

# Ovisnost o nikotinu i liječenje u ordinaciji liječnika obiteljske medicine

---

**Kovilić, Tamara**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:602403>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Tamara Starčević**

**Ovisnost o nikotinu i liječenje u ordinaciji  
liječnika obiteljske medicine**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, lipanj 2017. godine**

**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Tamara Starčević**

**Ovisnost o nikotinu i liječenje u ordinaciji  
liječnika obiteljske medicine**

**Završni specijalistički rad**

**Zagreb, lipanj 2017. godine**

Ovaj završni specijalistički rad je napisan na Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Marta Čivljak, dr. med., znanstvena suradnica i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Redni broj rada: \_\_\_\_\_

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Povijest .....	1
1.2. Pušenje duhana - globalni javno zdravstveni problem .....	3
1.3. Pušenje duhana i razvoj ovisnosti .....	4
1.4. Utjecaj pušenja duhana na ljudski organizam.....	7
2. Cilj istraživanja .....	12
3. Materijal i metode .....	13
4. Rezultati .....	14
4.1. Mjere za suzbijanje pušenja duhana .....	14
4.2. Uloga liječnika obiteljske medicine u pomoći kod prestanka pušenja .....	16
4.3. Bihevioralne i farmakološke intervencije za pomoć kod prestanka pušenja .....	19
4.3.1. 5P pristup: Pitati, Poticati, Procijeniti, Pomoći i Pratiti.....	19
4.3.2. Kratak intervencijski savjet .....	23
4.3.3. Motivacijski intervju .....	23
4.3.4. Bihevioralna terapija.....	24
4.3.5. Ostale intervencije za pomoć kod prestanka pušenja .....	24
4.3.6. Nikotinska zamjenska terapija (NZT).....	25
4.3.7. Vareniklin .....	27
4.3.8. Bupropion.....	28
4.3.9. Ostala farmakoterapija .....	29
4.4. Intervencije za prestanak pušenja u specifičnim skupinama .....	30
5. Rasprava.....	33
6. Zaključak.....	35
7. Sažetak .....	37
8. Summary.....	38
9. Popis literature: .....	39
10. Životopis.....	50

## Popis kratica

GABA -  $\gamma$ -aminobutyric acid

CRF - kortikotropin oslobađajući faktor

CYP2A6 - citokrom P450 2A6

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DSM – Dijagnostički i statistički priručnik

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

FTCT - Framework Convention on Tobacco Control

mg - miligram

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

KIS - kratak intervencijski savjet

NZT – nikotinska zamjenska terapija

LOM - liječnik obiteljske medicine

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

KV bolesti – kardiovaskularne bolesti

## 1. Uvod

Epidemija pušenja je jedna od najvećih javnozdravstvenih prijetnji, uzrokujući smrt 6 milijuna ljudi godišnje (1). Više od 5 milijuna smrti godišnje uzrokovano je pušenjem cigareta, dok je više od 600,000 smrti uzrokovano pasivnim pušenjem (1). Pušenje cigareta ubija gotovo polovicu ovisnika o pušenju, odnosno svaki drugi pušač umre od štetnih posljedica pušenja (1). Pušači, koji umru prerano, ostavljaju svoju obitelj bez prihoda, povećavaju troškove zdravstvene skrbi i ometaju cjelokupni gospodarski razvoj. Na svijetu je više od jedne milijarde ljudi ovisno o pušenju (1). Gotovo 80% pušača živi u nisko i srednje razvijenim zemljama (1). U nekim zemljama djeca iz siromašnih kućanstava rade u uzgoju duhana kako bi pružila prihod svojoj obitelji (1).

### 1.1. Povijest

Duhan su koristile Maje za ceremonijalne i religijske svrhe, pušile su ga, žvakale i pile stotinama godina (2,3). U Europu je sjeme duhana donio Christopher Columbus, te se upotreba duhana ubrzo proširila. Brzo širenje omogućilo je nekoliko izuma, uključujući izum procesa fermentacije duhana koji je omogućavao lakše udisanje duhanskog dima, stvarajući veći stupanj ovisnosti, izum šibica i uređaja za motanje cigareta (2). 1880. godine je izumljen Bonsack uređaj za motanje cigareta koji je mogao napraviti 100 000 cigareta dnevno, 500 puta više nego tradicionalnim ručnim motanjem. Ovaj uređaj je koristila obitelj Duke, te se smatra pretečom moderne industrije duhana (3). Daljnje širenje duhana je omogućio prvi svjetski rat, kada su se cigarete dijelile vojnicima, jer se vjerovalo da opuštaju um i smiruju duh (2). Drugi čimbenik je bilo masovno reklamiranje cigareta, te su postale najšire reklamiran američki proizvod, s milijardama stranica oglasa, novina, časopisa, milijunima metara kvadratnih billboard oglasa i nebrojenim satima oglasa u kinima. Kasnije su radijski i televizijski programi bili ispunjeni liječnicima, sportašima i filmskim zvijezdama koji su bili plaćeni da reklamiraju duhanske proizvode. Brandovi kao *Virginia Slims* su oglašavani s ciljanjem na žensku populaciju, pokušavajući povezati mršavost s pušenjem cigareta. Jedan od najvažnijih čimbenika je prepoznavanje proizvodnje cigareta kao stalnog izvora poreza, čime su vlade punile svoje proračune. Vlade su osnovale državne monopole

za centralizaciju i standardizaciju proizvodnje sa svrhom ubiranja prihoda. Jedna dvanaestina ukupnog Njemačkog poreza 1930-tih godina je bila od poreza na duhanske proizvode. U Sjedinjenim Američkim Državama 1929. godine porez na duhanske proizvode iznosio je 450 milijuna dolara. Čak je i danas upotreba duhanskih proizvoda velik izvor prihoda za većinu država. Zdravstveni radnici žele smanjiti upotrebu duhanskih proizvoda, ali vlade prodaju duhanskih proizvoda smatraju profitabilnom.

Sredinom dvadesetih godina počinje porast obolijevanja od karcinoma pluća i srčanih bolesti, te se počinje istraživati uzrok porasta obolijevanja (3). 1939. godine u prikazu slučaja o 7 pacijenata oboljelih od karcinoma pluća liječenih pulmektomijom, kirurzi Ochsner i DeBakey komentiraju o pušenju kao mogućem uzroku karcinoma pluća (4). U Pearlovom istraživanju praćena je dužina života obitelji koje žive u Baltimoru 1938. godine, te je zaključeno da pušači ne žive jednako dugo kao nepušači (5). Kasnih 1940-tih i 1950-tih godina se nastavljaju daljnja epidemiološka istraživanja vezana uz istraživanje uzroka karcinoma pluća i koronarne srčane bolesti. Ubrzo nakon smrti predsjednika Franklin D. Roosevelt od hipertenzivne srčane bolesti i infarkta, počinje epidemiološko istraživanje kardiovaskularne bolesti i rizičnih čimbenika Framinghamova studija u kojoj je pušenje cigareta dokazano kao rizični čimbenik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti (6). *British Doctors` study* je prospektivno kohortno istraživanje vođeno od 1951. do 2001. godine (7). U preliminarnim rezultatima objavljenim 1956. godine iznesen je statistički značajan dokaz da pušenje povećava rizik obolijevanja od karcinoma pluća. Epidemiološka istraživanja su popratila laboratorijska istraživanja o mehanizmu kako pušenje uzrokuje karcinom pluća (3). U Ujedinjenom Kraljevstvu objavljeno je istraživanje *Royal College of Physicians* 1962. godine u kojem je zaključeno da pušenje uzrokuje karcinom pluća i bronhitis, te da je vjerojatni rizični čimbenik za razvoj koronarne srčane bolesti (8). Godine 1964. *Surgeon General* objavljuje istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama koje zaključuje da je pušenje cigareta povezano sa 70% većom ukupnom stopom mortaliteta muškaraca, uzrok karcinom pluća i larinksa u muškaraca, vjerojatan uzrok karcinoma pluća u žena i najvažniji uzrok kroničnog bronhitisa (9).

Pojam pasivno pušenje je prvi put upotrijebio Fritz Lickint u svojoj knjizi 1939. godine (3). Kasnih 1960.-tih godina prva istraživanja su bila usmjerena na pušenje roditelja i bolesti donjih dišnih puteva u dojenčadi. Godine 1972. izvještaj *Surgeon Generala* je



prvi ukazivao na problem pasivnog pušenja (10). Prva velika studija o pasivnom pušenju i karcinomu pluća u nepušača je bila 1981. godine (11) i do 1986. godine je dokazano da pasivno pušenje uzrokuje karcinoma pluća u nepušača (12).

## 1.2. Pušenje duhana - globalni javno zdravstveni problem

Da je pušenje duhana globalni javno zdravstveni problem ukazuje niz podataka. Kina te Istočna i Sjeverna Europa konzumiraju najveći broj cigareta po osobi. To nije samo zbog velikog broja pušača, već i zbog velikog intenziteta pušenja, odnosno velikog broja cigareta popušenih po osobi u danu (13). Oko 5.8 bilijuna cigareta su popušene diljem svijeta 2014. godine (13). Potrošnja cigareta je i dalje u porastu. Značajan pad potrošnje duhanskih proizvoda ju u Ujedinjenom Kraljevstvu, Australiji, Brazilu i drugim zemljama koje provode zakone koji nadziru prodaju duhanskih proizvoda zasjenio je porast potrošnje duhanskih proizvoda u Kini. Kinesko tržište sada troši više cigareta nego sve ostale zemlje niskog i srednjeg dohotka zajedno (13).

U svijetu je gotovo trećina muškaraca starijih od 15 godina ili oko 820 milijuna ovisno o pušenju i oko 176 milijuna odraslih žena (13). Stope pušenja među ženama su znatno smanjenje od 1980. do 2013. godine u nekoliko zemalja s visokim dohotkom. Međutim, ovisnost o pušenju među ženama je i dalje češća u zemljama s visokim nego u zemljama s niskim i srednjim prihodom. Duhanske tvrtke pokušavaju povezati pušenje kod žena s pravima žena i ravnopravnosti spolova, kao i s glamurom, društvenosti, uživanjem, uspjehom i vitkosti. Oni koriste različite strategije za promicanje socijalne prihvatljivosti pušenja kod žena, uključujući razvoj proizvoda (npr. okusa i mirisa), dizajn proizvoda (na primjer paketi koji su privlačniji ženama) i korištenjem utjecaja na medije (13).

Pušenje duhana predstavlja važan javno zdravstveni problem i u Hrvatskoj. Svake godine više od 8300 ljudi umre zbog bolesti koje su izazvane upotrebom duhanskih proizvoda, dok više od 29 000 djece i 1 129 000 odraslih i dalje koristi duhanske proizvode svakodnevno (13). U 2010. godini je umrlo 22.8% muškaraca zbog posljedica pušenja, što je prosjek u zemljama s visokim dohotkom (13). U 2010. godini je umrlo 9,4% žena od posljedice pušenja, što je u prosjeku manje u odnosu Hrvatske

i drugih zemalja s visokim dohotkom (13). No ipak, 50 žena umre zbog posljedica pušenja svaki tjedan (13). U 2013. godini 38% muškaraca i 24.5% žena svakodnevno puši, što je iznad prosjeka u odnosu na druge zemlje s visokim dohotkom (13). U 2013. godini 26.7% dječaka i 27% djevojčica svakodnevno puši, što je također iznad prosjeka u odnosu na druge zemlje s visokim dohotkom (13).

### 1.3. Pušenje duhana i razvoj ovisnosti

Noviji radovi ukazuju na potrebu razlikovanja pojmova nikotinska ovisnost, ovisnost o duhanu i ovisnost o pušenju. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) postoji ovisnosti o duhanu(14), dok prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku (DSM-IV) postoji ovisnost o nikotinu (15). Kod navedenih dijagnostičkih kriterija nije uzeta u obzir razlika između proizvoda koji sadrže nikotin, iako imaju različite senzorne i farmakokinetičke karakteristike. Primjerice, nikotinski flasteri i cigarete sadrže nikotin. Zbog različitih karakteristika teži je prestanak pušenja cigareta, nego prestanak korištenja nikotinskih flastera. Prema Fagerströmu potrebno je točnije definirati ovisnost ovisno o proizvodu koji sadrži nikotinu, a da bi se to postiglo treba razviti instrumente specifične za proizvod (16). Kako takav instrument još nije razvijen, u ovom radu ćemo koristiti termin ovisnost o nikotinu, budući da svi duhanski proizvodi sadrže nikotin. Svi ostali termini: ovisnost o pušenju, ovisnost o duhanu koristit će se istoznačno. Dalje će biti objašnjen nastanak fizičke, psihičke i bihevioralne ovisnost.

Upotreba duhana obično počinje u djetinjstvu ili adolescenciji, 80% pušača počinje pušiti do 18 godine (17). Iako 2/3 mladih ljudi proba pušiti cigarete, samo 20 do 25% njih postanu svakodnevni pušači, obično u odrasloj dobi (17). Rizični čimbenici za početak pušenja u djetinjstvu i adolescenciji uključuju roditeljski utjecaj, probleme s ponašanjem (loš uspjeh u školi), osobine ličnosti (buntovništvo, depresiju, anksioznost) i genetski utjecaj (18). Rizik nastanka ovisnosti je veći kad pušenje počinje u ranijoj dobi (17).

Ovisnost može biti psihička i fizička. Psihička ovisnost je povremeno ili trajno uzimanje sredstva ovisnosti kako bi se postigao osjećaj zadovoljstva i ugone, a izbjegla neugoda (19). Fizička ovisnost je stanje koje nastaje nakon duljeg uzimanja sredstva ovisnosti,

te ako se ono prestane uzimati nastane niz simptoma koji čine apstinencijski sindrom, odnosno sindrom ustezanja (19). Sindrom ustezanja se sastoji od tjelesnih simptoma koji se razlikuju ovisno od tvari koja je upotrijebljena te psihičkim smetnjama poput anksioznosti, depresivnog raspoloženja, poremećaja spavanja i drugo (19).

Fizička ovisnost nastaje zbog nikotina. Udisanjem dima cigarete male čestice nose nikotin u pluća, gdje se brzo adsorbira u plućnu vensku cirkulaciju (20). Nikotin tada ulazi u arterijsku cirkulaciju i brzo dolazi do mozga, gdje se veže na receptore. Najjači afinitet ima na nikotinske kolinergičke receptore  $\alpha 4\beta 2$  koji su nalaze u mezolimbickom dopaminergičkom sustavu. Oni otpuštaju neurotransmiter dopamin, koji signalizira ugodno iskustvo i bitan je za pojačanje učinka nikotina. Nikotin također stimulira otpuštanje glutamata koji pojačava otpuštanje dopamina i  $\gamma$ -aminobutirične kiselina (GABA) koja inhibira otpuštanje dopamina (21). S dugotrajnom izloženošću nikotinu neki kolinergički receptori postanu neosjetljivi. Rezultat je slabije otpuštanje inhibicijskog GABA neurotransmitera, a pojačano otpuštanje ekscitacijskog glutamata i time pojačana ekscitacija dopaminskih neurona.

Neki sastojci dima cigarete osim nikotina doprinose ovisnost o nikotinu (22). Monoamin oksidaza je enzim koji katalizira metabolizam dopamina, norepinefrina i serotonina. Produkti acetaldehida u dimu cigarete s biogenim aminima inhibiraju aktivnost monoamin oksidaze, te je utvrđeno da inhibicija monoamin oksidaze doprinosi nastanku ovisnosti o pušenju usporavanjem metabolizma dopamina (22).

S ponovljenim izlaganjem nikotinu razvije se tolerancija na neke učinke nikotina (20). S razvojem tolerancije raste broj veznih mjesta na nikotinskim kolinergičkim receptorima, vjerojatno kao odgovor na nikotinom posredovanu desenzibilizaciju, odnosno zasićenost receptora. Vjeruje se da desenzibilizacija i nereagiranje receptora imaju ulogu u razvoju tolerancije i ovisnosti (23). Simptomi ustezanja počinju kada desenzibilizirani receptori postanu osjetljivi (slobodni) tijekom perioda apstinencije kao tijekom noći (24). Simptomi ustezanja od nikotina uzrokuju anksioznost i stres, koji su snažni poticaji za ponovni početak pušenja (19). Simptomima ustezanja pridonosi smanjena aktivnost dopaminskog sustava i aktivacija kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRF) koji posreduje u odgovoru na stres (24). Vežanje nikotina za ove receptore tijekom pušenja smanjuje simptome ustezanja. Pušenje cigareta tijekom dana u količinama koje su prosječne za pušače održava gotovo potpunu zasićenost nikotinskih kolinergičkih receptora (25). Tako pušači vjerojatno pokušavaju izbjeći

simptome ustezanja i također osjećaju korisne učinke pozitivnog potkrepljenja povezanog s pušenjem kao okus i miris dima (26).

Olakšanje simptoma ustezanja je vjerojatno glavni razlog poboljšanja raspoloženja i poboljšanja izvođenja zadataka. Simptomi ustezanja su: razdražljivost, ljutnja, anksioznosti, nemirnost i depresivno raspoloženje (27). Osnova ovisnosti o nikotinu je kombinacija pozitivnog pojačanja, uključujući poboljšanje raspoloženja i izbjegavanje simptoma ustezanja (24).

Kada osoba koja je ovisna o nikotinu prestane pušiti, nagon za nastavak pušenja se ponavlja i traje dugo nakon nestanka simptoma ustezanja (20). Pušač koji redovno puši povezuje određeno raspoloženje, situacije ili okolišne čimbenike s korisnim učincima nikotina. Veza između takvih znakova i očekivanog učinka nikotina predstavlja oblik uvjetovanog (kondicioniranog) učenja. Pušači obično zapale cigaretu nakon obroka, uz šalicu kave ili alkoholnog pića s prijateljima koji puše. Kada se ponove puno puta, takve situacije postaju snažan poticaj za pušenjem (28). Istraživanja pokazuju da su senzomotorni čimbenici (okus, miris dima) vezani uz sam proizvod ključan dio ovisnosti. Rješavanje potreba pušača za senzomotornim aspektima pušenja, kao i za direktnim učincima nikotina na središnji živčani sustav, može biti kritično za povećanje ishoda liječenja prestanka pušenja (29). Čak neugodna raspoloženja mogu postati uvjetovani podražaj za pušenjem (28). Pušač može naučiti da nepušenje uzrokuje iritabilnost, a da pušenje uzrokuje olakšanje. Nakon ponavljanja ovakvog iskustva, pušač može iritabilnost iz drugog razloga shvatiti kao znak za pušenje (28).

Prva cigareta u danu ima znatan farmakološki učinak, primarno uzbuđenje, ali istovremeno se razvija tolerancija na nikotin (20). Druga cigareta se popuši kasnije, u vrijeme kad je pušač zamijetio da se povlači tolerancija na nikotin. Postoji značajna oscilacija razine nikotina u krvi između popušanih cigareta. Kod daljnjeg pušenja dolazi do akumulacije nikotina u organizmu i nastanka veće razine navikavanja, te jače izraženih simptoma ustezanja (20). Prolazno povišene razine nikotina u mozgu nakon svake pojedine cigarete mogu djelomično nadjačati toleranciju na nikotin, ali primarni euforični učinak nikotina slabi tijekom dana. Apstinencija tijekom noći omogućava značajnu osjetljivost na učinke nikotina (20).

Pušači unose iste količine nikotina iz dana u dan kako bi postigli željeni učinak (30). Laki pušači (oni koji puše manje od 5 cigareta dnevno) i povremeni pušači puše prvenstveno zbog pozitivnog učinka nikotina i imaju minimalne ili nikakve simptome ustezanja. Puše prvenstveno u nekim određenim aktivnostima (nakon jela ili dok konzumiraju alkohol) i manje je vjerojatno da će pušiti zbog negativnog događaja (31). Iako simptomi ustezanja ne moraju biti istaknuti, mnogi laki i povremeni pušači imaju poteškoća s odvikavanjem, ali s farmakodinamikom drugačijom od teških pušača.

Istraživanja blizanaca su pokazala visok stupanj herediteta u ovisnosti o pušenju, uključujući stupanj ovisnosti i broj cigareta popušanih dnevno (32). Genetičke studije ukazuju da podtip nikotinskog receptora i gena uključenih u neuroplastičnost i učenje imaju ulogu u razvoju ovisnosti (20).

Kada je riječ o pušenju duhana, jedna od najvulnerabilnijih skupina su osobe sa psihičkim bolestima. Ovisnost o nikotinu je vrlo rasprostranjena u osoba s mentalnim bolestima ili u osoba koje su ovisne o drugim psihoaktivnim supstancama (alkoholu, različitim drogama) (33). Jedno od objašnjenja za takav komorbiditet je što u razvoju ovisnosti sudjeluju razni mehanizmi koji uključuju zajedničku genetsku predispoziciju, mogućnost nikotina da ublaži psihijatrijske simptome, te manjak stručne pomoći kod prestanka pušenja u toj populaciji (34).

Ovisničko ponašanje kod žena je pod jačim utjecajem uvjetovano naučenog ponašanja i negativnih emocionalnih čimbenika, dok je vjerojatnije da će muškarci pušiti u odgovoru na farmakološke signale koji reguliraju njihov unos nikotina preciznije nego kod žena (35). U prosjeku žene metaboliziraju nikotin brže nego muškarci (36), što može pridonijeti njihovoj povećanoj osjetljivosti na nastanak nikotinske ovisnosti i može objasniti zašto je ženama teže prestati pušiti (37).

#### 1.4. Utjecaj pušenja duhana na ljudski organizam

Dim cigareta sadržava složeni organski materijal, duhan, različite aditive i papir, koji izgaraju pri vrlo visokoj temperaturi. Ova kombinacija sadrži 7000 sastojaka dima, uključujući brojne toksične sastojke koji mogu uzrokovati oboljenje upalom i iritacijom, asfiksijom, kancerogenezom i drugim mehanizmima (3). Dizajn cigarete, uključujući

vrstu filtra i poroznost papira ima značajan utjecaj na razine toksičnih i kancerogenih tvari u dimu cigarete (39). Različite vrste duhana koje se kombiniraju za proizvodnju određene mješavine duhana imaju značajan utjecaj na razinu toksičnih i kancerogenih kemikalija u duhanskom dimu. Mnogi od tih spojeva su dobro poznati toksini, primjerice benzen (uzrokuje leukemiju), formaldehid (iritans i kancerogen), benzopiren (kancerogen), ugljični monoksid i cijanid (uzrokuju asfiksiju), akrolein (iritans) i polonijem (radioaktivni kancerogen), te mogu sadržavati metale i pesticide (39). Aktivni pušači udišu dim direktno kroz cigaretu. Takav dim je udahnut bez razrjeđivanja i sadrži visoke koncentracije navedenih sastojaka dima cigarete. Prosječno pušač uzme 10 do 12 udaha iz svake cigarete, ili prosječno 240 udaha u danu ako puši 1 kutiju (20 cigareta) (3). Ako se ovakav obrazac pušenja primjenjuje kroz više desetljeća, rezultira gomilanjem visokih kumulativnih doza toksičnih komponenti cigaretnog dima. Cigaretni dim je dokazano multisustavni uzročnik bolesti.

U *Surgeon General* izvještaju 2004. godine, zaključeno je da postoji uzročna veza između pušenja i nastanka karcinoma pluća, larinksa, usne šupljine, farinksa, jednjaka, gušterače, mokraćnog mjehura, bubrega, cerviksa, želudca i akutne mijeloične leukemije (38). Najznačajniji kancerogeni sastojci dima cigarete su policiklički aromatski ugljikovodici, nitrozamini, aromatski amini, 1,3 butadien, benzen, aldehidi i etilen oksid zbog svog kancerogenog potencijala i koncentracije u duhanskom dimu (39). Postoje različiti procesi kojima kancerogeni spojevi iz duhanskog dima uzrokuju nekontroliran rast stanica i nastanak maligne bolesti. Tri ključna dijela procesa kancerogeneze su: izloženost kancerogenu, stvaranje veze između kancerogena i DNK i nastanak mutacije ključnog gena. Kancerogeni sastojci iz duhanskog dima kao benzopiren i duhan specifični nitrozamini uzrokuju DNK oštećenja, te dovode do mutacije koje pokreću proces nastanka i progresije tumora kroz dodatne genetske promjene (39). Nastaju mutacije tumor-supresorskih gena i aktivacija onkogene KRAS u karcinomu pluća ne-malih stanica i drugim tumorima koji su povezani s izlaganjem cigaretnom dimu, a oni doprinose fenotipu koji smanjuje vrijeme preživljavanja (39). Također postoje dokazi da sastojci dima cigarete, kao što je nikotin i 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butation, mogu aktivirati put prijenosa signala direktno preko receptora i omogućiti opstanak oštećenih epitelnih stanica koje bi inače umrle (39). Prestanak pušenja ostaje jedina dokazana strategija za prestanak patogenih procesa koji dovode do nastanka karcinoma.

Pušenje ima utjecaj i na kardiovaskularno sustav. Izloženost duhanskom dimu je povezana s ubrzanom aterosklerozom i povećanim rizikom od akutnog infarkta miokarda, moždanog udara, periferne arterijske bolesti, aneurizme aorte i iznenadne smrti (39). Pušenje na različite načine negativno utječe na kardiovaskularni sustav i povećava rizik oboljenja od KV bolesti, a posljedice su opisane u *Surgeon General* izvješće o zdravstvenim rizicima posljedicama pušenja i nastanku KV bolesti. Zaključci izvještaja *Surgeon General* su da pušenje povećava kardiovaskularni rizik na niskim razinama potrošnje cigareta i kod izloženosti pasivnom pušenju, te raste do platoa neovisno o porastu broja popušanih cigareta dnevno (39). Ovo otkriće ukazuje na nizak prag za nastanak kardiovaskularnog rizika i nelinearan odnos između doze i porasta kardiovaskularnog rizika (39). Pušenje uzrokuje oštećenje endotela i disfunkciju koronarnih i perifernih arterija (39). Uzrok oštećenja endotela su kemikalije koje uzrokuju oksidaciju i nikotin. Nikotin je simpatomimetička tvar koja povećava broj otkucaja i srčanu kontraktilnost, prolazno povećanje krvnog tlaka i vazokonstrukciju koronarnih arterija (39). Može doprinijeti endotelnoj disfunkciji, inzulinskoj rezistenciji i lipidnim poremećajima. Pušenje rezultira povećanim srčanim radom, smanjenim protokom krvi kroz srčane krvne žile, povećavanom trombogenezom, stvara otpornost na inzulin i kroničnu upalu, što može ubrzati makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije, uključujući i nefropatiju (39). Prestanak pušenja smanjuje rizik od kardiovaskularnog pobola i smrtnosti za pušače. Smanjenje potrošnje cigareta, odnosno pušenje manje cigareta dnevno ne smanjuje rizik od oboljenja od kardiovaskularnih bolesti (39).

Pušenje je glavni uzrok nastanka KOPB-a, 90% oboljelih od KOPB-a su pušači (40). U zaključcima *Surgeon General* izvještaja o zdravstvenim rizicima pušenja i nastanku plućnih bolesti opisana su dva glavna uzroka nastanka KOPB-a u pušača, a to su oksidativni stres i gubitak ravnoteže između proteaza i antiproteaze (39). Oksidativni stres od izlaganja dimu cigarete uzrokuje oštećenja dišnih puteva, plućnog epitela i alveola. Svi pušači ne razviju KOPB, što znači da pušenje samo po sebi nije dovoljno da uzrokuje KOPB (39). Važna je i uloga genetskih faktora u patogenezi nastanka KOPB-a (39). U izvještaju je naglašeno da nisu poznate doze dima cigarete koje bi se mogle podnositi bez pokretanja navedenih patoloških procesa te je i dalje prestanak pušenja jedini način za zaustavljanje ovih procesa (39).

Zdravstveni stručnjaci već dugo smatraju da je izloženost duhanskom dimu štetna za reprodukciju, od začeća do razvoja djeteta i ishoda trudnoće. U *Surgeon General* izvještaju su objavljeni brojni zabrinjavajući podatci (39). Postoje dokazi da pušenje utječe na hormonalnu ravnotežu kod žena, odnosno povećava razinu folikul stimulirajućeg hormona i smanjuje razinu estrogena i progesterona (39). Reproductivni vijek može biti skraćen, a rana menopauza je povezana s drugim hormonski ovisnim zdravstvenim problemima kao osteoporozom i kardiovaskularnim bolestima (39). Pušenje uzrokuje i smanjeno funkcioniranje jajovoda s posljedičnim reproduktivnim tegobama uključujući neplodnost i ektopičnu trudnoću (39). Može dovesti do prolaznog povećanja majčinog srčanog ritma i krvnog tlaka, vjerojatno posredovano otpuštanjem norepinefrina i epinefrina u krvotok (39). Klinički značaj prolaznog povećanja tlaka u trudnica još nije poznat. Održavanje trudnoće i fetalni rast i razvoj ovise o normalnoj građi posteljice za izmjenu nutrijenata i metaboličkih produkata između majke i fetusa. Kod trudnica ovisnih o pušenju dolazi do smetnji u fiziološkoj transformaciji spiralnih arterija i zadebljanja vilozne membrane prilikom formiranja posteljice (39). Problemi s razvojem placente mogu voditi do gubitka fetusa, prijevremenog porođaja koji je vodeći uzrok neonatalne smrti i morbiditeta u razvijenim zemljama ili niske porođajne težine (39). Također postoje dokazi da pušenje uzrokuje poremećaj imunskog sustava koji može voditi do pobačaja ili prijevremenog porođaja (39).

U zaključku izvještaja je naveden utjecaj pušenja na reproduktivno zdravlje muškaraca. Pušenje cigareta u muškaraca dovodi do promjene kromosoma ili oštećenja DNK u spermiji (zamjetnim stanicama), što utječe na plodnost muškaraca, održivost trudnoće i anomalije u potomaka (39).

Ugljični monoksid iz dima cigarete smanjuje dostupnost kisika fetusu koji je nužan za aerobni metabolizam. U izvještaju je zaključeno da kronični blagi nedostatak kisika fetusa je vjerojatno glavni mehanizam nastanka niske porođajne težine i može imati ulogu u neurološkom deficitu (kognitivnom i bihevioralnom) kod djece pušača (39). Postoje dokazi za povezanost pušenja u trudnoći i nastanak rascjepa usne ili nepca. Osim prenatalne izloženosti duhanskom dimu, ulogu u patogenezi imaju i genetske varijacije metaboličkih enzima.

Zaključno dokazi o uzročnoj vezi između pušenja tijekom trudnoće i povećanog rizika za štetnim ishodima trudnoće su dovoljni da opravdaju promicanje prestanka pušenja među ženama u ranoj trudnoći ili prije nego što postanu trudne (39).



Kao što je navedeno, prestanak pušenja je koristan za zdravlje (39) i ekonomski je isplativ (41). Uz cijepljenje djece i korištenje aspirina u visokorizičnih odraslih, prestanak pušenja je među najkorisnijim preventivnim intervencijama za zdravlje ljudi (42). Bitan je što raniji prestanak pušenja, ali prestanak pušenja u bilo kojoj dobi pruža značajno poboljšanje kvalitete života i produženje života (43). Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj u 2008. godini na uzorku od 3229 ispitanika, gotovo polovica pušača u Hrvatskoj želi prestati pušiti (44). Čimbenici koji značajno doprinose vjerojatnosti za odluku o prestanku pušenja bili su različiti u 2003. i 2008. godini, osim jednog. Zabrinutost zbog štetnih posljedica pušenja duhana na zdravlje značajan je prediktor u oba modela. Vrlo zabrinuti ispitanici imaju veće izgleda donijeti odluku za prestanak pušenja (44).

Osnovica ovisnosti o pušenju je sastojak cigareta nikotin, koji izaziva jaku ovisnost. On stimulira moždani nagradi sustav koji se aktivira tijekom aktivnosti koje pružaju zadovoljstvo (19). Stvara se ovisnost na sličan način kao i kod unosa drugih tvari primjerice alkohola ili droge. Ovisnici o pušenju osjete simptome ustezanja prilikom prestanka pušenja, koji su snažni poticaj za ponovni početak pušenja (19). Čak i uz saznanje o brojnim štetnim učincima pušenja i opasnosti po zdravlje, mnogi pušači zbog ovisnosti i neugodnog apstinencijskog sindroma nastavljaju pušiti (19). Stoga je svakom ovisniku o pušenju potrebno ponuditi pomoć kod prestanka pušenja. U ovom istraživanju moguće je očekivati nove znanstvene spoznaje u identifikaciji najučinkovitijih bihevioralnih i farmakoterapijskih intervencija za pomoć kod prestanka pušenja ovisnicima o duhanu u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, a svrhom umanjenja zapreka provođenja ovih intervencija i unapređenja njihove skrbi u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj.

Ovaj rad donosi pregled spoznaja istraživanja tijekom posljednjih deset godina na temu ovisnost o nikotinu i liječenje u ordinaciji liječnika obiteljske medicine.

## 2. Cilj istraživanja

Specifični ciljevi:

- Opisati instrumente za procjenu stupnja ovisnosti o duhanu i motivacije za prestankom pušenja u ordinaciji liječnika obiteljske medicine
- Opisati najučinkovitije metode za pomoć kod prestanka pušenja koje uključuju bihevioralne intervencije u ordinaciji liječnika obiteljske medicine
- Opisati karakteristike farmakoterapije kao pomoć pri odvikavanju od pušenja (djelovanje, učinkovitost, kontraindikacije, nuspojave, doziranje, cijena).

### 3. Materijal i metode

Za izradu ovog preglednog rada korištene su baze podataka PubMed i Cochranova knjižnica. Baze su pretraživane s ciljem da se prikupe dokazi utemeljeni na činjenicama o najučinkovitijim metodama za potporu kod prestanka pušenja.

Pri pretraživanju baze podataka PubMed korištene su riječi „*supporting smoking cessation*“, te se dobije 399 članaka. Stavljene su filtere za tip članka „*review*“ i za vremenski period „*10 years*“, dobije se 68 članaka. Drugo pretraživanje PubMeda je bilo po riječima „*smoking cessation practice guidelines*“, dobije se 1007 članaka. Ponovno je korišten isti filter za tip članka „*review*“ i za vremenski period „*10 years*“, dobije se 191 članak. Pretražena je Cochranova baza sustavnih preglednih članaka u Cochranovoj knjižnici, po ključnoj riječi „*tobacco*“, dobiju se 83 članka.

Članci su analizirani. Kriterij uključivanja za pisanje rada bio je da se smjernice mogu koristiti u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine. Uzeti su članci u kojima su ispitanici odrasli pušači oba spola, bilo koje nacionalnosti i etičke grupe. Isključeni su članci koji se odnose na definirano populaciju kod koje je razvijena bolest kao posljedica pušenja. Također nisu korišteni članci koji nisu bili dostupni na hrvatskom ili engleskom jeziku.

## 4. Rezultati

### 4.1. Mjere za suzbijanje pušenja duhana

Mjere za suzbijanje pušenja duhana su blisko povezana s razvojem dokaza o štetnim zdravstvenim učincima aktivnog i pasivnog pušenja. Prva otkrića o karcinomu pluća su praćena edukacijom javnosti o štetnim učincima pušenja, s očekivanjem da će doći do prestanka pušenja (45). Godine 1964. izvještaj *Surgeon Generala* je doveo do zabrane reklamiranja duhanskih proizvoda na televiziji i niza upozorenja (45). Otkriće da pasivno pušenje uzrokuje karcinom pluća je motiviralo uvođenje zabrane pušenja na javnim i radnim mjestima, te su započele promjene društvenih normi oko prihvatanja pušenja kao društveno neprihvatljivog (45). Kako je zabilježeno u izvještaju *Surgeon Generala* 1986. godine, pravo pušača na pušenje prestaje kada njihovo ponašanje utječe na zdravlje i dobrobit ostalih (3). Desetljeća istraživanja su pokazala da je potreban multidisciplinarni pristup, koji uključuje potrebu za podizanjem poreza, upotrebu snažnog protu marketinga za demoraliziranje pušenja i zaštitu djece od dostupnosti duhanske industrije.

Mnoge zemlje su razvile svoje nacionalne programe za kontrolu duhanskih proizvoda. Najznačajniji legalni instrument, odnosno globalni sporazum predstavlja Okvirna konvencija SZO-a za kontrolu uporabe duhanskih proizvoda (iz engl. *WHO Framework Convention on Tobacco Control*) (1). Ključne odredbe tog sporazuma uključuju zabranu reklamiranja duhanskih proizvoda, zabranu pokroviteljstva, zabranu stavljanja zavaravajućih opisa proizvoda, ovlaštenje za stavljanje upozorenja na duhanske proizvode koje pokrije bar 30% površine pakiranja, slikovna upozorenja (3). Konvencija predlaže državama da uvedu zakone za zabranu pušenja na radnim mjestima, povećaju porezi na duhanske proizvode i bore se protiv krijumčarenja duhanskih proizvoda. U 2008. godini Svjetska zdravstvena organizacija je uvela praktičan, ekonomičan način za praćenje provođenja odredbi konvencije na terenu *MPOWER* (1).

*MPOWER* mjere su:

- *Monitor*- praćenje upotrebe duhana i politiku prevencije

- *Protect*- zaštititi ljude od upotrebe duhana
- *Offer help*- nude pomoć za prekid pušenja
- *Warn*- upozoravaju na opasnosti duhana
- *Enforce bans*- provođenje zabrana reklamiranja duhana, promocije i sponzorstva
- *Raise taxes*- povećanje poreza na duhan.

Pravilnici za regulaciju potrošnje duhanskih proizvoda se donose s ciljem umanjivanja ili uklanjanja štete duhanskih proizvoda (13). Trebali bi odgovarati konvenciji i biti prilagođeni ovisno o običajima i politici pojedine zemlje. Propisi o uzgoju duhana štite poljoprivrednike koji se bave uzgojem duhana od štete vezano uz rukovanje listovima duhana, te ograničavaju utjecaj duhanske industrije na korištenje zemljišta, posebno u nisko i srednje razvijenim zemljama (13). Propisi o proizvodnji štite potrošače praćenjem procesa proizvodnje i mogu ograničiti dodatke kojima pušenje izaziva veću ovisnost (13). Propisi o pakiranju i označavanju pomažu umanjiti privlačnost duhanskih proizvoda tražeći da se duhanski proizvodi prodaju u običnoj ambalaži ili ambalaži koja učinkovito oslikava zdravstvena upozorenja (13). S obzirom na to da je važno smanjiti atraktivnost duhanskih proizvoda, marketinški propisi otežavaju duhanskoj industriji predstavljanje lažne povezanosti između pušenja i atraktivnijeg stila života. Porezna politika zajedno s marketinškim propisima koji ograničavaju promotivne popuste i kupone, čine cigarete manje pristupačnim (13). Ograničenje prodajnih mjesta može ograničiti dostupnost duhanskih proizvoda, posebno za mlade. Pravilnik o zabrani pušenja na javnim mjestima štiti od pasivnog pušenja na određenim mjestima. Dokazano je da zakonska zabrana pušenja smanjuje izloženost pasivnom pušenju i učestalost pušenja, te da države i njihovo stanovništvo imaju koristi u smislu boljeg zdravlja nakon uvođenja zabrane pušenja (46). Pronađeni su dokazi i da mjere zabrane pušenja smanjuju broj smrti. Propisi o odlaganju mogu osigurati pomoć da opušci, koji su otrovni otpad, budu zbrinuti na odgovarajući način, odnosno da proizvođači cigareta budu odgovorni za prikupljanje i odlaganje otpada cigareta (13).

Uz navedene zakonske i javno zdravstvene mjere, postoje posebne intervencije koje se mogu provoditi u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, a dokazano su učinkovite. Stoga liječnik obiteljske medicine zauzima posebno mjesto u pomoći kod prestanka pušenja.

#### 4.2. Uloga liječnika obiteljske medicine u pomoći kod prestanka pušenja

Tijekom posljednjih godina postaje jasno da je prestanak pušenja ključna strategija za smanjenje tereta bolesti uzrokovanih pušenjem. Postoji veliki vremenski razmak između početka pušenja i razvoja bolesti povezanih s pušenjem, a učinci prestanka pušenja su značajni. Bitan je što raniji prestanak pušenja, ali prestanak pušenja u bilo kojoj dobi pruža značajno produženje života. Prestanak pušenja u dobi od 35 godine života produžava očekivano trajanje života za oko 7 godina, a prestanak pušenja u dobi iznad 65 godina može produžiti trajanje života za prosječno dvije godine (43).

Postoje razni pristupi za pomoć kod prestanka pušenja, a značaji je svakako uz pomoć liječnika obiteljske medicine (47). Jedan od razloga je učestali kontakt s pacijentima. Liječnici obiteljske medicine se brinu za pacijente godinama i upoznati su s prijašnjim bolestima, zanimanjem, radnim navikama i životnim stilom svojih pacijenata. Procjenjuje se da više od 70% pušača posjeti liječnika obiteljske medicine barem jednom godišnje, a većina pušača ima nekoliko posjeta tijekom godine (48, 49). Osim farmaceuta, ni jedan drugi zdravstveni radnik nema takav kontakt s populacijom. Pacijenti doživljavaju liječnike kao vjerodostojan izvor informacija. Prema Zwaru, kako navode Crofton i Simpson, liječnici mogu biti uzor kao nepušači, jer manje od 10% liječnika u Australiji, Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama su pušači (47). Liječnici obiteljske medicine imaju zlatnu priliku intervenirati i pomoći svojim pacijentima u prestanku pušenja.

Iako liječnik obiteljske medicine ima širok kontakt s populacijom, postavlja se pitanje je li savjet od liječnika o prestanku pušenja učinkovit i praktičan (47). Prvo takvo istraživanje je napravio M. Russell u Velikoj Britaniji, te je dokazao da je savjet liječnika o prestanku pušenja učinkovit (50). Nakon toga je napravljen velik broj istraživanja i metaanaliza. Cochrane sustavni pregled zaključuje da savjet liječnika pomaže pušačima u prestanku pušenja (51). Čak i kratak savjet o prestanku pušenja povećava izgleda da će pušač prestati pušiti i ostati nepušač idućih 12 mjeseci. Postoji mala dodatna korist od intenzivnijeg savjetovanja u odnosu na vrlo kratak savjet. Pojedinačne studije pokazuju veći učinak nego metaanalize, primjerice studija provedena u Australiji je uključivala praćenje ovisnika o pušenju uključenih u program za odvikavanje koji se sastojao od šest posjeta liječniku obiteljske medicine kroz šest

mjeseci (52). Nakon tri godine praćenja, stopa prestanka pušenja u intervencijskoj skupini iznosila je 35%, a u kontrolnoj skupini 8%.

Iako liječnik obiteljske medicine ima veliki potencijal u pomoći kod prestanka pušenja, problem je provođenje takvih aktivnosti u praksi. Postoje dokazi da implementacija savjeta za prestanak pušenja u ordinaciji liječnika obiteljske medicine nije porasla, usprkos dostupnosti znanstveno dokazane učinkovitosti. Približno 50% pušača dobije savjet liječnika o prestanku pušenja. (48). Nažalost, postoje zapreke u provođenju intervencija za pomoć kod prestanka pušenja, od kojih su neke negativni stavovi liječnika. U sustavnom pregledu literature studija objavljenih u Engleskoj navedeno je da su najčešći negativni stavovi da savjetovanje oduzima previše vremena (42%) i da nije učinkovito (38%) (53). Više od četvrtine liječnika sumnja u svoju sposobnost za savjetovanje, 18% smatra da je takvo savjetovanje neugodno, 16% sumnja u svoje znanje (49). Manji dio liječnika smatra da je to izvan njihove profesionalne dužnosti, da je zadiranje u privatnost pacijenta ili da je neprikladno (53). Također je poznato da liječnici češće daju savjet o prestanku pušenja kada je trenutni problem povezan s pušenjem, te ako je liječnik nepušač (54).

Kao što je već rečeno postoji veliki potencijal liječnika obiteljske medicine u pomoći kod prestanka pušenja, ali trenutno se ne koristi najbolje. Postoje razni načini za osnaženje uloge liječnika. Edukacija liječnika obiteljske medicine o tehnikama za pomoć kod prestanka pušenja omogućava da liječnici shvate svoj veliki potencijal u pomoći kod prestanka pušenja i uči ih koje su dokazane tehnike (47). Jedan od načina za borbu protiv epidemija pušenja je edukacija studenata medicine o ovisnosti o nikotinu i tehnikama pomoći kod prestanka pušenja (47). Provedeno je istraživanje o pušačkom statusu, znanju i stavovima 2249 medicinskih studenata u Europi (55). Ukupna prevalencija pušača među studentima je bila 29,3%, što je više od prosječne populacije. Dvije trećine studenata je smatralo da su liječnici uzor svojim pacijentima. Nastavu o metodama pomoći kod prestanku pušenja je imalo svega 16,5% studenata. Od metoda za pomoć kod prestanka pušenja, najviše su bili upoznati s nikotinskim flasterima i žvakaćim gumama, a samo 24,4% studenata je znalo za upotrebu antidepresiva. Drugo istraživanje je provedeno s ciljem procjene proširenosti učenja o prestanku pušenja u 665 medicinskih škola diljem svijeta i usporedba s rezultatima istraživanja provedenog prije 10 godina, zatim određivanja sadržaja i opsega nastave i otkrivanja prepreka u provođenju nastave (56). Istraživanje iznosi da 27% škola ima

poseban model nastave o prestanku pušenja, dok je prije 10 godina samo 11% škola imalo takav model; 77% uči o ovisnosti o nikotinu integrirano s drugim temama (prije deset godina samo 40% škola); 31% uči o ovisnosti o nikotinu informativno kao o temi u nastajanju (prije deset godina 58%) i 4% ne uči o ovisnosti o nikotinu uopće (prije deset godina 12%). Najčešće teme su bile zdravstveni učinci pušenja, zdravstveni učinci pasivnog pušenja, epidemiologija upotrebe duhana, ovisnost o nikotinu i povijest upotrebe duhana. Otkriveno je više prepreka u provođenju nastave većinom u manje razvijenim zemljama, a neke od njih su nedostatak vremena u programu medicinske nastave, ograničene mogućnosti za uključenje novog predmeta, manjak nastavnog osoblja i manjak financijskih resursa. Kliničke smjernice zasnovane na dokazima također su jedna od metoda za poboljšanje rada zdravstvenih radnika (47). Smjernice za zdravstvene radnike za pomoć kod prestanka pušenja su objavljene u mnogim zemljama, uključujući Sjedinjene Američke Države, Englesku, Škotsku, Francusku, Češku i Novi Zeland. S obzirom na to da liječnici obiteljske medicine imaju manjak vještina za provođenje savjetovanja u prestanku pušenja, objava kliničkih smjernica treba biti praćena radionicama u kojima bi se učile vještine savjetovanja i omogućilo provođenje preporuka iz smjernica (47). Također je moguć financijski poticaj, primjerice u Ujedinjenom Kraljevstvu liječnici obiteljske medicine su plaćeni za bilježenje pušačkog statusa i davanje savjeta za prestanak pušenja. Nacionalni centri za pomoć kod prestanka pušenja su najrazvijeniji u Britaniji (47). Uloga liječnika obiteljske medicine je identificirati pušače, pružiti kratak savjet i uputiti u specijaliziranu ustanovu za pomoć kod prestanka pušenja. U slučaju da pacijent odbije ići dalje, liječnik obiteljske medicine pruža potporu, uključujući farmakoterapiju. Drugi model upućivanja je korištenje besplatnog telefona za pomoć kod prestanka pušenja, kao što je uobičajeno u Australiji (47). Još jedan oblik pomoći je davanje pisanih uputa kako bi bili sigurni da su dosljedne upute prenesene pacijentima.

Važna je i uloga drugih zdravstvenih radnika kao interdisciplinarni timski rad (47). Rezultati Cochrane sustavnog pregleda pokazuju da su savjeti o prestanku pušenja medicinskih sestara, farmaceuta i stomatologa također učinkoviti (57, 58, 59).



#### 4.3. Bihevioralne i farmakološke intervencije za pomoć kod prestanka pušenja

Iako postoji niz intervencija koje su učinkovite za prestanak pušenja, u daljnjem tekstu su opisane učinkovite intervencije za prestanak pušenja koje se mogu provoditi u ordinaciji LOM:

- Bihevioralne intervencije koje uključuju 5P pristup (pitati, poticati, procijeniti, pomoći i pratiti), kratak intervencijski savjet, motivacijski intervju, bihevioralnu terapiju i
- Farmakoterapija koja uključuje nikotinsku zamjensku terapiju, vareniklin i bupropion.

##### 4.3.1. 5P pristup: Pitati, Poticati, Procijeniti, Pomoći i Pratiti

Američke kliničke praktične smjernice predlažu 5P pristup (Pitati, Poticati, Procijeniti, Pomoći i Pratiti) (60). One pružaju liječnicima strukturirane naputke zasnovane na dokazima o liječenju ovisnosti o pušenju.

###### 1. Pitati

Liječnici bi trebali pitati sve pacijente o pušačkom statusu i zapisati podatke (60). To je prvi korak u liječenju ovisnosti o pušenju. Učinkovita identifikacija o upotrebi duhanskih proizvoda, otvara vrata liječniku za uspješnu pomoć kod prestanka pušenja, ali i omogućuje liječniku odabir primjerene intervencije ovisno o pacijentovom pušačkom statusu i motivaciji za prestanak pušenja.

###### 2. Poticati

Treba poticati sve ovisnike o duhanskim proizvodima da prestanu pušiti, na način koji je jasan i nedvosmislen, primjerice: „Najbolje što možete učiniti za svoje zdravlje je prestanak pušenja.“ (60).

### 3. Procijeniti

Hoće li pojedinac uspjeti u prestanku pušenja ovisi o ravnoteži između motivacije za prestanak pušenja i stupnju ovisnosti o duhanskim proizvodima (61). Motivacija je važna jer intervencije za pomoć kod prestanka pušenja ne će uspijevati ako ovisnik o pušenju nije motiviran. Stupanj ovisnosti je važan kod ovisnika koji žele prestati pušiti, jer o njemu ovisi izbor terapije. Motivacija i stupanj ovisnosti su često povezani, tako da teški ovisnici o pušenju imaju nisku motivaciju, jer sumnjaju u svoju sposobnost da prestanu pušiti. Laki ovisnici o pušenju imaju pak nisku motivaciju, jer misle da mogu prestati bilo kad u budućnosti ako to odluče (61). Motivacija za prestanak pušenja značajno varira i pod utjecajem je okoline.

Prema Prochaska i suradnicima, a kako su naveli Woody, DeCristofaro i Carlton, široko prihvaćeni model za procjenu spremnosti na promjenu (motivacije) je transteorijski model (62). On definira spremnost pojedinca na promjene ponašanja. Nakon određivanja stupnja spremnosti na promjenu, lakše je odrediti primjerenu intervenciju za pomoć kod prestanka pušenja.

Transteorijski model se sastoji od pet stadija (62). Prekontemplacija je vrijeme kada pušač ne namjerava prestati pušiti u narednih 6 mjeseci. Kontemplacija je vrijeme kada pušač razmišlja o prestanku pušenja u narednih 6 mjeseci. Tada je pacijent svjestan pozitivnog učinka prestanka pušenja, ali je zabrinut zbog procesa promjene. Edukacija pacijenta i potpora tijekom ove faze može pomoći pacijentu u prelasku u iduću fazu. Pušači često najviše vremena provedu u ovoj fazi i vraćaju se u nju nakon relapsa. Priprema je vrijeme kada je vrijeme promjene neposredno, u idućih mjesec dana. Ciljevi su postavljeni, datum je određen i pacijent je spreman za planiranje. Akcija je vrijeme kada je pacijent prestao pušiti u zadnjih 6 mjeseci. U ovoj fazi postoji opasnost relapsa. Potrebne su češće kontrole, obično jedan tjedan nakon prestanka pušenja, zatim mjesec dana nakon prestanka i dalje individualno po dogovoru. Održavanje je vrijeme kada apstinencija traje 6 mjeseci i duže, tada je bivši pušač sve sigurniji i osjeća sve veći uspjeh kako vrijeme odmiče.

Fizička ovisnost se može ocijeniti Fagerstrom testom. Prva verzija Fagerstromova testa za ovisnost o nikotinu je nastala 1978. godine, te predstavlja kvantitativni indeks ovisnosti o nikotinu (63). Novija istraživanja ukazuju kako je ovisnost o pušenju višeznačna i osim fizičke ovisnosti uključuje psihičku i bihevioralnu ovisnost. Iako je

nikotin najvažnija komponenta, nije jedina, te je Fargestormov test za ovisnost o nikotinu preimenovan u Fagerstrom test za ovisnost o cigaretama (63). Prikazan je u tablici 1.:

Tablica 1. Fagerstrom test za ovisnost o cigaretama

1.Kada se ujutro probudite prvu cigaretu zapalite nakon?	60 min	(0)
	31-60 min	(1)
	6-30 min	(2)
	5 min	(3)
2.Jeli Vam teško suzdržati se od pušenja u mjestima gdje je pušenje zabranjeno?	NE	(0)
	DA	(1)
3. Koje bi se cigarete najteže odrekli?	Prve cigarete ujutro	(1)
	Bilo koje	(0)
4.Koliko cigareta dnevno popušite?	Do 10	(0)
	11-20	(1)
	21-30	(2)
	31 i više	(3)
5.Pušite li više tijekom prvih jutarnjih sati nakon buđenja u odnosu na ostatak dana?	NE	(0)
	DA	(1)
6.Pušite li i kada ste bolesni/ prehladeni, a zbog bolesti morate i ležati ?	NE	(0)
	DA	(1)

Što je veći rezultat na ovom upitniku, to je teža ovisnost o nikotinu. Od svih stavki u upitniku, čini se da su najvažniji pokazatelji ovisnosti broj popušenih cigareta dnevno i vrijeme kada pušač zapali prvu cigaretu ujutro (64).

#### 4. Pomoći

Svim ovisnicima o nikotinu je potrebno ponuditi pomoć kod prestanka pušenja (60).

- Ako pacijenti ne žele prestati pušiti treba istaknuti prednosti prestanka pušenja i rizik nastavljanja, pružiti informacije o neizlaganju drugih pasivnom pušenju i reći da je pomoć dostupna ako odluče prestati pušiti (60).
- Ako su pacijenti nesigurni treba ispitati njihove dvojbe i prepreke za prestanak pušenja (60).
- Motivirane pacijente treba ohrabriti, procijeniti stupanj ovisnosti i ponuditi farmakoterapiju, te razgovarati o prevenciji relapsa (60).
  - Pripremiti pacijenta za prestanak pušenja: odrediti datum prestanka (idealno bi bilo unutar dva tjedna), obavijestiti obitelj, prijatelje i kolege s posla o prestanku pušenja, ukloniti cigarete iz svoje okoline, prije prestanka izbjegavati pušenje u prostorima gdje se provodi puno vremena (kod kuće, u uredu).
  - Savjetovati potpuni prestanak pušenja.
  - Razgovarati o prijašnjim pokušajima prestanka, pitati što je pomoglo, a što je otežavalo prestanak pušenja.
  - Savjetovati apstinenciju od alkohola, s obzirom na to da može biti okidač za ponovni početak pušenja.
  - Prestanak pušenja je teži, ako je u kućanstvu drugi pušač. Treba ih poticati na zajednički prestanak pušenja.
  - Ponuditi farmakoterapiju.

#### 5. Pratiti

Kontrolni posjeti za praćenje napretka i pružanje potpore povećavaju vjerojatnost prestanka pušenja. Prvi kontrolni posjet bi trebao biti u prvom tjednu nakon prestanka pušenja, a drugi unutar mjesec dana (60). Ako je apstinencija bila uspješna, treba čestitati pacijentu na napretku. Ukoliko je došlo do relapsa, treba razgovarati o okolnostima koje su dovele do njega. Ako pacijent uzima farmakoterapiju, treba pitati za podnošenje i nuspojave, te preporučiti daljnje uzimanje.

#### 4.3.2. Kratak intervencijski savjet

Kratak intervencijski savjet prema Američkom nacionalnom centru za pomoć kod prestanka pušenja uključuje:

- Pitati o pušačkom statusu
- Poticati na prestanak pušenja
- Pomoći, ponuditi bihevioralnu i/ili farmakoterapijsku pomoć (65).

Ključni mehanizam je isticanje pozitivnog i nuđenje pomoći u prestanku pušenja, a ne negativno osuđivanje (65).

#### 4.3.3. Motivacijski intervju

Motivacijski intervju je metoda savjetovanja usmjerena na jačanju osobne motivacije i poticanje na promjenu negativnih obrazaca ponašanja (66). Pokušava se stvoriti pozitivna atmosfera koja vodi promijeni, a ne prisiljava na nju. Tako se istražuje ambivalencija, razjasne se ciljevi i pacijenta se podržava u rješenjima koja on sam pronade. To je metoda koja je temeljena na partnerskom odnosu između liječnika i pacijenta, u kojoj se cijeni pacijentova autonomija i koriste se otvorena pitanja, afirmacije, refleksija i sumiranje. Stvara se partnerski odnos, a osoba se potiče da sama pronade rješenja. Odluka je prepuštena osobi koja želi promijeniti loš obrazac ponašanja. Reflektirajuće slušanje znači da treba ponavljati bitne činjenice iz onoga što smo čuli. Motivacijski intervju ima veći učinak u prestanku pušenja od kratkog savjeta (67).

#### 4.3.4. Bihevioralna terapija

Cochrane sustavni pregled je pokazao da kognitivna i bihevioralna terapija koju provode liječnici ima značajan utjecaj na prestanak pušenja (68). Grupna bihevioralna terapija omogućuje pojedincu učenje bihevioralnih tehnika za prestanak pušenja uz istovremeno dobivanje grupne potpore. Slično individualnom savjetovanju, grupna terapija se također može kombinirati s farmakoterapijom. Grupna terapija je bolja u pomoći kod prestanka pušenja nego samo pisani materijali za samopomoć i druge manje intenzivne intervencije (68). Nema dokaza o učinkovitosti i ekonomičnosti grupne terapije u usporedbi s individualnom.

#### 4.3.5. Ostale intervencije za pomoć kod prestanka pušenja

Telefonsko savjetovanje pruža potporu i ohrabrenje pojedincima koji žele prestati pušiti ili koji su nedavno prestali. Tri ili više poziva povećavaju mogućnost prestanka pušenja u usporedbi s manje intenzivnim intervencijama kao kratkim savjetovanjem ili samom farmakoterapijom (69). S napretkom tehnologije, kao izumom mobitela i smartfona, pojavili su se novi oblici pomoći kod prestanka pušenja. Cochrane sustavni pregled potvrđuje da je pomoć za prestanak pušenja putem mobitela učinkovita (70). Materijali za samopomoć kod prestanka pušenja uključuju pisane materijale (knjige, brošure, priručnike) ili elektroničke (CD, *online*) koje upotrebljavaju pojedinci bez stručne pomoći. Trenutni dokazi pokazuju da upotreba materijala za samopomoć povećava stope prestanka pušenja u usporedbi ni s kakvom intervencijom, ali učinak nije velik (71). Također nema dokaza o učinkovitosti primjene materijala za samopomoć uz druge intervencije kao farmakoterapiju. Smatra se da su materijali namijenjeni ciljanim skupinama kao trudnicama učinkovitiji od materijala namijenjenih svim pušačima. Postoje i brojne alternativne metode, primjerice akupunktura i hipnoterapija. Međutim Cochrane sustavni pregled nije našao dosljedne dokaze da je aktivna akupunktura ili slične terapije povećala broj ljudi koji su uspješno prestali pušiti (72, 73).

Elektroničke cigarete (EC) su elektronički uređaji koji proizvode paru. Ona obično sadrži nikotin bez većine toksina koje sadrži dim cigarete. EC su postale popularne

među pušačima koji žele smanjiti rizik od pušenja. Prema Cochrane sustavnom pregledu postoje dokazi da EC pomažu pušačima da prestanu pušiti dugoročno u usporedbi s placebom, međutim potrebna su daljnja istraživanja (74). Nijedna od uključenih studija (kratkoročno do srednjoročno, do dvije godine) nije otkrila ozbiljne štetne događaje koji se smatraju eventualno povezanim s uporabom EC. Najčešće prijavljeni štetni učinci bili su iritacija usta i grla. Dugoročna sigurnost EC nije poznata (74).

#### 4.3.6. Nikotinska zamjenska terapija (NZT)

Nikotin je glavni sastojak duhanskih proizvoda koji uzrokuje ovisnost, dok drugi sastojci uzrokuju karcinom, srčane bolesti i imaju ostale štetne zdravstvene učinke (19). Cilj NZT-a je smanjiti simptome ustezanja održavajući dozu nikotina koja bi se inače unijela pušenjem (19). Terapija je dostupna u dugodjelujućem obliku (nikotinski flasteri) i nekoliko kratkodjelujućih oblika (nikotinske žvakaće gume, sprej za usta, sublingvalnih tableta, pastila i nazalnog spreja) (19). Nadomjesna terapija nikotinom u obliku tableta, sprejeva, pastila i inhalatora bila je nešto učinkovitija nego nikotinska žvakaća guma (75). Cochrane sustavni pregled zaključuje da svi oblici NZT-a mogu pomoći ljudima u prestanku pušenja, povećavajući stope prestanka pušenja za otprilike 60% (76). Unatoč tome postoje dezinformacije o učinkovitosti i sigurnosti NZT-a kod pacijenata i liječnika (77). Postoje podatci da se ova vrsta terapije često koristi nepravilno, u manjoj dozi od propisane ili se uopće ne uzima (77). Za dobru učinkovitost terapije potrebna je suradnja pacijenta, pravilno uzimanje terapije i u pravilnoj dozi.

Kako bi poboljšali suradljivost pacijenata prvo treba razbiti neke predrasude (78, 79). Primjerice pacijenti su često zabrinuti za sigurnost primjene NZT-a, no on je uvijek sigurniji od pušenja. Razine nikotina unesene NZT-om su puno niže nego doze koje se unesu pušenjem. Nikotin ne uzrokuje karcinom, plućne i kardiovaskularne bolesti. NZT ne ubija, nego pomaže ljudima u prestanku pušenja i tako spašava živote. Postoji i zabrinutost da ne postanu ovisni o NZT-u, no cigarete stvaraju puno veću ovisnost od NZT-a. NZT isporuči puno niže doze nikotina i puno sporije, pa je mogućnost nastanka ovisnosti jako mala. Upotreba NZT-a kroz duže vrijeme je puno manje štetna od pušenja. Pacijenti sumnjaju u učinkovitost. Upotreba NZT-a je dokazano učinkovita,

čini odvikavanje ugodnijim smanjujući simptome ustezanja. Terapija je učinkovita, ali treba ju uzimati bar 8 tjedana, ne treba ju prekidati dok pacijent ne osjeti da će se moći oduprijeti situacijama u kojima bi inače počeo pušiti. Ako pacijenti navode da NZT ne djeluje, treba dodati višu dozu kratkodjelujućeg NZT ili dodati još jedan flaster. Treba ih upozoriti da ne jedu i ne piju 15 minuta prije ili tijekom korištenja proizvoda za peroralnu primjenu kako bi se mogao apsorbirati nikotin. Pacijenti imaju i strah od nuspojava, treba ih unaprijed upozoriti kako izbjeći većina nuspojava. Žvake treba polako žvakati i treba izbjegavati pretjerano gutanje sline. Flastere treba ukloniti prije spavanja, ako remete san. Treba mijenjati mjesto korištenja flastera i koristiti kreme s hidrokortizonom, ako nastane iritacije kože. Ako kažu da ima je cijena proizvoda previsoka, nek izračunaju i usporede cijenu pušenja i korištenja nikotinske zamjenske terapije (78,79).

Korištenja NZT-a je uvijek sigurnije od nastavljanja pušenja (79). Svi oblici NZT-a se mogu koristiti kod svih pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti, ali trebaju se koristiti uz oprez kod pacijenata koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda (posljednja tri mjeseca), boluju od nestabilne angine, ozbiljnih srčanih aritmija i akutnog moždanog udara (80). Moguće su manje nuspojave kod korištenja NZT-a, koje ovise o putu primjene (79). Kod flastera može doći do nastanka iritacije kože, crvenila i poremećaja spavanja. Oralni oblici NZT-a mogu uzrokovati mučninu i dispepsiju.

Primjerena doza nikotina, ovisi o stupnju ovisnosti o nikotinu. Ovisnici koji koriste više od 10 cigareta dnevno trebaju početi s flasterom u punoj dozi, odnosno 21 mg svaki dan prvih 6 tjedan, zatim flaster od 14 mg dnevno sljedeća 2 tjedna, te flaster od 7 mg kroz 2 tjedna (80). Uzimanje nikotinskih flastera 2 tjedna prije planiranog prestanka pušenja povećava mogućnost uspjeha u odvikavanju (76). Ako i uz flaster postoje simptomi ustezanja, treba dodati oralne preparate NZT-a. Dokazano je da je kombinacija dvije vrste NZT-a učinkovitija nego upotreba jedne vrste NZT-a (76). Ako uzimaju samo oralne preparate primjerice gume za žvakanje, doza od 4 mg je potrebna težim ovisnicima, a kod manje ovisnosti od 2 mg (80). Na početku liječenja jedna guma se može uzeti svakih sat ili svaka dva sata, ne smije se uzeti više od 24 gume na dan. Liječenje treba trajati bar tri mjeseca. U Hrvatskoj su dostupne žvakaće gume i flasteri (oko 80 kuna za 30 guma za žvakanje, oko 140 kuna za 7 flastera).



#### 4.3.7. Vareniklin

Vareniklin je parcijalni agonist  $\alpha 4\beta 2$  nikotinskih acetilkolinergičkih receptora koji blokira receptore i samo ih djelomično aktivira (81). Vežanje vareniklina vodi do parcijalne stimulacije receptora i otpuštanja dopamina, te tako smanjuje želju za cigaretom i žudnju. Istovremeno umanjuje simptome ustezanja (82). Kompetitivna inhibicija vežanja nikotina koji se unese pušenjem smanjuje osjećaj ugone. Vreniklin u standardnoj dozi više nego udvostručuje vjerojatnost prestanka pušenja (83). Broj ljudi koji prestane pušiti uz pomoć vareniklina je veći nego broj ljudi koji prestaje pušiti uz pomoć NZT-a ili bupropiona (83).

80% vareniklina se izluči urinom, tako da nije potrebna prilagodba doze kod zatajenja jetre (84). Kod pacijenata s renalnom insuficijencijom i klirensom kreatinina manjom od 30 ml u minuti potrebno je smanjenje doze na 1 mg dnevno (85). Nije potrebna prilagodna doze kod starijih pacijenta ili pacijenta s drugim komorbiditetima. Nisu potrebne laboratorijske kontrole tijekom uzimanja terapije.

Najčešća nuspojava je mučnina koja se javlja u 30% slučajeva, iako samo 3% pacijenata prekine terapiju zbog mučnine (86). Druge česte nuspojave su insomnia i košmarni snovi (86). Nakon uvođena vareniklina u upotrebu, javila se sumnja da uzrokuje depresivno raspoloženje, agitaciju i suicidalno razmišljanje ili ponašanje kod pacijenata (87). Noviji dokazi ne potvrđuju tu sumnju, ali treba biti na oprezu kod pacijenata sa psihijatrijskim bolestima. Preporuke su upozoriti pacijente da se jave ako se pojave neke od navedenih tegoba i potom je potrebno prekinuti terapiju (79). Postoje naznake da vareniklin može povećati rizik kardiovaskularnog incidenta kod pacijenta koji su već rizični (83). Potreban je povećan oprez kod pacijenta s kardiovaskularnim bolestima (79).

Vareniklin može biti terapija za pacijente koji nikada nisu uzimali farmakoterapiju za pomoć kod prestanka pušenja ili za pacijente kojima drugi oblici farmakoterapije nisu pomogli. Prema preporukama *The Royal Australian College of General Practitioners* terapiju treba početi uzimati jedan tjedan prije prestanka pušenja, kako bi se postepeno uvela puna doza lijeka (79). Prva tri dana treba uzimati 0,5 mg jedanput dnevno, zatim iduća 4 dana 0,5 mg dva puta dnevno. Od osmog dana se uzima puna doza lijeka 1 mg dva puta dnevno. Lijek treba uzimati uz jelo, kako bi se smanjio rizik nuspojava,

odnosno mučnine. Pacijenta treba naručiti na kontrolu nakon početka uzimanja 4 tjedna terapije kako bi se razgovaralo o eventualnim nuspojavama i o napredovanju. Terapija se nastavlja uzimati u dozi od 1 mg 2x dnevno idućih 8 tjedana. Ako pacijent prestane pušiti terapija se može produžiti još 12 tjedana kako bi se prevenirao relaps u dozi od 1 mg dnevno. Vareniklin je jedini među lijekovima koji može prevenirati relaps (88). U Hrvatskoj se ne može propisati na teret HZZO, cijena pakiranja od 28 komada iznosi oko 370 kuna.

#### 4.3.8. Bupropion

Bupropion je antidepresiv, selektivni inhibitor ponovne pohrane katekolamina u neuronima, s minimalnim učinkom na ponovnu pohranu serotonina (80). Postoje dokazi da pomaže u prestanku pušenja u usporedbi s placebo (89). Kao što je već navedeno, manje je učinkovit od vareniklina (83), no dobar je izbor kod pacijenta kojima vareniklin ne odgovara (nuspojave) ili je kontraindiciran (79). Siguran je kod pušača koji boluju od depresije, srčanih bolesti ili plućnih bolesti, uključujući kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (90). Kontraindiciran je kod pacijenata koji su imali konvulzije, koji imaju u anamnezi anoreksiju ili bulimiju ili uzimaju u terapiji inhibitor monoamin oksidaze (90). Treba ga uzimati s oprezom kod pacijenata s terapijom lijekovima koji mogu sniziti konvulzivni prag kao antidepresivi ili oralni hipoglikemici. Klinički najznačajnije nuspojave su konvulzije, povećan rizik od epileptičkih napadaja (oko 1 na 1000 korisnika), ali je Cochrane sustavnim pregledom utvrđen manji rizik od očekivanog, od oko 1:1500 (75). Druge česte nuspojave su nesanica, glavobolja, suhoća usta, mučnina, vrtoglavica i anksioznost (90). Početna doza bupropiona je 150 mg jednom dnevno kroz tri dana, a potom 150 mg dva puta dnevno kroz 7-12 tjedana (79). Pacijenti bi trebali prestati pušiti u drugom tjednu uzimanja terapije. U Hrvatskoj je registriran kao antidepresiv, te za odvikavanje od pušenja ne ide na teret HZZO. Cijena pakiranja za dozu od 150 mg je oko 114 kuna, a za dozu od 300 mg oko 268 kuna.

#### 4.3.9. Ostala farmakoterapija

Postoje dokazi da triciklički antidepresiv nortiptilin pomaže u prestanku pušenja (89). Kao i bupropion čini se učinkovit u pomoći kod prestanka pušenja bez obzira na to ima li osoba povijest depresije ili ima simptome depresije nakon prestanka pušenja. S obzirom da je riječ o tricikličkom antidepresivu, nuspojave su povezane s blokiranjem muskarinskih kolinergičkih receptora (suha usta, konstipacija, retencija urina), blokiranjem H1 histaminskih receptora (sedacija, pospanost, dobitak na težini) i alfa 1 adrenergičkih receptora (ortostatska hipotenzija) (91). Zbog kardiotoksičnog učinka potreban je oprez kod srčanih bolesnika. Za terapiju kod prestanka pušenja početna doza je 25 mg na dan s postupnim povećanjem do 75-100 mg na dan (91). Počinje se uzimati 10-28 dana prije prestanka pušenja kako bi se dobio puni učinak terapije, te se nastavlja uzimati još 12 tjedana (91).

Klonidin je alfa 2 noradrenergički agonist koji se koristi u terapiji arterijske hipertenzije, koji dokazano smanjuje simptome apstinencije kod ovisnosti o opioidima ili alkoholu (91). Klonidin dokazano pomaže pacijentima u prestanku pušenja (75). Najčešće nuspojave koje se javljaju tijekom primjene su suha usta, pospanost, vrtoglavica, sedacija i konstipacija (91). Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti su alergijske reakcije, bradikardija, jako visok ili nizak krvni tlak, što ograničava upotrebu klonidina. Početna doza je 0,10 mg per os ili u obliku flastera na dan, može se povisiti za 0,10 mg na dan svaki tjedan, ako je potrebno (91). Uzima se kroz 3 do 10 tjedana. Terapija se počinje uzimati neposredno prije prestanka pušenja (do 3 dana prije prestanka).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (na primjer fluoksetin), inhibitori monoamino oksidaze (na primjer selegilin) i venlafaksin nisu se pokazali učinkovitima kao pomoć u prestanku pušenja, kao ni biljna terapija gospinom travom (89).

Drugi oblici liječenja ne čine se korisni i neki su povučeni s tržišta (rimonabant, taranabant i dianiklin) (75). Nicobrevin je proizvod koji sadrži kinin, metil valerat, kamfor i eukaliptusovo ulje, te se prodavao za pomoć pri prestanku pušenja (92). Do sada nema dokaza o učinkovitosti (92), te više nije dostupan u Velikoj Britaniji (75). Pokušalo se i s nikotinskim cjevovima koja su osmišljena tako da smanje učinke nikotina na mozak, što znači da će pušač osjećati manje zadovoljstva kada puši cigarete (93). Smanjenjem zadovoljstva koje pušači osjećaju prilikom pušenja cjevova mogu pomoći

pušačima da prestanu pušiti ili spriječiti one koji su nedavno odustali od ponovnog početka. Do danas, nikotinska cjevica nisu licencirana za uporabu nigdje u svijetu (75). Smatra se da i lijekovi za smanjenje tjeskobe (anksiolitici) mogu teorijski pomoći pušačima koji pokušavaju prestati pušiti, ali nema mnogo provedenih istraživanja na tu temu i nijedno nije pružilo snažne dokaze učinka na prestanak pušenja (94).

Nijedan od lijekova navedenih u ovom poglavlju nije registriran u Hrvatskoj.

#### 4.4. Intervencije za prestanak pušenja u specifičnim skupinama

Liječnik se u svojoj praksi susreće i s trudnicama. One su specifična skupina jer se zna da pušenjem štete ne samo sebi već i nerođenom djetetu. Većina žena ovisnih o pušenju nastavi pušiti nakon što zatrudni, a većina trudnica koje prestanu pušiti u trudnoći, počnu ponovno pušiti nakon poroda (95). Dokazana je veća vjerojatnost prestanka pušenja kod trudnica koje su visoko obrazovane i većeg imovinskog statusa, onih koje su po prvi put trudne, imaju mučnine u prvom tromjesečju, namjeravaju dojiti, nisu jako ovisne o pušenju, imaju u svom okruženju većinom nepušače, snažno vjeruju u štetnost pušenja u trudnoći, te imaju potporu partnera (96). Prestanak pušenja je teži ako u kućanstvu postoji još jedan pušač i smatra se da potpora partnera može povećati uspješnost u prestanku pušenja. Unatoč tome postoji malo intervencija za pomoć kod prestanka pušenja trudnica koje uključuju ili ciljaju njihove partnere, te su potrebna su daljnja istraživanja u tom smjeru (97). Intervencije za pomoć kod prestanka pušenja u trudnoći smanjuju udio žena koje nastavljaju pušiti do kraja trudnoće, te trebaju biti dio skrbi o majki (98). Smjernice *The Royal Australian College of General Practitioners* prvo predlažu da trudnicama koje puše treba ponuditi pomoć u obliku intenzivnog savjetovanja i potpore (5P pristup, KIS) (79). Ako te intervencije ne uspiju treba ponuditi i farmakoterapiju (79). Glavna prednost upotrebe NZT-a smatra se prestanak unošenja drugih toksina i unošenje manje doze nikotina. Trenutno nema dovoljno dokaza o učinkovitosti i sigurnosti upotrebe NZT-a tijekom trudnoće (99), no smatra se da je manja šteta koristiti NZT nego nastaviti pušiti (79). Preporučuje se intermitentno korištenje oralnih oblika NZT-a. Ako žena nastavi pušiti nakon poroda, treba savjetovati dojenje djeteta.

Adolescenti su druga specifična skupina pacijenata s kojima se LOM susreće u svojoj praksi. Procjenjuje se da upotreba duhana obično počinje u djetinjstvu ili adolescenciji, čak 80% pušača počinje pušiti do 18 godine (13). Oko jedne trećine adolescenata ovisnih o pušenju će umrijeti od bolesti povezanih s pušenjem (100). Postoje razni uzroci zašto adolescenti počinju pušiti, kao stres, utjecaj vršnjaka, geni (101), a jedan od uzroka je i utjecaj roditelja. Istraživanja su pokazala da roditelji koji puše vrše negativan utjecaj na svoju djecu, te povećavaju vjerojatnost da i oni postanu pušači (102). Prestanak pušenja roditelja ima pozitivan utjecaj na adolescente. Po smjernicama *The Royal Australian College of General Practitioners* LOM može djelovati na sljedeće načine: bilježenjem pušačkog statusa, 5P pristupim, KIS-om i razmatranjem upotrebe NZT-a (79). Specifičan način djelovanja u ovoj skupini je utjecaj na roditelje. Dokazano je ako su roditelji pušači, a izražavaju jasan stav protiv pušenja, manja je vjerojatnost da će im dijete biti pušač (103). LOM treba razgovarati s roditeljima, potaknuti ih na prestanak pušenja ako su pušači, na razgovor s djetetom i izražavanje jasnog stava protiv pušenja. Prema Cochrane, obećavajući su programi koji uzimaju u obzir stupanj spremnosti mlade osobe za odvikavanje, podržavaju promjenu ponašanja i povećavaju motivaciju (104). Još uvijek nema dovoljno dokaza o učinkovitosti NZT-a i bupropiona kod adolescenata. Nema dovoljno dokaza za prihvaćanje posebnih smjernica za adolescente, te su potrebna daljnja istraživanja.

Kao što je i gore navedeno, specifična skupina pušača su osobe sa psihičkim bolestima. Broj pušača kod osoba koje boluju od psihičkih bolesti je visok, što potvrđuju i podatci istraživanja provedenog u Americi. Oko 25% odraslih osoba u SAD-u ima neki oblik duševne bolesti ili su ovisne o drugim psihoaktivnim supstancama, a ove odrasle osobe troše gotovo 40% svih cigareta koje puše odrasle osobe (105). Postoje predrasude prema osobama oboljelim od psihičkih bolesti i prestanku pušenja. Smatra se da je pušenje manje štetno nego ovisnost o drugim psihoaktivnim supstancama, no dokazano je veća vjerojatnost smrti zbog posljedica pušenja, nego zbog psihičke bolesti ili upotrebe supstanci (106). Postoji strah da će prestanak pušenja pogoršati psihičku bolest. Danas postoje dokazi da prestanak pušenja poboljšava mentalno zdravlje i ne pogoršava psihičku bolest (106). Ovisnost o pušenju pogoršava depresiju i rizik suicida, dugoročno je neučinkovit način nošenja sa stresom, pogoršava liječenje psihičke bolesti, liječenje ovisnosti o pušenju ne pogoršava liječenje psihičke bolesti (106). Suprotno općem mišljenju, osobe oboljele od psihičkih bolesti su jednako

motivirane za prestanak pušenja kao i ostali pušači u općoj populaciji (107). Liječnici trebaju ponuditi pomoć pušačima koji boluju od psihičkih bolesti i provesti intervencije koje su dokazano djelotvorne u općoj populaciji (79).

Australske smjernice preporučuju intenzivno savjetovanje i česte kontrole. NZT je siguran i učinkovit. Potreban je oprez ako se bupropion koristi s drugim lijekovima kao tricikličkim antidepresivima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (79). Tada je prilikom uvođenja bupropiona potrebno smanjiti doze navedenih lijekova. Ostale kontraindikacije su ranije navedene.

Postoji sumnja da vareniklin uzrokuje depresivno raspoloženje, agitaciju ili suicidalno razmišljanje ili ponašanje kod pacijenata (87). Meta-analiza nije pronašla dokaze o povećanom riziku od samoubojstva ili pokušaja samoubojstva, suicidalne ideacije, depresije ili smrti vareniklinom (108). Ovi nalazi pružaju određenu sigurnost za korisnike i liječnike u pogledu neuropsihijatrijske sigurnosti varenikline. Postoje dokazi da je vareniklin povezan s većim rizikom od problema sa spavanjem kao što su nesanica i nenormalni snovi. Ove nuspojave, međutim, već su dobro prepoznate. Vareniklin se može koristiti uz upozorenje pacijentu da se javi u slučaju depresivnog raspoloženja, agitacije ili suicidalnog razmišljanja (79).

## 5. Rasprava

U ovom preglednom radu prikazana je povijest nastanka cigareta i rastući globalni problem pušenja cigareta, te povijesna otkrića koja su prva ukazala na štetnost pušenja. Unatoč brojnim znanstveno utemeljenim dokazima o štetnosti pušenja koji su poznati dugi niz godina, a zbog razvoja snažne ovisnosti, pušači se teško odviknu od pušenja. Kao što je ranije navedeno, postoje dokazi o učinkovitosti savjeta liječnika obiteljske medicine u prestanku pušenja.

U radu su prikazana istraživanja s najboljim bihevioralnim i farmakoterapijskim intervencijama za pomoć kod prestanka pušenja koje se mogu koristiti u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Rad sadrži najnovije informacije o djelotvornosti intervencija. Posebno su istaknute američke i australske smjernice, koje su prilagođene liječnicima obiteljske medicine (60, 79). Kliničke smjernice jedna su od metoda koje poboljšavaju rad zdravstvenih djelatnika. Navedeno ukazuje na važnost standardizacije i izradu smjernica za liječenje ovisnosti o pušenju. Također je korišten Cochrane sustavni pregled po pojedinačnim studijama, koji je vodeći resurs za sustavne preglede u zdravstvu. Cochrane sustavni pregled navedenih terapija o učinkovitosti, prednostima i rizicima je donio sljedeće zaključke. Motivacijski intervju ima veći učinak u prestanku pušenja od kratkog savjeta, te kognitivna i bihevioralna terapija koju provode liječnici ima značajan utjecaj na prestanak pušenja (67, 68). NZT, bupropion i vareniklin povećavaju vjerojatnost prestanka pušenja i imaju niski rizik nuspojava (75). Oko 80% više osoba prestane pušiti korištenjem nadomjesne terapija nikotinom i bupropiona u usporedbi s placebo, dok vareniklin šanse za prestanak pušenja više nego udvostruči (75). Vareniklin pomogne oko 50% ljudi više da prestanu pušiti nego nikotinski naljepak i „druge“ vrste nadomjesne terapije nikotinom (tablete, sprejevi, pastile i inhalatori) i oko 70% više nego nikotinska žvakaća guma (75). Kombinirana upotreba dvije vrste NZT-a je jednako učinkovita kao upotreba vareniklina i pomogne više ljudi u prestanku pušenja od upotrebe jedne vrste NZT-a (75). Kombiniranje nadomjesne terapije nikotinom s nortriptilinom ili bupropionom nije bilo učinkovitije od same nadomjesne terapije nikotinom (75).

Postoji niz načina kako pomoći pacijentu u prestanku pušenja, no trenutno se malo toga koristi. Da bi se ove smjernice mogle primjenjivati u svakodnevnom radu potreban je sustavni pristup i prvenstveno uvođenje edukacije za liječnike i nastave za studente medicinskog fakultete. Kao poticaj za provođenje smjernica u radu potrebno je stručno

i financijsko vrednovanje rada liječnika (47). Posebno je važno učiniti farmakoterapiju dostupnom za sve pacijente, da u konačnici lijek koji je učinkovit u liječenju ovisnosti o pušenju bude pristupačan pacijentima (47).



## 6. Zaključak

Svaki pušač ozbiljno ugrožava svoje zdravstveno stanje. Iako su toga svjesni i zabrinuti su za svoje zdravlje (44), pušači teško prekidaju svoju ovisnost (19). Porazni su podatci da u Hrvatskoj u 2013. godini 38% muškaraca i 24.5% žena svakodnevno puši (13). Postoje dokazi da je prestanak pušenja učinkovitiji uz pomoć liječnika obiteljske medicine (50, 51, 52). Nažalost, nedovoljna edukacija liječnika, negativni stavovi liječnika, nedostatak vremena i vrednovanja provođenja postupaka su doveli do slabog provođenja dokazano uspješnih postupaka (53). Dodatan problem je što se lijekovi za odvikavanje od pušenja moraju kupovati.

Zaključno intervencije kojima liječnik obiteljske medicine može pomoću u prestanku pušenja su:

- Bihevioralne intervencije
  - 5P pristup: Pitati, odnosno voditi evidenciju o pušačkom statusu (60); Poticati ovisnike o pušenju na prestanak pušenja (60); Procijeniti motivaciju za prestanak pušenja (transteorijski model) (60) i stupnju ovisnosti o duhanskim proizvodima (Fagerstrom test) (64); Pomoć savjetima, edukacijom i razmotriti primjenu farmakoterapije (60); Pratiti napredak i pružiti potporu (60).
  - Kratak intervencijski savjet uključuje procjenu pušačkog statusa, poticanje na prestanak pušenja i bihevioralnu i/ili farmakoterapijsku pomoć (65).
  - Motivacijski intervju je metoda koja se koristi kod ambivalentnih pacijenata, a koriste se otvorena pitanja, afirmacije, refleksija i sumiranje (66).
  - Bihevioralna terapija kojom se pomaže pacijentu prevladati razne prepreke u odvikavanju od pušenja i promovira zdravi način života (68).

- Farmakoterapija
  - Nikotinska zamjenska terapija. Cilj primjene je smanjiti simptome ustezanja održavajući dozu nikotina koja bi se inače unijela pušenjem (19).
  - Vareniklin je parcijalni agonist nikotinskih acetilkolinergičkih receptora koji istovremeno smanjuje želju za cigaretom aktivacijom receptora i otpuštanjem dopamina i smanjuje osjećaj ugone kompetitivnom inhibicijom vezanja nikotina koji se unese pušenjem (82).
  - Bupropion. Antidepresiv koji pomaže u prestanku pušenja, manje je učinkovit od vareniklina, ali je dobar izbor kod pacijenta kojima vareniklin ne odgovara (nuspojave) ili je kontraindiciran (79, 83).

## 7. Sažetak

### Ovisnost o nikotinu i liječenje u ordinaciji liječnika obiteljske medicine

Ovisnost o pušenju je jedna od najvećih javnozdravstvenih prijetnji i najučestaliji rizik od smrti i bolesti na svijetu koji se može prevenirati. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije od posljedica pušenja umre 6 milijuna ljudi godišnje. Prestanak pušenja ima veliku i neposrednu korist za poboljšanje zdravstvenog stanja u bilo kojoj životnoj dobi. Liječnici obiteljske medicine imaju posebnu ulogu u pomoći kod prestanka pušenja, jer imaju kontinuiran kontakt s pacijentima. Većina pušača posjeti svog liječnika bar jednom godišnje. Postoje dokazano učinkovite intervencije koje se mogu provoditi u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, a uključuju bihevioralne intervencije (5P pristup, kratki intervencijski savjet, motivacijski intervju, bihevioralnu terapiju) i farmakoterapiju. Nažalost, postoje zapreke u provođenju intervencija za pomoć kod prestanka pušenja, od kojih su neke negativni stavovi liječnika, najčešće da savjetovanje oduzima previše vremena, nije učinkovito i da liječnici nisu dovoljno educirani. Takve zapreke je moguće prevladati edukacijom liječnika, nastavom za studente medicinskog fakulteta, jasnim kliničkim smjernicama, otvaranjem referentnih centara i farmakoterapijom koja bi bila dostupna za sve pacijente.

## 8. Summary

### Nicotine Addiction and Treatment in Family Medicine

Smoking addiction is one of the biggest public health threats and the most common preventable cause of death and disease in the world. According to the World Health Organization 6 million people die every year as the result of smoking related diseases. Smoking cessation has a huge and immediate benefit for general health condition at any age. Family physicians have a special role in helping with smoking cessation, because they have continuous contact with patients. The majority of smokers visit their doctor at least once a year. There is evidence on the effective interventions from family physician that include behavioral interventions (5A approach, very brief advice, motivational interview, behavioral therapy) and pharmacotherapy. Unfortunately, there are barriers to this practice being incorporated routinely into primary care, some of which are negative attitudes of doctors, mainly that consulting is too time-consuming, that it is ineffective. One of the main barriers is that doctors are not educated enough in smoking cessation. Such barriers can be overcome by educating physicians, teaching about tobacco in medical schools, clinical practice guidelines, opening referral centers and pharmacotherapy that would be available for all patients.

9. Popis literature:

1. World Health Organization. Fact sheet on tobacco [Internet]. 2015 [pristupljeno 10.11.2015.]. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
2. Proctor RN. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin Lung Cancer*. 2004;5(6):371-6. Review.
3. Samet JM. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(2):103-12. Review.
4. Ochsner A, DeBakey M. Primary Pulmonary Malignancy: Treatment by Total Pneumonectomy; Analysis of 79 Collected Cases and Presentation of 7 Personal Cases. *Ochsner J*. 1999;1(3): 109–125.
5. Pearl R. Tobacco smoking and longevity. *Science*. 1938;87(2253):216-7
6. Mahmood S, Levy D, Vasan R, Wangb T. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.
7. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habit; a preliminary report. *Br Med J*. 1954;1(4877):1451-5.
8. Royal College of Physicians. Smoking and health. Summary of a report of the Royal College of Physicians on smoking in relation to cancer of the lung and other diseases. London: Pitman Medical Publishing Co, LTD; 1962.
9. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US) [Internet]. 2014 [pristupljeno 15.8.2016.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455788>
10. U. S. Departemnt of Health Education Welfare. The health consequences of smoking. A Report of the Surgeon General 1972. [Internet]. 1972. [pristupljeno 5.3.2017.]. Dostupno na: <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/NNBBPM.pdf>
11. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6259):183-5.
12. National Research Council (US) Committee on Passive Smoking. Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects. Washington (DC): National Academies Press (US);1986.

13. Eriksen M, Mackay J, Ross H. The tobacco atlas. 4th edition. Atlanta (GA): American Cancer Society, World Lung Foundation [Internet]. 2012 [pristupljeno 19.9.2016.]. Dostupno na: <http://www.tobaccoatlas.org/topic/cigarette-use-globally/>
14. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Internet]. 2010. [pristupljeno 8.1.2018.]. Dostupno na: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
15. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical. Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR, fourth edition. Washington, DC:Author. 1994.
16. Fagerström K, Eissenberg T. Dependence on tobacco and nicotine products: a case for product-specific assessment. *Nicotine Tob Res.* 2012;14(11):1382-90.
17. Institute of Medicine (US) Committee on Preventing Nicotine Addiction in Children and Youths; Lynch BS, Bonnie RJ. Growing up Tobacco Free: Preventing Nicotine Addiction in Children and Youths. Washington (DC): National Academies Press (US); 1994. 2, The Nature Of Nicotine Addiction. [Internet] [pristupljeno 21.3.2017.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236759/>
18. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use 1975–2006. National Institute on Drug Abuse, 2007;NIH Publication:07-6206.
19. Ivančević Ž, i sur. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrv. Izd. Split:Placebo; 2010.
20. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2295-303.
21. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol.* 2002;53(4):606-17.
22. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology.* 2003;24(1):75-82.
23. Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol.* 2009;1;78(7):756-65.
24. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron.* 1996;16(5):905-8.

25. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):907-15.
26. Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(6):899-912.
27. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(3):289-94.
28. Addicott MA, Froeliger B, Kozink RV et al. Nicotine and non-nicotine smoking factors differentially modulate craving, withdrawal and cerebral blood flow as measured with arterial spin labeling. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(12):2750-9.
29. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Johnson M. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;67(1):71-81.
30. Benowitz NL. Cigarette smoking and nicotine addiction. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):415-37.
31. Shiffman S. Light and intermittent smokers: Background and perspective. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(2): 122–125.
32. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of Nicotine Dependence and Pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1): 178–195.
33. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-Morbidity of Smoking in Patients with Psychiatric and Substance Use Disorders. *Am J Addict*. 2005;14(2): 106–123.
34. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1691-715.
35. Perkins KA, Jacobs L, Sanders M, Caggiula AR. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of cigarette nicotine dose. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;163(2):194-201.
36. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):480-8.

37. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(7):1245-50.
38. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004. [Internet]. 2004 [pristupljeno 5.3.2017.]. Dostupno na: <http://ash.org/wp-content/uploads/2014/01/full-report.pdf>
39. 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 2010* [Internet]. 2010 [pristupljeno 5.3.2016.]. Dostupno na: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/index.htm)
40. COPB foundation. *What is COPD? tobacco* [Internet]. 2017 [pristupljeno 10.2.2017.]. Dostupno na: <http://www.copdfoundation.org/What-is-COPD/Understanding-COPD/What-is-COPD.aspx>
41. Krumholz HM, Weintraub WS, Bradford WD, Heidenreich PA, Mark DB, Paltiel AD. Task force #2--the cost of prevention: can we afford it? Can we afford not to do it? 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):603-15.
42. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottemesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med.* 2006;31(1):52-61.
43. Taylor DH, Hasselblad V, Henley J, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of Smoking Cessation for Longevity. *Am J Public Health.* 2002; 92(6): 990–996.
44. Čivljak M, Milošević M, Čelić I, Rukavina TV, Brborović O, Orešković S. Predictors of the desire/decision to quit smoking in a cohort of Croatian adult smokers followed for five years: the CroHort Study. *Coll Antropol.* 2012;36(1):65-69.
45. Center for Disease Control and Prevention. *History of the Surgeon General's Reports on Smoking and Health.* [Internet]. 2017 [pristupljeno 21.3.2017.]. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/history/](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/history/)
46. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, van Baarsel S, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke



- exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD005992. DOI: 10.1002/14651858.CD005992.pub3
47. Zwar NA, Richmond RL. Role of the general practitioner in smoking cessation. *Drug Alcohol Rev.* 2006;25(1):21-6.
  48. Tomar SL, Husten CG, Manley MW. Do dentists and physicians advise tobacco users to quit? *J Am Dent Assoc.* 1996;127(2):259-65.
  49. Center for Disease Control and Prevention. Physician and Other Health-Care Professional Counseling of Smokers to Quit -- United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:854-857.
  50. Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. *Br Med J.* 1979;2(6184):231-235.
  51. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
  52. Richmond RL, Austin A, Webster IW. Three year evaluation of a programme by general practitioners to help patients to stop smoking. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6523):803-6.
  53. Vogt F, Hall S, Marteau TM. General practitioners' and family physicians' negative beliefs and attitudes towards discussing smoking cessation with patients: a systematic review. *Addiction.* 2005;100(10):1423-31.
  54. Cummings KM, Giovino G, Sciandra R, Koenigsberg M, Emont SL. Physician advice to quit smoking: who gets it and who doesn't. *Am J Prev Med.* 1987;3(2):69-75.
  55. Torre GL, Kirch W, Bes-Rastrollo M, et al. Tobacco use among medical students in Europe: results of a multicentre study using the Global Health Professions Student Survey. *Public Health.* 2012;126(2):159-64.
  56. Richmond R, Zwar N, Taylor R, Hunnisett J, Hyslop F. Teaching about tobacco in medical schools: a worldwide study. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(5):484-97.
  57. Rice VH, Hartmann-Boyce J, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD001188. DOI: 10.1002/14651858.CD001188.pub4.

58. Sinclair HK, Bond CM, Stead LF. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003698. DOI: 10.1002/14651858.CD003698.pub2.
59. Carr AB, Ebbert J. Interventions for tobacco cessation in the dental setting. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD005084. DOI: 10.1002/14651858.CD005084.pub3.
60. 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;283(24):3244-54.
61. West R. Assessment of dependence and motivation to stop smoking. BMJ. 2004;7;328(7435):338-9. Review.
62. Woody D, DeCristofaro C, Carlton BG. Smoking cessation readiness: are your patients ready to quit? J Am Acad Nurse Pract. 2008;20(8):407-14.
63. Fagerström K. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. 2012;14(1):75-8. Nicotine Tob Res.
64. Smoking: Risk and cessation. [Internet]. 2017 [pristupljeno 10.4.2017.]. Dostupno na: <http://www.smokefree.hk/en/content/web.do?page=FagerstromTestofNicotineDependence>
65. National Centre for Smoking Cessation and Training. A short training module on how to deliver Very Brief Advice on Smoking. [Internet] [pristupljeno 26.3.2017.]. Dostupno na: [http://www.ncsct.co.uk/publication\\_very-brief-advice.php](http://www.ncsct.co.uk/publication_very-brief-advice.php)
66. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: preparing people for change. 3ed ed. Guilford Press, 2013. [Internet] 2013 [pristupljeno 26.3.2017.]. Dostupno na: [https://books.google.hr/books?hl=en&lr=&id=o1-ZpM7QqVQC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Miller+WR,+Rollnick+S.+Motivational+interviewing:+preparing+people+for+change.+3ed+ed.+Guilford+Press,+2013.&ots=c-JheShiHZ&sig=0n3uur5w3aiF49LeIhURUig-oww&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.hr/books?hl=en&lr=&id=o1-ZpM7QqVQC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Miller+WR,+Rollnick+S.+Motivational+interviewing:+preparing+people+for+change.+3ed+ed.+Guilford+Press,+2013.&ots=c-JheShiHZ&sig=0n3uur5w3aiF49LeIhURUig-oww&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
67. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD006936. DOI: 10.1002/14651858.CD006936.pub3.

68. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001007. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.pub2.
69. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.
70. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub4.
71. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD001118. DOI: 10.1002/14651858.CD001118.pub3.
72. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000009. DOI: 10.1002/14651858.CD000009.pub4.
73. Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD001008. DOI: 10.1002/14651858.CD001008.pub2.
74. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub3.
75. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
76. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.

77. Shiffman S, Ferguson SG, Rohay J, Gitchell JG. Perceived safety and efficacy of nicotine replacement therapies among US smokers and ex-smokers: relationship with use and compliance. *Addiction*. 2008;103(8):1371-8.
78. Kozlowski LT, Giovino GA, Edwards B, et al. Advice on using over-the-counter nicotine replacement therapy-patch, gum, or lozenge to quit smoking. *Addict Behav*. 2007;32(10):2140-50.
79. Zwar N, Richmond R, Borland R et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. Royal Australian Collage of General Practitioners [Internet]. 2011 [pristupljeno 19.12.2015.] Dostupno na: <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/smoking-cessation/the-role-of-health-professionals>
80. Francetić I, i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
81. Slater, YE, Houlihan, LM, Maskell, PD, et al. Halogenated cytosine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 2003;44:503–515.
82. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;19;48(10):3474-7.
83. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
84. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(1):121-30.
85. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2006;359(19):2018-24.
86. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):56-63.
87. Center for Drug Evaluation and Research. Varenicline (marked as Chantix) information: FDA alert. Rockville, MD: Food and Drug Administration. [Internet].

2008. [pristupljeno 30.4.2017.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124818.htm>
88. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4.
89. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
90. Zwar N, Richmond R. Bupropion sustained release. A therapeutic review of Zyban. *Aust Fam Physician*. 2002;31(5):443-7.
91. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; Evidence and Recommendations. [Internet]. 2008. [pristupljeno 2.4.2017.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63943/>
92. Stead LF, Lancaster T. Nicobrevin for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005990. DOI: 10.1002/14651858.CD005990.
93. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2.
94. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002849. DOI: 10.1002/14651858.CD002849.
95. Mendelsohn C, Gould GS, Oncken C. Management of smoking in pregnant women. *Aust Fam Physician*. 2014;43(1):46-51.
96. Solomon L, Quinn V. Spontaneous quitting: self-initiated smoking cessation in early pregnancy. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(2):203–16.
97. Hemsing N, Greaves L, O’Leary R, Chan K, Okoli C. Partner support for smoking cessation during pregnancy: a systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2012;14:767–76.

98. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001055. DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub3.
99. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD010078. DOI: 10.1002/14651858.CD010078.pub2.
100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Projected smoking-related deaths among youth--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996;45(44):971-4.
101. Mendelsohn C. Teenage smoking – how can the GP help? Medicine Today. 2010; 11(11).
102. Gilman SE, Rende R, Boergers J, et al. Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. Pediatrics. 2009;123(2):e274-81.
103. Jackson C, Henriksen L. Do as I say: parent smoking, antismoking socialization, and smoking onset among children. Addict Behav 1997, 22, 107±114.
104. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub5.
105. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. The NSDUH Report: Adults With Mental Illness or Substance Use Disorder Account for 40 Percent of All Cigarettes Smoked. Rockville. [Internet]. 2013 [pristupljeno 2.5.2017.]. Dostupno na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/spot104-cigarettes-mental-illness-substance-use-disorder/spot104-cigarettes-mental-illness-substance-use-disorder.pdf>
106. Judith J. Prochaska. Failure to Treat Tobacco Use in Mental Health and Addiction Treatment Settings: A Form of Harm Reduction? Drug Alcohol Depend. 2010; 110(3): 177–182.
107. Siru R, Hulse GK, Tait RJ. Assessing motivation to quit smoking in people with mental illness: a review. Addiction. 2009;104(5):719-33.

108. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1109.

## 10. Životopis

Tamara Starčević je rođena dana 7. srpnja 1987. godine u Novoj Gradišci.  
1994.-2001. pohađala je Osnovnu školu Antun Mihanović Nova Kapela, Batrina.  
2002.-2006. pohađala je Opću gimnaziju Nova Gradiška.  
2006.-2012. pohađala je Medicinski fakultet u Zagrebu.

Radila je u Neuropsihijatrijskoj bolnici "Dr. Ivan Barbot" Popovača kao doktor medicine pripravnik od 19.11.2012. do 18.11.2013. godine.

Radila je u Domu zdravlja Slavonski Brod od 02.01.2014. do 19.12.2014. godine.

22.12.2014. započela je specijalizaciju iz obiteljske medicine u Domu zdravlja Dr. Andrija Štampar Nova Gradiška i upisala postdiplomski studij iz obiteljske medicine.

Popis radova:

Bilić E, Brinar V, Zemba Čilić A, Tolić A, Delimar V, Starčević T, Žagar M. Kad je visoka vrijednost CK nakon vježbanja znak mišićne bolesti? Deficit karnitin palmitoil transferaze tip II. *Neurol. Croat* 2012;Vol. 61, Supl. 5.

Projekti:

Bilić E, Sanader B, Šepec BI, Deliu M, Zemba Čilić A, Starčević T. Infektivne bolesti koje mogu biti otkrivene u elektromiografskom laboratoriju. Bilić E, Žagar M. *Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatija*. Medicinska naklada. Zagreb. 2013.

Sudjelovanje na neurološkom kongresu pod nazivom "Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatija" koji je održan 22. ožujka 2013. godine u KBC Zagreb.