

# درمان اعتیاد به سیگار و مضرات ناشی از آن از طریق مهار آنزیم CYP2A6

دکتر شادی سرهرودی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

## ■ شیوع عادت سیگار کشیدن و بیماری‌های مرتبط با آن

عواقب ناشی از سیگار کشیدن عبارتند از بیماری‌های تنفسی، قلبی - عروقی، عروق مغزی و همچنین سرطان‌ها. ثابت شده‌ترین بیماری همراه با سیگار کشیدن سرطان (ریه، حفره دهان، حنجره، لوزالمعده، کلیه و دستگاه ادراری) می‌باشد. به طوری که ثابت شده حدود ۱۵ درصد از مرگ و میر تمام سرطان‌ها و ۹۰ - ۸۰ درصد سرطان‌های ریه کشنده از دود سیگار ناشی می‌شوند و این امر بدان علت است

امروزه تدخین تنباکو به تنهایی یکی از عواملی است که مرگ و میر بسیار زیادی ایجاد می‌کند. طبق آمار به دست آمده در اواخر قرن بیستم ۲/۱ میلیارد نفر در سراسر جهان همه روزه و به طور مرتب سیگار دود می‌کنند که این تعداد قریب به ۵/۶ تریلیون نخ سیگار را در سال شامل می‌شود.

اخیراً آمارها نشان داده‌اند که سالانه حدود ۲/۴ میلیون نفر در اثر بیماری‌های ناشی از تدخین تنباکو می‌میرند که این تعداد در سال ۲۰۲۰ به ۱۰ میلیون نفر خواهد رسید (۱).

نیکوتین در پلاسمای خون شریانی بعد از تدخین سیگار می‌باشد.

نیکوتین طی سیگار کشیدن به سرعت وارد ریه شده و از طریق کیسه‌های هوایی و مویرگ‌های بستر آن به سمت مغز حرکت می‌کند و لذا پس از حدود ۱۹ - ۷ ثانیه از استنشاق نیکوتین می‌توان آن را در مغز یافت.

و این رسیدن سریع نیکوتین به مغز موجب تحریک شدید گیرنده‌های آن می‌شود.

از آنجا که نیمه عمر نیکوتین کوتاه و حدود ۲-۱ ساعت می‌باشد افراد معتاد به سیگار باید مرتباً سطح نیکوتین را تا حد مورد لزوم بالا ببرند. و لذا مرتباً طی روز سیگار دود می‌کنند. اما از آنجا که شبها سیگار کشیدن قطع می‌شود بدن با قطع آن مواجه می‌گردد که این نیاز، صبح زود در این افراد به شدت مشاهده می‌گردد.

#### ■ درمان‌های موجود برای درمان اعتیاد به تنباکو

درمان جایگزینی (NRT) شایع‌ترین درمان فارماکولوژیک وابستگی به نیکوتین است. در این روش‌ها افراد سیگاری نیکوتین را با روشی که ایمن‌تر از تدخین باشد دریافت می‌کنند. روش‌های شایع NRT عبارتند از آدامس نیکوتین، پچ پوستی (دارو چسب) نیکوتین، اسپری‌ها، قرص‌های مکیدنی و انواع استنشاقی نیکوتین. این انواع NRT که امروزه در دسترس هستند برای بسیاری از سیگاری‌ها مناسبند ولی برخی از آن‌ها این روش را نمی‌پسندند چون عوارض جانبی حاصله برایشان غیر قابل تحمل است و یا این روش را

که با تدخین سیگار حدود ۴۰۰۰ ماده شیمیایی وارد بدن می‌شوند که تقریباً ۱۰۰ تا از آن‌ها موتاژن و کارسینوژن می‌باشند.

متأسفانه سیگار کشیدن هم در جوامع توسعه یافته و هم در جوامع در حال توسعه به شدت شیوع یافته است و عواقب ناشی از آن نیز هم مربوط به سلامتی افراد و هم مربوط به اقتصاد اجتماع است. مثلاً در ایالات متحده آمریکا سالانه بیش از ۴۰۰,۰۰۰ مرگ در اثر سیگار کشیدن ایجاد می‌شود که میلیاردها دلار برای دولت هزینه ایجاد می‌کند و این در حالی است که تخمین می‌زنیم مرگ و میر ناشی از سیگار در کشورهای در حال توسعه، در سال ۲۰۲۰ به ۱۰,۰۰۰,۰۰۰ تن در سال برسد (۲).

#### ■ سیگار کشیدن یک عادت منظم

سیگار کشیدن یک عادت پیچیده و منظم محسوب می‌شود که تحت تاثیر عامل ژنتیک و فاکتورهای محیطی است. عامل ژنتیک حدود ۵۰ درصد در شروع اعتیاد به سیگار، ۷۰ درصد در حفظ اعتیاد به آن و ۸۰ درصد در تعداد سیگارهایی که روزانه تدخین می‌گردد نقش دارد. اجزای خطرناک موجود در دود تنباکو و توتون (کارسینوژن‌ها، مونوکسید کربن و ...) نقش کلیدی در اتیولوژی بیماری‌های ناشی از سیگار کشیدن دارند.

نیکوتین جزء اصلی توتون است که باعث وابستگی به آن می‌شود. افراد معتاد به سیگار، برای حفظ نیکوتین مغز در یک حد مشخص به طور مرتب سیگار دود می‌کنند.

علت اعتیاد به نیکوتین افزایش سریع غلظت

ناکارآمد می‌بینند.

علاوه بر این مشخص شده که بوپروپیون (یک داروی غیر نیکوتینی که ابتدا به عنوان ضد افسردگی مطرح شد) نیز می‌تواند در قطع عادت سیگار دود کردن موثر باشد. این دارو امروزه در بیش از ۵۰ کشور جهان به عنوان درمان وابستگی به فرآورده‌های تنباکو تایید شده و مورد مصرف قرار می‌گیرد. بوپروپیون به خوبی تحمل می‌شود ولی عوارضی از قبیل تهوع، بی‌خوابی و خشکی دهان از آن گزارش شده و ضمناً در افراد با خطر تشنج نیز منع مصرف دارد.

### ■ روش‌های درمانی جدید بر پایه ژنتیک

آنزیم کبدی سیتوکروم P450 2A6 (CYP2A6) در انسان آنزیم اصلی غیر فعال کردن نیکوتین است که آن را به کوتینین تبدیل می‌کند.

CYP2A6 از لحاظ ژنتیکی یک آنزیم پلی مرفیک است و تا امروز ۱۷ واریانت از آن پیدا شده است.

لذا افراد و نژادهای مختلف از لحاظ توانایی متابولیزاسیون سوبستراهای CYP2A6 با هم متفاوتند. مثلاً نسبت متابولیزاسیون نیکوتین به کوتینین در کره‌ای‌ها از ژاپنی‌ها بالاتر است. تفاوت قدرت متابولیزاسیون این آنزیم بر میزان عادت تدخین سیگار سرطان‌های وابسته به توتون و نیاز به نیکوتین جایگزین در درمان‌های اعتیاد به نیکوتین بسیار موثر است. به طور کلی می‌توان گفت واریانت‌هایی از CYP2A6 که توانایی متابولیزاسیون نیکوتین به کوتینین

آن‌ها کمتر است باعث: ۱- کاهش خطر وابستگی به تدخین ۲- کاهش تعداد سیگار مورد نیاز در طول روز و ۳- کاهش خطر سرطان‌های وابسته به تنباکو می‌شوند.

### الف- خطر شروع سیگار کشیدن و وابستگی به آن

به نظر می‌رسد افرادی که توانایی کمتری در متابولیزاسیون تنباکو دارند (آلل‌های بی‌اثر یا ناقص CYP2A6 یا آلل‌هایی که متابولیزه‌کننده آهسته هستند [SMS]) شوق کمتری برای سیگار کشیدن و وابستگی به آن دارند. چون اولاً در ابتدای شروع به سیگار کشیدن مقادیر زیادی از آن مصرف می‌کنند که این امر باعث عوارض جانبی فراوانی از نیکوتین در بدن آن‌ها می‌شود و ثانیاً تحمل آهسته‌تر و ترک ساده‌تری خواهند داشت.

به طور کلی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که افرادی که آلل‌های غیر فعال CYP2A6 را دارند در مقایسه با افرادی که دو کپی فعال این ژن را دارند خطر بسیار کمتری برای وابستگی به فرآورده‌های تنباکو دارند.

### ب- تعداد سیگارها و دخانیات مورد مصرف در طی روز

همان‌طور که می‌دانید افراد سیگاری برای نگه داشتن سطح نیکوتین پلاسماي خون خود در یک حد مشخص به طور متناوب اقدام به تدخین سیگار یا سایر فرآورده‌های نیکوتین می‌کنند. گمان می‌رفت که SMS (افرادی که تعداد آلل‌های فعال CYP2A6 آن‌ها یکی یا کمتر است) کمتر از EMS (افرادی که تعداد آلل‌های فعال CYP2A6 آن‌ها دو تا است) سیگار دود

به طور اختصاصی توسط CYP2A6 به فرم کارسینوژن خود تبدیل می‌گردند. لذا طبیعی است که افراد با آلل‌های ناقص و معیوب CYP2A6 در ریسک کمتر ابتلا به سرطان‌های ریه ناشی از تدخین سیگار باشند.

### ■ استفاده بالینی از مهار CYP2A6 در درمان وابستگی به تنباکو

طراحی درمان‌های مشابه با فرم غیر فعال یا ناقص آنزیم CYP2A6 به صورت *in vivo*، ما را به روش‌های جدیدی برای درمان وابستگی به نیکوتین رسانیده است. به طور کلی می‌توان گفت افراد سیگاری برای ثابت نگه داشتن غلظت نیکوتین در مغز است که اقدام به تدخین متناوب سیگار می‌کنند، لذا فاکتورهایی که کلیرانس نیکوتین را کاهش می‌دهند (از جمله مهار متابولیسم نیکوتین) با کاهش نیاز به سیگار و لذا افت این عادت، کاهش می‌یابند.

نتایج مهار CYP2A6 به عنوان درمان وابستگی به تنباکو عبارتند از: ۱ - تسهیل مصرف نیکوتین خوراکی به عنوان NRT ۲ - کاهش تماس با مواد خطرناک شیمیایی موجود در دود سیگار ۳ - افزایش کارایی پیچ‌ها و آدامس‌های نیکوتین ۴ - کاهش مقدار مواد سرطان‌زای ناشی از سایر منابع در بدن.

#### □ تسهیل مصرف نیکوتین خوراکی

##### به عنوان NRT

حداکثر مجاز دوز نیکوتین خوراکی ۴mg است و دوزهای بالاتر باعث التهاب معده می‌شود. علاوه بر این حدود ۷۰ درصد آن طی فرآیند متابولیسم عبور اول کبدی به کوتینین

می‌کنند و در مقایسه با این دو گروه به نظر می‌رسد بیشترین میزان تدخین را در FMs (افرادی که سه تا یا تعداد بیشتری از نسخه‌های فعال CYP2A6 را دارند) مشاهده کنیم. در یک مطالعه آینده‌نگر که هم عادت سیگار دود کردن (تعداد سیگار در روز و مدت فاصله بین آن‌ها) و هم میزان نیکوتین و کوتینین در پلاسما و هم غلظت CO در تنفس را مورد بررسی قرار می‌داد، این نتیجه به دست آمد که SMS‌ها تعداد سیگار کمتری را طی روز ( $2/3 \pm 13/5$ ) در مقایسه با EMS‌ها ( $0/7 \pm 19/5$ ) دود می‌کنند. و نکته جالب دیگر به دست آمده در این مطالعه این بود که FMs نسبت به EMS‌ها و EMS‌ها در مقایسه با SMS‌ها در دود کردن حتی یک نخ سیگار نیز با هم متفاوتند. یعنی یک فرد از دسته FMs پک‌های عمیق‌تری به سیگارش می‌زند و تقریباً CO دریافتی وی دو برابر CO دریافتی SMS‌ها است.

### ج - خطر سرطان‌های وابسته به تنباکو و موتاسیون‌ها

اجزای فراوانی از جمله نیتروزآمین‌ها، هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک آروماتیک (PAH)، آمین‌های آروماتیک (که ۵ تا ۲۰ نانوگرم از آن‌ها در هر نخ سیگار وجود دارد) و ... در دود تنباکو وجود دارد که همگی جزو مواد قوی سرطان‌زا محسوب می‌شوند.

دو تاسا از نیتروز آمین‌ها هستند که پروکارسینوژن هستند و از عوامل قوی ایجاد سرطان ریه محسوب می‌شوند [۴ - (متیل نیتروز آمینو) - ۱ - (۳ - پریدیل) - ۱ - بوتان (NNK) و - N' - نیتروزو - نور - نیکوتین (NNN)]

### □ افزایش کارآیی آدامس نیکوتین، پیچ‌های

#### نیکوتین و سایر انواع NRT ها

انواع رایج NRT (آدامس و پیچ‌های پوستی نیکوتین) امروزه اولین انتخاب درمان فارماکولوژیکی وابستگی به نیکوتین محسوب می‌شوند، اما در عین حال کارآیی چندانی ندارند، چون غلظت بسیار کمتری از نیکوتین مورد نیاز در پلاسما را تولید می‌کنند.

ضمناً غلظت‌های نیکوتین پس از مصرف NRT به دلیل تفاوت‌های بسیار زیاد در فعالیت CYP2A6، به شدت متغیر است. با مهار CYP2A6، متابولیسم نیکوتین و در امتداد آن کلیرانس کاهش می‌یابد و به همراه این مساله تفاوت متابولیسم نیکوتین بین افراد کاهش پیدا می‌کند. و لذا کارآیی آدامس‌ها و پیچ‌های نیکوتین به گونه قابل توجهی افزایش می‌یابد.

#### □ کاهش میزان بار مواد کارسینوژن

مهار CYP2A6 نه تنها عادت سیگار کشیدن را کاهش می‌دهند بلکه، تبدیل شدن مواد پروکارسینوژن به کارسینوژن را نیز کاهش می‌دهند. در مطالعه انجام شده با دریافت ۱۰mg متوکسالن سه بار در روز به مدت سه روز (و البته بدون کم کردن تعداد سیگارهای روزانه)، پس از پایان روز سوم مشاهده شد که میزان نسبت نیکوتین پلاسما به CO تنفسی ۲۹ درصد افزایش داشته و علاوه بر این مقادیر قابل توجهی از NNK نیز به NNAL - گلوکوکروناید متابولیزه شده بود. که بدین ترتیب NNK از مسدودکننده متابولیسمی اصلی خود که هیدروکسیلاسیون است و توسط CYP2A6 وساطت می‌شود و آن را به یک ماده موتاژن

متابولیزه می‌شود و لذا فراهمی زیستی آن حدود ۳۰ درصد می‌باشد. مساله عبور اول کبدی و به همراه آن مشکلات گوارشی ناشی از دوزهای بالای نیکوتین مصرف نیکوتین خوراکی را در NRT محدود می‌کند. ضمناً این مقدار نیکوتین خوراکی نمی‌تواند مورد نیاز مغز را تامین کند.

متوکسالن (داروی پسوریازیس) و ترانیل سیپرومین (MAO I) دو دارویی هستند که CYP2A6 را مهار می‌کنند. مصرف ۱۰mg متوکسالن، ۳۰mg متوکسالن، ۲/۵mg ترانیل سیپرومین و یا ۱۰mg ترانیل سیپرومین همراه با ۴mg نیکوتین خوراکی متوسط غلظت پلاسمایی نیکوتین را از ۳۰ درصد به ترتیب به ۷۲ درصد، ۸۳ درصد، ۴۳ درصد و ۶۵ درصد می‌رساند.

#### □ کاهش تماس با مواد موجود در دود سیگار

مطالعات نشان داده‌اند میل سیگار کشیدن در افرادی که همراه با نیکوتین خوراکی، متوکسالن دریافت کرده‌اند، کاهش یافته و این امر در مقایسه با افرادی که به جای متوکسالن و نیکوتین پلاسما دریافت کرده‌اند بسیار مشخص است. ضمناً میزان CO ناشی از استعمال دخانیات آن‌ها در هوای تنفسی شان ۵۰ درصد کاهش، فاصله بین تناوب سیگارها ۸۳ درصد افزایش، تعداد سیگارهای مصرفی ۲۴ درصد کاهش، میزان پاف‌ها ۲۵ درصد کاهش و میزان تنباکوی سوزانیده شده ۲۴ درصد کاهش نشان داد.

که نتایج بسیار ارزشمند و استثنایی می‌باشند!!!

روش‌های قدیمی فارمالوژیک وابستگی به تنباکو نیز باید مجدداً مورد امتحان قرار گیرند و در تلفیقی با روش‌های جدید اصلاح شده و برای درمان افراد سیگاری مورد استفاده قرار گیرند.

قوی تبدیل می‌کند، خارج می‌شود. لذا با این مهار آنزیمی خطر سرطان ریه نیز به شدت کاهش پیدا می‌کند.

### ■ جمع بندی

مخاطرات سلامتی و هزینه‌های اقتصادی وابستگی به تنباکو در جهان بسیار وحشتناک است. البته روش‌های جدید پیشگیری و درمان بسیار امیدوارکننده به نظر می‌رسند. روش بالینی مهار CYP2A6 که روش جدیدی می‌باشد مصرف فرم خوراکی نیکوتین به عنوان NRT را تسهیل و کارایی آن را افزایش می‌دهد، کارایی کلیه NRTها را افزایش می‌دهد و میزان کارسینوژن‌های موجود در خون را کاهش می‌دهد.

### منابع

1. World Health organization (WHO) (2002) the world health report 2002. World health organization
2. Mycek M J., Harvey R A., Champe pc., Lippincott's illustrated pharmacology. 2end ed. Philadelphia. Lippincott william & wilkins. 2000; P: 222.
3. Sellers E M., Tyndale R F., Fernandes L C. Decreasing smoking behavior and risk through CYP2A6 inhibition; drug discovery today 2003; 11: 487-493.

