



# اعتیاد به سیگار و ترک آن

دکتر عباس پوستی  
گروه فارماکولوژی -  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

اعتیادآور می‌شناسند و اعتیاد به آن با تریاک و الکل قابل مقایسه است، گرچه قبلاً عادت به مصرف این ماده را بیشتر از اعتیاد آن باور داشتند. اصطلاح اعتیاد دارویی اولین بار برای ترکیبات تریاک مصرف شد تا سال ۱۹۶۴ که

در طول چند قرن که مصرف دخانیات در سرتاسر جهان ادامه دارد اغلب مشاهده می‌شود بیشتر افرادی که سیگار می‌کشند قادر به خود داری از مصرف آن نیستند و به همین جهت امروزه این ماده را به عنوان یک داروی



سیگار ماده‌ای بسیار اعتیادآور و مصرف‌کنندگان آن معتاد شناخته می‌شوند. اعتیاد به سیگار ناشی از نیکوتین موجود در آنست که شدیداً اعتیادآور می‌باشد و اختلالات ناشی از وابستگی به آن در جدول (۲) آمده است. البته فرضیه‌های دیگری هم در مورد اعتیاد به سیگار مطرح است که از اهمیت چندانی برخوردار نیستند. یک شخص ممکن است زمانی سیگار را برای آرام کردن خود و زمانی برای خود نمایی مصرف کند که این اثر سیگار منحصر به فرد است زیرا برخی داروها محرک مغز و برخی مضعف هستند ولی یک دارو دارای هر دو خاصیت نمی‌باشد. بدین ترتیب مختصری از خواص نیکوتین و سپس مطالبی راجع به اعتیاد به نیکوتین و درمان آن شرح داده می‌شود. نیکوتین مهمترین مهمترین آلکالوئید برگ توتون

اعتیاد را به توسط سندرم محرومیت فیزیکی که در تعقیب قطع مزمن تریاک پیش می‌آید مشخص کردند. بعد از قطع ناگهانی یک ماده اعتیادآور تعدادی از اختلالات رفتاری و فیزیکی بروز می‌کند که آنرا سندرم محرومیت (With drawal Syndrome) نامند. و تجویز آن ماده باعث بهبودی این سندرم می‌گردد. با این ترتیب وابستگی فیزیکی یک تعریف مشخص برای اعتیاد می‌باشد.

**99 نیکوتین براحتی از سد خونی مغز عبور کرده و در سرتاسر مغز منتشر می‌گردد. غلظت آن در هیپوتالاموس، هیپوکامپ، تالاموس، مغز میانی، پیاز مغز و قشر مغز، بالاگزارش شده است. 66**

#### معیارهای مربوط به اختلالات ناشی از وابستگی به نیکوتین

- ۱- تحمل احتیاج واضح به افزایش ماده تا سرحد مسمومیت
- ۲- سندرم محرومیت که بعلت نرسیدن ماده به بدن عارض و با بدست آوردن آن بهبود می‌یابد.
- ۳- مصرف آن ماده اغلب به مقدار زیادتر یا مدت طولانیتر جهت هدف مورد انتظار
- ۴- تمایل مداوم یا تلاش بی‌ثمر برای قطع یا کنترل ماده
- ۵- صرف وقت و فعالیت زیاد برای تهیه آن ماده
- ۶- از دست دادن فعالیت اجتماعی شغلی مهم بعلت مصرف ماده
- ۷- با وجود داشتن مسایل فیزیکی و روانی ناشی از ماده، ادامه دادن به مصرف آن

جدول (۲)

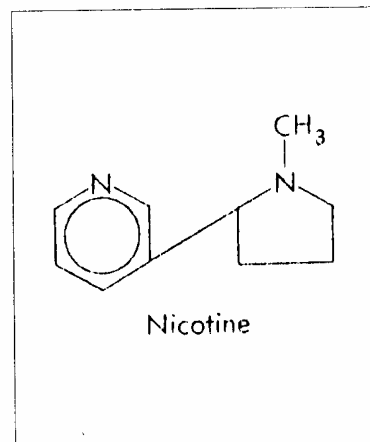
### گیرنده‌های نیکوتینی

دو نوع گیرنده برای نیکوتین قائل هستند. یکی گیرنده‌های واقع در محل اتصال عصب و عضله که به توسط دکامتونیوم بلوک می‌شوند. دیگری گیرنده‌های نیکوتینی واقع در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی که به توسط مکامل آمین بلوک و یا فقط در سیستم اعصاب محیطی توسط هگزامتونیوم مسدود می‌شوند. استیل کولین چون دارای ملکولهای قابل انعطاف است هم روی گیرنده‌های نیکوتینی و هم موسکارینی متصل می‌شود ولی نیکوتین که انعطاف‌پذیری کمتری دارد روی گیرنده‌ها این خاصیت را ندارد. نیکوتین به طور اختصاصی فضایی روی گیرنده‌های استیل کولین در گانگلیونهای اتونوم، قسمت مرکزی غده فوق کلیوی و محل اتصال عصب به عضله متصل می‌شود. نیکوتین وقتی به گیرنده متصل شد شکل آنرا تغییر می‌دهد بدین ترتیب که کانالهای سدیم باز شده و باعث ورود سدیم به داخل سلول عضلانی می‌شود، جریان سدیم موجب باز شدن کانالهای کلسیم شده و اجازه می‌دهد سلولهای عضلانی دپولاریزه شده و عضله منقبض شود. ولی اثرات نیکوتین روی CNS بسته به مقدار آن در سیگار اهمیت بیشتری از اثرات آن روی سیستم اعصاب محیطی دارد.

### اعمال نیکوتین روی سیستم فیزیولوژیک بدن

هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک با

است که ۹۰-۹۵٪ کل آنرا تشکیل می‌دهد که در ریشه آن سنتز و به برگ آن منتقل می‌شود که البته انواع مختلفی دارد. علاوه بر نیکوتین چند آلکالوئید دیگر هم در برگ توتون وجود دارد که ممکن است دارای اهمیت فارماکولوژی باشد، این آلکالوئیدها شامل نورنیکوتین و آنابازین است که ۸-۱۲٪ کل آلکالوئیدها را تشکیل می‌دهد. فعالیت این آلکالوئیدها بیشتر از نیکوتین بوده و اثرات فارماکولوژیک آنها هم شبیه نیکوتین است. نیکوتین یک آمین سه تایی است که از یک حلقه پیرولیدین و یک حلقه پیریدین درست شده است شکل (۱). نیکوتین ماده فرار بی‌رنگی است که pH آن قلیایی و در مجاورت هوا به رنگ قهوه‌ای در می‌آید و چون لیپوفیل است بزودی از مخاطها جذب می‌شود.



شکل (۱)

کند می‌تواند وابستگی ایجاد کند. جالب است که داروهای مهمی که مصرف نابجا دارند مانند هروئین و کوکائین تنها باعث تحریک سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک می‌شوند. در حالی که نیکوتین هر دو سیستم را تحریک می‌کند بنابراین یک سیگاری در حقیقت از دو اثر نیکوتین استفاده می‌کند یکی تحریک لوکوس سرلئوس که باعث ازدیاد عمل فکری و ذهنی می‌شود (که تنها در افراد معتاد به سیگار دیده می‌شود) و دیگری تحریک سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک که باعث احساس خوشی و لذت در شخص می‌شود. به همین جهت نباید تعجب کرد که ترک اعتیاد به سیگار ممکن است سخت‌تر از ترک هروئین باشد. (۶)

#### سیستم غده داخلی

در شرایط تجربی کشیدن سیگار زیاد و سریع که نیکوتین زیادی وارد بدن کند. نیکوتین موجب افزایش میزان پلاسمایی کاتکولامین‌ها، پرولاکتین، ACTH، بتا آندورفین، هورمون رشد، وازوپرسین و نوروفیزین (Neurophysine I) می‌شود. در آزمایشات دیگری در انسان به همین طریق دیده‌اند که وازوپرسین، بتا آندورفین و کورتیزول به درجات کمتر افزایش می‌یابند، ولی اندازه‌گیری کورتیزول در تمام روز فرق زیادی با افراد غیر سیگاری نداشته است. مصرف سیگار در خانم‌ها یک اثر آنتی استروژنیک نشان می‌دهد که منجر به یائسگی زودرس می‌گردد و خطر بروز پوکی

غظت‌های نیکوتین موجود در سیگار تحریک می‌شوند که این تحریک با مقدار نیکوتین بستگی دارد که دو مرحله‌ای است. مقدار کم نیکوتین باعث تحریک و مقدار زیاد آن بعد از یک مرحله تحریک مختصر اثر مهاری آن ظاهر می‌شود. اثرات حاد و مزمن نیکوتین ممکن است فرق کند (۶).

#### اثر نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی

نیکوتین به راحتی از سد خونی مغز عبور کرده و در سرتاسر مغز منتشر می‌گردد. غلظت آن در هیپوتالاموس، هیپوکامپ، تالاموس، مغز میانی، پیاز مغز و قشر مغز، بالا گزارش شده است. نیکوتین همچنین روی نورونهای نیگرا استریاتال، مزولمبیک و دوپامینرژیک اثر می‌کند. علاوه بر عمل آن روی گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینیک پس سیناپسی، نیکوتین از راه تحریک گیرنده‌های پیش سیناپسی، چندین راه عصبی هورمونی CNS را تحت تأثیر قرار می‌دهد که منجر به آزاد شدن استیل کولین، نوراپی نفرین، دوپامین، سروتونین، وازوپرسین، هورمون رشد و ACTH می‌گردد. بیشتر اثرات نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی را مربوط به عمل مستقیم آن می‌دانند. در حالی که لوکوس سرلئوس را مسئول فهم و ادراک شخص می‌دانند. سیستم دوپامینرژیک مزولمبیک را مرکز خوشحالی در مغز به حساب می‌آورند. وقتی یک دارو این مرکز خوشحالی را تحریک

## 99 مقادیر کم نیکوتین (مشابه آنچه با کشیدن سیگار وارد بدن می‌شود) دارای یک اثر سمپاتومیمتیک روی سیستم قلبی عروقی است که وابسته به مقدار آن می‌باشد. 66

باعث تسریع آترواسکلروز می‌شوند هنوز کاملاً مشخص نشده‌اند، ولی اینطور ادعا می‌شود که دود سیگار باعث افزایش قابلیت نفوذ جدار عروقی شریانی شده و اجازه می‌دهد چربیهای سرم به داخل قسمت میانی شریان نفوذ کنند. این چربیها بخصوص از نوع LDL (لیوپروتئین‌های با دانستیه کم) بوده که بتوسط عضلات صاف و سلولهای نسج همبند به داخل شریان تثبیت می‌شوند و از طرفی با سرعت کافی متابولیزه نشده و منجر به توسعه و تجمع پلاک‌های آتروماتوز جدار شریان می‌شوند. مواد سرطانزای موجود در دود سیگار نیز از راه ترانسفورماسیون سلولهای فردی در قسمت میانی رگ به ناحیه آترواسکلروز متصل شده و متابولیسم و جابجایی چربی‌ها را تغییر می‌دهند. رابطه بین دود سیگار و انفارکتوس حاد میوکارد بهتر شناخته شده است زیرا سیگار باعث افزایش تجمع پلاکت‌ها، آزاد شدن کاتکولامین‌ها (با واسطه نیکوتین) و افزایش فشار خون، کاهش ظرفیت حمل اکسیژن خون به علت اتصال کربن مونواکساید (موجود در دود سیگار) به هموگلوبین خون و در نتیجه افزایش درخواست میوکارد به اکسیژن می‌گردد.

استخوانها را زیاده‌تر می‌کند و مصرف سیگار بعد از یاشگی در خانم‌هایی که استروژن درمانی شده‌اند، موجب می‌شود که استروژن سرم آنها پایین‌تر از زنان غیر سیگاری باشد که دلیل آنرا احتمالاً افزایش متابولیسم کبدی استرادیول می‌دانند. نیکوتین، نیکوتی نین و آناپازین ممکن است موجب کاهش تبدیل تستوسترون به استروژن شوند که این عمل ممکن است از راه مهار آنزیم آروماتاز در گرانولهای سلولی یا تروفوبلاستها باشد. (6)

### سیستم قلبی عروقی

مقادیر کم نیکوتین (مشابه آنچه با کشیدن سیگار وارد بدن می‌شود) دارای یک اثر سمپاتومیمتیک روی سیستم قلبی عروقی است که وابسته به مقدار آن می‌باشد. به نظر می‌رسد این اثرات با میانجیگری سیستم اعصاب مرکزی انجام پذیرد یا اینکه از راه فعال شدن راههای آوران گیرنده‌های شیمیایی و یا بتوسط اثرات مستقیم آن روی ساقه مغز باشد. در یک فرد سالم نیکوتین باعث افزایش ضربانات قلب، فشار خون، بازده قلبی و جریان خون کورونر می‌شود که در طولانی مدت می‌تواند عاملی در ایجاد بیماری شریان کورونر، بیماری آترواسکلروتیک عروق محیطی و حمله قلبی گردد که مکانیسم آن را افزایش آترواسکلروز، تسریع ترمبوز، افزایش خطر اسپاسم کورونر، تولید دیس ریتمی قلبی و کاهش اکسیژن قابل دسترس قلب می‌دانند. موادی که در دود سیگار



از افراد سیگاری فعال و غیرفعال (که از دود سیگار دیگران استنشاق می‌کنند) جان خود را از دست می‌دهند و طبق گزارش انجمن قلب و عروق این کشور افرادی که در معرض دود سیگار هستند خطر عوارض سیگار آنها را بطور جدی تهدید می‌کند (چه بالغ و چه کودک) و مرگ و میر این افراد را در سال بین ۳۰-۶۰ هزار نفر تخمین می‌زنند که حدود ۲ برابر وقایع مرگ و میر قلبی عروقی غیر کشنده است. و از بین هزاران ماده شیمیایی موجود در دود سیگار آنهایی را که مسئول عوارض قلبی عروقی این افراد شناخته‌اند شامل نیکوتین، کربن مونوکساید، هیدروکربن‌های آروماتیک پولی سیکلیک و گلیکوپروتئین‌های توتون می‌باشد. همچنین مصرف مداوم سیگار چه کوتاه مدت و چه طولانی مدت، قلب و عروق را تحت تأثیر قرار داده و می‌تواند منجر به آنژین قلبی ناپایدار، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی شود. در کوتاه مدت اگر حدود ۲۰ دقیقه تا ۸ ساعت شخص در معرض دود سیگار قرار گیرد حساسیت پلاکت‌های خونی افزایش یافته و قدرت قلب در دریافت و مصرف اکسیژن تقلیل می‌یابد و در طولانی مدت باعث ایجاد آترواسکلروز، پلاک‌های آتروماتوز، تغییر در کلسترول خون و افزایش اندازه ناحیه انفارکت قلب می‌شود. همچنین نشان داده‌اند افرادی که در معرض دود سیگار قرار می‌گیرند ضربانات قلب و فشار سیلولی و دیاستولی آنها با واسطه تحریک سمپاتیک بتوسط نیکوتین افزایش

کربن مونوکساید همچنین آستانه قلب را برای ابتلاء به لرزش بطنی کم می‌کند. با توجه به مکانیسم‌های یاد شده میزان انفارکتوس حاد میوکارد و مرگ ناگهانی در افراد سیگاری بالا است. اثر نیکوتین روی عروق محیطی به صورت انقباض عروق جلدی، همراه با نقصان حرارت پوست و انقباض وریدهای سیستیمیک و افزایش جریان خون عضلانی مشاهده می‌شود. آزاد شدن وازوپرسین نیز ممکن است مسئول برخی انقباضات عروقی باشد زیرا تجویز قبلی آنتاگونیست‌های وازوپرسین منجر به کاهش انقباض عروقی نیکوتینی در پوست می‌گردد. افزایش اسیدهای چرب، گلیسرول و غلظت‌های لاکتات در جریان خون نیز گزارش شده است. تجویز قبلی توأم آلفابلوکرها و بتابلوکرها آدرنرژیک باعث جلوگیری قسمتی از اثرات قلبی عروقی و متابولیک نیکوتین می‌شود که این عمل نشان‌دهنده آنست که مقداری از اثرات نیکوتین با واسطه فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک صورت می‌گیرد. تجویز نیکوتین با مقادیر بیشتر ممکن است مستقیماً روی اعصاب محیطی اثر کرده و موجب تحریک عقده‌ها و آزاد شدن کاتکولامین‌ها از غده فوق کلیوی نیز گردد. (۳ و ۶).

**اثر همودینامیک و عروقی دود سیگار در افراد غیر سیگاری (افرادی که در محیط آلوده به دود سیگار تنفس می‌کنند)**  
در هر سال در آمریکا حدود ۴۰۰ هزار نفر



می‌یابد. انقباض عروق کرونر، کاهش ظرفیت اکسیژن قلبی (بعلت تشکیل کربوکسی هموگلوبین) و کم شدن تحمل شخص سالم به تمرینات بدنی نیز در این افراد غیر فعال محکوم به استنشاق دود سیگار دیگران خودنمایی می‌کند. همچنین در این افراد افزایش تجمع پلاکتی و تمایل خون به لخته شدن بیشتر، و کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسرید، LDL و فعال شدن فاکتورهای انعقادی و ایجاد ترمبوز، گرفتگی عروق و مرگ سلولهای قلبی نیز گزارش شده است (۹).

#### سیستم تنفسی

مقادیر کم نیکوتین از راه تحریک گیرنده‌های شیمیایی کاروتید و اجسام آئورتیک تنفس را افزایش می‌دهد. معذک مقادیر زیاد آن می‌تواند نارسایی تنفس بدهد. دود سیگار باعث افزایش تعداد علائم تنفسی مزمن مانند سرفه، خس‌خس، خلط و تنگی نفس می‌گردد که بستگی به تعداد مصرف سیگار در روز دارد. همچنین سیگار می‌تواند در مکانیسم‌های دفاعی تنفسی اثرات مختلفی نشان دهد. برخی مطالعات عفونت‌های تنفسی را در افراد سیگاری با میزان بیشتر تأیید کرده‌اند. همچنین در سیگاریها، افزایش مرگ و میر ناشی از انفلوانزا و ذات‌الریه زیاده‌تر دیده شده است. در مطالعات دیگری عملکرد تهویه تنفسی در افراد معتاد به سیگار کمتر از افراد غیر سیگاری بوده است. به علاوه مرگ و میر ناشی از بیماری ریوی انسدادی مزمن در افراد

سیگاری بطور خیلی زیادی بیشتر از افراد غیر سیگاری گزارش شده است. سایر بیماریهای غیر تنفسی مثل زخم اثنی‌عشر، پوکی استخوانها و چین و چروک صورت در افراد سیگاری نسبت به فردی که هرگز سیگار نکشیده است بیشتر رخ می‌دهد.

#### سیستم تولید مثل

طبق گزارشات در خانمهای باردار، کشیدن سیگار باعث به تأخیر انداختن رشد جنین، افزایش خطر جدا شدن قبل از موقع جفت، جفت سرراهی، خونریزی در طول حاملگی، پارگی پرده‌ها قبل از موقع و به مدت طولانی و زایمان زودرس می‌شود. ترک سیگار قبل از حاملگی یا در سه ماهه اول باعث جلوگیری از کاهش وزن نوزاد می‌گردد.

#### ●● حرارت حاصل از دود قسمت اصلی و میانی سیگار حدود ۹۵۰ درجه سانتی‌گراد و در قسمت کناری حدود ۳۵۰ درجه سانتی‌گراد است. ●●

در زنان بالغ نیز مصرف سیگار باعث اختلال در بارداری می‌شود که مکانیسم آن روشن نیست و در خانمها باعث پایین آوردن سن یائسگی بمدت چند سال می‌گردد ولی با ترک سیگار این عارضه از بین رفته و سن یائسگی مانند افراد غیر سیگاری می‌شود. در مردان نیز



راه دهان محدود است ( برعکس دود پیپ یا تنباکوی جویدنی )، ولی با استنشاق دود سیگار و رسیدن آن به محیط آلوئولی که سطح وسیعی از جذب را تشکیل می‌دهد نیکوتین آن به سرعت جذب و وارد سیستم گردش خون عمومی می‌شود و غلظت خونی آن در طول کشیدن سیگار به سرعت بالا رفته و به حداکثر می‌رسد. بنابراین جذب نیکوتین موجود در دود سیگار به سرعت به تمام اندامها از جمله مغز می‌رسد و در حقیقت بعد از دوره کشیدن سیگار، جذب نیکوتین کامل می‌شود، ولی البته یافته‌ها نشان داده است که جذب نیکوتین نسبت به وسعت و سرعت مصرف در افراد مختلف متفاوت است (۱).

طرز رفتار و عادات افراد سیگاری نیز می‌تواند مقادیر نیکوتین ورودی به جریان خون را دستکاری کند. این مقدار بطور قابل ملاحظه‌ای با شدت، مدت، تعداد پوف‌ها، عمق استنشاق دود سیگار و درجه مخلوط شدن دود سیگار با هوا بستگی دارد. و به همین جهت مقدار نیکوتین ورودی به بدن هر فرد را از روی نیکوتین حاوی سیگار نمی‌توان پیش‌بینی کرد. در یک مطالعه مقدار نیکوتین ورودی به جریان خون را بین ۰/۴ - ۱/۶ میلی‌گرم برای هر سیگار اندازه‌گیری کرده‌اند. کشیدن سیگار تنها شکل دارویی سیستمیک است که از راه ریوی بهتر از راه ورید باب یا راه وریدی وارد جریان خون عمومی بدن می‌شود. بر مبنای مطالعات فیزیولوژیک نیکوتین از راه استنشاق در عرض ۹-۱۹ ثانیه به مغز

گزارش شده است که مصرف سیگار باعث خرابی اعمال جنسی می‌گردد که البته در این موارد یافته‌ها کافی نیست.

### تغییر وزن

در سال ۱۹۹۰ گزارشات متعددی مبنی بر تغییرات وزن بر اثر مصرف سیگار یا ترک آن منتشر شده است بدین معنی که مصرف سیگار موجب کاهش وزن می‌گردد و بسیاری از سیگاریها بخاطر کاهش وزن به مصرف سیگار ادامه می‌دهند ولی با قطع سیگار وزن شخص اضافه می‌شود که مکانیسم آن احتمالاً افزایش ورود غذا به بدن، تغییر در فعالیت بدنی و یا تغییر در میزان متابولیت مواد در بدن می‌باشد. که این افزایش را توجیه می‌کند. بطور کلی وزن بدن شخص معتاد به سیگار بطور ثابت ۳-۵ کیلو کمتر از یک فرد غیر سیگاری است. در سیگاریها متابولیسم کربوهیدراتها تغییری نمی‌کند. افزایش مصرف انرژی ممکن است نتیجه اعمال نیکوتین روی متابولیسم لیپیدها باشد.

### فارماکولوژی بالینی نیکوتین

#### فارماکوکینتیک و متابولیسم

نیکوتین در محیط اسیدی بعلت یونیزه شدن خوبی از غشاء سلول جذب نمی‌شود. در pH فیزیولوژیک جذب آن در حدود ۳۱٪ است. نیکوتین از راه مخاط دهانی جذب می‌شود ولی به علت pH اسیدی دود سیگار جذب آن از





موجود ولی در فرآورده‌های دارویی نیکوتین وجود ندارد ممکن است در این موقعیت استفاده شود.

### فارماکولوژی روانی نیکوتین

اعمال نیکوتین روی سیستم اعصاب مرکزی بخصوص جالب است. وابستگی به دخانیات ممکن است مربوط به مخلوطی از اثرات مثبت نیکوتین روی فونکسون فهم و ادراک و احتراز از علائم محرومیت باشد. افراد سیگاری توجیهای مختلفی را برای سیگار کشیدن خود ارائه می‌دهند، معذک بیشتر گزارشات حاکی از آن است که دود سیگار باعث تحریک روانی و مغزی شخص شده که بخصوص این اثرات پس از کشیدن چند سیگار اول بروز می‌کند. همچنین سیگار کشش یا فعالیت قسمتی از عضلات بدن را کاهش می‌دهد بخصوص در افرادی که در موقعیتهای استرس‌زا قرار گرفته باشند. اثرات مثبت نیکوتین روی فهم و ادراک توسط برخی آزمایشات پیشنهاد شده است. برخی مدارک تایید می‌کند که نیکوتین تعدیل اعمال مغزی را باعث می‌شود و دود سیگار ممکن است وسیله‌ای جهت تغییر میزان تحریک و عمل مغزی و راهی برای از عهده برآمدن درخواستهای متعدد زندگی روزانه باشد.

### شیمی

دود سیگار یک آئروسول پیچیده‌ای است که از تقطیر و احتراق توتون بدست می‌آید. حرارت

می‌رسد که این راه سریعتر از راه وریدی است و سپس بطور وسیع و با سرعت در سرتاسر نسوج بدن منتشر و با حجم ثابتی (۲/۶ لیتر / کیلوگرم) تثبیت می‌شود. در انسان بعد از کشیدن سیگار، غلظت نیکوتین در خون وریدی خیلی آهسته پایین می‌آید که این بازتاب انتشار مجدد نیکوتین از نسوج بدن و میزان حذف آن می‌باشد. نسبت غلظت نیکوتین در مغز به خون وریدی در طول مدت و در انتهای سیگار کشیدن خیلی بالا بوده ولی به علت حذف دارو به تدریج کاهش می‌یابد (۹).

### حذف نیکوتین

نیکوتین به طور وسیعی در کبد و به مقدار کم در کلیه و ریتین متابولیزه می‌شود. ترشح کلیوی آن وابسته به pH ادرار و حدود ۱۰-۵٪ است. نیمه عمر حذفی نیکوتین ۲ ساعت است. مهمترین متابولیت آن که در ادرار مشخص شده است شامل کوتی‌نین -N-اکسید و ۵-هیدروکسی کوتی‌نین می‌باشد. به علت نیمه عمر طولانی کوتی‌نین (۱۶ ساعت) بیشتر آن را به عنوان یک شاخص بیوشیمیایی برای ورود نیکوتین به بدن می‌شناسند و برای ارزیابی فردی که مدعی است سیگار را ترک کرده است مورد استفاده قرار می‌دهند. ولی چنانچه نیکوتین را به عنوان جانشینی برای ترک اعتیاد به سیگار مصرف کنند این روش مفید نمی‌باشد و آزمایشات برای سایر آکالوئیدهای توتون مثل آناپازین و آنتابین که در توتون



## ۹۹ درمان اعتیاد به سیگار شامل دو جزء فارماکولوژی و رفتاری - روانی است. ۶۶

این رقیق شدن دود با هوای اطاق است که از غلظت آن می‌کاهد و استنشاق دود به طور متناوب است که از دود سیگاری که می‌تواند بلافاصله کشنده باشد جلوگیری می‌کند. بخاطر این دلائل اغلب مشکل است که غلظت‌های مواد موجود در دود سیگار را مستقیماً به داخل یک دوز دریافت شده سیگار توجیه کرد. زیرا در فرد سیگاری مقدار آن مربوط هم به غلظت‌های موجود در سیگار و هم نمونه دود سیگار می‌باشد. برخی از مواد سمی و تومورزای موجود در دود سیگار در جدول (۳) آمده است.

### رسوب و جذب دود سیگار

دود حاصل از جریان اصلی سیگار حاوی  $10^9 - 10^{10}$  ذرات ریز / میلی‌لیتر می‌باشد و اندازه این ذرات تقریباً بطور متوسط  $0.2$  میکرومتر است. بعد از استنشاق دود سیگار به علت رطوبت مجاری هوایی، هجوم ذرات و در نتیجه افزایش غلظت آنها، اندازه ذرات ممکن است تغییر کند. قطر آئرودینامیک ذرات باعث مشخص شدن محل رسوب ذرات در مجاری هوایی و نواحی آلوئولار ریه می‌گردد. قسمتی از نمونه دودی که فرد سیگاری در موقع استنشاق نگه می‌دارد به طور واضح فرق می‌کند، مثلاً فردی که دود

حاصل از دود قسمت اصلی و میانی سیگار حدود  $950$  درجه سانتی‌گراد و در قسمت کناری حدود  $250$  درجه سانتی‌گراد است. ترکیب شیمیایی جریان اصلی دود سیگار و نسبت غلظت آن به جریان کناری از سیگاری به سیگار دیگر فرق می‌کند. حدود بیش از  $4000$  ماده شیمیایی دود سیگار را تشکیل می‌دهند که  $2550$  ماده آن مربوط به توتون خالص و بقیه آن مربوط به مواد افزاینده به سیگار، حشره‌کش‌ها و سایر ترکیبات ارگانیک یا فلزی می‌باشند که در دود سیگار وجود دارند. مواد شیمیایی موجود در سیگار و انتشار آنها و مراحل تبخیر دود بتوسط دود خنک کننده، عمر سیگار و مخلوط آن با هوا را تغییر می‌دهند. مواد رادیو اکتیو موجود در دود سیگار و هم توتون شامل سرب ( $^{210}\text{Pb}$ )، پلونیوم ( $^{210}\text{Po}$ ) می‌باشند. این مواد رادیو ایزوتوپ ممکن است به اثر سرطان‌زایی دود سیگار کمک کنند (۲). جذب سرب رادیو اکتیو از ریه به داخل جریان خون را در طول کشیدن سیگار نشان داده‌اند و دوز تشعشع‌زای پلونیوم در سیگار نیز اندازه‌گیری شده است که  $1-8$  رم در سال و  $80-100$  راد در طول زندگی متفاوت بوده است. غلظت بسیاری از مواد تشکیل دهنده جریان اصلی دود سیگار بالای میزانی است که به سرعت می‌تواند باعث مرگ شود (اگر در معرض قرار گرفتن آن قطع نشود). برای مثال کربن مونواکساید موجود در سیگار مشابه غلظت‌هایی است که در اگزوز اتومبیل پیدا کرده‌اند.

AMOUNT/CIGARETTE	
<b>Gas phase</b>	
Carbon dioxide	10-80 mg
Carbon monoxide	0.5-26 mg
Nitrogen oxides (NO <sub>x</sub> )	16-600 µg
Ammonia	10-130 µg
Hydrogen cyanide	280-550 µg
Hydrazine	32 µg
Formaldehyde	20-90 µg
Acetone	100-940 µg
Acrolein	10-140 µg
Acetonitrile	60-160 µg
Pyridine	32 µg
3-Vinylpyridine	23 µg
N-Nitrosodimethylamine	4-180 ng
N-Nitrosoethylmethylamine	1.0-40 ng
N-Nitrosodiethylamine	0.1-28 ng
N-Nitrosopyrrolidine	0-110 ng
<b>Particulate Phase</b>	
Total	0.1-40 mg
Nicotine	0.06-2.3 mg
Toluene	108 µg
Phenol	20-150 µg
Catechol	40-280 µg
Stigmasterol	53 µg
Total phytosterols	130 µg
Naphthalene	2.8 µg
1-Methylnaphthalene	1.2 µg
2-Methylnaphthalene	1.0 µg
Phenanthrene	2.0-80 ng
Benzo(a)anthracene	10-70 ng
Pyrene	15-90 ng
Benzo(a)pyrene	8-40 ng
Quinoline	1.7 µg
Methylquinoline	6.7 µg
Harmaline	1.1-3.1 µg
Norharmaline	3.2-8.1 µg
Aniline	100-1200 ng
o-Toluidine	32 ng
1-Naphthylamine	1.0-22 ng
2-Naphthylamine	4.3-27 ng
4-Aminobiphenyl	2.4-4.6 ng
N'-Nitrosornicotine	0.2-3.7 µg
NNK+	0.12-0.44 µg
N'-Nitrosoanatabine	0.15-4.6 µg
N-Nitrosodiethanolamine	0-40 ng

جدول (۱)

ذرات دودی که یک مرتبه در مجاری هوایی رسوب کرده‌اند از راه مکانیسم‌های کلیرنس طبیعی ریه برداشته می‌شوند که این عمل توسط ماکروفاژهای آلوئولی و عبور از مخاط مؤکدار انجام می‌گیرد، معذک استنشاق دود به طسور حاد و مزمن می‌تواند این مکانیسم‌های کلیرنس را تغییر دهد. استنشاق حاد دود سیگار منجر به کاهش کلیرنس مخاط مؤکدار می‌شود. استنشاق مزمن دود سیگار از راه تبدیل اپی تلیوم مژدهار به اپی تلیوم بدون مژه بتوسط تغییر مقدار و خصوصیات تولید ترشحات مخاطی و توسط التهاب مجاری هوایی تنگ آمفیزماتوز، کلیرنس را تغییر می‌دهد (۳).

### سمیت و سرطان زایی دود سیگار

دود سیگار حاوی مواد اکسیدان، رادیکالهای آزاد و تعداد زیادی توکسین‌های دیگر و مواد سرطان‌زا است (جدول ۱). برای تبدیل شدن سلولهای معمولی به سرطانی تغییرات ارثی متعددی در سلول نیاز است که این تغییر شکل سلول ممکن است در طول چندین سال بوقوع پیوندد. فاکتورهایی که در مراحل اولیه سلول اثر می‌گذارند ممکن است با فاکتورهای مؤثر در مراحل آخر فرق کند. فاکتورهای خارج سلولی مثل دود سیگار ممکن است در تغییر شکل سلول مؤثر باشد. مواد سرطان‌زا به چند دسته تقسیم می‌شوند مثلاً موادی که در مراحل اولیه شروع سرطان مؤثرند، موادی تسریع کننده هستند و

سیگار را در دهان نگه می‌دارد و استنشاق نمی‌کند تنها قسمت کمی از دود در ریه باقی می‌ماند، در حالی که مصرف کننده‌ای که به طور عمیق دود سیگار را استنشاق می‌کند و در ریه خود نگه می‌دارد حدود ۹۰٪ دود در ریه او باقی می‌ماند.

جذب مواد تشکیل دهنده دود در مرحله گازی نسبت به حلالیت و سایر اختصاصات مواد آن به طور مشخص فرق می‌کند. ترکیبات خیلی محلول در آب در قسمت بالای مجاری تنفسی جذب شده و دود انتهای سیگار با غلظت خیلی کمتری به آلوئولها می‌رسد. چون کربن مونواکساید به هموگلوبین می‌چسبد و به طور وسیعی هم در سطح آلوئولی جذب می‌شود. این یک علامت برای وسعت استنشاق دود سیگار است. نشانه‌های بیولوژیک جذب مواد تشکیل دهنده دود شامل پیدایش نیکوتین و کوتینین در خون، بزاق یا ادرار، کربوکسی هموگلوبین در خون، هیدروژن سیانید در خون، بزاق یا ادرار و گلوبین باعث به درون کشیدن نیتروژن اکسایدها، اتیلن و نیتروزامین‌های مخصوص نیکوتین می‌گردد. دود سیگار هنوز در یک مرحله از تحول شیمیایی سریع عمل می‌کند مثلاً وقتی دود از ته سیگار بیرون می‌آید و در مدت کوتاهی در معرض مجرای تنفسی فوقانی قرار می‌گیرد، مواد مشکله آن مثل رادیکالهای آزاد ممکن است به طور واضح تغییر کنند زیرا در صورت نگه داشتن دود در دهان قبل از استنشاق این تغییرات ممکن است صورت پذیرد.

هر کدام از این مواد را در توتون شناسایی کرده‌اند به علاوه، بر این باورند که سلولها در طول تکثیر به مواد سرطانزا مثل دود سیگار حساسیت بیشتری نشان می‌دهند. دود سیگار منجر به افزایش سوخت و ساز سلولی، دخالت در مکانیسم‌های سد دفاعی طبیعی و کلیرنس ریه می‌شود. این اثرات زیانبار سیگار ممکن است منجر به احتباس مواد سرطانزا شده و غلظت بیشتری از این مواد را به طبقه با زال سلولی رسانده و در پدیده تقسیم دخالت کند. مطالعات در مورد سیگار نشان می‌دهد که این تغییرات بستگی خیلی زیادی به مصرف تعداد سیگار در روز و مدت سیگار کشیدن دارد. به علاوه دود سیگار باعث ورود سلولهای فعال شده به داخل ریه، آنتی پروتئازهای اکسیده در خون، دخالت در حمل اکسیژن، افزایش تجمع پلاکتها، تغییر در متابولیسم دارویی و انقباض برنش می‌شود. به طور عموم این اثرات با هم جمع شده و دسته‌بندی می‌شوند. تحریک حاد و مزمن، التهاب، فعالیت سلولی و پدیده‌های بیوشیمیایی، انسداد اعمال بیولوژیک و متابولیک، ضایعه در سلولها و مواد شیمیایی، تغییر جواب ایمنی و سرطان‌زایی را شامل می‌شوند که این اثرات چه به تنهایی یا به طور توأم منجر به ضایعات و بیماریهای ناشی از دود سیگار می‌شوند. دود سیگار علاوه بر سرطان ریه می‌تواند سرطان اعضای دیگری مثل مری، لوزالمعده، و مثانه را باعث شوند. سیستم‌های آنزیمی میکروزمال متعددی مانند سیتوکروم P-۴۵۰ وابسته به

مونواکسیژنازهای میکروزمال می‌توانند به توسط دود سیگار فعال شوند که این می‌تواند باعث تسهیل فعالیت متابولیت مواد با قابلیت سرطان‌زایی شود (۳).

### بیماری ریوی انسدادی مزمن

مصرف سیگار باعث انقباض برنش و سرفه می‌شود که مسئول این عوارض را موادی مثل آمونیاک، آکروئین و اکسیدهای نیتروژن می‌دانند. به علاوه دود سیگار قابلیت نفوذ راه هوایی را زیاد می‌کند. بعد از یکسال از مصرف دخانیات تغییرات در عملکرد راههای هوایی کوچک را در برخی سیگاریها نشان داده‌اند. این تغییرات ابتدا به صورت التهاب و ورم مخاطها و ورود سلولهای التهابی است. در مراحل بعد فیبروز دور برنشی ظاهر می‌شود. مصرف طولانی سیگار باعث تحریک مداوم نسج موجب هیپرتروفی مخاط، تبدیل اپی‌تلیوم مزکدار تنفسی به اپی‌تلیوم فلس دار یا مکعب مستطیل شکل می‌شود. افزایش ترشح مخاطی و سرفه در ۸۰٪ افراد سیگاری بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. در ۱۵٪ افراد سیگاری این تغییرات در مجاری هوایی بزرگتر آنها همراه با تنگ شدن مجاری هوایی کوچکتر و انسداد جریان هوایی مزمن پدیدار می‌شود. جواب التهابی مزمن نیز در سطح سلولی ظاهر می‌شود یعنی جایی که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها وارد می‌شوند. این مواد سلولی فعال شده و در نتیجه باعث افزایش مقدار الاستاز آزاد شده در ریه می‌گردند. در همین زمان



## و اما درمان دارویی برای ترک اعتیاد به سیگار

درمان اعتیاد به سیگار شامل دو جزء فارماکولوژی رفتاری و روانی است. در این قسمت بیشتر راجع به درمان فارماکولوژیک بحث می‌شود. چون نیکوتین را مسئول اعتیاد به سیگار می‌دانند بنابراین کمبود آن باعث سندرم محرومیت در افراد معتاد می‌گردد که علائم آن در جدول (۳) آمده است و چنانچه این ماده به آنها برسد عوارض برطرف می‌گردد و از همین طریق جهت درمان معتادان به سیگار استفاده شده است.

### داروهای نیکوتینی

اولین داروی نیکوتینی فرآورده‌ای بود که نیکوتین را از راه مخاطی وارد بدن می‌ساخت و آن آدامس نیکوتین نامیده می‌شد که به شکل ۲ میلی‌گرمی در سال ۱۹۸۴ توسط FDA مورد تصویب قرار گرفت و در سال ۱۹۹۲ شکل ۴ میلی‌گرمی آن تأیید شده که با این مقدار غلظت پلاسمایی آن در بیمار بالاتر رفته و از تلاش و هیجان ناشی از محرومیت سیگار بیمار می‌کاهد و در سالهای ۱۹۹۱ و ۱۹۹۲ سیستم مشمع نیکوتینی که می‌توانست نیکوتین را از راه عبور جلدی به بدن برساند پذیرفته شد. توسعه فرمولاسیونهای جدید نیکوتین به صورت اسپری بینی، بخور استنشاقی، قرص مکیدنی و غیره مورد استفاده قرار گرفته است که البته محدودیت‌هایی وجود دارد.

اکسیدانهای موجود در سیگار قادر به غیر فعال شدن اکسیداتیو مهار کننده‌های پروتئاز خون می‌شوند. (معمولاً این مواد بطور طبیعی انهدام نسوج و ریه بتوسط الاستازهای آزاد شده از ماکروفاژهای آلوئولار و نوتروفیلها را محدود می‌کنند). این طور پیشنهاد شده است که عدم تعادل در سیستم پروتئاز-آنتی پروتئاز منجر به انهدام دیواره‌های آلوئولی شده و آمفیزم را توسعه می‌بخشد.

در مطالعات روی نعش افراد سیگاری بالای ۵۰ سال تأیید شده است که وسعت آمفیزم با مدت و تعداد سیگاری که آنها در روز دود می‌کرده‌اند در ارتباط بوده است (۳).

و اما در مورد سیگار که این همه مضرات دارد باید اضافه کرد که هیچ ماده اعتیاد آوری مانند سیگار به این آسانی در دسترس معتاد به آن قرار نمی‌گیرد و عملی‌تر از سیگار شخص معتاد را راضی نمی‌کند. اثرات محرک روانی سیگار که خیلی سریع پس از کشیدن یک سیگار (۷-۱۰ ثانیه) ظاهر می‌شود بمدت کوتاهی ادامه دارد و این اثر مطبوع آن بیشتر از کشیدن یک سیگار طول نمی‌کشد و زمان مجدد بروز اثر نیز کوتاه است که بطور متوسط کمتر از یک ساعت است. یک شخص معتاد به سیگار بطور متوسط ۷۵۰۰ سیگار در سال دود می‌کند و ۷۵۰۰۰ پف در سال استنشاق می‌نماید (۸).



**معیارهای مربوط به اختلالات ناشی از قطع ناگهانی نیکوتین (سندرم محرومیت)**

- ۱- مصرف روزانه نیکوتین حداقل به مدت چند هفته
- ۲- ۲۴ ساعت پس از قطع ناگهانی یا کاهش شدید مقدار نیکوتین ۴ علامت یا بیشتر از نشانه‌های زیر ظاهر شود.
  - بیخوابی
  - خلق و خوی افسردگی یا اختلال رفتاری
  - قابلیت تحریک، عجز، خشم و غضب
  - هیجان و اضطراب
  - اشکال در تمرکز فکر
  - بی‌قراری
  - کاهش ضربان قلب و افزایش اشتها و وزن
- ۳- علائمی که باعث اختلالات بالینی و یا تخریب وضع شغلی و اجتماعی یا سایر فعالیتهای شخص شود.
- ۴- علائمی که ناشی از موارد طب عمومی نبوده و بتوسط بیماری روانی دیگر بحساب نیاید.

جدول (۳)



نیکوتین کمتر از مصرف یک پاکت سیگار در روز است بنابراین عبور از کشیدن سیگار به مصرف دارو ممکن است همراه با کاهش سریع غلظت‌های پلاسمایی نیکوتین در یک سیگاری قه‌ار باشد. در عرض ۲-۳ روز غلظت پلاسمایی نیکوتین بایستی به طور نسبی پایدار بوده ولی کمتر از طول مدت سیگار کشیدن باشد. غلظت‌های پلاسمایی ۲-۳ ساعت پس از برداشتن مشمع پایین می‌افتد.

دو سیستم اضافی دیگر تحویل دهنده نیکوتین تحت مطالعه است. یکی از راه اسپری بینی که حدود ۰/۵ میلی‌گرم نیکوتین را در هر مرتبه وارد بدن می‌کند و می‌تواند به طور تکراری مصرف شود. دیگری راه استنشاقی دهانی است که تقریباً ۰/۱ میلی‌گرم نیکوتین از راه مخاط دهان و حلق وارد بدن می‌شود. داروهای دیگری مانند کلونیدین و غیره در این زمینه مصرف شده است که در جدول (۴) آمده است.

#### تأثیر بخشی:

آدامس نیکوتین و داروهای از راه جلدی (مشمع) در فردی که از سیگار محروم شده است می‌تواند مؤثر باشد، به طوریکه در طب عمومی و روانپزشکی جهت بیماران که تحت درمان بیماریهای وابسته به سیگار هستند مورد استفاده قرار می‌گیرند. میزان قطع سیگار در طول چند ماه اول به توسط درمان از راه فرآورده‌های نیکوتینی جلدی (مشمع) حدود ۲۰-

#### فارماکوکینتیک

بر خلاف دود سیگار که نیکوتین آن به سرعت جذب می‌شود داروهای نیکوتینی عموماً آهسته و کم جذب می‌شوند و تغییرات غلظت پلاسمایی نیکوتین از این راه چندان متنوع نیست. جویدن آدامس نیکوتین به طور مشخص ۵۰٪ نیکوتین را به داخل دهان رها می‌کند. بنابراین ۱۰-۱۲ دوز آن در روز تقریباً ۱۰ میلی‌گرم نیکوتین از شکل ۲ میلی‌گرمی آدامس و ۲۰ میلی‌گرم از شکل ۴ میلی‌گرمی آدامس در روز و یا حدود ۱/۳-۱/۴ مقدار روزانه فردی که ۲۰ سیگار دود می‌کند وارد بدن می‌شود. داروی مورد نظر را با ۲۰ میلی‌گرم سدیم کربنات و سدیم بی‌کربنات آمیخته تا جذب نیکوتین افزایش یابد.

**بر خلاف دود سیگار که نیکوتین آن به سرعت جذب می‌شود. داروهای نیکوتینی عموماً آهسته و کم جذب می‌شوند و تغییرات غلظت پلاسمایی نیکوتین از این راه چندان متنوع نیست.**

وقتی نوشیدنیهای اسیدی مثل قهوه یا سایر نوشیدنیهای بدون الکل مصرف شوند جذب نیکوتین به شکل آدامس کاهش می‌یابد.

داروهای از راه جلدی (مشمع) تقریباً حدود ۰/۹ میلی‌گرم نیکوتین در ساعت آزاد می‌کند که حداکثر مقداری است که برای ۲-۳ روز مورد نیاز است و در این موقع غلظت پلاسمایی





مکانیسم عمل فراورده‌های ضد سیگار و محل جذب آنها		
محل جذب	طریقه عمل	دارو
مخاط دهان	جانشین شونده نیکوتین در CNS	آدامس نیکوتین
اپی درم - درم	جانشین شونده نیکوتین در CNS	مشمع جلدی نیکوتین
دستگاه گوارش	آگونیست آلفادو آدرنرژیک CNS	قرص کلونیدین
اپی درم - درم	آگونیست آلفادو آدرنرژیک CNS	مشمع جلدی کلونیدین
دستگاه گوارش	آگونیست قسمتی گیرنده‌های 5HT - CNS	بوسپیرون
دستگاه گوارش	آگونیست آلفا آدرنرژیک	فنیل پروپانولامین
دستگاه گوارش	ضد افسردگی سه حلقه‌ای	دوکسپین
مخاط بینی	جانشین نیکوتین در CNS	اسپری بینی نیکوتین
عضله	محور هیپوتالاموس هیپوفیز	ACTH
عضله / اپی درم - گوارشی	آنتی کولینرژیک CNS	آتروپین - اسکوپولامین
مخاط برنش و آلوتول	جانشینی نیکوتین در CNS	محلول تبخیری استنشاقی نیکوتین
دستگاه گوارش	آمین سمپاتومیمتیک	فن فلورامین
دستگاه گوارش	ضد افسردگی (مهارکننده جذب سروتونین)	فلوئوکستین
دستگاه گوارش	آگونیست گیرنده‌های نیکوتین در CNS	سولفات لوبلین

جدول (۴)



۴۰٪ بوده است که این ۲ برابر پلاسبو و ۳ برابر بیمارانی است که قصد ترک اعتیاد به سیگار را دارند بدون اینکه هیچگونه دارویی مصرف کرده باشند.

تأثیر مدت طولانی نیکوتین از راه جلدی می‌تواند مهم باشد ولی بیماران درمان شده نسبت به برگشت سیگار کشیدن حساس باقی می‌مانند. به نظر می‌رسد مصرف نیکوتین درمانی به صورت عبور جلدی (مشمع) مؤثرتر از آدامس نیکوتین باشد. در مواردیکه درمان از راه آدامس یا عبور جلدی مؤثر نباشد استفاده از راه اسپری بینی و تبخیر دهانی نیکوتین مطرح می‌گردد. داروهای نیکوتینی موجب بهبود علامت محرومیت از توتون می‌شوند. درجه بهبودی مستقیماً با مقدار نیکوتین بستگی دارد. رابطه بین قطع سیگار و افزایش وزن پیچیده است. در برخی گزارشات افزایش وزن را یکی از علل برگشت شخص به کشیدن سیگار می‌دانند و در برخی مطالعات افزایش وزن را همراه قطع موفقیت آمیز سیگار بحساب می‌آورند.

مصرف نیکوتین از راه عبور جلدی جلوی افزایش وزن را نمی‌گیرد. ولی این به نظر نمی‌رسد که قدرت سیگارها را جهت ترک آن کاهش دهد.

#### مکانیسم‌های عمل و محدودیت داروهای نیکوتینی

داروهای نیکوتینی به علت جانشین شدن حداقل قسمتی از نیکوتین حاصل از دود سیگار

باعث می‌شوند که به راحتی شخص از کشیدن سیگار صرف‌نظر کند. بنابراین داروهای نیکوتینی به عنوان داروهای جانشین شونده نام برده می‌شوند. از آنجایی که داروهای نام برده قادر به تولید غلظت‌های پلاسمایی بالایی از نیکوتین در شریانها نیستند (نسبت به دود سیگار) و عموماً حتی در وریدها هم غلظت‌های پلاسمایی مشخصی از نیکوتین ایجاد نمی‌کنند لذا فهم مکانیسم‌های عمل جانشینی این مواد به طور دقیق قابل پیش‌بینی نیست. سه مکانیسم برای آنها بیان شده است: ۱- داروهای نیکوتینی باعث کاهش علائم محرومیت می‌شوند بنابراین به بیماران یاد می‌دهند که بدون کشیدن سیگار قادر به انجام کارهای زندگی روزانه می‌باشند و از شدت علائم محرومیت کاسته می‌شود. ۲- داروهای نیکوتینی از راه نگه‌داری تحمل شخص باعث کاهش اشتهای شخص به کشیدن سیگار می‌شود درست مثل همان راهی که متادون بطور نسبی باعث سیر کردن اشتهای شخص معتاد برای مصرف مورفین می‌گردد. با این وجود به علت اینکه سیگار ممکن است برای اعتیاد شخص پتانسیل بالایی داشته باشد بیماران بایستی سعی زیادی در اجتناب حتی یک پف سیگار داشته باشند. زیرا هر نوع مصرف دود سیگار در طول ۲ هفته اول درمان بخصوص موجب هدایت شخص به طرف بازگشت کامل اعتیاد او می‌شود. ۳- داروی نیکوتینی ممکن است برخی اثرات را که بیمار قبلاً به آن تکیه داشته است فراهم کند مثل رفتار مورد تمایل و حالات توجه و آگاهی.



گرفته است بتوسط مشخص کردن غلظت‌های کربوکسی هموگلوبین یا کربن مونوکساید در هوای بازدمی او می‌باشد که این راهی برای ثبت تأثیر درمان و تهیه اطلاع قابل انگیزه برای بیمار است. با ارزش‌ترین تست که کمتر هم برای نیکوتین موجود به طور وسیع در دسترس است (مانند اندازه‌گیری کوتی‌نین در ادرار، بزاق و پلاسما) که ممکن است برای بیمارانی که خطر زیادتر عوارض پزشکی را دارند مانند خانمهای باردار و یا بیمارهای قلبی عروقی فعال قابل تطبیق باشد.

### 99 داروهای نیکوتینی به علت جانشین شدن حداقل قسمتی از نیکوتین حاصل از دود سیگار باعث می‌شوند که براحتی شخص از کشیدن سیگار صرفنظر کند. 66

مقدار دارو برای معتادان با یک مقدار ۲ میلی‌گرم آدامس نیکوتین بجای هر ۲ نخ سیگار باید شروع شود و برای بیماری که بیش از ۲۰ سیگار در روز دود می‌کند یک دوز ۴ میلی‌گرم از آدامس نیکوتین بجای هر ۳ نخ تا ۴ نخ سیگار داده شود. در بیماران با علائم محرومیت که به طور کامل تسکین نمی‌یابند بایستی مقدار دارو را افزایش داد. در دو مطالعه که با آدامس نیکوتین انجام شد مقدار ۴ میلی‌گرم مؤثرتر بود. برنامه مقدار دارو در روز باید منظم باشد. بعد از ۱-۲ ماه کاهش مقدار نیکوتین باید شروع شود و

### موارد استعمال

طبق موافقت سازمان FDA داروهای نیکوتینی را به عنوان کمکی جهت ترک سیگار و بهبود سندرم محرومیت در سیگاریها به کار می‌برند. مصرف این داروها را جهت کاهش علائم محرومیت در افراد سیگاری که به طور دوره‌ای از کشیدن سیگار محرومند مثل افراد بستری در بیمارستان یا خلبانان در طول پرواز که اجازه کشیدن سیگار را ندارند و از نظر علمی دلایل روشن است پیشنهاد کرده‌اند ولی FDA این موارد استعمال را تایید نکرده است (۳). داروهای نیکوتینی این پتانسیل را دارند که از عود کشیدن سیگار جلوگیری و ورود توتون را به داخل بدن کاهش دهند. همچنین این داروهای نیکوتینی را در درمان الکلیسم و وابستگی به هروئین نیز مصرف کرده‌اند ولی این موارد به طور واضح مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. و در موارد دیگری مثل بیماری آلزهایمر، اختلالات پانیک، بیماری پارکینسون، وقفه تنفس در خواب، کولیت زخمی نیز تحت تجربه است.

### تشخیص و مقدار آن

تنها یک نسخه ساده حاوی این ترکیبات درمان جانشینی را تشکیل نمی‌دهد بلکه اجزاء اصلی دیگر درمان شامل تشخیص، مقدار صحیح دارو و تعلیم مناسب، آگاهی و پیگیری بیمار می‌باشد.

ارزیابی فردی که در معرض دود توتون قرار

مقدار کل روزانه باید طوری کم شود که هر هفته یک واحد دوز تقلیل یابد.

برای استفاده از نیکوتین به صورت عبور جلدی (مشمع)، در افرادی که بیش از ۱۰ سیگار در روز دود می‌کنند بایستی با بیشترین مقدار نیکوتین قابل دسترس از این راه درمان شوند. در یک مطالعه در بیمارانی که یک پاکت یا بیشتر در روز سیگار می‌کشیدند مقدار شروع شونده نیکوتین از این راه ۲۱ میلی‌گرم در روز بود که بیشترین مقدار است زیرا از ۱۴ میلی‌گرم که در تمام مدت مصرف می‌شد بیشتر بود. بعد از ۱-۲ ماه، کاهش مقدار نیکوتین باید شروع شود که به مدت ۲-۴ هفته مقدار را به تدریج کم کرد. معمولاً این مقدار برای ترک سیگار کافی است و بیمارانی که با این مقدار تسکین نمی‌یابند می‌توان از مقدار بیشتری استفاده کرد. افرادی که کمتر از ۱۰ سیگار در روز می‌کشند بایستی از مقدار متوسط دارو از راه جلدی استفاده کنند. اشخاصی که ۵ سیگار یا کمتر در روز سیگار دود می‌کنند به نظر می‌رسد وابستگی کمتری به سیگار دارند در موقع ترک آن علائم محرومیت کمتری نشان می‌دهند و می‌توانند از نیکوتین جانشینی استفاده کنند (۴).

**تعلیم تکنیک مصرف داروهای نیکوتینی به بیماران و پیگیری آنها برای ترک سیگار**  
برای مصرف داروهای نیکوتینی جانشینی بایستی بیماران را کاملاً تعلیم داد. از موقع مصرف این داروها بیمار نباید سیگار

بکشد. اگر آدامس نیکوتین مصرف می‌کند بایستی آدامس را مدتی تحت فشار دندانها قرار داده بعد آن را در دهان آزاد بگذارد و هر دقیقه این عمل را تکرار کند و برای هر روز ۱۵-۲۰ دقیقه این عمل انجام گیرد. در موقع نوشیدن مشروبات از داروها نباید استفاده گردد. در مصرف داروهای نیکوتینی از راه جلدی باید محلی انتخاب شود که موی کمتری داشته که برای چسباندن مشمع آسانتر باشد. اگر در یک محل بطور طولانی مصرف شود خطر تحریک جلدی در کار است که بهتر است جای آن عوض شود. گاهی مخلوط دو روش آدامس نیکوتینی و مشمع جلدی استفاده می‌شود که تاثیرش بیشتر و در بهبود سندرم محرومیت مؤثرتر است که البته این روش برای بیمارانی است که به طرق دیگر جواب ندهند یا خیلی وابسته به نیکوتین باشند. در یک روش دیگر که آنرا «پی در پی» نامند ابتدا از طریق مالیدن نیکوتین به پوست (مشمع جلدی) و سپس بطور متناوب از آدامس نیکوتین استفاده می‌شود که خودداری طولانی از مصرف سیگار را محفوظ نگهدارد.

#### **موارد ممنوع و اثرات زیانبار داروهای نیکوتینی**

داروهای نیکوتینی را در عده زیادی از سیگاریها می‌توان به طور سالم مصرف کرد. تنها مورد ممنوع آن در بیمارانی است که نسبت به نیکوتین افزایش حساسیت یا آلرژی



## وابستگی

خطر وابستگی در بیمارانی که توتون مصرف نکرده و آنرا تبدیل به مصرف داروهای نیکوتینی مثل آدامس نیکوتین و مشمع جلدی کرده‌اند ممکن است توسعه یابد. ولی مسئله فرمولاسیون این ترکیبات است که اجازه می‌دهد به سرعت بتوان مقادیر زیاد نیکوتین را در اختیار بیمار قرار داد مثل اسپری بینی نیکوتین. با این وجود تمام داروهای نیکوتینی می‌توانند باعث باقی ماندن تحمل و وابستگی بدنی بشوند و بعضی بیماران آدامس نیکوتینی را بیش از مدت مورد انتظار مصرف می‌کنند و حتی ۵٪ تمام بیمارانی که یک نسخه برای آدامس نیکوتین دریافت کرده‌اند دارو را برای یک سال یا بیشتر ادامه می‌دهند و ۱۵ - ۲۰٪ افرادی که به طور موفقیت آمیز سیگار را ترک کرده‌اند داروهای نیکوتینی را برای بیش از یک سال مصرف می‌کنند (۴). موضوع آنست این افراد به داروها عادت کرده‌اند و ممکن است مدت زیادی آنها را مصرف کنند و یا به طور غیر لازم یا برای اجتناب از عود اعتیاد این داروها را استعمال کنند. مصرف آدامس نیکوتین را در بسیاری از بیماران می‌توان حذف کرد بدین ترتیب که مقدار آنرا به تدریج کاهش داد و سپس یک مرتبه قطع کرد و یا از آدامس بدون نیکوتین استفاده کرد (۵ و ۷).

نشان می‌دهند که آنهم نادر است. شایعترین عارضه جانبی آنها شامل خستگی فک و درد آن، سسکه، آروغ و تهوع با آدامس نیکوتین و واکنش‌های جلدی مثل خارش خفیف و خیز با سیستم راه جلدی می‌باشد. مهمترین اهمیت بالینی این اثرات جانبی آنست که آنها باعث کاهش قبولی درمان از طرف بیماران می‌شود. برخی اثرات جانبی مثل خستگی فک و اختلالات گوارشی ناشی از آدامس نیکوتین را می‌توان با تعلیم به بیماران در تکنیک‌های جویدن درست آدامس نیکوتین قبل از درمان و ارزیابی آن در طول درمان تخفیف داد. بیشترین رآکسیونهای جلدی با سیستم راه جلدی ناشی از اثرات موضعی نیکوتین بوده و ممکن است قابل پیشگیری باشد. اگر چه در عرض ۲۴ ساعت این عوارض عموماً کاهش می‌یابد (۵).

استعمال نیکوتین از راه عبور جلدی به مدت ۲۴ ساعت در روز ممکن است خواب بیمار را دچار اشکال سازد. معذک این جوابها را از علائم ناراحت کننده محرومیت به اشکال می‌توان تمیز داد. در یک مطالعه ۷/۵٪ از گروه شاهد و ۲۰٪ از بیماران درمان شده با نیکوتین دچار اختلال خواب شدند که این گرفتاریها با ادامه درمان یا اینکه اگر قبلاً از خواب مشمع از محل برداشته می‌شد عموماً کاهش می‌یافت.



## بیماران باردار

مصرف سیگار در دوران بارداری دارای عوارض شناخته شده و مستندی می باشد. اما خانمهای باردار برای ترک سیگار ممکن است با مشکلاتی مشابه ترک الکل یا کوکائین مواجه شوند و چون FDA داروهای نیکوتینی مثل آدامس نیکوتین را در حاملگی بطور حتم سالم نمی داند بهمین جهت مصرف آنها را در دوران بارداری ممنوع کرده است. علی العموم اگر سعی در ترک سیگار بدون دارو موفقیت آمیز نباشد و اگر بیمار به کشیدن سیگار به تعداد بیش از ۱۰-۱۵ سیگار در روز ادامه دهد نسبت سود و زیان تجویز داروهای نیکوتینی در این دوره باید مورد مطالعه قرار گیرد (۱).

## بیماران قلبی عروقی

تجویز نیکوتین به صورت سیستم راه جلدی و آدامس نیکوتینی دارای اثرات کمتری روی قلب و عروق و سیستم غدد داخلی نسبت به مصرف سیگار می باشد و در یک مطالعه نشان داده شد که مصرف نیکوتین از راه عبور جلدی در بیماری که قبلاً به بیماری فعال قلبی مبتلا بود اثرات زیانباری نداشت.

## سیگار یهای جوان

افراد تازه بالغ یافته نیز معتاد به سیگار می شوند و حدود ۱۴ آنها سعی در ترک آن دارند که در سن ۱۷ سالگی قادر به ترک آن نیستند. این موضوع پیشنهاد می کند که

این نوجوانان ممکن است از تجویز داروهای نیکوتینی سود ببرند ولی مطالعات چاپ شده ای در مورد خطرات و محاسن نیکوتین درمانی در بیماران جوان وجود ندارد. تشخیص اعتیاد به سیگار جوانان قبل از درمان (مثلاً به وسیله اندازه گیری کوتی نین بزاق یا کرین مونوکساید هوای بازدمی) نسبت به پیران از اهمیت بیشتری برخوردار است زیرا می توان احتمال افزایش میزان تحمل و وابستگی بدنی ناشی از دارو را نسبت به کشیدن سیگار به حداقل رساند.

## بیماران با تشخیص بیماریهای روانی متعدد

شیوع افسردگی، مصرف نایجای الکل و اختلالات هیجانی در بین سیگار یها مستقیماً مربوط به شدت وابستگی به نیکوتین است. بیماران با چنین شرایطی ممکن است از درمان جانشین درمانی نیکوتین سود ببرند. معذک بیماران با داشتن سابقه اختلالات روانی بایستی بخصوص در طول درمان مورد توجه قرار گیرند و ممکن است آنها را به متخصصین مربوطه مراجعه داد.

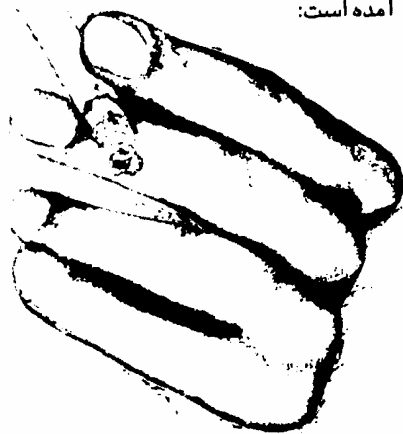
## تداخل های دارویی

وقتی که بیماران اقدام به ترک سیگار کشیدن می کنند. مقدار دارو هایی که مورد نیاز آنهاست ممکن است تغییر یابد. در یک مطالعه



مخلوط اشکال دارویی و یا دوز جدیدی از داروها نیاز دارند. حداکثر تأثیر و درمان با ارزش ممکن است به طرف بیمارانی هدف گیری شود که مشرف به خطر جدی دود سیگار بوده و یا افرادی که قصد دارند به طور سریع سیگار را ترک کرده و سود برند (مانند خانمهای حامله یا بیماران آسماتیک و یا آنهایی که بیماری قلبی فعال دارند).

قطع سیگار دارای فوائد عمیقی در جهت سلامتی بیمار می باشد و امکان دارد در محل کار بیمار تولید را بالا برد بهبود تأثیر پذیری درمانهای قطع سیگار و توسعه طبقه مراقبین بهداشت بیماران، یعنی کسانی که می توانند به مصرف کنندگان دخانیات کمک کنند قادر به کاهش نیاز بیماران به هزینه بیشتر و اغلب درمانهای بی اثر می باشند. داروهای نیکوتینی مورد مصرف برای قطع سیگار باعث ارائه سلامتی و بهداشت به معتادان سیگاری شده و به ختم این تراژدی اعتیاد کمک می نمایند. نتایج گزارشات تا سال ۱۹۹۰ در جدول (۵) آمده است:



تیر ۷۵، شماره ۶ سال هفتم، رازی / ۲۹

برای مثال، یک هفته پس از قطع سیگار نیمه عمر تئوفیلین ۳۶٪ افزایش پیدا کرد ولی بعد از مصرف آدامس نیکوتین این نیمه عمر تغییری پیدا نکرد. این یافته ها پیشنهاد می کند که مواد موجود در دود سیگار مثل بنزوپیرن ها (ولی نه نیکوتین) باعث افزایش متابولیسم داروها می گردد.

مصرف توأم سیگار و کافئین مستقیماً بهم ارتباط پیدا می کنند. در این باره مطالب علمی زیادی بچشم می خورد ولی در مورد توصیه های مربوط به مصرف کافئین در بیمارانی که سعی در ترک سیگار دارند یافته های کمی وجود دارد. در افرادی که اقدام به ترک سیگار می کنند، غلظت های پلاسمایی کافئین در آنها می تواند تا بیش از ۲۵۰٪ افزایش یابد (۶). برخی اثرات زیانبار مصرف بیش از حد متعارف کافئین به طور حاد شبیه افرادی است که دچار سندرم محرومیت از نیکوتین شده اند (مانند هیجان و اختلال خواب) (۲)

### نتیجه

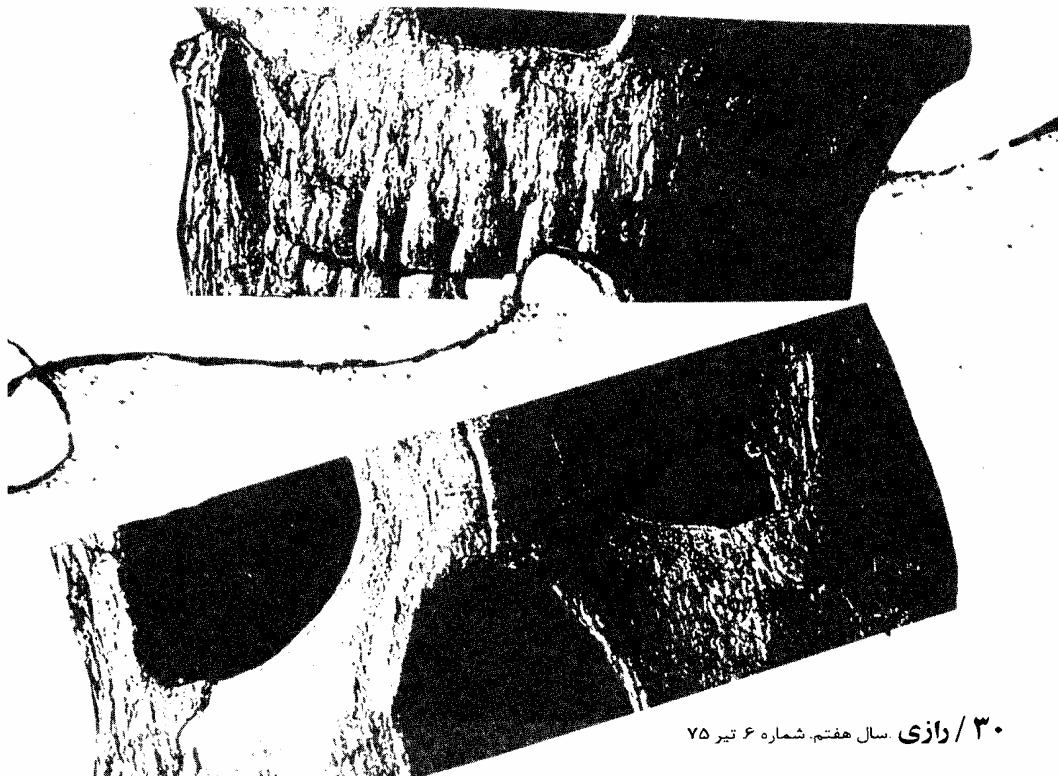
داروهای نیکوتینی یک درمان مؤثر را برای وابستگی به مواد دخانیات فراهم می کنند که این موفقیت ۲-۳ برابر میزانی است که افراد سیگاری بدون درمان اقدام به ترک سیگار می نمایند. افزایش اثر بخشی و استراتژیهای درمان ممکن است از بیماری به بیمار دیگر فرق کند. بعضی احتیاج به مقدار بیشتر و مدت طولانیتری از دارو دارند و یا برخی به تجویز



**نتایج مهم گزارشات سال ۱۹۹۰ در مورد اثرات ترک اعتیاد به سیگار روی سلامت فرد در تمام سنین اعم از زن و مرد با یا بدون بیماری وابسته به سیگار**

- ۱- افرادی که قبلاً سیگاری بوده‌اند نسبت به افرادی که به کشیدن سیگار ادامه می‌دهند طول عمر بیشتری می‌یابند مثلاً افرادی که قبل از سن ۵۰ سالگی سیگار را ترک می‌کنند مرگ و میر آنها در ۱۵ سال آینده نصف افرادی خواهد بود که مصرف سیگار را ادامه می‌دهند.
- ۲- ترک سیگار موجب کاهش خطر سرطان ریه، سایر سرطانها، حمله قلبی، حملات ناگهانی و بیماری مزمن ریوی می‌شود.
- ۳- خانمهایی که قبل از حاملگی و یا در طول ۳-۴ ماه اول حاملگی از کشیدن سیگار خودداری می‌کنند. خطر کاهش وزن نوزاد در آنها کمتر خواهد بود.
- ۴- فوائد سلامتی ترک سیگار بدور از هر نوع خطرات افزایش وزن (۲-۳ کیلوگرم) و یا عوارض روانی، مربوط به قطع سیگار می‌باشد.

جدول (۵)





## منابع :

1. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. JAMA 1991; 266: 3174 - 7.
2. Benowitz NL, Hail SM, Modin G. Persistent increase in caffeine concentrations in people Who Stop Smoking. BMJ 1989; 298: 1075 - 6.
3. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. Clin in Chest Medicine 1991; 12: 631 - 638.
4. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch, Clinical guideline for effective use. JAMA 1992; 268: 2687 - 94.
5. Henningfield JE. Nicotine medication for smoking cessation. The New Engl J Med 1995; 333: 1196 - 1202.
6. Hovezec J and Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotin Clin in Chest Medicine 1991; 12: 682 - 691.
7. Hughes JR, Gust SW, Keenan R, Fenwick JW, Skoog K, Higgins St. Long - term use of nicotine Vs Placebo gum. Arch Intern Med 1991; 15 : 1993 - 8.
8. Shelling TC. Addictive drugs, the cigarette experience. Science 1992; 255: 430 - 433.
9. Zhu BQ and Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. Amer Heart J 1995; 130: 1270 - 5.

