu a fyzická aktivita poslucháčov lekárskej fakulty v Košiciach. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 39, 2004, 3, s. 131 – 143
210. Koyama, E. – Chiba, K. – Tani, M. – Ishizaki, T.: Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther*, 278, 1996, 1, s. 21 – 30
211. Kraepelin, E.: *Psychiatrie. II. Band. Klinische Psychiatrie. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage*. Leipzig: Johan Ambrosius Barth, 1899. 608 s.
212. Kroon, L. A.: Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*, 64, 2007, 18, s. 1917 – 1921
213. Křivák, F.: Někteří problémy psychodynamické koncepcie kouření. *Protialkohol Obz*, 19, 1984, 2, s. 121 – 124
214. Křivohlavý, J.: *Psychologie nemoci*. Praha: Grada Publishing, 2002. 200 s.
215. Křivohlavý, J.: *Psychologie zdraví*. Praha: Portál, 2001. 280 s.
216. Kucek, P.: K problematice fajčenia mladistvých. *Protialkohol Obz*, 9, 1974, 3-4, s. 105 – 109
217. Lancaster, T. – Stead, L. F.: Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009a, 2, CD001118
218. Lancaster, T. – Stead, L. F.: Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009b, 1, CD001009
219. Lancaster, T. – Stead, L. F.: Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009c, 2, CD000191
220. Lavolette, S. R. – Van Der Kooy, D.: The neurobiology of nicotine addiction: Bridging the gap between molecules to behavior. *Nat Rev Neurosci*, 5, 2004, 1, s. 55 – 65
221. Lasser, K. – Boyd, J. W. – Woolhandler, S. – Himmelstein, D. U. – Mc Cormick, D. – Bor, D. H.: Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*, 284, 2000, 20, s. 2606 – 2610
222. Larimer, M. E. – Palmer, R. S. – Marlatt, G. A.: An Overview of Marlatt's Cognitive-Behavioral Model. *Alcohol Res Health*, 23, 1999, 2, s. 151 – 160
223. Lawrence, D. – Mitrou, F. – Zubrick, F. R.: Smoking and mental illness: results from population surveys in Australia and the United States. *BMC Public Health*, 9, 2009, s. 285
224. Lawrence, D. – Considine, J. – Mitrou, F. – Zubrick, S. R.: Anxiety disorders and cigarette smoking: Results from the Australian Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 2010, 6, s. 520 – 527
225. Lê, A. D. – Corrigan, W. A. – Harding, J. W. – Juzysch, W. – Li, T. K.: Involvement of nicotinic receptors in alcohol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*, 24, 2000, 2, s. 155 – 163
226. Lee, P. N.: Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 13, 1994, 4, s. 131 – 144

227. Leonard, S. – Gault, J. – Adams, C. – Breese, C. R. – Rollins, Y. – Adler, L. E. et al.: Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restor Neurol Neurosci*, 12, 1998, 2-3, s. 195 – 201
228. Lerman, C. – Audrain, J. – Orleans, C. T. – Boyd, R. – Gold, K. – Main, D. et al.: Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behav*, 21, 1996, 1, s. 9 – 19
229. Lerman, C. – Audrain, J. – Tercyak, K. – Hawk, L. W. Jr. – Bush, A. – Crystal-Mansour, S. et al.: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms and smoking patterns among participants in a smoking-cessation program. *Nicotine Tob Res*, 3, 2001, 4, s. 353 – 359
230. Le Strat, Y. – Ramoz, N. – Gorwood, P.: In Alcohol-Dependent Drinkers, What Does the Presence of Nicotine Dependence Tell Us About Psychiatric and Addictive Disorders Comorbidity? *Alcohol Alcohol*, 45, 2010, 2, s. 167 – 172
231. Levin, E. D.: Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol*, 53, 2002, 4, s. 633 – 640
232. Levin, E. D. – Conners, C. K. – Sparrow, E. – Hinton, S. C. – Erhardt, D. – Meck, W. H. et al.: Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 123, 1996, 1, s. 55 – 63
233. Levin, E. D. – Mc Clernon, F. J. – Rezvani, A. H.: Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*, 184, 2006, 3-4, s. 523 – 539
234. Lewis, A. – Miller, J. H. – Lea, R. A.: Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*, 28, 2007, 1, s. 182 – 195
235. Linnert, K. M. – Dalsgaard, S. – Obel, C. – Wisborg, K. – Henriksen, T. B. – Rodriguez, A. et al.: Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. *Am J Psychiatry*, 160, 2003, 6, s. 1028 – 1040
236. Lobo, E. D. – Bergstrom, R. F. – Reddy, S. – Quinlan, T. – Chappell, J. – Hong, Q. et al.: In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet*, 47, 2008, 3, s. 191 – 202
237. López-Arrieta, J. – Sanz, F. J.: Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 7, CD001749
238. Lu, Y. – Cederbaum, A. I.: CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med*, 44, 2008, 5, s. 723 – 738
239. Lyons, M. – Hitsman, B. – Xian, H. – Panizzon, M. S. – Jerskey, B. A. – Santangelo, S. et al.: A twin study of smoking, nicotine dependence, and major depression in men. *Nicotine Tob Res*, 10, 2008, 1, s. 97 – 108
240. Malone, K. M. – Waternaux, C. – Haas, G. L. – Cooper, T. B. – Li, S. – Mann, J. J.: Cigarette Smoking, Suicidal Behavior, and Serotonin Function in Major Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*, 160, 2003, 4, s. 773 – 779
241. Markou, A.: Neurobiology of nicotine dependence. *Phil Trans R Soc B*, 363, 2008, 1507, s. 3159 – 3168
242. Marsden, J. – Gossop, M. – Stewart, D. – Rolfe, A. – Farrel, M.: Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry*, 176, 2000, 3, s. 285 – 289
243. Martin, L. F. – Freedman, R.: Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Int Rev Neurobiol*, 78, 2007, s. 225 – 246
244. Mc Cabe, R. E. – Chudzik, S. M. – Antony, M. M. – Young, L. – Swinson, R. P. – Zvolensky, M. J.: Smoking behaviors across anxiety disorders. *J Anxiety Disord*, 18, 2004, 1, s. 7 – 18
245. Mc Clernon, F. J. – Kollins, S. H.: ADHD and Smoking: From Genes to Brain to Behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 1141, 2008, s. 131 – 147
246. Mc Clernon, F. J. – Kollins, S. H. – Lutz, A. M. – Fitzgerald, D. P. – Murray, D. W. – Redman, C. et al.: Effects of smoking abstinence on adult smokers with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 2008, 1, s. 95 – 105
247. Mc Evoy, J. – Freudenreich, O. – Mc Gee, M. – van der Zwaag, C. – Levin, E. – Rose, J.: Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 37, 1995, 8, s. 550 – 552
248. Mc Quade, R. – Young, A. H.: Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry*, 177, 2000, 5, s. 390 – 395
249. Mejia, J. M. – Ervin, F. R. – Baker, G. B. – Palmour, R. M.: Monoamine oxidase inhibition during brain development induces pathological aggressive behavior in mice. *Biol Psychiatry*, 52, 2002, 8, s. 811 – 821
250. Milberger, S. – Biederman, J. – Faraone, S. V. – Chen, L. – Jones, J.: ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 1997, 1, s. 37 – 44
251. Millan, M. J.: The role of monoamines in the actions of established and "novel" antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol*, 500, 2004, 1-3, s. 371 – 384
252. Miller, M. – Hemenway, D. – Bell, N. S. – Yore, M. M. – Amoroso, P. J.: Cigarette smoking and suicide: a prospective study of 300,000 male active-duty Army soldiers. *Am J Epidemiol*, 151, 2000, 11, s. 1060 – 1163
253. Mineur, Y. S. – Picciotto, M. R.: Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*, 75, 2008, 1, s. 323 – 333

254. Mobscher, A. – Winterer, G.: *Mechanismen der Nikotinabhängigkeit*. *Pneumologie*, 62, 2008, 9, s. 553 – 561
255. Molden, E. – Spigset, O.: *Tobakksrøyking og interaksjoner med legemidler*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 129, 2009, 7, s. 632 – 633
256. Molina, B. S. – Pelham, W. E. Jr.: *Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD*. *J Abnorm Psychol*, 112, 2003, 3, s. 497 – 507
257. Monostory, K. – Hazai, E. – Vereczkey, L.: *Inhibition of cytochrome P450 enzymes participating in p-nitrophenol hydroxylation by drugs known as CYP2E1 inhibitors*. *Chem Biol Interact*, 147, 2004, 3, s. 331 – 340
258. Montoya, I. D. – Svikis, D. – Marcus, S. C. – Suarez, A. – Tanielian, T. – Pincus, H. A.: *Psychiatric Care of Patients With Depression and Comorbid Substance Use Disorders*. *J Clin Psychiatry*, 61, 2000, 9, s. 698 – 705
259. Morgan, E. R.: *Poisoning by Tobacco*. *BMJ*, 2, 1875, 772, s. 487 – 488
260. Morisano, D. – Bacher, I. – Audrain-Mc Govern, J. – George, T. P.: *Mechanisms Underlying the Comorbidity of Tobacco Use in Mental Health and Addictive Disorders*. *Can J Psychiatry*, 54, 2009, 6, s. 356 – 367
261. Morris, C. D. – Giese, A. A. – Turnbull, J. J. – Dickinson, M. – Johnson-Nagel, N.: *Predictors of Tobacco Use Among Persons With Mental Illnesses in a Statewide Population*. *Psychiatr Serv*, 57, 2006, 7, s. 1035 – 1038
262. Mravec, B.: *Neurobiológia chorôb periférnych tkanív*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2008. 220 s.
263. Mueser, K. T. – Drake, R. E. – Wallach, M. A.: *Dual diagnosis: A review of etiological theories*. *Addict Behav*, 23, 1998, 6, s. 717 – 734
264. Mwenifumbo, J. C. – Tyndale, R. F.: *Molecular Genetics of Nicotine Metabolism*. *Handb Exp Pharmacol*, 192, 2009, s. 235 – 259
265. National Institute on Drug Abuse: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.nida.nih.gov> [citované 31. 10. 2010]
266. National Research Council: *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects*. Washington DC: National Academy Press, 1986. 352 s.
267. Národná rada Slovenskej republiky: Zákon č. 377/2004 Z.z. o omamných látkach, psychotropných látkach a prípravkoch. Zbierka zákonov SR č. 49/1998, s. 962
268. Národná rada Slovenskej republiky: Zákon č. 377/2004 Z.z. o ochrane nefajčiarov. Zbierka zákonov SR č. 159/2004, s. 3646
269. Národná rada Slovenskej republiky: Trestný zákon č. 300/2005 Z.z. Zbierka zákonov SR č. 129/2005, s. 3002
270. Národné centrum zdravotníckych informácií: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk> [citované 31. 10. 2010]
271. Národné centrum zdravotníckych informácií: *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2008a*. Bratislava: NCZI, 2009. 208 s.
272. Národné centrum zdravotníckych informácií: *Psychiatrická starostlivosť v SR 2008*. Bratislava: NCZI, 2009b. 79 s.
273. Národné centrum zdravotníckych informácií: *Drogová závislosť – liečba užívateľa drog v SR 2009*. Bratislava: NCZI, 2010. 70 s.
274. Nešpor, K.: *Kouření v kontextu závislosti na návykových látkach*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 31, 1996, 3-4, s. 203 – 210
275. Newhouse, P. A. – Sunderland, T. – Narang, P. K. – Mellow, A. M. – Fertig, J. B. – Lawlor, B. A. et al.: *Neuroendocrine, physiologic, and behavioral responses following intravenous nicotine in nonsmoking healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease*. *Psychoneuroendocrinology*, 15, 1990, 5-6, s. 471 – 484
276. Niaura, R. – Britt, D. M. – Shadel, W. G. – Goldstein, M. – Abrams, D. – Brown, R.: *Symptoms of depression and survival experience among three samples of smokers trying to quit*. *Psychol Addict Behav*, 15, 2001, 1, s. 13 – 17
277. Nielsen, K. K. – Flinois, J. P. – Beaune, P. – Brøsen, K.: *The biotransformation of clomipramine in vitro, identification of the cytochrome P450s responsible for the separate metabolic pathways*. *J Pharmacol Exp Ther*, 277, 1996, 3, s. 1659 – 1664
278. Nordberg, A.: *Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications*. *Biol Psychiatry*, 49, 2001, 3, s. 200 – 210
279. Novotný, V.: *Genetika nikotinovej závislosti*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 44, 2009, 4, s. 223 – 231
280. Novotný, V. – Kolibáš, E.: *Skúsenosti študentov vysokých škôl s návykovými látkami*. II. časť. *Študenti Lekárskej fakulty UK v Bratislave*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 39, 2004, 1, s. 17 – 36
281. Novotný, V. – Heretik, A. – Heretik, A. ml. – Pečeňák, J. – Ritomský, A.: *Epidemiológia nikotinizmu*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 43, 2008, 1, s. 3 – 10
282. Novotný, V. a kol.: *Špeciálna psychiatria*. Bratislava: Univerzita Komenského, 2010. 248 s.
283. Nunes, E. V. – Rounsaville, B. J.: *Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) to DSM-V*. *Addiction*, 101, 2006, s1, s. 89 – 96
284. Nutt, D. – King, L. A. – Phillips, L. D.: *Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis*. *Lancet*, 376, 2010, 9752, s. 1558 – 1565

285. Oddo, S. – La Ferla, F. M.: *The role of nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease*. *J Physiol Paris*, 99, 2006, 2–3, s. 172 – 179
286. Ochaba, R. – Rovný, I. – Bielik, I. – Baška, T. – Kavcová, E.: *Základy poradenského procesu v poradni na odvykanie od fajčenia*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 41, 2006, 3, s. 177 – 189
287. Ochoa, E. L. – Lasalde-Dominicci, J.: *Cognitive deficits in schizophrenia: focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking*. *Cell Mol Neurobiol*, 27, 2007, 5, s. 609 – 639
288. O'Hara, B. F. – Edgar, D. M. – Cao, V. H. – Wiler, S. W. – Heller, H. C. – Kilduff, T. S. et al.: *Nicotine and nicotinic receptors in the circadian system*. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 1998, 2, s. 161 – 173
289. Olesen, O. V. – Linnert, K.: *Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes*. *Drug Metab Dispos*, 25, 1997, 6, s. 740 – 744
290. Olesen, O. V. – Linnert, K.: *Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine*. *Br J Clin Pharmacol*, 50, 2000, 6, s. 563 – 571
291. Op Den Velde, W. – Aarts, P. G. – Falger, P. R. – Hovens, J. E. – Van Duijn, H. – De Groen, J. H. et al.: *Alcohol use, cigarette consumption and chronic post-traumatic stress disorder*. *Alcohol Alcohol*, 37, 2002, 4, s. 355 – 367
292. Owen, R. T.: *Agomelatine: a novel pharmacological approach to treating depression*. *Drugs Today (Barc)*, 45, 2009, 8, s. 599 – 608
293. Paris, B. L. – Ogilvie, B. W. – Scheinkoenig, J. A. – Ndikum-Moffor, F. – Gibson, R. – Parkinson, A.: *In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome p450 enzymes by milnacipran*. *Drug Metab Dispos*, 37, 2009, 10, s. 2045 – 2054
294. Pasco, J. A. – Williams, L. J. – Jacka, F. N. – Ng, F. – Henry, M. J. – Nicholson, G. C.: *Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study*. *Br J Psychiatry*, 193, 2008, 4, s. 322 – 326
295. Paterson, N. E.: *Behavioural and pharmacological mechanisms of bupropion's anti-smoking effects: recent preclinical and clinical insights*. *Eur J Pharmacol*, 603, 2009, 1–3, s. 1 – 11
296. Patkar, A. A. – Sterling, R. C. – Leone, F. T. – Lundy, A. – Weinstein, S. P.: *Relationship between tobacco smoking and medical symptoms among cocaine-, alcohol-, and opiate-dependent patients*. *Am J Addict*, 11, 2002, 3, s. 209 – 218
297. Patten, C. A. – Gillin, J. C. – Golshan, S. – Wolter, T. D. – Rapaport, M. – Kelsoe, J.: *Relationship of Mood Disturbance to Cigarette Smoking Status Among 252 Patients With a Current Mood Disorder*. *J Clin Psychiatry*, 62, 2001, 5, s. 319 – 324
298. Patterson, J. V. – Hetrick, W. P. – Boutros, N. N. – Jin, Y. – Sandman, C. – Stern, H. et al.: *P50 sensory gating ratios in schizophrenia and controls: A review and data analysis*. *Psychiatry Res*, 158, 2008, 2, s. 226 – 247
299. Pearce, G. – Kirchner, L.: *Handicap. The Focus of Multiple Sclerosis Rehabilitation?* *MS Management*, 2, 1995, 1, s. 21 – 25
300. Pearce, R. E. – Vakkalagadda, G. R. – Leeder, J. S.: *Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites*. *Drug Metab Dispos*, 30, 2002, 11, s. 1170 – 1179
301. Pearce, R. E. – Lu, W. – Wang, Y. – Utrecht, J. P. – Correia, M. A. – Leeder, J. S.: *Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine*. *Drug Metab Dispos*, 36, 2008, 8, s. 1637 – 1649
302. Perucca, E.: *Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience*. *CNS Drugs*, 16, 2002, 10, s. 695 – 714
303. Peters, R. – Poulter, R. – Warner, J. – Beckett, N. – Burch, L. – Bulpitt, C.: *Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review*. *BMC Geriatr*, 8, 2008, s. 36
304. Picciotto, M. R. – Zoli, M.: *Nicotinic Receptors in Aging and Dementia*. *J Neurobiol*, 53, 2002, 4, s. 641 – 655
305. Pichard, L. – Gillet, G. – Bonfils, C. – Domergue, J. – Thénot, J. P. – Maurel, P.: *Oxidative metabolism of zolpidem by human liver cytochrome P450s*. *Drug Metab Dispos*, 23, 1995, 11, s. 1253 – 1262
306. Pomerleau, O. F. – Downey, K. K. – Stelson, F. W. – Pomerleau, C. S.: *Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder*. *J Subst Abuse*, 7, 1995, 3, s. 373 – 378
307. Potter, D. – Summerfelt, A. – Gold, J. – Buchanan, R. W.: *Review of Clinical Correlates of P50 Sensory Gating Abnormalities in Patients with Schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 32, 2006, 4, s. 692 – 700
308. Preiss, M. – Kučerová, H. a kol.: *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha: Grada, 2006. 416 s.
309. PscNET: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://psynet.apa.org> [citované 31. 10. 2010]
310. PubMed: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.pubmed.gov> [citované 31. 10. 2010]
311. Quattrocki, E. – Baird, A. – Yurgelun Todd, D.: *Biological Aspects of the Link between Smoking and Depression*. *Harvard Rev Psychiatry*, 8, 2000, 3, s. 99 – 110
312. Rand, M. J.: *Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms*. *Prog Brain Res*, 79, 1989, 1, s. 3 – 11
313. Ray, R. – Loughhead, J. – Wang, Z. – Detre, J. – Yang, E. – Gur, R. et al.: *Neuroimaging, genetics and the treatment of nicotine addiction*. *Behav Brain Res*, 193, 2008, 2, s. 159 – 169

314. Ray, R. – Schnoll, R. A. – Lerman, C.: *Nicotine dependence: biology, behavior, and treatment*. *Annu Rev Med*, 60, 2009, s. 247 – 260
315. Redhammer, R.: *Fajčenie a zdravie*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2007. 158 s.
316. Regier, D. A. – Farmer, M. E. – Rae, D. S. – Locke, B. Z. – Keith, S. J. – Judd, L. L. et al.: *Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse. Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*. *JAMA*, 264, 1990, 19, s. 2511 – 2518
317. Reitz, C. – Den Heijer, T. – Van Duijn, C. – Hofman, A. – Breteler, M. M.: *Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease. The Rotterdam Study*. *Neurology*, 69, 2007, 10, s. 998 – 1005
318. Ring, H. Z. – Benowitz, N. L. – Thorn, C. F. – Lou, X. J.: *Nicotine PK Pathway*. Dostupné na: <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objid=PA20111#> [citované 31. 10. 2010]
319. Rodgman, A. – Perfetti, T. A.: *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. New York: CRC Press, 2009. 1784 s.
320. Rogers, J. M.: *Tobacco and pregnancy*. *Reprod Toxicol*, 28, 2009, 2, s. 152 – 160
321. Role, L. W. – Berg, D. K.: *Nicotinic Receptors in the Development and Modulation of CNS Synapses*. *Neuron*, 16, 1996, 6, s. 1077 – 1085
322. Saccone, N. L. – Wang, J. C. – Breslau, N. – Johnson, E. O. – Hatsukami, D. – Saccone, S. F. et al.: *The CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans*. *Cancer Res*, 69, 2009, 17, s. 6848 – 6856
323. Sadock, B. J. – Sadock, V. A.: *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Tenth Edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1472 s.
324. Saha, I. – Paul, B. – Dey, T. K.: *An Epidemiological Study of Smoking Among Adult Males in a Rural Area of Hooghly District, West Bengal, India*. *J Smoking Cessation*, 3, 2008, 1, s. 47 – 49
325. Sandager, N. – Peterson, C. B. – Allen, S. – Henderson, K. E. – Crow, S. – Thuras, P.: *Tobacco Use and Comorbidity in Bulimia Nervosa*. *Int J Eat Disord*, 41, 2008, 8, s. 734 – 738
326. Sánchez-Morla, E. M. – García-Jiménez, M. A. – Barabash, A. – Martínez-Vizcaino, V. – Mena, J. – Cabranes-Díaz, J. A. et al.: *P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia*. *Acta Psychiatr Scand*, 117, 2008, 4, s. 313 – 318
327. Semple, D. – Smyth, R.: *Oxford Handbook of Psychiatry*. Second Edition. Oxford: Oxford University Press, 2009. 1008 s.
328. Seth, P. – Cheeta, S. – Tucci, S. – File, S. E.: *Nicotinic – serotonergic interactions in brain and behaviour*. *Pharmacol Biochem Behav*, 71, 2002, 4, s. 795 – 805
329. Shea, A. K. – Steiner, M.: *Cigarette smoking during pregnancy*. *Nicotine Tob Res*, 10, 2008, 2, s. 267 – 278
330. Shiraga, T. – Kaneko, H. – Iwasaki, K. – Tozuka, Z. – Suzuki, A. – Hata, T.: *Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes*. *Xenobiotica*, 29, 1999, 3, s. 217 – 229
331. Schaffer, S. D. – Yoon, S. – Zadezensky, I.: *A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications*. *J Clin Nurs*, 18, 2009, 11, s. 1533 – 1540
332. Schmeltz, I. – Hoffmann, D.: *Nitrogen-Containing Compounds in Tobacco and Tobacco Smoke*. *Chem Rev*, 77, 1977, 3, s. 295 – 311
333. Schmitz, N. – Kruse, J. – Kugler, J.: *Disabilities, Quality of Life, and Mental Disorders Associated With Smoking and Nicotine Dependence*. *Am J Psychiatry*, 160, 2003, 9, s. 1670 – 1676
334. Schoedel, K. A. – Sellers, E. M. – Palmour, R. – Tyndale, R. F.: *Down-regulation of hepatic nicotine metabolism and a CYP2A6-like enzyme in African green monkeys after long-term nicotine administration*. *Mol Pharmacol*, 63, 2003, 1, s. 96 – 104
335. Schuckit, M. A.: *Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions*. *Addiction*, 101, 2006, s1, s. 76 – 88
336. Schulze, K. K. – Hall, M. H. – Mc Donald, C. – Marshall, N. – Walshe, M. – Murray, R. M. et al.: *P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives*. *Biol Psychiatry*, 62, 2007, 2, s. 121 – 128
337. Schumann, A. – Hapke, U. – Meyer, C. – Rumpf, H. J. – John, U.: *Prevalence, characteristics, associated mental disorders and predictors of DSM-IV nicotine dependence*. *Eur Addict Res*, 10, 2004, 1, s. 29 – 34
338. Siegle, I. – Fritz, P. – Eckhardt, K. – Zanger, U. M. – Eichelbaum, M.: *Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain*. *Pharmacogenetics*, 11, 2001, 3, s. 237 – 245
339. Siegmund, B. – Leitner, E. – Pfannhauser, W.: *Determination of the nicotine content of various edible nightshades (Solanaceae) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake*. *J Agric Food Chem*, 47, 1999, 8, s. 3113 – 3120
340. Silagy, C. – Lancaster, T. – Stead, L. – Mant, D. – Fowler, G.: *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 3, CD000146

341. Slemmer, J. E. – Martin, B. R. – Damaj, M. I.: Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 295, 2000, 1, s. 321 – 327
342. Smolík, P.: *Duševní a behaviorální poruchy. 2. revidované vydání. Praha: Maxdorf, 2001. 506 s.*
343. Somers, J. M. – Goldner, E. M. – Waraich, P. – Hsu, L.: Prevalence Studies of Substance related Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Can J Psychiatry*, 49, 2004, 6, s. 373 – 384
344. Söderpalm, B. – Ericson, M. – Olausson, P. – Blomqvist, O. – Engel, J. A.: Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res*, 113, 2000, 1-2, s. 85 – 96
345. Spiandorello, W. P. – Filippini, L. Z. – Dal Pizzol, A. – Kreische, F. – Soligo, D. S. – Spiandorello, T. et al.: Evaluation of the limited participation by university students in a smoking cessation program. *J Bras Pneumol*, 33, 2007, 1, s. 69 – 75
346. Stanton, W. R.: DSM-III-R tobacco dependence and quitting during late adolescence. *Addict Behav*, 20, 1995, 5, s. 595 – 603
347. Stewart, C. – El-Mallakh, R. S.: Is bipolar disorder overdiagnosed among patients with substance abuse? *Bipolar Disord*, 9, 2007, 6, s. 646 – 648
348. Störmer, E. – Von Moltke, L. L. – Shader, R. I. – Greenblatt, D. J.: Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos*, 28, 2000, 10, s. 1168 – 1175
349. Sugiyama, A. – Sekiya, J.: Homoglutathione confers tolerance to acifluorfen in transgenic tobacco plants expressing soybean homoglutathione synthetase. *Plant Cell Physiol*, 46, 2005, 8, s. 1428 – 1432
350. Sullivan, P. F. – Kendler, K. S.: The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res*, 1, 1999, suppl. 2, s. 51 – 57
351. Svetová zdravotnícka organizácia: Neuroveda o užívaní psychoaktívnych látok a závislosti. Ženeva: Svetová zdravotnícka organizácia, 2004. 266 s.
352. Štatistický úrad Slovenskej republiky: Rozšírenosť užívania drog na Slovensku a názory občanov na problémy spojené s drogovou závislosťou. Bratislava: ŠÚSR, 2006. 113 s.
353. Štátny ústav pre kontrolu liečiv: domovská internetová stránka. Dostupné na: <http://www.sukl.sk> [citované 31. 10. 2010]
354. Štěpánková, L. – Králíková, E.: Léčba závislosti na tabáku u pacientů s psychiatrickou komorbiditou. *Psychiatr Prax*, 11, 2010, 2, s. 66 – 69
355. Thorndike, F. P. – Wernicke, R. – Pearlman, M. Y. – Haaga, D. A.: Nicotine Dependence, PTSD Symptoms, and Depression Proneness Among Male and Female Smokers. *Addict Behav*, 31, 2006, 2, s. 223 – 231
356. Tsoh, J. Y. – Humfleet, G. L. – Muñoz, R. F. – Reus, V. I. – Hartz, D. T. – Hall, S. M.: Development of Major Depression After Treatment for Smoking Cessation. *Am J Psychiatry*, 157, 2000, 3, s. 368 – 374
357. Tracey, K. J.: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 117, 2007, 2, s. 289 – 296
358. Tregellas, J. R. – Shatti, S. – Tanabe, J. L. – Martin, L. F. – Gibson, L. – Wylie, K. et al.: Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia. *Schizophr Res*, 97, 2007, 1-3, s. 242 – 249
359. Turček, M. ml.: Požívanie návykových látok študentmi stredných škôl. I. časť. Postoje študentov a frekvencia požívania návykových látok. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 33, 1998, 5, s. 289 – 306
360. Turček, M.: Používanie psychoaktívnych látok u pacientov s poruchami nálady a poruchami príjmu potravy. Diplomová práca. Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského, 2005. 44 s.
361. Turček, M.: Poruchy príjmu potravy a nadužívanie psychoaktívnych látok. I. časť. Prehľad literatúry. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 42, 2007a, 1, s. 51 – 58
362. Turček, M.: Poruchy príjmu potravy a nadužívanie psychoaktívnych látok. II. časť. Prierezová štúdia. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 42, 2007b, 2, s. 89 – 102
363. Turček, M.: Afektívne poruchy a psychoaktívne látky. Dizertačná práca. Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského, 2008. 87 s.
364. Turček, M. – Novotný, V. – Kolibáš, E.: Skúsenosti študentov Lekárskej fakulty UK v Bratislave s psychoaktívnymi látkami. II. časť. Percepčia následkov užívania psychoaktívnych látok. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 43, 2008a, 5, s. 257 – 270
365. Turček, M. – Novotný, V. – Kolibáš, E.: Psychoactive substances in medical students. *Eur Psychiatry*, 23, 2008b, suppl. 2, s. 324
366. Ulloa, L.: The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov*, 4, 2005, 8, s. 673 – 684
367. Uotila, P.: Effect of cigarette smoke on glucuronide conjugation in hamster isolated lungs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 38, 1982, 1, s. 173 – 176
368. Urlichuk, L. – Prior, T. I. – Dursun, S. – Baker, G.: Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*, 9, 2008, 5, s. 410 – 418
369. U.S. Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2004. 942 s.

370. Venable, P. A. – Carey, M. P. – Carey, K. B. – Maisto, S. A.: *Smoking Among Psychiatric Outpatients: Relationship to Substance Use, Diagnosis, and Illness Severity*. *Psychol Addict Behav*, 17, 2003, 4, s. 259 – 265
371. Vardavas, C. I. – Panagiotakos, D. B.: *The Causal Relationship Between Passive Smoking and Inflammation on the Development of Cardiovascular Disease: A Review of the Evidence*. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 8, 2009, 5, 328 – 333
372. Vetch, J.: *Observations on the Use of Tobacco, as a local application in Gout and other Cases of Constitutional Inflammation*. *Med Chir Trans*, 16, 1831, 2, s. 356 – 358
373. Von Moltke, L. L. – Greenblatt, D. J. – Granda, B. W. – Duan, S. X. – Grassi, J. M. – Venkatakrishnan, K. et al.: *Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations*. *Br J Clin Pharmacol*, 48, 1999, 1, s. 89 – 97
374. Walsh, H. – Govind, A. P. – Mastro, R. – Hoda, J. C. – Bertrand, D. – Vallejo, Y. et al.: *Up-regulation of Nicotinic Receptors by Nicotine Varies with Receptor Subtype*. *J Biol Chem*, 283, 2008, 10, s. 6022 – 6032
375. Waxmonsky, J. A. – Thomas, M. R. – Miklowitz, D. J. – Allen, M. H. – Wisniewski, S. R. – Zhang, H. et al.: *Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program*. *Gen Hosp Psychiatry*, 27, 2005, 5, s. 321 – 328
376. Wells, J. E. – Browne, M. A. O. – Scott, K. M. – Mc Gee, M. A. – Baxter, J. – Kokaua, J.: *Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey: overview of methods and findings*. *Aust N Z J Psychiatry*, 40, 2006, 10, s. 835 – 844
377. Wen, B. – Ma, L. – Zhu, M.: *Bioactivation of the tricyclic antidepressant amitriptyline and its metabolite nortriptyline to arene oxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P450s*. *Chem Biol Interact*, 173, 2008, 1, s. 59 – 67
378. Wilens, T. E. – Decker, M. W.: *Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition*. *Biochem Pharmacol*, 74, 2007, 8, s. 1212 – 1223
379. Williams, R. – Cohen, J.: *Substance use and misuse in psychiatric wards. A model task for clinical governance?* *Psychiatr Bull*, 24, 2000, 2, s. 43 – 46
380. Williams, J. M. – Ziedonis, D.: *Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction*. *Addict Behav*, 29, 2004, 6, s. 1067 – 1083
381. Willoughby, E.: *Impairment in multiple sclerosis*. *MS Management*, 2, 1995, 1, s. 13 – 16
382. Wittchen, H. U.: *Critical issues in the evaluation of comorbidity*. *Br J Psychiatry*, 168, 1996, suppl. 30, s. 9 – 16
383. Wittchen, H. U. – Lieb, R. – Wunderlich, U. – Schuster, P.: *Comorbidity in Primary Care: Presentation and Consequences*. *J Clin Psychiatry*, 60, 1999, s7, s. 29 – 36
384. *World Health Organization: International Classification of Diseases. Tenth Revision*. Geneva: World Health Organization, 1992. 750 s.
385. *World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization, 1993. 262 s.
386. *World Health Organization: International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: World Health Organization, 2001. 300 s.
387. *World Health Organization: WHOQOL – Measuring Quality of Life*. Geneva: World Health Organization, 1997. 13 s.
388. *World Health Organization: WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments*. Geneva: World Health Organization, 2009. 138 s.
389. *World Health Organization: domovská internetová stránka*. Dostupné na: <http://www.who.int> [citované 31. 10. 2010]
390. Wójcikowski, J. – Boksa, J. – Daniel, W. A.: *Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver. A comparison with other phenothiazines*. *Biochem Pharmacol*, 80, 2010, 8, s. 1252 – 1259
391. Wu, D. – Cederbaum, A. I.: *Oxidative stress mediated toxicity exerted by ethanol-inducible CYP2E1*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 207, 2005, suppl. 2, s. 70 – 76
392. Xian, H. – Scherrer, J. F. – Madden, P. A. F. – Lyons, M. J. – Tsuang, M. – True, W. R. et al.: *The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit*. *Nicotine Tob Res*, 5, 2003, 2, s. 245 – 254
393. Yoshida, T. – Sakane, N. – Umekawa, T. – Kondo, M.: *Effect of nicotine on sympathetic nervous system activity of mice subjected to immobilization stress*. *Physiol Behav*, 55, 1994, 1, s. 53 – 57
394. Yu, H. Y. – Shen, Y. Z.: *Glucuronidation metabolic kinetics of valproate in guinea pigs: nonlinear at clinical concentration levels*. *Pharm Res*, 13, 1996, 8, s. 1243 – 1246
395. Zanardi, A. – Leo, G. – Biagini, G. – Zoli, M.: *Nicotine and neurodegeneration in ageing*. *Toxicol Lett*, 127, 2002, 1-3, s. 207 – 215
396. Zevin, S. – Benowitz, N. L.: *Drug interactions with tobacco smoking. An update*. *Clin Pharmacokinet*, 36, 1999, 6, s. 425 – 438
397. Zhang, L. – Samet, J. – Caffo, B. – Punjabi, N. M.: *Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture*. *Am J Epidemiol*, 164, 2006, 6, s. 529 – 537

398. Zhou, S. F. – Yang, L. P. – Zhou, Z. W. – Liu, Y. H. – Chan, E.: *Insights into the Substrate Specificity, Inhibitors, Regulation, and Polymorphisms and the Clinical Impact of Human Cytochrome P450 1A2*. *AAPS J*, 11, 2009, 3, s. 481 – 494
399. Zhu, J. – Reith, M. E.: *Role of the dopamine transporter in the action of psychostimulants, nicotine, and other drugs of abuse*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 7, 2008, 5, s. 393 – 409
400. Ziedonis, D. M. – Kosten, T. R. – Glazer, W. M. – Frances, R. J.: *Nicotine dependence and schizophrenia*. *Hosp Community Psychiatry*, 45, 1994, 3, s. 204 – 206
401. Zikmund, V.: *Health – mental health – quality of life*. *Bratisl Lek Listy*, 102, 2001, 11, s. 527 – 529
402. Zimmerman, M. – Chelminski, I. – Mc Dermut, W.: *Major Depressive Disorder and Axis I Diagnostic Comorbidity*. *J Clin Psychiatry*, 63, 2002, 3, s. 187 – 193
403. Zullino, D. F. – Delessert, D. – Eap, C. B. – Preisig, M. – Baumann, P.: *Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine*. *Int Clin Psychopharmacol*, 17, 2002, 3, s. 141 – 143
404. Zvolensky, M. J. – Bernstein, A.: *Cigarette Smoking and Panic Psychopathology*. *Curr Dir Psychol Sci*, 14, 2005, 6, s. 301 – 305
405. Žucha, I. – Čaplová, T.: *K meta-psychopatológii závislosti*. *Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz)*, 33, 1998, 1, s. 1 – 5

MUDr. Michal Turček, PhD.

TABAK A PSYCHICKÉ PORUCHY

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2011

foto na obálke: Shutterstock
grafický design © Zuzana Čičelová
sadzba: Beata Staňáková
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-89434-08-4

MUDr. František Kuzma
Parafrenia, história pojmu a postavenie v súčasnosti
atestačná práca 2002

Mgr. Mária Andrášiová, PhD.
Analýza snov
dizertačná práca 2002

Mgr. Anton Heretik, PhD.
Psychoedukácia v liečbe schizofrénie
dizertačná práca 2001

MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.
Vzťah paranoidného syndrómu k osobným dispozíciám
dizertačná práca 2003

MUDr. Marek Zelman
Symptomatické demencie
atestačná práca 2005

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.
Porovnanie účinnosti a bezpečnosti monoterapie a kombinovanej
farmakoterapie schizoafektívnej poruchy (depresívny typ)
dizertačná práca 2007

MUDr. Andrea Marsalová
Narcizmus a narcistická porucha osobnosti
atestačná práca 2006

MUDr. Miroslav Grohol
Arteterapia v psychiatrii
atestačná práca 2008

MUDr. Genovéva Almássyová
Poruchy príjmu potravy – etiopatogenéza a princípy liečby
atestačná práca 2009

MUDr. Michal Turček, PhD.
Tabak a psychické poruchy
atestačná práca 2010