

Nadomjesna terapija u liječenju ovisnosti o duhanu

Franin, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:013137>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Franin

Nadomjesna terapija u liječenju ovisnosti o duhanu

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Vrapče u sklopu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Henigsberga. Predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
3.1. Ovisnost o duhanu	1
4. POVIJEST UPORABE DUHANA	2
5. EPIDEMIOLOGIJA UPORABE DUHANA	4
5.1. Epidemiologija uporabe duhana u svijetu.....	4
5.2. Epidemiologija uporabe duhana u Republici Hrvatskoj	4
6. ETIOLOGIJA STVARANJA OVISNOSTI O DUHANU	5
6.1. Neurobiološki model.....	5
6.1.1. Mehanizam djelovanja nikotina.....	6
6.2. Model klasičnog učenja.....	7
6.3. Kognitivno socijalne metode učenja	7
6.4. Kulturološki kontekst stvaranja ovisnosti	8
7. DIJAGNOZA OVISNOSTI O DUHANU	8
8. UTJECAJ DUHANA NA ORGANIZAM.....	10
8.1. Kardiovaskularni sustav	10
8.2. Cerebrovaskularni sustav.....	10
8.3. Respiratorni sustav	11
8.4. Gastrointestinalni sustav	11
9. Liječenje ovisnosti o duhanu	12
9.1. Nikotinska zamjenska terapija.....	12
9.2. Bupropion.....	13
9.3. Vareniklin	14
9.4. Nortriptilin	15
9.5. Klonidin	16
9.6. Ostali lijekovi	16
9.6.1. Antagonisti kanabinoidnog receptora 1	16
9.6.2. Inhibitori monoamin oksidaze	17
9.6.3. Srebrov acetat	17
9.6.4. Nikotinska cjepiva.....	18
9.7. Kombinacije lijekova.....	18
10. ZAKLJUČAK.....	19
11. ZAHVALE	20

12.	LITERATURA:	21
13.	ŽIVOTOPIS:	27
14.	POPIS KRATICA.....	28

1. SAŽETAK

Nadomjesna terapija u liječenju ovisnosti o duhanu

Luka Franin

Ovisnost o duhanu sve se češće javlja u modernoj populaciji i čini veliki javnozdrastveni problem. Smatra se da je 15% svjetske populacije ovisno o duhanu, a taj postotak će ubrzanim načinom života samo rasti. U Hrvatskoj 36,45% stanovništva aktivno konzumira duhanske proizvode te se procjenjuje da od posljedica pušenja godišnje umire oko 10.000 ljudi. Patofiziološki mehanizam nastanka ovisnosti o duhanu je heterogen, a najznačajniju ulogu ima nikotin koji preko specifičnih neuroreceptora stimulira središnji živčani sustav i potiče lučenje dopamina te na taj način stvara osjećaj ugone. Svojim učinkom na ventralnu tegmentalnu zonu mijenja fiziološke procese u središnjem živčanom sustavu. Lijekovima pokušavamo smanjiti njegov utjecaj na organizam i ublažiti simptome ustezanja. U kliničkoj se praksi trenutno kao glavni lijekovi koriste nikotinska zamjenska terapija, vareniklin, bupropion, nortriptilin i klonidin. Zbog jednostavne uporabe i malog broja nuspojava trenutno se najviše koristi nikotinska zamjenska terapija. S trendom rasta broja pušača u svijetu povećava se i interes za proizvodnjom efikasnijih lijekova koji će pomoći u borbi protiv ovisnosti.

Ključne riječi: ovisnost o duhanu, nikotin, ustezanje, liječenje

2. SUMMARY

Supplemental therapy in the treatment of tobacco addiction

Luka Franin

Tobacco addiction is increasingly occurring in the modern population and is a major public health problem. It is estimated that 15% of the world is addicted to tobacco, and this percentage will only grow with an accelerated lifestyle. In Croatia, 36,45% of the population actively consumes tobacco, and it is estimated that about 10.000 people die from the effects of smoking annually. The pathophysiological mechanism of tobacco dependence is heterogeneous, with nicotine playing the most important role. Through specific neuroreceptors nicotine stimulates the central nervous system to secrete primarily dopamine, thus creating a sense of comfort. Its effect on the ventral tegmental area is as such that it alters the physiological processes in the central nervous system itself. With certain drugs we try to reduce the effects of nicotine on the body and mitigate the symptoms of withdrawal. In clinical practice, nicotine replacement therapy, varenicline, bupropion, nortriptyline and clonidine are currently used as main treatment modalities. Due to its simple use and low incidence of side effects, nicotine replacement therapy is currently most widely used. As the number of smokers increases worldwide, there is an increasing interest in producing more effective drugs to help combat tobacco addiction.

Keywords: tobacco dependence, nicotine, withdrawal, treatment

3. UVOD

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, SZO (*engl.* World Health Organisation, WHO) sindrom ovisnosti je skup fizioloških, bihevioralnih i kognitivnih pojava u kojima upotreba neke tvari ili klase tvari ima mnogo veći prioritet za pojedinca od ostalih ponašanja koja su nekad imala veću vrijednost. Glavna karakteristika sindroma ovisnosti je izrazita želja za uzimanjem psiho-aktivnih tvari poput alkohola ili duhana. Psihička ovisnost odnosi se na oslabljenu kontrolu nad konzumiranjem droga, dok se fizička ovisnost odnosi na toleranciju i simptome ustezanja. U biološki orijentiranoj raspravi termin ovisnost često se koristi samo za upućivanje na fizičku ovisnost dok se psihološki utjecaj zanemaruje.

3.1. Ovisnost o duhanu

Pušenje duhana uzrokuje visoke stope smrtnosti i morbiditeta u cijelom svijetu. Unatoč dostupnosti lijekova za prestanak pušenja, održavanje dugotrajne apstinencije je teško, a većina ljudi koji pokušaju prestati pušiti u tome ne uspijevaju. Iako duhanski dim sadrži mnogo tvari, znanstvenici smatraju da je nikotin glavni uzrok ovisnosti o duhanu. Razumijevanje funkcioniranja središnjeg živčanog sustava i procesa koji omogućuju stvaranje ovisnosti o nikotinu ključno je za razvoj učinkovitih lijekova. Iako je opće prihvaćeno da je nikotin najštetniji sastojak duhana, neki od 4.000 drugih duhanskih kemijskih sastojaka koji se nalaze u cigareti također prouzrokuju senzoričke i kondicionirane učinke poput osjećaja ugone i time produbljuju ovisnost (1). Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne

poremećaje (DSM) za dijagnozu ovisnosti o duhanu potrebni su dokazi o tri ili više dolje navedena kriterija (Tablica 1) tijekom razdoblja od 12 mjeseci.

Tablica 1 Prilagodio prema: Američko Psihijatrijsko Udruženje (2013). Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (5. izd.)

Kriteriji za dijagnosticiranje ovisnosti o duhanu prema DSM-u
Tolerancija na učinke nikotina
Simptomi ustezanja nakon apstinencije ili smanjenja uporabe nikotina
Uporaba tijekom dugog vremenskog perioda ili korištenje veće količine nego što je predviđeno
Velika količina vremena utrošena na nabavu i potrošnju duhana
Korištenje koje rezultira smanjenjem važnih društvenih, profesionalnih i rekreacijskih aktivnosti
Neprestana želja ili neuspješan napor da se smanji uporaba
Uporaba nastavljena unatoč saznanjima o štetnim posljedicama

4. POVIJEST UPORABE DUHANA

Od davnih vremena mnogi su autori opisivali inhalaciju para raznih narkotičnih biljaka u medicinske i ritualne svrhe. Herodot (485- 425. p.n.e.) opisuje kako su Skiti koristili dim konoplje u ljekovite svrhe. Rimski učenjak, Plinije Stariji, napisao je djelo „Povijesti prirode“ o ljekovitim učincima dima, koji nastaje izgaranjem bilja i tjera na kašalj. Plutarh (46-120. godine) spominje Teutonce koji su koristili bilje tako da su otkidali vrhove i stavljali ih u vatru. Tako stvoreni dim inhalirao se i time ih dovodio u

relaksacijsko stanje. Indijanci su prvi napravili napravu koja je imala oblik današnje lule, odnosno stvorili su opće prihvatljiv oblik pušenja zasnovan na sagorijevanju biljke *tabaccum nicotiana*. Nakon otkrića američkog kontinenta prvi mornari nisu shvatili ulogu duhana te su ga često bacali s brodova jer je imao neugodan miris. Tek kada su vidjeli koliku mu važnost domoroci pridaju, ta se tradicija prenijela i u Europu. Duhane je postao izuzetno popularan i nije mu mogao konkurirati niti jedan prekomorski proizvod. Do kraja šesnaestog stoljeća proširio se u sve europske zemlje i postao dio svakodnevice. Cigareta s papirnatim omotom javlja se samo nekoliko godina nakon prve lule. Još 1575. godine jedan je španjolski liječnik izvijestio dvor u Madridu da su domoroci u Meksiku proizveli papir koji su upotrebljavali za pravljenje „smotki“ duhana (2). Prvi svjetski rat popularizirao je duhan jer je i sam Crveni križ dijelio cigarete i cigare austrougarskim vojnicima koji su bili poslani u rat. Svaki vojnik dobio je dvije cigarete i dvije cigarete. Vojnici su pušili iz duhovnih, fizičkih i društvenih razloga. Blaga narkotička svojstva duhana i njegova sposobnost zatamljivanja osjećaja gladi smatrali su se korisnim učincima u kriznim stanjima kao što su dani provedeni u rovovima. Važnost se pridavala ne samo zbog fiziološkog učinka već i bihevioralnog jer se smatrala dijelom rutine i uobičajenog života koja je umirivala vojnike. To je poticalo države da se okrenu masovnoj proizvodnji duhanskih proizvoda kakve poznajemo i danas. Prvi duhan u Hrvatskoj prenosio se lađama Savom i Kupom do Karlovca te nakon toga do Rijeke. Preko primorskih luka ugarski i hrvatski duhan bio je prevožen u razne zemlje Europe i u Sjevernu Ameriku. Industrijska proizvodnja duhana počela se razvijati u drugoj polovici devetnaestog stoljeća. Nastupom industrijalizacije, u tadašnjoj Austro-Ugarskoj Monarhiji, otvara se prva tvornica duhana sa sjedištem u Rovinju (3).

5. EPIDEMIOLOGIJA UPORABE DUHANA

5.1. Epidemiologija uporabe duhana u svijetu

Pušenje duhana predstavlja najvažniji zdravstveni rizik koji se može spriječiti i spada među glavne uzroke prerane smrti u cijelom svijetu. Uzrokuje širok spektar bolesti uključujući razne tumore, kronične bolesti pluća, kardiovaskularne i gastrointestinalne bolesti. Uz to, uporaba duhana tijekom trudnoće negativno utječe na rast i razvoj fetusa i smanjuje reproduktivnu sposobnost. Smatra se da cigarete puši više od milijardu ljudi, što je gotovo 15% svjetske populacije. Proteklih godina zabilježeno je veliko širenje upotrebe duhana u zemljama u razvoju i ubrzanje porasta ženskih pušača u razvijenom svijetu (4). Poznavanje epidemiologije ovisnosti o duhanu koristi se za provođenje znanstvenih projekata, intervencijskih programa i kao temelj donošenja političkih inicijativa i zakona za sprječavanje daljnje zlouporabe duhana (5). U svijetu, standardizirana prevalencija svakodnevnog pušenja iznosila je 25,0% za muškarce i 5,4% za žene. Zabrinjavajuće je da je većina zemalja postigla veće smanjenje godišnje stope pušenja od 1990. do 2005. u usporedbi s razdobljem između 2005. i 2015.. U 2015. godini 11,5% globalnih slučajeva smrti odnosno 6,4 milijuna smrti se pripisuje direktno konzumaciji duhana. Od toga 54% njih dolaze iz četiri zemlje: Kine, Indije, Rusije i Sjedinjenih Američkih Država (6).

5.2. Epidemiologija uporabe duhana u Republici Hrvatskoj

Kao i u ostatku svijeta, u Hrvatskoj uporaba duhana čini veliki javno zdravstveni problem. U 2018. godini od kardiovaskularnih bolesti, za koje se pušenje duhana smatra jednim od glavnih faktora rizika, umrlo je 23.048 ljudi, što čini 43,73%

ukupnog mortaliteta. Prema rezultatima istraživanja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o uporabi duhana u odrasloj populaciji iz 2015. godine, u Hrvatskoj puši 31,1% stanovnika, od kojih su 27,5% svakodnevni pušači, a 3,6% povremeni pušači. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), u Hrvatskoj se direktno pušenju pripisuje 9.264 ili čak 18% svih smrti kod osoba starijih od 30 godina. Za muškarce iznosi 28%, što je više od europskog prosjeka. Ovi podaci ukazuju i na rani početak pušenja i veliki udio pušača u mladoj generaciji zbog izloženosti duhana od izrazito rane dobi (7).

6. ETIOLOGIJA STVARANJA OVISNOSTI O DUHANU

Stvaranje ovisnosti je složen proces koji se odvija u središnjem živčanom sustavu i dosadašnjim znanstvenim saznanjima nije do kraja razjašnjen. Postoje razni modeli koji objašnjavaju mogućnost nastanka ovisnosti. Oni se međusobno ne isključuju već se nadopunjuju.

6.1. Neurobiološki model

Neurobiološki modeli baziraju se na direktnom učinku tvari na živčani sustav. Razlikujemo nekoliko neurobioloških modela koji svaki objašnjava određeni način djelovanja utjecaja duhana na neuroreceptore. Neovisno na koje receptore djeluju razlikujemo dva moguća učinka. Modeli neuroadaptacije sugeriraju da se ovisnost javlja na celularnoj razini. Učestalo izlaganje sastojcima duhana mijenja osjetljivost izloženih neuroreceptora u središnjem živčanom sustavu te povećava njihov ukupan broj na koje se tvari mogu vezati. Neuron se brzo prilagode novoj količini tvari koja je vezana za receptore te dolazi do desenzibilizacije i time smanjenja učinka njihove

stimulacije. Zbog adaptacije receptora umanjeno djelovanje tvari stvara reakciju ustezanja preko središnjeg živčanog sustava koji nastoji nadoknaditi njen nedostatak, u smjeru općenito suprotnom od učinaka tvari (8). Drugi neurobiološki model objašnjava da razni stimulansi pojačavaju utjecaj središnjeg živčanog sustava na oslobađanje endorfina preko dopaminergične stimulacije. Zbog brzine aktivacije sustava, endorfin se doživljava kao snažan pojačivač te potiče središnji živčani sustav na daljnje lučenje tvari. Time preuzima kontrolu nad samoregulacijom količine receptora i tvari u sustavu te stvara dojam konstantnog manjka (9).

6.1.1. Mehanizam djelovanja nikotina

Nikotin je tercijarni amin koji se sastoji od piridina i pirolidinskog prstena. (S)-nikotin, koji se nalazi u duhanu, veže se stereoselektivno na nikotinske kolinergičke receptore (nAChRs). Udisanjem dima cigareta nikotin se odvaja od duhana i unosi se s ostalim česticama u plućnu cirkulaciju, prvenstveno u vene, a zatim i u arterije. Nikotin lako difundira kroz krvno-moždanu barijeru te se veže na ionske nikotinske kolinergičke receptore. Kompleks nAChR sastoji se od pet podjedinica, a nalazi se u perifernom i centralnom živčanom sustavu. Najbrojniji, a time i najvažniji podtip nikotinskih receptora u ljudskom mozgu je $\alpha 4\beta 2$ (10). Vezanjem za nAChR u ventralnoj tegmentalnoj zoni (VTA) uzrokuje oslobađanje dopamina u nukleus akumbensu što djeluje kao glavni mehanizam stvaranja ovisnosti (11). Uz dopamin oslobađaju se i ostali neurotransmiteri, uključujući noradrenalin, acetilkolin, serotonin, γ -aminobuternu kiselinu (GABA), glutamat i endorfini, koji posreduju različitim ponašanjima nikotina (12). Uz svoje direktne i indirektne učinke na stimulaciju nAChR-a kronično pušenje cigareta uzrokuje i smanjenje aktivnosti monoamino-oksidge A i B (MAO-A i MAO-B) što dovodi do povećanja razina

dopamina u sinapsama, pojačavajući na taj način učinak nikotina i pridonosi ovisnosti (13). Oslobođeni dopamin stvara osjećaj ugone čime pojačava želju za daljnjom konzumacijom cigareta prema teoriji o samogradifikaciji živčanog sustava (14).

6.2. Model klasičnog učenja

Modeli klasičnog učenja ne pokušavaju diskreditirati neurobiološki utjecaj tvari već na njihovom temeljnom djelovanju pokušavaju nadograditi bihevioralne manifestacije koje dovode do ovisnosti. Klasični modeli kondicioniranja građeni su na temelju da zloupotrebljavane tvari stvaraju fiziološke, ali i subjektivne reakcije u samome korisniku. Za ovaj model je važno da se konzumiranje supstanci odvija u jednakim ili sličnim uvjetima. Kao rezultat opetovanog uparivanja fiziološkog utjecaja i okolnosti u kojem se supstanca uzima, sama okolnost postaje okidač na organizam u nedostatku nikotina (15).

6.3. Kognitivno socijalne metode učenja

Svako ponašanje je povezano sa sposobnošću da kognitivno kontroliramo i pohranjujemo simbole iz naše okoline. Iz toga proizlazi da način na koji mislimo utječe na način ponašanja, ali isto tako ponašanje određuje naše mišljenje, što se naziva recipročnim determinizmom. Ta teorija ima posljedice na razumijevanje ovisničkih ponašanja. Pridodaje važnost svjesnom rasuđivanju i odlučivanju o uporabi odnosno prestanku uporabe droga na kognitivnoj razini. Marlatt je uveo pojam posrednih čimbenika koji upućuju na distinkciju pojmova žudnje i nagona. Žudnja se odnosi na želju za uzimanjem supstance zbog njenog očekivanog

pozitivnog učinka, dok je nagon refleksna namjera za konzumiranjem supstance (16).

6.4. Kulturološki kontekst stvaranja ovisnosti

Kultura je cjelokupno društveno naslijeđe koje čini naučene obrasce mišljenja, osjećanja i djelovanja neke grupe, zajednice ili društva, kao i izraze tih obrazaca u materijalnim objektima. Kako bi postojala mogućnost da se ovisnost razvija unutar grupe, uporaba supstance mora imati pozitivnu konotaciju i ukorijeniti se u temeljne vrijednosti zajednice. Metode kojima se to ostvaruje su pridavanje važnosti utjecaja stvari na organizam, velika vrijednost stvari u socijalnoj razmjeni, uporaba stvari stvara cijenjene socijalne interakcije i način na koji se supstanca upotrebljava pomaže u formiranju vlastitog identiteta i čini društvenu razliku.

7. DIJAGNOZA OVISNOSTI O DUHANU

Ovisnosti o nikotinu pristupa se u moderno doba kao i ostalim bolestima. Dijagnoza ovisnosti postala je sustavna i rutinska metoda. Pušači se međusobno razlikuju prema razini ovisnosti te ih je važno pravilno diferencirati. Test koji u kliničkoj praksi ima najveću važnost je Fagerstromov test za ovisnost o nikotinu. Sastoji se od šest pitanja koja ovisno o odgovoru donose različit broj bodova od jedan do tri. Na temelju analize zbroja bodova dobivenih odgovorom postavlja se dijagnoza stupnja ovisnosti i određuje odgovarajuća terapija (**Tablica 2**) (17). Rezultat od 1 ili 2 bodova govori nam da se radi o izrazito blagom ovisniku te da nema potrebe za nadomjesnom terapijom, pacijent koji ima 3 ili 4 bodova ima nisku do umjerenu ovisnost o nikotinu i preporuča se uporaba transdermalnih flastera, inhalatora, pastila ili žvakaćih guma. Pacijent koji dobije rezultat od 5 do 7 bodova smatra se

umjereno ovisnim o nikotinu i mogu biti ponuđeni flasteri, inhalator, pastila ili žvakaća guma kao izbor terapije dok se za pacijenta koji postigne 8 ili više bodova smatra vrlo ovisnim o nikotinu i može mu se ponuditi i kombinirana terapija od flastera, pastile ili žvakaće gume. Uz to potrebno je za svaki rezultat pogledati najnovije smjernice za nadomjesnu terapiju ovisnosti o duhanu.

Tablica 2 Heatheron TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 86:1119-27

Fagerstormov test za dijagnosticiranje ovisnosti o duhanu		
Pitanja postavljena u testu	Mogući odgovori	Mogući bodovi
Kada nakon buđenja pušite svoju prvu cigaretu?	Unutar 5 minuta 6-30 minuta 31-60 minuta Nakon 60 minuta	3 2 1 0
Je li vam je teško suzdržati se od pušenja na mjestima gdje je zabranjeno?	Da Ne	1 0
Od koje biste cigarete radije odustali?	Prve koju popušite ujutro Bilo koje druge	1 0
Koliko cigareta popušite u jednome danu?	10 ili manje 11 - 20 21 - 30 31 ili više	0 1 2 3
Pušite li više ujutro nego predvečer?	Da Ne	1 0
Pušite li iako ste bolesni i većinu dana provedete u krevetu?	Da Ne	1 0

8. UTJECAJ DUHANA NA ORGANIZAM

8.1. Kardiovaskularni sustav

Smatra se da su 30 do 40% smrti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima povezane s pušenjem. Kohortne studije načinjene na populaciji od 20 milijuna ukazuju da je rizik od infarkta miokarda i smrti od koronarnih bolesti kod pušača do 70% veći naspram ne pušača. Pušenje utječe na gustoću krvi i time povećava mogućnost stvaranja ugrušaka, pojačava aktivnost srca, uzrokuje hipertenziju i sužava terminalne arterije te time sprječava adekvatan dotok kisika (18).

8.2. Cerebrovaskularni sustav

Pušači imaju 50% veći rizik od moždanog udara i smanjenu mogućnost oporavka s većom vjerojatnosti smrtnog ishoda. Posebice su rizična skupina žene na oralnoj kontracepciji koje imaju visoki rizik od subarahnoidalnog krvarenja i tromboemboličnih incidenta. Duhan utječe i na smanjenje elastičnosti moždanih arterija i time povisuje šansu stvaranja moždanih aneurizmi. Simptomi živčanog sustava koji se prvi primjećuju su tremor, nesanica, nemir, razdražljivost, smanjenje pamćenja, pad koncentracije i radne sposobnosti. Morfološki gledano pušači imaju smanjeni volumen sive tvari u subregiji frontalnog režnja, okcipitalnom korteksu, kuneusu, prekuneusu i u talamusu (19). Rizik od cerebrovaskularnih incidenata se izrazito smanjuje nakon dvije godine od prestanka pušenja.

8.3. Respiratorni sustav

Pušenje može uzrokovati fatalne bolesti poput upale pluća, emfizema i raka pluća. Dim cigareta poništava djelovanje zaštitnih enzima, zbog čega proteaze razaraju plućno tkivo te posljedično nastaju veće emfizematozne ciste. Dolazi i do pojačanog stvaranja sluzi, a posljedično tome i do opstruktivne bolesti pluća sa suženim promjerom bronhiola i smanjenim strujanjem zraka kroz pluća. Smanjenje protoka kisika i uništenje respiracijske površine dovodi do smanjene oksigenacije perifernih organa. Bolesnici nedostatak kisika u krvi i u tkivima osjećaju kao nedostatak zraka, umor, zamaranje, zaduhu i nemoć.

8.4. Gastrointestinalni sustav

Razne studije su pokazale da dim cigarete i njegovi aktivni sastojci uzrokuju degeneraciju stanica mukoze, inhibiraju njihov prirodni tijek samoobnove, smanjuju protok krvi u gastrointestinalnoj sluznici i ometaju normalno funkcioniranje imunološkog sustava sluznice. Tim mehanizmima uzrokovani su razni poremećaji i bolesti od kojih su najčešći peptički ulkusi, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest te razni tumori (20). Prvi simptomi od strane gastrointestinalnog sustava koji se javljaju su loš zadah i žuto obojeni zubi, također se mogu javiti bolesti desni, oslabljen osjet ukusa i oralna groznica. Najštetnija posljedica pušenja u usnoj šupljini i ždrijelu je povećani rizik od karcinoma na usnama, jeziku, larinksu i jednjaku.

9. Liječenje ovisnosti o duhanu

Trenutne smjernice za liječenje ovisnosti o duhanu dijelimo na one prve i druge linije. Prvu liniju čini zamjenska terapija nikotinom (*eng. nicotine replacement therapy, NRT*), atipični antidepresiv bupropion i parcijalni agonist nikotinskih receptora vareniklin. Drugu liniju liječenja čine antidepresiv nortriptilin i alfa agonist klonidin (21). Studije pokazuju da su svi lijekovi prve linije (tzv. NRT-i) slične učinkovitosti s tek manjim razlikama dok se lijekovi druge linije zbog neistraženih nuspojava koriste samo kod pacijenata koji ne reagiraju na primarni plan terapije.

9.1. Nikotinska zamjenska terapija

Nikotinska zamjenska terapija je najčešći lijek koji se koristi u liječenju ovisnosti o duhanu. Nalazi se na popisu Svjetske zdravstvene organizacije esencijalnih, najsigurnijih i najučinkovitijih lijekova potrebnih u zdravstvenom sustavu. Ova terapija je prvi put odobrena za upotrebu 1984. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Primarni mehanizam djelovanja joj je djelomična zamjena nikotina prethodno dobivanog pušenjem duhana. Postoje pet produkta koji su odobreni u korištenju liječenja ovisnosti u prvoj liniji (Tablica 3). Radi se o sporodjelujućem transdermalnom nikotinskom flasteru, nikotinskoj gumi, nikotinskim pastilama, nikotinskom spreju i nikotinskom inhalatoru (22). Na početku nikotinske zamjenske terapije pušač mora prestati s drugim oblicima konzumacije duhana zbog opasnosti od toksičnog učinka nikotina kod kombinirane uporabe. Brzo djelujući NRT-i pomažu pri očuvanju pozitivnog učinka duhana (smirenje i pad tlaka) na pojedinca i time umanjuju želju za pušenjem cigareta. NRT-ovi ne uklanjaju u potpunosti sve simptome ustezanja.

Sustavi prijenosa tvari u organizmu ne mogu oponašati brzinu apsorpcije i zamijeniti svu količinu duhana koji u tijelo inače dolazi pušenjem (23). Unatoč tome svi NRT-ovi su pokazali bolju učinkovitost nad placebom u kliničkim ispitivanjima gledano na kraju studije, ali i dugoročno (24). Ne postoje kvalitetni dokazi o razlici u učinkovitosti među raznovrsnim nikotinskim proizvodima, svi imaju podjednak učinak i približno udvostručuju vrijeme trajanja apstinencije (25).

Tablica 3 Prilagodio prema: Mendelsohn, Colin. (2013). Optimising nicotine replacement therapy in clinical practice. Australian Family Physician. 42. 305-9.

Primjena nikotinske zamjenske terapije	
Tipovi nikotinske zamjenske terapije	Kako se koriste
Transdermalni nikotinski flaster	Zalijepite na kožu
Nikotinska guma	Žvačite dok ne počnete osjećati trnce, a zatim stavite između obraza i desni
Nikotinske pastile	Stavite u usta poput bombona i kada se počne otapati otpušta niske doze nikotina
Nikotinski sprej	Prislonite na usne i udišite kroz usnik
Nikotinski inhalator	Promućkajte bočicu, umetnite u nos i utisnite sadržaj

9.2. Bupropion

Bupropion hidroklorid je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI).

U kemijskoj građi ima sličnosti s feniletilaminom te je u početku proizveden i plasiran

na tržište kao antidepresiv. Najčešće se koristi za liječenje velikog depresivnog poremećaja, sezonskog afektivnog poremećaja i kao pomoć pri prestanku pušenja (26). Preporuča se početi s uzimanjem bupropiona jedan tjedan prije stvarnog prestanka pušenja, oralno jednom do dva puta dnevno, da bi se akumulirale dovoljne koncentracije lijeka u krvi za maksimalan učinak. Utjecaj bupropiona na smanjenje ovisnosti o duhanu nije u potpunosti razjašnjen, ali inhibicija ponovnog unosa dopamina i slab učinak antagonista NACHR mogli bi doprinosti uočenom učinku smanjenja želje za ponovnim unosom nikotina (27). Najčešće nuspojave koje se javljaju u 30 do 40% pacijenata su nesanica, suhoća usta i gastrointestinalni simptomi (28), a glavna kontraindikacija su napadaji bilo koje etiologije (29). Kohortne studije upućuju da je učinak približno jednak NRT-ima te udvostručuju vjerojatnost prestanka pušenja uspoređujući s placebom (30).

9.3. Vareniklin

Vareniklin je visoko selektivan djelomični agonist $\alpha 4\beta 2$ nikotinskih acetilkolinskih receptora razvijen posebno kao lijek za liječenje ovisnosti o duhanu. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila ga je 2006. godine (31). Vareniklin ima dvojak učinak, djelomično se veže za nACHR bez postizanja punog učinka samog nikotina (agonistički učinak) i blokira nACHR, a time sprječava vezanje nikotina iz duhana na receptore (antagonistički učinak) (26). Naveden mehanizam djelovanja rezultira smanjenjem žudnje za duhanom i ublažava simptome ustezanja. Smanjenjem osjećaja užitka prilikom konzumacije duhana smanjuje se rizik od recidivnog ponašanja (32). Kohortna istraživanja i meta analize pokazale su da zdravi pušači nakon godinu dana imaju 2,5 puta veće šanse da prestanu pušiti, ako uzimaju vareniklin oralno 1 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom i otprilike

1,7 puta veće izgleda u odnosu na bupropion. To čini vareniklin najučinkovitijim lijekom za liječenje ovisnosti o nikotinu. Generalno se dobro podnosi, a rijetko se mogu javiti nuspojave slične bupropionu poput mučnine, glavobolje, nesаницe i gastrointestinalnih smetnja. Važno je napomenuti da su one bile učestale i u skupini koja je primala placebo (33).

9.4. Nortriptilin

Nortriptilin je oralni lijek koji spada u drugu generaciju tricikličkih antidepresiva (TCA), a koristi se za liječenje depresije, neuropatske boli, poremećaja hiperaktivnosti deficita pažnje (ADHD), prestajanja pušenja i tjeskobe. U liječenju ovisnosti spada u drugu liniju farmakoterapije. Svoj terapijski učinak ostvaruje inhibicijom ponovnog unosa noradrenalina i serotonina. Nuspojave su povezane s blokiranjem muskarinskih kolinergičnih receptora, receptora histamina H1 i alfa1 adrenergičnih receptora (Tablica 4) (34).

Tablica 4 Prilagodio prema: Aveyard, Paul & Sanders, Carol & Fillingham, Sally & Farley, Amanda & Murphy, Mike. (2008). Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: Pragmatic randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 336. 1223-7. 10.1136/bmj.39545.852616.BE.

Nuspojave korištenja nortriptilina	
Vrsta receptora koji su blokirani nortriptilinom	Nuspojave
Muskarinski kolinergični receptori	Suha usta, mutan vid, konstipacija, urinarna retencija
Histaminski H1 receptori	Sedacija, dobivanje na težini, pospanost
Alfa1 adrenergični receptori	Ortostatska hipotenzija

Studije pokazuju da nortriptilin gotovo utrostručuje šanse prestanka pušenja, unatoč tome svrstan je u drugu liniju terapije za liječenje ovisnosti zbog brojnih nuspojava i kontraindikacija (34).

9.5. Klonidin

Klonidin je bio jedan od prvih lijekova koji nije sadržavao nikotin, a koristio se za liječenje ovisnosti o duhanu. Spada u skupinu antihipertenziva koji djeluju kao agonisti α_2 adrenergičkih receptora i imidazolinskog receptora. Preko adrenergičnih receptora klonidin sprječava oslobađanje noradrenalina, inhibira aktivaciju lokusa ceruleusa, što rezultira sedacijom i anksiolizom (35). Za liječenje ovisnosti o duhanu spada u drugu liniju farmakoterapije koja se koristi samo nakon neuspjeha prve linije, primjenjuje se oralno ili transdermalno. U drugu liniju je smješten jer unatoč brojnim pozitivnim učincima kao što su smanjenje anksioznosti, razdražljivosti, gladi i želje za duhanom ima brojne nuspojave poput sedativnog učinka, suhoće u ustima i vrtoglavice. Uz to, kroz razne studije uočena je veća efikasnost klonidina u ženskoj populaciji, stoga se njima češće preporuča (36). Unatoč tome, treba ga uzet u obzir kao lijek izbora kod pušača koji imaju ekstremne simptome ustezanja (37).

9.6. Ostali lijekovi

9.6.1. Antagonisti kanabinoidnog receptora 1

Kanabinoidni receptorski sustav inhibira dopaminski posredovan osjećaj ugone ostvaren konzumacijom hrane i duhana. Funkcionalno, kronično izlaganje nikotinu aktivira endokanabinoidni sustav mozga preko kanabinoidnog receptora 1 (CB1R) u limbičkoj regiji. Stoga je predloženo da bi antagonisti CB1R-a mogli imati

terapeutsku vrijednost za prestanak pušenja. Rimonabant je CB1R antagonist s dokazanom djelotvornošću kao lijek protiv ovisnosti o duhanu i pretilosti (38). Veliko randomizirano kliničko ispitivanje 8-tjednog liječenja rimonabantom nije pokazalo pozitivan učinak na prestanak pušenja i bio je povezan s povećanom učestalošću psihijatrijskih poremećaja i nelagodnom u probavnom sustavu (39).

9.6.2. Inhibitori monoamin oksidaze

Inhibitori monoamin oksidaze (MAOI) su lijekovi koji inhibiraju aktivnost jednog ili oba enzima monoamin oksidaze: monoamin oksidaza A (MAO-A) i monoamin oksidaze B (MAO-B). Najpoznatiji su kao moćni antidepressivi, kao i učinkovita terapijska sredstva za liječenje paničnog poremećaja i socijalne fobije, a intenzivno se istražuje mogućnost njihove primjene u liječenju ovisnosti o duhanu. Smatra se da ovi lijekovi povećavaju razinu dopamina u mozgu sprječavajući metabolizam dopamina putem MAO-B, poboljšavajući na taj način dopaminergički prijenos i smanjenje simptoma ustezanja od nikotina (13). Selegilin je selektivni i ireverzibilni inhibitor MAO-B. Oralna i transdermalna uporaba selegilina kao pomagala u prestanku pušenja još se istražuje. Nekoliko manjih studija pokazalo je da je učinkovit u smanjenju simptoma ustezanja i produljuje trajanje apstinencije u usporedbi s placeboom (40). Nažalost, prvo veliko dvostruko slijepo, placebo kontrolirano randomizirano ispitivanje oralnog selegilina nije pokazalo poboljšanje u smanjenju stope pušenja te zahtijeva daljnja istraživanja (41).

9.6.3. Srebrov acetat

Proizvodi srebrovog acetata, poput gume, pastila i spreja, stvaraju neugodan metalni okus u kombinaciji s cigaretama, stoga se koriste kao terapija bazirana na stvaranju

odbojnosti prema pušenju. Međutim, nije nađeno dovoljno dokaza da srebrov acetat pomaže u prestanku pušenja (42).

9.6.4. Nikotinska cjepiva

Nikotinska cjepiva funkcioniraju tako da potiču imunološki sustav na stvaranje protutijela usmjerenih protiv nikotina unesenog pušenjem, na taj način smanjuju količinu, ali i brzinu kojom on dolazi u moždani krvotok (43). Sama molekula nikotina ne potiče imunološku reakciju jer je premala da bi ju imunološki sustav uopće prepoznao, stoga nikotinska cjepiva koja su u razvoju sadrže nikotin konjugiran na veći proteinski nosač kao što je bakterijski egzoprotein. Nikotinska cjepiva mogla bi imati važnu prednost u tome što mogu dugotrajno djelovati na imunološki sustav, od 6 do 12 mjeseca, a to bi moglo smanjiti stopu relapsa. Nije potrebna svakodnevna aplikacija lijeka, već samo povremeni „boosteri“ za održavanje odgovarajućeg konstantnog titra protutijela. Budući da nemaju direktan učinak na neurone izostaju nuspojave koje se javljaju kod drugih lijekova koji se vežu na receptore u središnjem živčanom sustavu. Unatoč svim pozitivnim učincima postoje i nedostaci koji uključuju moguća višestruka cijepljena i dug vremenski period između samog cijepljenja i adekvatnog imunološkog odgovora (26). Cjepiva su tek u fazi testiranja i potrebna su još istraživanja kako bi se ustanovila njihova prednost nad ostalim, trenutno dostupnim lijekovima.

9.7. Kombinacije lijekova

Kombinacija lijekova za suzbijanje ovisnosti o pušenju povećava učinkovitost prestanka pušenja u usporedbi s do sada često zastupljenom monoterapijom.

Kombinacije koje su do sada detaljno proučene su transdermalni flaster uparen s NRT-om i bupropion s NRT-om. Ostale mogućnosti nisu još dovoljno detaljno istražene. Unatoč prednostima pokazalo se da ta metoda liječenja nije dovoljno financijski opravdana (26).

10. ZAKLJUČAK

Pušenje duhana uzrokuje visoke stope smrtnosti i morbiditeta u cijelom svijetu. Unatoč dostupnosti lijekova za prestanak pušenja, održavanje dugotrajne apstinencije predstavlja velik izazov. Iz godine u godinu sve je više ljudi koji se liječe od ovisnosti o duhanu, a među njima raste broj novo dijagnosticiranih, posebice među mlađom populacijom. S porastom pušača u svijetu raste i interes za pronalaženjem lijekova koji smanjuju ovisnost o duhanu. To je skupina lijekova koji svojim učincima na središnji živčani sustav smanjuju želju za uporabom duhana ili smanjuju simptome ustezanja i time olakšavaju proces prestanka pušenja. Možemo ih koristiti pojedinačno, u kombinaciji međusobno ili u kombinaciji s drugim psihofarmacima i ostalim lijekovima, ali moramo obratiti pozornost na moguće nuspojave i interakcije koje se nerijetko javljaju prilikom uzimanja. Nikotinska zamjenska terapija najčešće je korištena radi svoje pristupačnosti i lagane primjene, dok se kliničkim ispitivanjima vareniklin etablirao kao dugotrajno najučinkovitiji trenutno dostupni lijek. Kada uzmemo u obzir porast broja pušača i mortalitet koji je direktno povezan sa štetnim utjecajem pušenja tada možemo zaključiti da su klinička istraživanja novih i efikasnijih lijekova od iznimne važnosti.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada, konstantnoj dostupnosti i strpljenju. Također se zahvaljujem obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci, te svim prijateljima.

12. LITERATURA

1. D'Souza MS, Markou A. Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract.* 2011;6(1):4–16.
2. Kurilj K. Povijest pušenja duhana [Internet]. Zagreb; 2008. Available from: <http://piperson.org/duhani/povijest-duhana.php>
3. Bauk M. Povijest duhana. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet; 2015.
4. Fagerström K. The epidemiology of smoking: Health consequences and benefits of cessation. *Drugs.* 2002;62(SUPPL. 2):1–9.
5. Suchanek Hudmon K, Kilfoy BA, Prokhorov A V. The epidemiology of tobacco use and dependence. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2006;18(1):1–11.
6. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: A systematic analysis from the global burden of disease study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1885–906.
7. Dečković Vukres V, Ivičević Uhernik A, Mihel S. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdrastvo. Zagreb, Rockefellerova 7. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf
8. Shadel WG, Shiffman S, Niaura R, Nichter M, Abrams DB. Current models of nicotine dependence: What is known and what is needed to advance

- understanding of tobacco etiology among youth. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59(SUPPL. 1):9–22.
9. Frawley PJ. Neurobehavioral Model of Addiction. *J Drug Issues.* 1987;17(1):29–46.
 10. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(9):482–91.
 11. Wadgave U, Nagesh L. Nicotine replacement therapy: An overview. *Int J Heal Sci.* 2016;10(3):425–35.
 12. Tänzer W, Schmidt S, Ludwig I. Molmassebestimmung an polyamiden und reaktionsprodukten aus ϵ -caprolactam und phenylglycidether. *J für Prakt Chemie - Chem - Zeitung.* 1996;338(4):311–9.
 13. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology.* 2007;28(1):182–95.
 14. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1445–9.
 15. Meyer RE. Conditioning phenomena and the rproblem of relapse in opioid addicts and alcoholics. *NIDA Res Monogr Ser.* 1988;(84):161–79.
 16. Niaura R. Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. *Addiction.* 2000;95(8):155–63.
 17. Balfour D, Benowitz N, Fagerström K, Kunze M, Keil U. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy: A status report. *Eur Heart J.* 2000;21(6):438–45.

18. Bonanome, Andrea; Grundy SM. The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org at MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE on
October 26, 2014. For personal use only. No other uses without permission.
From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All
rights. N Engl J Med. 1988;1244–8.
19. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, et al.
Smoking and structural brain deficits: A volumetric MR investigation. Eur J
Neurosci. 2006;24(6):1744–50.
20. Li LF, Chan RLY, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu WKK, et al. Cigarette smoking
and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying
molecular mechanisms (review). Int J Mol Med. 2014;34(2):372–80.
21. Necsoiu M&. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関
する共分散構造分析Title. 2009;1(860):1–44.
22. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and
dependence: An evidence-based clinical practice guideline for tobacco
cessation. Chest [Internet]. 2002;121(3):932–41. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.3.932>
23. Johansson CJ, Olsson P, Bende M, Carlsson T, Gunnarsson PO. Absolute
bioavailability of nicotine applied to different nasal regions. Eur J Clin
Pharmacol. 1991;41(6):585–8.
24. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine
patch for smoking cessation. Obstet Gynecol Surv. 1994;49(11):766–8.

25. Bar-Zeev Y, Lim LL, Bonevski B, Gruppeta M, Gould GS. Nicotine replacement therapy for smoking cessation during pregnancy. *Med J Aust.* 2018;208(1):46–51.
26. Polosa R, Benowitz NL. Treatment of nicotine addiction: Present therapeutic options and pipeline developments. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2011;32(5):281–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.008>
27. Miller DK, Sumithran SP, Dwoskin LP. Bupropion inhibits nicotine-evoked [3H]overflow from rat striatal slices preloaded with [3H]dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [3H]norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1113–22.
28. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1).
29. Ichard H Urt RD, Avid S Achs DP, Lbert G Lover ED, Enneth O Fford KP, Ndrew J Ohnston JA, Harm PD, et al. A COMPARISON OF SUSTAINED-RELEASE BUPROPION AND PLACEBO FOR SMOKING CESSATION A BSTRACT Background and Methods *Trials of antidepressant.* 1997;337:1195–202.
30. Windle SB, Bata I, Madan M, Abramson BL, Eisenberg MJ. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation after acute coronary syndrome: Design and methods of the Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome trial. *Am Heart J* [Internet]. 2015;170(4):635-640.e1. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.010>

31. Jiménez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: A novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs*. 2009;69(10):1319–38.
32. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, et al. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*. 2007;52(3):985–94.
33. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;48(10):3474–7.
34. Kotlyar M, Hatsukami DK. Managing nicotine addiction. *J Dent Educ* [Internet]. 2002;66(9):1061–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374267>
35. Gourlay SG, Benowitz NL. Is Clonidine an Effective Smoking Cessation Therapy? *Drugs*. 1995;50(2):197–207.
36. Niaura R, Brown RA, Goldstein MG, Murphy JK, Abrams DB. Transdermal clonidine for smoking cessation: A double-blind randomized dose-response study. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1996;4(3):285–91.
37. Benowitz NL, Wilson Peng M. Non-Nicotine Pharmacotherapy for Smoking Cessation. *CNS Drugs*. 2000;13(4):265–85.
38. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal:

- Reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):145–55.
39. Morrison MF, Ceesay P, Gantz I, Kaufman KD, Lines CR. Randomized, controlled, double-blind trial of taranabant for smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209(3):245–53.
 40. Houtsmuller EJ, Thornton JA, Stitzer ML. Effects of selegiline (l-deprenyl) during smoking and short-term abstinence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;163(2):213–20.
 41. Weinberger AH, Reutenauer EL, Jatlow PI, O'Malley SS, Potenza MN, George TP. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. 2010;107(2–3):188–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.009>
 42. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2017(12).
 43. Maurer P, Bachmann M. Vaccination against nicotine: An emerging therapy for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(11):1775–83.

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Čakovcu 20.5.1995. Pohađao sam Gimnaziju Josip Slavenski i završio s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2014. godine. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme rekreativno se bavim sportom. Područje stručnog interesa mi je pedijatrija.

14. POPIS KRATICA

WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
FDA	Američka uprava za hranu i lijekove
TCA	Triciklički antidepresivi
GABA	Gama-aminomaslačna kiselina
MOAI	Monoamino oksidaza inhibitor
CB1R	Kanabinoid 1 receptor
nAChR	Ionotropni nikotinski receptor
ADHD	Poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje