MROZEK, Łukasz, HAJDUK, Aleksandra, PUCHALSKI, Krzysztof, ZWOLSKI, Maciej, SZUMLAS, Zuzanna, KLOCEK, Konrad, KOSTECKI, Bartosz, JUREK, Aleksander and NOWAK, Artur. Smoking cessation strategies: An in-depth analysis of nicotine replacement therapy and alternatives. Journal of Education, Health and Sport. 2023;45(1):339-352. eISSN 2391-8306.
https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.024
https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45357
https://zenodo.org/record/8280281

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 26.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 29.08.2023.

Smoking cessation strategies: An in-depth analysis of nicotine replacement therapy and alternatives

Łukasz Mrozek[1], Aleksandra Hajduk[2], Krzysztof Puchalski[3], Maciej Zwolski[4], Zuzanna Szumlas[5], Konrad Klocek[6], Bartosz Kostecki[7], Aleksander Jurek[8], Artur Nowak[9]

[1] Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. Św. Jana Pawła II, ul. Daleka 11, 05-825 Grodzisk Mazowiecki
lukasz.mrozek17@gmail.com ORCID: 0009-0009-3262-8576

[2] Warszawski Uniwersytet Medyczny, Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa
aleksandra.hajduk2@gmail.com ORCID: 0009-0005-4648-376X

[3] Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej im. Marszałka Józefa Piłsudskiego w Płońsku,
ul. Henryka Sienkiewicza 7, 09-100 Płońsk, ul. Henryka Sienkiewicza 7
k.t.puchalski@gmail.com ORCID: 0009-0005-2366-4971

[4] Szpital św. Elżbiety w Katowicach ul. Warszawska 52, 40-008 Katowice
maciejzwolski97@gmail.com ORCID: 0000-0001-7255-4668

[5] LUX MED Sp. z o.o., ul. Postępu 21C, 02-676 Warszawa
sszumlas@gmail.com ORCID: 0009-0007-4154-2796

[6] Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice
konrad.klocek23@gmail.com ORCID: 0000-0002-3628-4223

[7] SP ZOZ Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie, Józefa Chełmońskiego 28, 43-600 Jaworzno
bkostecki@gmail.com ORCID: 0009-0002-6305-1764

[8] UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
aleksanderjurek1@gmail.com ORCID: 0009-0000-4858-5595

[9] Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Garwolinie, ul. Lubelska 50, 08-400 Garwolin
arturnwk80@gmail.com ORCID: 0009-0006-9731-9713

Abstract:

Introduction and purpose: The primary objective of this literature review is to thoroughly investigate the topic of nicotine replacement therapy, considering the latest discoveries and detailing various forms of available nicotine substitution.

Materials and methods: Literature review of PubMed and Google Scholar databases.

State of Knowledge: Tobacco smoking remains one of the leading causes of premature death worldwide, accounting for millions of deaths each year. Nicotine, the addictive component of tobacco, is responsible for sustaining cigarette smoking patterns and making smoking cessation particularly challenging. Nicotine replacement therapy (NRT) is now considered one of the primary methods to help individuals quit smoking by reducing withdrawal symptoms and cravings associated with cessation.

Conclusions: Over the years, extensive research has confirmed the effectiveness and safety of NRT, resulting in the development of different forms of nicotine substitution. The outcomes of using these various forms are similar and premature discontinuation by patients remains a primary reason for NRT failure. Therefore, it is crucial for each patient to select the form of NRT that meets their individual preferences. The best results are obtained by combining multiple forms of substitution simultaneously, as well as integrating them with other therapeutic methods.

Keywords: NRT, Nicotine Replacement Therapy, Smoking Cessation, Tobacco Addiction, Nicotine Dependence

Abstrakt:

Wprowadzenie i cel: Głównym celem tej pracy przeglądowej jest dokładne przedstawienie tematu nikotynowej terapii zastępczej, uwzględniając najnowsze odkrycia oraz szczegółowe omówienie jej dostępnych postaci.

Materiały i metody badawcze: Przegląd literatury z naukowych baz danych PubMed i Google Scholar.

Stan wiedzy: Palenie tytoniu przyczynia się corocznie do przedwczesnych zgonów milionów ludzi na całym świecie. Związkiem, który w największym stopniu odpowiada za trwanie w tym nałogu, jest nikotyna. Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ) jest obecnie uważana za jedną z głównych metod leczenia uzależnienia od palenia tytoniu. Umożliwia redukcje objawów odstawienia nikotyny, nie dostarczając przy tym do organizmu innych szkodliwych substancji znajdujących się w dymie tytoniowym.

Wnioski: Przeprowadzone na przestrzeni kilkudziesięciu lat badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NTZ. Opracowano wiele różnych postaci substytucji nikotyny. Biorąc pod uwagę, że główną przyczyną niepowodzenia NTZ jest jej przedwczesne przerwanie, oraz że wyniki zastosowanych terapii są zbliżone do siebie niezależnie od wybranej postaci, należy wybrać taką formę substytucji, która najbardziej będzie odpowiadać pacjentowi. Najlepsze wyniki uzyskuje się poprzez połączenie kilku z nich równocześnie, wraz z innymi metodami terapeutycznymi.

Słowa kluczowe: NTZ, Nikotynowa Terapia Zastępcza, Palenie Tytoniu, Nikotynizm

1. Wprowadzenie

Palenie tytoniu jest jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmierci. Z jego powodu co roku umiera na świecie około 9 milionów ludzi. Pomimo tego, że większość palaczy zdaje sobie sprawę z niekorzystnych następstw tego nałogu, a od 2012 roku globalna sprzedaż papierosów nieustannie spada, to ponad miliard osób na świe cie nadal pali tytoń [1,2,3]. Badania wykazały, że dym papierosowy zawiera ponad 7 tysięcy różnych związków chemicznych, z których znaczna część jest powiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu rodzajów nowotworów, chorób płuc, chorób układu krążenia oraz zaburzeń innych układów [4].

Najistotniejszym z nich wydaje się być nikotyna, która po inhalacji do płuc z dymem tytoniowym zostaje szybko zaabsorbowana do krwi. Substancja ta wpływa na wiele procesów biochemicznych, nie w pełni jeszcze poznanych, co skutkuje różnorodnymi efektami na organizm. Rozwój i utrzymywanie się uzależnienia od tytoniu wynika z działania nikotyny na neuronalne receptory nikotynowe (nAChR). Szczególnie istotne są efekty aktywacji nACHR znajdujących się w naturalnym układzie nagrody w mózgu, mezolimbicznym szlaku dopaminowym. Dostarczona do organizmu nikotyna wywołuje pobudzenie, poprawę nastroju, czy zmniejszenie uczucia lęku, które są pożądanym efektem oczekiwanym przez osoby palące [5,6]. Regularnie stosowana doprowadza do licznych neuroadaptacji, takich jak desensytyzacją receptorów nikotynowych. Dlatego przy próbie zaprzestania palenia tytoniu, uzależnieni odczuwają szereg objawów odstawienia nikotyny, mogących się objawiać jako między innymi: drażliwość, lęk, obniżony nastrój, zwiększony apetyt, niecierpliwość, bezsenność i niepokój [7].

Mając na uwadze, że to niedobór nikotyny w organizmie przystosowanym do jej wysokich stężeń odpowiada za występujące podczas próby wyjścia z nałogu dolegliwości, oraz za silną potrzebę zapalenia tytoniu, postanowiono spróbować substytucji tej substancji. Takie postępowanie zostało nazwane nikotynową terapią zastępczą (NTZ). Pierwsze badania kliniczne w tym kierunku sięgają lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku i dotyczyły użycia gum do żucia zawierających nikotynę. Od czasu tamtych publikacji wprowadzono do obrotu szereg innych form substytucji, które zostaną omówione w dalszej części artykułu [8,9].

2. Metodologia

W celu dogłębnego zrozumienia tematu oraz zebrania potrzebnych danych przeszukano internetowe bazy danych PubMed oraz Google Scholar poprzez użycie frazy „nicotine replacement therapy” oraz słów kluczowych związanych z tematem pracy na stan 15.02.2023. Wszystkie cytowane pozycje opublikowane zostały w języku angielskim.

3. Postacie nikotynowej terapii zastępczej

3.1 Guma do żucia

Guma do żucia jest pierwszą powszechnie stosowaną postacią NTZ. Jest dostępna na rynkach europejskich od wczesnych lat osiemdziesiątych. W wielu krajach można ją nabyć bez recepty jako produkt OTC (ang. over-the-counter) [10]. Gumę należy żuć powoli, przez około 30 minut, co umożliwia stopniową absorpcję nikotyny przez śluzówkę jamy ustnej. Dostępna jest w różnych dawkach, najczęściej 2mg oraz 4mg. Badania wykazały, że dawka 4mg jest skuteczniejsza w rzucaniu palenia tytoniu niż 2mg [11]. Guma jest najczęściej

zalecana na 6-12 tygodni, a jej maksymalny czas stosowania nie powinien przekraczać 6 miesięcy. W trakcie trwania terapii należy sukcesywnie zmniejszać ilość stosowanych dawek, lub skracać czas żucia. Można również stopniowo zastępować gumę nikotynową zwykłą gumą bezcukrową [11]. Napoje o odczynie kwasowym, takie jak piwo, coca-cola czy kawa, upośledzają absorpcję nikotyny przez śluzówkę jamy ustnej, dlatego nie powinno się ich pić na około 15 minut przed i po zastosowaniu gumy [12]. Przy prawidłowym stosowaniu tej formy NTZ nikotyna powinna się wchłaniać w około 50% przyjmowanej dawki [13]. Według badań, efekt zmniejszenia głodu nikotynowego pojawia się najsilniej po około 15 minutach żucia, co czyni z gumy nikotynowej dobry środek do doraźnej redukcji objawów abstynencji od palenia tytoniu [14].

3.2 Guma do żucia o szybkim uwalnianiu

Czas oczekiwania na skutki działania nikotyny przy zastosowaniu standardowej substytucyjnej gumy do żucia opisanej powyżej jest znacznie dłuższy niż podczas inhalacji dymu tytoniowego do płuc, gdzie efekt jest prawie natychmiastowy [15]. Guma nikotynowa o szybkim uwalnianiu posiada zmodyfikowaną bazę, która umożliwia raptowne początkowe uwalnianie nikotyny. Ponadto podnosi pH śliny, aby przyspieszyć jej wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej [16]. Badania kliniczne wykazały, że guma o szybkim uwalnianiu znacznie bardziej znosi chęć zapalenia tytoniu niż jej standardowy odpowiednik [17, 18].

3.3 Pastylki do ssania

Pastylki do ssania z nikotyną stanowią dobrą alternatywę wobec gumy dla pacjentów, którzy mają problem z długotrwałym przeżuwaniem lub jest ono dla nich uciążliwe. Są dostępne w podobnych dawkach co guma, najczęściej 2mg i 4mg, oraz mają zbliżony do niej profil działania [19]. Badania wykazały, że nikotyna z pastylek jest absorbowana przez śluzówkę jamy ustnej w większym stopniu niż w przypadku tej samej dawki przyjętej w postaci gumy [20]. Pacjenci powinni powoli ssać pastylki przez około 30 minut i nie przekraczać liczby 20 dawek na dobę [21].

3.4 Tabletka podjęzykowa

Ta forma NTZ powinna być umieszczona pod językiem. Umożliwia to stopniowe uwalnianie nikotyny i jej przenikanie do krwioobiegu przez błonę śluzową jamy ustnej. Występuje w podobnych dawkach i cechuje się bardzo zbliżonym stopniem absorpcji nikotyny co guma do żucia [22]. Zaleca się jej stosowanie przez co najmniej 12 tygodni a po upływie tego czasu stopniowe zmniejszanie dawki [23]. Dla osób uzależnionych od palenia tytoniu w dużym stopniu zaleca się stosowanie od 16 do 24 tabletek, natomiast dla osób uzależnionych w mniejszym stopniu od 8 do 12 tabletek [24].

3.5 Inhalator doustny

Inhalator doustny składa się z ustnika oraz plastikowego pojemnika zawierającego roztwór z nikotyną. Użytkownik powinien go używać w sposób naśladujący palenie papierosów, co ma dodatkowy aspekt behawioralny. Po rozpieczętowaniu pojemnika należy inhalować się jego zawartością, z przerwami, przez około 20 minut. Pojedynczy pojemnik zawiera 10mg nikotyny, z której około 4mg jest dostarczone podczas inhalacji a 2mg jest wchłonięte. Zdecydowana większość nikotyny trafia do jamy ustnej, przełyku oraz żołądka i tam jest absorbowana. Do płuc dociera tylko około 4% przyjętej dawki. Produkt należy stosować przez około 12 tygodni, zużywając od 6 do 12 pojemników z nikotyną dziennie [25].

3.6 Spray donosowy

Na urządzenie składa się pojemnik z dozownikiem w formie pompki. Jedno naciśnięcie pompki dostarcza około 0.5mg nikotyny. Każdorazowo należy zaaplikować po jednej dawce do obydwu nozdrzy [25,26]. Droga podania wykorzystywana w sprayu, umożliwia dostarczenie nikotyny do krwioobiegu znacznie szybciej od większości pozostałych postaci NTZ, w sposób bardzo przypominający wzrost jej stężenia w osoczu występujący podczas palenia wyrobów tytoniowych [27]. Pacjenci powinni rozpocząć terapię od 1-2 dawek na godzinę, nie przekraczając łącznie 40 na dobę [23]. Nie powinno się stosować sprayu donosowego z nikotyną u chorych na astmę. Ta postać NTZ może powodować podrażnienie śluzówki górnych dróg oddechowych, kaszel oraz łzawienie oczu, co zwiększa ryzyko jej odstawienia przez pacjentów [28].

3.7 System transdermalny

Nikotynowe systemy transdermalne w postaci plastra umożliwiają dostarczanie stałej dawki nikotyny przez cały okres ich działania. Występują najczęściej w wariantach 16 i 24-godzinnych. Pacjent nakleja plaster na oczyszczoną skórę każdego dnia rano, następnie usuwa go po upływie czasu podanego przez producenta [23]. Ze względu na łatwość stosowania pacjenci rzadziej odstawiają plastry transdermalne przed ukończeniem terapii w stosunku do pozostałych form NTZ [29]. Miejsce przyklejenia powinno być każdorazowo zmieniane ze względu na ryzyko podrażnienia skóry [21]. Systemy transdermalne występują w różnych dawkach, standardowo dochodząc do około 20mg/dobę. Testowano również zastosowanie plastrów nikotynowych w znacznie wyższych dawkach, nie osiągnięto jednak jednoznacznych wyników, które wskazywałyby na celowość ich zastosowania jako NTZ [24].

3.8 Elektryczny inhalator nikotyny(EIN)/e-papieros

Elektryczne inhalatory nikotyny są nowoczesnymi urządzeniami mającymi naśladować wyglądem i działaniem tradycyjne wyroby tytoniowe. Obecna w nich grzałka podgrzewa roztwór inhalacyjny (tzw. liquid) zawierający nikotynę, którego opary użytkownik zaciąga do płuc. Na liquid najczęściej składają się glikol propylenowy, glicerol, woda, nikotyna oraz aromaty nadające smak. Zawartość nikotyny w roztworze zazwyczaj mieści się w zakresie 0-34 mg/ml [30]. Ten sposób substytucji nikotyny budzi jednak pewne kontrowersje, co zostanie rozwinięte w dalszej części pracy.

3.9 Szczepionka

Szczepionki nikotynowe, będące obecnie opracowywane, prezentują inne podejście do terapii uzależnienia od palenia wyrobów tytoniowych wobec standardowych form NTZ. Miałyby doprowadzić do wytworzenia przeciwciał przeciwko nikotynie, co skutkowałoby znacznym zmniejszeniem jej efektów oddziaływania na organizm. Aktywni palacze mieliby przez to przestać odczuwać satysfakcję z palenia tytoniu, natomiast szczepieni, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z nikotyną, mieliby być odporni na jej uzależniające działanie [30, 31].

4. Inne metody leczenia uzależnienia od palenia tytoniu

4.1 Bupropion

Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym drugiej generacji, działającym poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy oraz noradrenaliny. Jest stosowany w leczeniu uzależnienia od palenia tytoniu oraz depresji. W badaniach klinicznych lek ten jest testowany

również jako potencjalne leczenie nadużywania psychoaktywnych substancji stymulujących, zaburzeń nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD) oraz otyłości. Bupropion występuje w trzech postaciach doustnych: o natychmiastowym uwalnianiu (IR), o podtrzymanym uwalnianiu (SR) i o przedłużonym uwalnianiu (XL) [32]. Przyjmowanie bupropionu rozpoczyna się zwykle na 1 do 2 tygodni przed planowaną datą rzucenia palenia tytoniu przez pacjenta, w dawce 150 mg na dobę. Po 3 dniach stosowania, dawkę należy zwiększyć do 150 mg dwa razy na dobę, przez 7 do 12 tygodni. Po tym okresie można kontynuować przyjmowanie bupropionu w dawce 300mg/dobę, o ile abstynencja zostanie osiągnięta przez maksymalny okres 12 miesięcy. Częstym objawem niepożądanym bupropionu jest bezsenność, dlatego zaleca się go przyjmować co najmniej 8 godzin przed snem [33]. Należy unikać jego stosowania u chorych na padaczkę oraz inne stany związane z obniżeniem progu drgawkowego. Bupropion SR posiadał ostrzeżenie FDA „black box", ponieważ został powiązany ze zwiększoną skłonnością do samobójstw u pacjentów z ciężką depresją lub innymi zaburzeniami psychicznymi [34]. Dalsze badania nie potwierdziły, jednak zależności między stosowaniem tego leku i ryzykiem czynności samobójczych, dlatego w 2015 roku ostrzeżenie to zostało zniesione [33].

4.2 Wareniklina

Wareniklina jest częściowym agonistą nikotynowych receptorów cholinergicznych α4β2, wykazującym 20-krotnie większe powinowactwo do nich niż nikotyna. Po związaniu się z tymi receptorami hamuje ich odpowiedź i promuje uwalnianie dopaminy do układu mezolimbicznego, od którego zależą pozytywne doznania związane z paleniem. Ponadto doniesiono, że wareniklina ma działanie blokujące receptor nikotynowy ze względu na jej rolę jako jego częściowy agonista. Dzięki tym mechanizmom wareniklina pomaga zmniejszyć ryzyko powrotu do nałogu, poprzez zmniejszenie uczucia gratyfikacji związanego z paleniem tytoniu. Dodatkowo, w pewnym stopniu łagodzi objawy odstawienia nikotyny [35]. Terapię należy rozpocząć od dawki 0,5mg na dobę, stopniowo zwiększając ją do dawki 1mg, dwa razy na dobę. Należy ją kontynuować przez okres maksymalnie 6 miesięcy, jeżeli będzie dobrze tolerowana. Nie powinno się przerywać terapii przed upływem 12 tygodni od jej rozpoczęcia [33].

4.3 Wsparcie psychologiczne

Opracowano wiele metod wsparcia psychologicznego mających na celu pomóc w wyjściu z nałogu palenia tytoniu. Wykazano, że nawet krótka porada lekarska, trwająca poniżej 3 minut, zwiększa szansę na pozostanie w abstynencji o około 5-10% [36]. Stosuje się różne metody tego typu podstawowych interwencji, jedną z nich jest model 5A:

- Ask (zapytanie o problem palenia tytoniu)

- Advise (zdecydowana sugestia porzucenia nałogu)

- Assess (ocena chęci i motywacji do zmiany zachowań)

- Assist (pomoc w zaplanowaniu działań)

- Arrange (kontakt po rozpoczęciu wychodzenia z nałogu) [35]

Istnieje także wiele innych form wsparcia psychologicznego, takich jak indywidualne lub grupowe terapie poznawczo-behawioralne, doradztwo telefoniczne oraz metody wykorzystujące nowoczesne możliwości technologiczne, na przykład aplikacje mobilne. Indywidualne interwencje behawioralne okazują się być bardziej skuteczne niż krótkie porady, materiały samopomocy lub doradztwo. Wybór odpowiedniej formy powinien być

spersonalizowany pod potrzeby pacjenta, pamiętając, że najlepsze efekty daje połączenie terapii farmakologicznej w połączeniu z metodami wsparcia psychologicznego [35,37].

5. Skuteczność nikotynowej terapii zastępczej

Każda prawidłowo stosowana forma terapii substytucji nikotyny znacznie zwiększa szansę na wyjście z nałogu palenia tytoniu, co potwierdzają liczne badania przeprowadzone na ten temat. Pacjenci stosujący NTZ uzyskiwali w nich zdecydowanie lepsze wyniki terapii w porównaniu do placebo [37, 38]. Dodatkowo, skojarzenie różnych form substytucji wykazało wyższość nad stosowaniem tylko jednej postaci NTZ. Najczęściej łączy się w tym celu systemy transdermalne, mające za zadanie utrzymać stały poziom podaży nikotyny w ciągu dnia z jej doraźną postacią podaży, na przykład gumą do żucia [37, 39]. Wysokość przyjmowanej dawki również ma istotne znaczenie. Przeprowadzone w tej kwestii badania wykazały, że zarówno guma do żucia jak i systemy transdermalne stosowane w wyższych dawkach dawały lepsze rezultaty niż te same produkty stosowane w niższych dawkach [39]. Niestety, większość NTZ jest przerywanych przedwcześnie. Pacjenci nie wierzą w jej skuteczność, biorą zbyt małe dawki nikotyny oraz boją się wystąpienia jej działań niepożądanych [40]. Ograniczeniem bywają również koszty terapii [41].

Hartmann-Boyce i wsp. zauważają w obszernej metaanalizie, że postać NTZ nie ma znaczącego wpływu na efektywność terapii, jeżeli zostanie prawidłowo przeprowadzona. Mając to na uwadze, należy zastosować taką formę substytucji nikotyny, która możliwie najlepiej będzie odpowiadać indywidualnym preferencjom oraz ograniczeniom pacjenta. Takie postępowanie zmniejszy ryzyko przedwczesnego przerwania przez niego leczenia [42].

Należy jednak pamiętać, że NTZ nie jest jedyną formą leczenia uzależnienia od palenia tytoniu. Stosuje się w tym celu także szereg innych metod, z których niektóre zostały omówione w tej pracy. Wykazano, że łączenie ze sobą różnych form terapii daje dużo lepsze wyniki niż stosowanie każdej z nich z osobna [35].

Tabela 1. Porównanie skuteczności poszczególnych metod farmakologicznych w zachowaniu abstynencji od palenia tytoniu przez co najmniej 6 miesięcy

Liczba badań (bezpośrednio porównujących)	**Porównanie**	**Iloraz szans (OR)**
119	NTZ vs. Placebo	OR = 1.84, 95%, 1.71-1.99
36	Bupropion vs Placebo	OR = 1.82, 95%, 1.60-2.06
15	Wareniklina vs. Placebo	OR = 2.88, 95%, 2.40-3.47
9	Bupropion vs. NTZ	OR = 0.99, 95%, 0.86-1.13
0	Wareniklina vs. NTZ	OR = 1.57, 95%, 1.29-1.91
3	Wareniklina vs Bupropion	OR = 1.59, 95%, 1.29-1.96
2	Łączona NTZ vs. Placebo	OR = 2.73, 95%, 2.07-3.65
1	Łączona NTZ vs. Guma Nikotynowa	OR = 1.63, 95%, 1.21-2.20
3	Łączona NTZ vs. System Transdermalny	OR = 1.43, 95%, 1.08-1.91

Źródło: [37]

6. Bezpieczeństwo nikotynowej terapii zastępczej

Nikotynowa terapia zastępcza jest uważana za stosunkowo bezpieczną. Jej skutki uboczne mogą stanowić dyskomfort dla pacjenta, ale niemal nigdy nie stanowią poważnego

zagrożenia dla jego zdrowia i życia. Typowe objawy niepożądane substytucji nikotyny obejmują:

- tachykardię

- ból w klatce piersiowej

- ból gardła

- owrzodzenia śluzówki jamy ustnej

- nudności

- wymioty

- bezsenność

- miejscowe podrażnienia skóry(dotyczy tylko systemów transdermalnych) [43]

Należy przy tym pamiętać o specjalnych grupach pacjentów, u których NTZ powinna być stosowana ze szczególną ostrożnością. Mowa tu o kobietach w ciąży, kobietach karmiących piersią, niepełnoletnich, cukrzykach, chorych leczących się psychiatrycznie oraz osobach z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednakże, biorąc nawet pod uwagę ewentualne skutki uboczne terapii, stanowi ona znacznie bezpieczniejszą alternatywę niż kontynuacja palenia tytoniu [44, 45].

Dodatkowego komentarza w kwestii bezpieczeństwa wymagają e-papierosy. Badania wprawdzie wykazały, że ułatwiają uzależnionym wyjście z nałogu lub ograniczenie ilości wypalanych papierosów, jednak brakuje danych które jednoznacznie wykazałyby wpływ długoletniego ich stosowania na zdrowie człowieka [45, 46]. Panuje przekonanie o mniejszej szkodliwości oparów wytwarzanych przez e-papierosy w stosunku do dymu tytoniowego, jednak niektóre analizy składu liquidów wykazały obecność w nich kancerogenów i metali ciężkich [47]. Wykryto również prozapalny efekt działania oparów na drogi oddechowe oraz zaburzenia wymiany gazowej w pęcherzykach płucnych na skutek ich inhalacji [48]. Powiązanie wystąpienia różnych postaci uszkodzenia układu oddechowego z użytkowaniem e-papierosów skutkowało wyszczególnieniem nowej jednostki chorobowej, EVALI (ang. electronic cigarette or vaping product use–associated lung injury). Cechuje się ona niespecyficznymi objawami, takimi jak: duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel, krwioplucie, nudności, wymioty, ból brzucha czy gorączka. Nawet jedna trzecia pacjentów z rozpoznanym EVALI wymaga wentylacji mechanicznej. Jest to, jednak wciąż stosunkowo nowa jednostka chorobowa i dokładny związek jej wystąpienia z użytkowaniem e-papierosów nie został jeszcze ustalony [49, 50]. Dodatkowe kontrowersje budzi duże zainteresowanie rekreacyjnym użyciem elektronicznych inhalatorów wśród młodzieży. Zauważono dodatnią korelację pomiędzy użytkowaniem e-papierosów w tej grupie wiekowej i późniejszym sięganiem po tradycyjne wyroby tytoniowe. Z tego powodu wiele organizacji wzywa ustawodawców do zaostrzenia przepisów dotyczących obrotu tymi urządzeniami i akcesoriami do nich [51, 1].

7. Podsumowanie

Walka z uzależnieniem od palenia tytoniu stanowi obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Osiągnięto na tym polu już wiele sukcesów, w tym uświadomienie sporej części społeczeństwa na temat szkodliwości tego nałogu. Opracowano także wiele skutecznych sposobów jego leczenia. Najlepsze wyniki abstynencji uzyskuje się

poprzez połączenie kilku różnych form terapii, którego jedną z podstawowych składowych stanowi nikotynowa terapia zastępcza.

Przez kilkadziesiąt lat istnienia przeprowadzono liczne badania potwierdzające jej skuteczność i bezpieczeństwo oraz opracowano wiele postaci jej substytucji. Rezultaty stosowania poszczególnych form są do siebie zbliżone, a jedną z głównym przyczyn niepowodzenia NTZ jest przedwczesne jej przerwanie przez pacjentów, dlatego bardzo istotne jest, żeby każdy pacjent wybrał taką jej postać, która najbardziej będzie odpowiadać jego indywidualnym preferencjom. Najlepsze wyniki osiąga się łącząc kilka form substytucji równocześnie. Należy przy tym ostrożnie podchodzić do najnowszych odkryć na tym polu, takich jak e-papierosy, ponieważ nie poznano jeszcze wystarczająco wpływu długotrwałego ich stosowania na zdrowie człowieka.

Podsumowując, nikotynowa terapia zastępcza to bezpieczna i skuteczna metoda leczenia uzależnienia od palenia tytoniu. Nie należy przy tym zapominać, że dostępnych jest także wiele innych form terapii ułatwiających wyjście z tego nałogu. Najlepsze wyniki osiągane są poprzez połączenie kilku z nich. Leczenie uzależnienia mimo tego pozostaje procesem trudnym i długotrwałym. Pacjenci potrzebują w jego trakcie dużego wsparcia oraz dokładnej edukacji, które zwiększą szansę na przestrzeganie zaleceń oraz sukces terapeutyczny.

Autorskie Wkłady

Konceptualizacja, ŁM; metodologia, ŁM; dochodzenie AH, KP, MZ, ZS, KK, BK;; przechowywanie danych, AH; pisanie – opracowanie autorskie, AH, KP, MZ, ZS, KK, BK, AJ, AN; pisanie — recenzja i redagowanie, ŁM, AH; wizualizacja, AJ; nadzór, ŁM; administracja projektami, ŁM; Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia

1. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Tran TPT, Park J, Nguyen TNP, Hoang VM, Lim MK. Association between perceived harm of tobacco and intention to quit: a cross-sectional analysis of the Vietnam Global Adult Tobacco Survey. BMC Public Health. 2022 May 6;22(1):909. doi: 10.1186/s12889-022-13348-w. PMID: 35524326; PMCID: PMC9077992.

3. Veeraiah S, Elangovan V, Tripathy JP, Krishnamurthy A, Anand T, Reddy MM, Sudhakar R, K N, Subramani D, Rajaraman S, Elluswami HR, Nirgude A. Quit attempts among tobacco users identified in the Tamil Nadu Tobacco Survey of 2015/2016: a 3 year follow-up mixed methods study. BMJ Open. 2020 Sep 3;10(9):e034607. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034607. PMID: 32883722; PMCID: PMC7473619.

4. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. 3, Chemistry and Toxicology of Cigarette Smoke and Biomarkers of Exposure and Harm. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53014/

5. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2009;49:57-71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742. PMID: 18834313; PMCID: PMC2946180.

6. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. Handb Exp Pharmacol. 2020;258:373-393. doi: 10.1007/164_2019_252. PMID: 31267166.

7. Wittenberg RE, Wolfman SL, De Biasi M, Dani JA. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. Neuropharmacology. 2020 Oct 15;177:108256. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108256. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32738308; PMCID: PMC7554201.

8. Schneider NG, Popek P, Jarvik ME, Gritz ER. The use of nicotine gum during cessation of smoking. Am J Psychiatry. 1977 Apr;134(4):439-40. doi: 10.1176/ajp.134.4.439. PMID: 842737.

9. Puska P, Bjŏrkqvist S, Koskela K. Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. Addict Behav. 1979;4(2):141-6. doi: 10.1016/0306-4603(79)90048-0. PMID: 382765.

10. Shiffman S, Rolf CN, Hellebusch SJ, Gorsline J, Gorodetzky CW, Chiang YK, Schleusener DS, Di Marino ME. Real-world efficacy of prescription and over-the-counter nicotine replacement therapy. Addiction. 2002 May;97(5):505-16. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00141.x. PMID: 12033652.

11. Sumana CK, Nagaraj T, Nigam H, Gogula S, Saxena S. Nicotine replacement therapy: A review. J Med Radiol Pathol Surg. 2018;5:6–8.

12. Henningfield JE, Radzius A, Cooper TM, Clayton RR. Drinking coffee and carbonated beverages blocks absorption of nicotine from nicotine polacrilex gum. JAMA. 1990 Sep 26;264(12):1560-4. PMID: 2395197.

13. Benowitz NL, Jacob P 3rd, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. Clin Pharmacol Ther. 1987 Apr;41(4):467-73. doi: 10.1038/clpt.1987.58. PMID: 3829583.

14. Shiffman S, Shadel WG, Niaura R, Khayrallah MA, Jorenby DE, Ryan CF, Ferguson CL. Efficacy of acute administration of nicotine gum in relief of cue-provoked cigarette craving. Psychopharmacology (Berl). 2003 Apr;166(4):343-50. doi: 10.1007/s00213-002-1338-1. Epub 2003 Feb 25. PMID: 12601502.

15. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handb Exp Pharmacol. 2009;(192):29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2. PMID: 19184645; PMCID: PMC2953858.

16. Shiffman S, Cone EJ, Buchhalter AR, Henningfield JE, Rohay JM, Gitchell JG, Pinney JM, Chau T. Rapid absorption of nicotine from new nicotine gum formulations. Pharmacol Biochem Behav. 2009 Jan;91(3):380-4. doi: 10.1016/j.pbb.2008.08.012. Epub 2008 Aug 16. PMID: 18762208.

17. Niaura R, Sayette M, Shiffman S, Glover ED, Nides M, Shelanski M, Shadel W, Koslo R, Robbins B, Sorrentino J. Comparative efficacy of rapid-release nicotine gum versus nicotine polacrilex gum in relieving smoking cue-provoked craving. Addiction. 2005 Nov;100(11):1720-30. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01218.x. PMID: 16277632.

18. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, Ratchford EV, Sarna L, Stecker EC, Wiggins BS. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2018 Dec 25;72(25):3332-3365. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.027. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30527452.

19. Xiao D, Kotler M, Kang J, Wang C. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Nicotine Mint Lozenge (2 and 4mg) in Smoking Cessation. J Addict Med. 2020 Jan/Feb;14(1):69-77. doi: 10.1097/ADM.0000000000000547. PMID: 31658113; PMCID: PMC7012347.

20. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. N Engl J Med. 1995 Nov 2;333(18):1196-203. doi: 10.1056/NEJM199511023331807. PMID: 7565976.

21. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA. 2000 Jun 28;283(24):3244-54. PMID: 10866874.

22. Molander L, Lunell E. Pharmacokinetic investigation of a nicotine sublingual tablet. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Jan-Feb;56(11):813-9. doi: 10.1007/s002280000223. PMID: 11294371.

23. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. CA Cancer J Clin. 2005 Sep-Oct;55(5):281-99; quiz 322-3, 325. doi: 10.3322/canjclin.55.5.281. PMID: 16166074.

24. Brokowski L, Chen J, Tanner S. High-dose transdermal nicotine replacement for tobacco cessation. Am J Health Syst Pharm. 2014 Apr 15;71(8):634-8. doi: 10.2146/ajhp130543. PMID: 24688036.

25. Agarwal A, Reddy LVK, Saha S, Sinha P. Nicotine replacement therapy: An insight. Int J Oral Health Med Res. 2017;4:76–9.

26. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. Am J Prev Med. 2008 Aug;35(2):158-76. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.009. PMID: 18617085; PMCID: PMC4465757.

27. Oncken C, Campbell W, Chan G, Hatsukami D, Kranzler HR. Effects of nicotine patch or nasal spray on nicotine and cotinine concentrations in pregnant smokers. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Sep;22(9):751-8. doi: 10.3109/14767050902994515. PMID: 19526424; PMCID: PMC3169999.

28. Devi RE, Barman D, Sinha S, Hazarika SJ, Das S. Nicotine replacement therapy: A friend or foe. J Family Med Prim Care. 2020 Jun 30;9(6):2615-2620. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_313_20. PMID: 32984096; PMCID: PMC7491776.

29. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. Arch Intern Med. 1999 Sep 27;159(17):2033-8. doi: 10.1001/archinte.159.17.2033. PMID: 10510989.

30. Gupta R, Bharat A, Dhiman U, Sharma A. Nicotine replacement therapy: A smoking cessation aid… An overview. Int J Oral Health Dent. 2019;5:69–75.

31. Smith LC, George O. Advances in smoking cessation pharmacotherapy: Non-nicotinic approaches in animal models. Neuropharmacology. 2020 Nov 1;178:108225. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108225. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758566; PMCID: PMC8344403.

32. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye E, Khan MA, Faustino PJ. Bupropion Hydrochloride. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2016;41:1-30. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.12.001. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26940167.

33. Choi HK, Ataucuri-Vargas J, Lin C, Singrey A. The current state of tobacco cessation treatment. Cleve Clin J Med. 2021 Jul 1;88(7):393-404. doi: 10.3949/ccjm.88a.20099. PMID: 34210714.

34. Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Aug;36(4):491-507. doi: 10.1055/s-0035-1555610. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26238637.

35. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. SMOKING CESSATION TREATMENTS: CURRENT PSYCHOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL OPTIONS. Rev Invest Clin. 2019;71(1):7-16. doi: 10.24875/RIC.18002629. PMID: 30810545.

36. Vidrine JI, Cofta-Woerpel L, Daza P, Wright KL, Wetter DW. Smoking cessation 2: behavioral treatments. Behav Med. 2006 Fall;32(3):99-109. doi: 10.3200/BMED.32.3.99-109. PMID: 17120385.

37. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;2013(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. PMID: 23728690; PMCID: PMC8406789.

38. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD000146. PMID: 18253970.

39. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation.

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 18;4(4):CD013308. doi: 10.1002/14651858.CD013308. PMID: 30997928; PMCID: PMC6470854.

40. Mendelsohn C. Optimising nicotine replacement therapy in clinical practice. Aust Fam Physician. 2013 May;42(5):305-9. PMID: 23781531.

41. Balmford J, Borland R, Hammond D, Cummings KM. Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. Nicotine Tob Res. 2011 Feb;13(2):94-102. doi: 10.1093/ntr/ntq215. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21147894; PMCID: PMC3028191.

42. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 31;5(5):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5. PMID: 29852054; PMCID: PMC6353172.

43. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. Tob Induc Dis. 2010 Jul 13;8(1):8. doi: 10.1186/1617-9625-8-8. PMID: 20626883; PMCID: PMC2917405.

44. Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. CNS Drugs. 2001;15(6):453-67. doi: 10.2165/00023210-200115060-00004. PMID: 11524024.

45. Lam C, West A. Are electronic nicotine delivery systems an effective smoking cessation tool? Can J Respir Ther. 2015 Fall;51(4):93-8. PMID: 26566380; PMCID: PMC4631136.

46. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub2. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25515689.

47. Palazzolo DL. Electronic cigarettes and vaping: a new challenge in clinical medicine and public health. A literature review. Front Public Health. 2013 Nov 18;1:56. doi: 10.3389/fpubh.2013.00056. PMID: 24350225; PMCID: PMC3859972.

48. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? BMJ. 2019 Sep 30;366:l5275. doi: 10.1136/bmj.l5275. Erratum in: BMJ. 2019 Oct 15;367:l5980. PMID: 31570493; PMCID: PMC7850161.

49. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. J Gen Intern Med. 2020 Jul;35(7):2130-2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-2. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246394; PMCID: PMC7351931.

50. Navon L, Jones CM, Ghinai I, King BA, Briss PA, Hacker KA, Layden JE. Risk Factors for E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) Among Adults Who Use E-Cigarette, or Vaping, Products - Illinois, July-October 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Nov 15;68(45):1034-1039. doi: 10.15585/mmwr.mm6845e1. PMID: 31725708; PMCID: PMC6855514.

51. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, Yang J, Primack BA, Andrews JA, Miech RA, Spindle TR, Dick DM, Eissenberg T, Hornik RC, Dang R, Sargent JD. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2017 Aug 1;171(8):788-797. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1488.

Erratum in: JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):92-93. Erratum in: JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):98. Erratum in: JAMA Pediatr. 2020 May 1;174(5):509. PMID: 28654986; PMCID: PMC5656237.