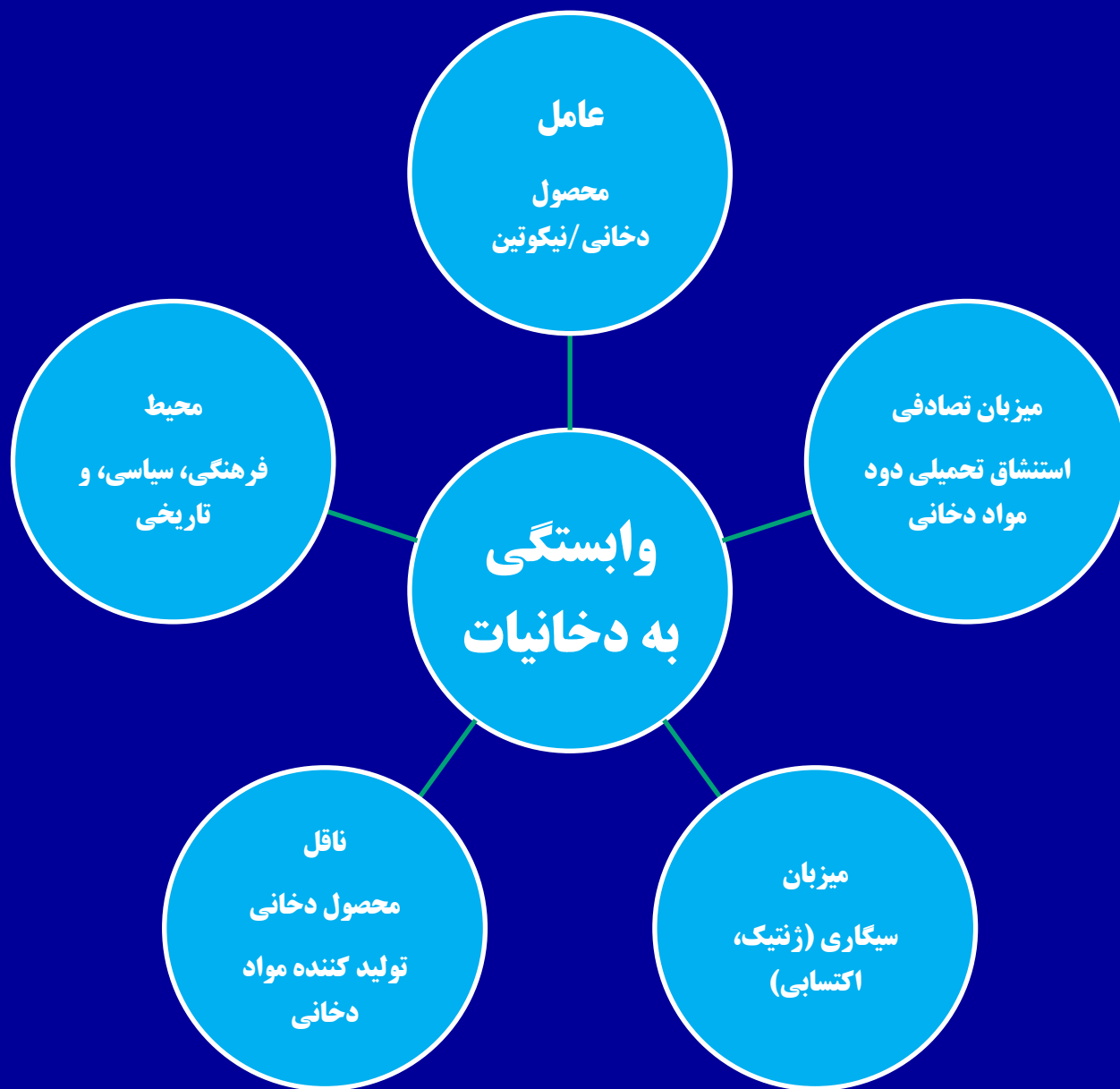




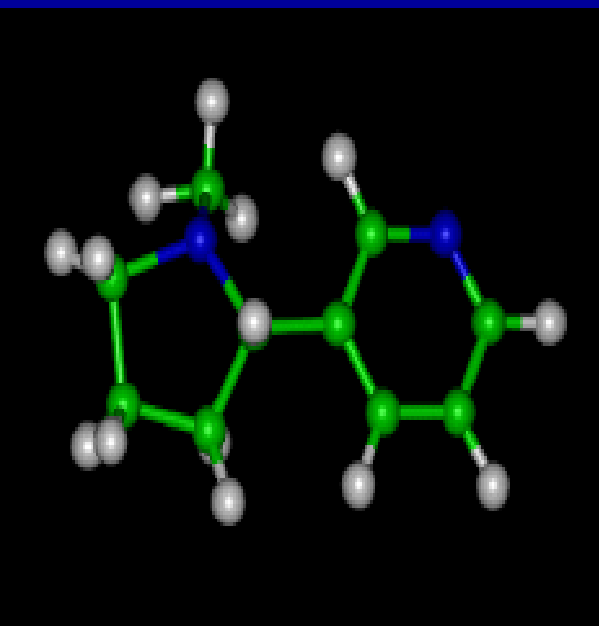
# وابستگی به نیکو تین

دکتر حسن آذری پورماسوله

# مدل سلامت عمومی در وابستگی به دخانیات



# بیوشیمی نیکوتین



- ماده پایه

- محلول در آب

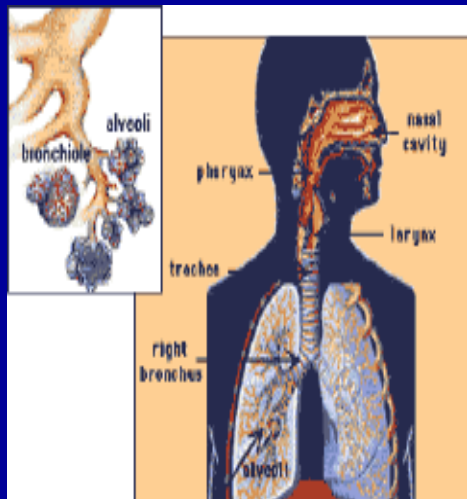
- محیط:

✓ عدم جذب یا جذب کم در محیط اسیدی

✓ در PH خونی 7.4 (۳۱٪) عمل می کند

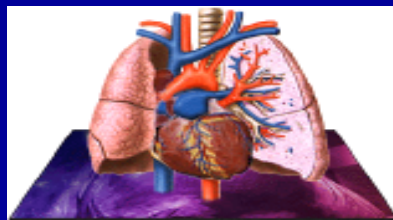
✓ در محیط های قلیائی به راحتی جذب می شود

# جذب در خلال استنشاق

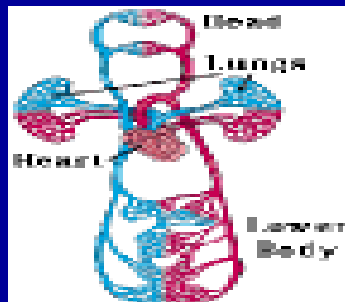


- قطره های کوچک قطران حاوی نیکوتین استنشاق شده در راههای

- هوائی کوچک و آلونولهای ریه جایگزین می شوند.



- جذب به داخل جریان خون مویرگی ریوی



- چرخش در کل بدن از طریق جریان خون

# جذب دهانی



- به راحتی از مخاط دهان و بینی جذب می شود
- در روده کوچک جذب می شود
- در جریان خون حمل می شود
- در کبد متابولیسم اولیه انجام می شود
- **Bioavailability ۳۰-۴۰٪ دارد**

# جذب نیکوتین از محصولات دخانی

- نیکوتین یک باز ضعیف است جذب آن از خلال غشاء سلولی وابسته به PH است.
- به راحتی از سد خونی – مغزی عبور می کند و ظرف ۲۰ ثانیه به رسپتورهای nAchR می رسد.
- از جفت عبور می کند.
- در شیر با غلظتی دو برابر غلظت خونی دیده می شود.

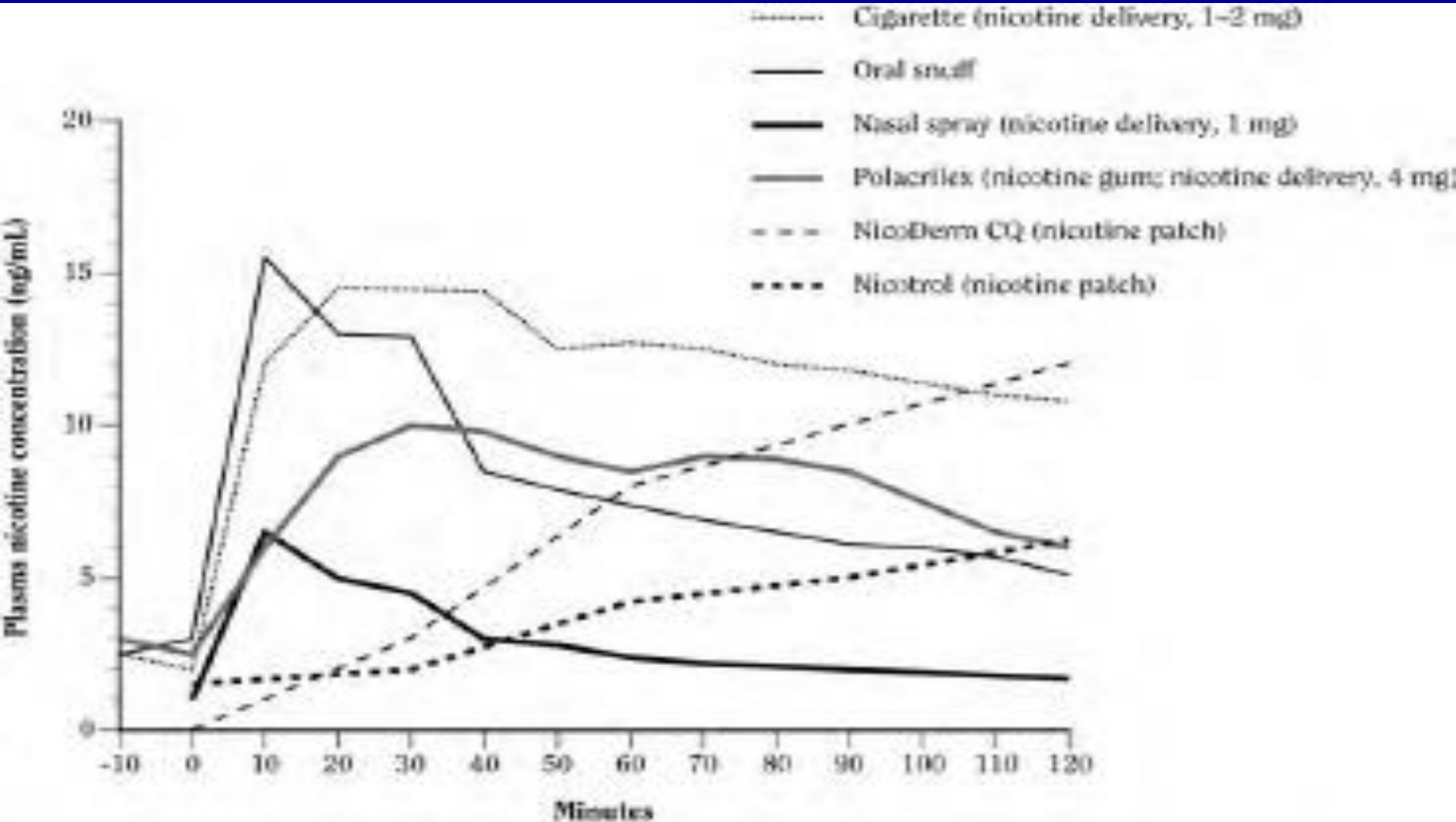
# اشکال تحویل نیکوتین بر اساس مقدار

- سیگارها جوری طراحی شده اند که نحوه نیکوتین رسانی آنها در حداکثر مقدار و با حداکثر اثر اعتیاد آور باشد.
- سیگارها می توانند بنابر تمایل فرد سیگاری بین ۱-۳ میلیگرم نیکوتین به بدن برسانند.
- سیگاری ها می توانند با دستکاری میزان دریافت نیکوتین سطح خونی مورد نیاز بدن خود را تنظیم کنند.
- اکثر سیگارهای موجود در بازار آمریکا حدود ۱ میلیگرم یا بیشتر نیکوتین دارند.
- بطور نمونه هر سیگاری ۱۰ پک به یک نخ سیگار می زند که حدود ۵ دقیقه زمان می برد، بنابراین اگر یک فرد سیگاری روزی ۲۰ نخ سیگار بکشد، ۲۰۰ دوز نیکوتین در روز وارد مغز می شود.



# Pharmacokinetics

## استنشاق نیکوتین اعتیاد آورترین است



# Bioavailability and Amount of Nicotine Absorbed per Unit Dose and Time to Maximum Venous Blood Concentration of Nicotine by Product

Product	Bioavailability per Dose	Time to maximum concentration
Cigarette	1-2 mg	Within 5 minutes
Nicotine Gum (2mg, 4mg)	1 mg, 2 mg	30 minutes
Nicotine Inhaler	2 mg/Cartridge	20-30 minutes
Nicotine Nasal Spray	0.5 mg	10 minutes
Nicotine Patch	15-22 mg (during 16-24 hours)	4-9 hours
Smokeless Tobacco	3.6-4.5 mg	20-30 minutes

# متابولیسیم نیکوتین

- در انسان اصلی ترین آنزیمی که نیکوتین را به کوتینین متابولیزه می کند آنزیم کبدی **Cytochrome P450 (CYP2A6)** است. (Messina et al, 1997)
- **CYP2A6** همچنین متابولیسیم بعدی کوتینین به متابولیت اصلیش **3-hydroxycotinine (3OH)** را به عهده دارد. (Nakajima et al, 1996)
- **CYP2A6** یک آنزیم پلی مورفیک است. در حال حاضر ۱۳ گونه ژنتیک شناسائی شده است که می تواند موجب وجود افرادی با اختلال یا افزایش متابولیزم نیکوتین شود. (Xu et al, 2002)

# CYP2A6 و وابستگی به نیکوتین

- CYP2A6، آنزیم اصلی در متابولیسم نیکوتین، تفاوت های بسیار زیادی بین فردی

- شواهدی مبنی بر وجود ارتباط بین CYP2A6 و وابستگی به نیکوتین وجود دارد

✓ کسانی که نیکوتین را آهسته متابولیزه می کنند (Slow Metabolizers SM) تعداد نخ سیگار کمتری در روز می کشند

✓ SM ها در مقابل اعتیاد به نیکوتین و تبدیل شدن به سیگاری هر روزه محافظت می شوند.

✓ SM ها سیگار را راحتتر ترک می کنند.

# حذف

- گذر اولیه: کسر ثابتی از دارو در واحد زمان حذف می شود.

- نیمه عمر متوسط: ۲ ساعت

- در کبد، ریه و کلیه متابولیزه می شود.

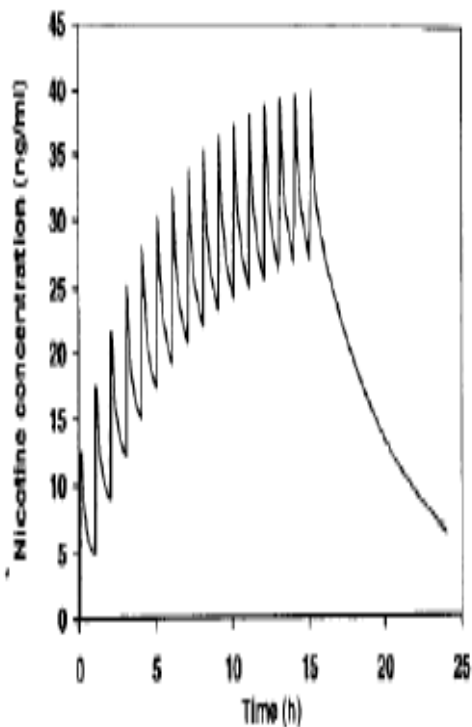
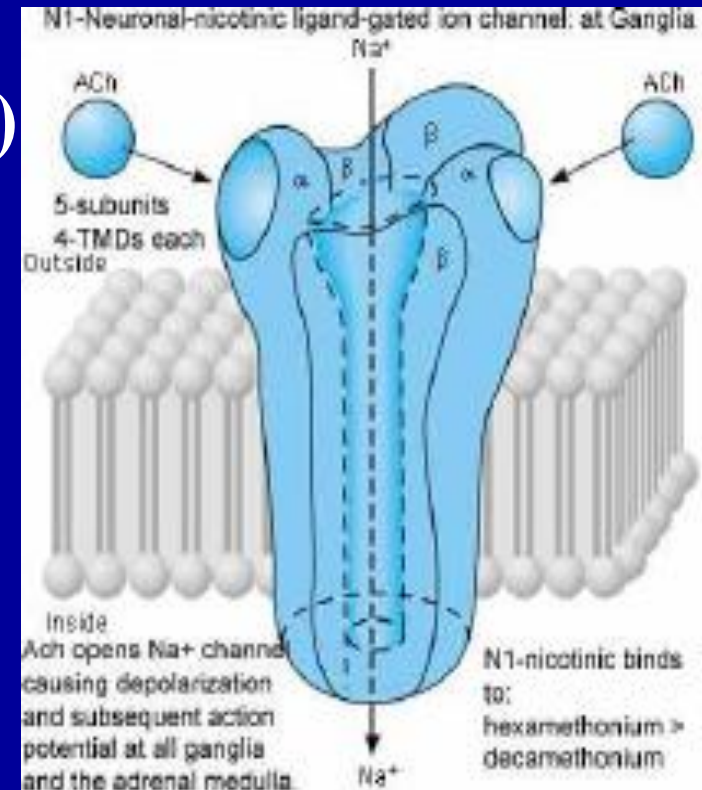


Figure 2 Simulation of plasma nicotine concentrations obtained after smoking a cigarette every hour for 16 h (based on pharmacokinetic parameters).

# نحوه تاثیر نیکوتین بر رستورها

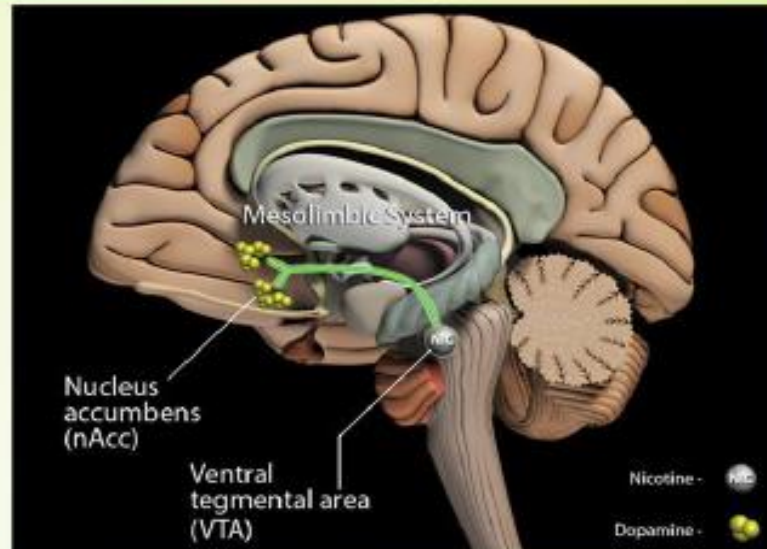
- Nicotinic Acetylcholine Receptors
- Mimics acetylcholine (agonist)
- Opens ion channel
  - ✓ depolarizes



# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

## تحریک مراکز درک لذت در CNS

### Mechanism of Action of Nicotine in the Central Nervous System



- Nicotine binds predominantly to nicotinic acetylcholine (nACh) receptors in the CNS; the primary is the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor in the Ventral Tegmental Area (VTA)
- After nicotine binds to the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor in the VTA, it results in a release of dopamine in the Nucleus Accumbens (nAcc) which is believed to be linked to reward

# نیکوتین موجب ترشح مواد شیمیائی در مغز می شود

---

Dopamine →

Pleasure, appetite Suppression

Norepinephrine →

Arousal, Appetite suppression

Acetylcholine →

Arousal, Cognitive enhancement

Vasopressin →

Memory improvement

Serotonin →

Mood modulation, appetite suppression

Beta-endorphin →

Reduction of anxiety and tension

Glutamate &  
→

Impact reinforcement value of nicotine

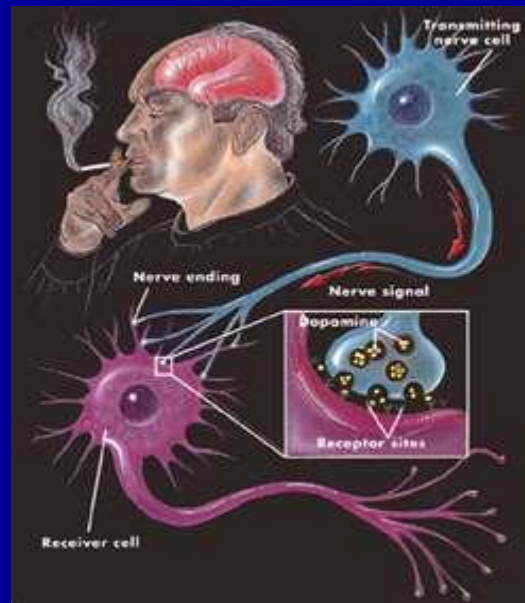
GABA





# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

تحریک گیرنده های نیکوتینی در CNS و PNS و در نتیجه آزاد سازی کاتکولامینها:



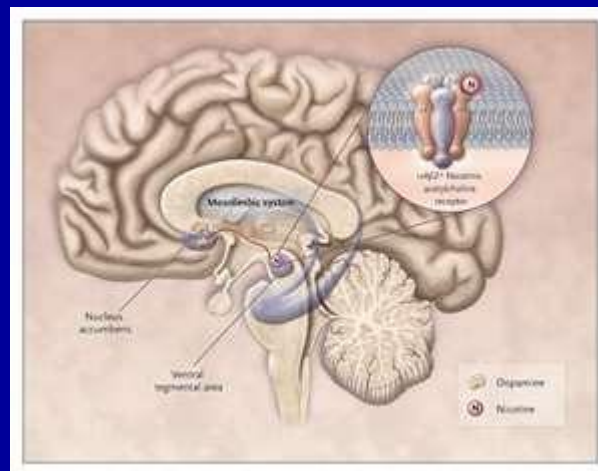
# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

---

- افزایش ضربان قلب و برون ده قلبی: افزایش فشار خون
- افزایش قند خون
- بهبود خلق در فرد مصرف کننده و شکل گیری عادت استعمال دخانیات و تشویق تداوم مصرف در سیگاری مستقر

# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

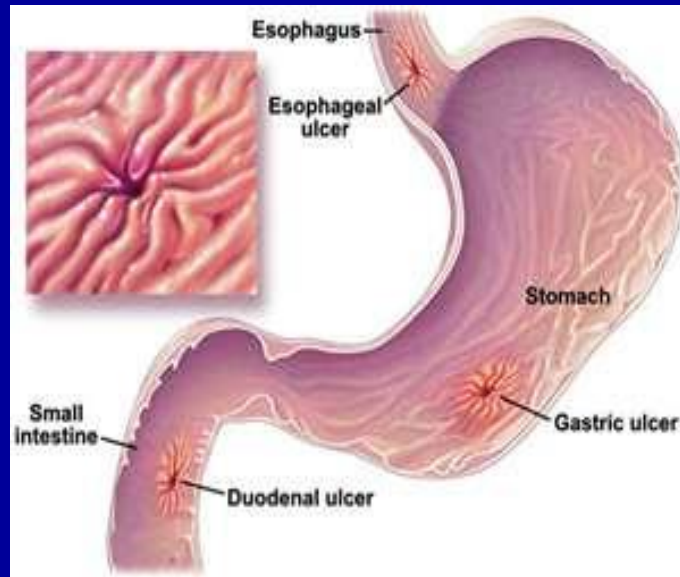
ورود به مسیر سروتونرژیک در افراد هیجانزده  
موجب تحریک مسیرهای مهاری شده  
احساس آرامش ایجاد میکند



# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

---

شل کردن اسفنکترهای دستگاه گوارش



# مکانیسم ایجاد اعتیاد به نیکوتین

---

افزایش تمرکز و کاهش اشتها

# وابستگی به نیکوتین

---

ویژگیهای وابستگی به نیکوتین:

• استفاده عاداتی

• پاسخگویی به فشارهای خارجی شعله ور کننده هوس دخانیات

• الگوی استرئوتیپی مصرف دخانیات مانند: استعمال تعداد معینی سیگار در زمانهای مشخص

• بازگشت سریع به مصرف سیگار پس از یک دوره ترک منجر به عود

• نگهداری غلظت نیکوتین خون در یک محدوده ویژه و بروز علائم سندرم ترک در صورت افت نیکوتین خون مثلاً هنگام خواب

• برطرف شدن علائم سندرم ترک با مصرف سیگار

# تعریف سندرم ترک

---

- تغییرات جسمی و روانی متعاقب قطع یا خاتمه استعمال یک ماده اعتیادآور
- معمولاً موقت
- نیازمند دوره زمانی خاصی برای تنظیم فعالیت‌های جسمی و روانی ناشی از مصرف طولانی مدت دارو پس از قطع مصرف آن است

# علائم سندرم ترک

علامت	مدت	شیوع
تحریک پذیری / تهاجم	۴ هفته >	۵۰٪
افسردگی (پیش بینی عود)	۴ هفته >	۶۰٪
بیقراری	۴ هفته >	۶۰٪
افت تمرکز	۲ هفته >	۶۰٪
افزایش اشتها	۱۰ هفته <	۷۰٪
سبکی سر	۴۸ ساعت >	۱۰٪



# علائم سندرم ترک

علامت	مدت	شیوع
بیدار خوابی	۱ هفته	۲۵٪
هوس سیگار (پیش بینی عود)	۲ هفته	۷۰٪
کاهش ضربان قلب (۸ ضربه در دقیقه)	طولانی مدت	۸۰٪
کاهش آدرنالین	کوتاه مدت	نامشخص
کاهش کورتیزول (عود)	۴ هفته	نامشخص
افزایش آلفا در EEG	نامشخص	نامشخص

# علائم سندرم ترک

علامت	مدت	شیوع
کاهش لرزش	طولانی مدت	< ۸۰٪
کاهش میزان متابولیسم پایه طولانی مدت	نامشخص	
افزایش دمای پوست	طولانی مدت	< ۸۰٪
کاهش IgA بزاق	> ۱۴ روز	نامشخص
کاهش متابولیسم کافئین	طولانی مدت	< ۸۰٪
افزایش وزن (۴.۵ کیلوگرم)	طولانی مدت	< ۸۰٪

# سایر علائم

---

- سرفه: علامت بازگشت فعالیت مژکهای تنفسی، نیاز به درمان خاصی ندارد
- احساس گلو درد: ناشی از خشکی مخاط دهان، مصرف بیشتر مایعات بویژه مایعات سرد
- زخمهای دهانی: ناشی از کاهش IgA بزاقی، زودگذر است

# اضطراب

---

- بسیاری از سیگاریها هنگام ترک از اضطراب شکایت دارند
- اضطراب از علائم ترک سیگار نیست بلکه تنها واکنشی در برابر اقدام به ترک است
- باقی ماندن در ترک به مدت ۴ هفته موجب کاهش قابل توجهی در میزان اضطراب حتی نسبت به دوره قبل از ترک میشود
- ادامه استعمال دخانیات حتی در مقادیر کم موجب تداوم اضطراب میگردد

# عوامل موثر بر شدت علائم سندرم ترک

- در سیگاریهای قهار شدید تر است
- در صورت سندرم ترک شدید در ترک قبلی شدیدتر است
- با استرس و غم شدیدتر میشود
- با ورزش و نرمش کاهش می یابد
- در صورت کاهش تدریجی شدت آن کمتر است
- با خروج سیگاری از محیط مالوف کمتر میشود
- با مصرف مواد شیرین تخفیف می یابد

# درمان سندرم ترک

---

- شایعترین درمان NRT است
- هیچ مدرکی دال بر ارجحیت یکی از انواع NRT بر دیگری وجود ندارد
- گلوکز سرعت هوس نیکوتین را کاهش میدهد
- درمان روانشناختی شامل: ایجاد اطمینان، حمایت عمومی، تحمل واقعیت
- ورزش سرعت علائم را کاهش میدهد