

no prati obuku i ostvari uspješnu suradnju sa zapovjednicima postrojbi. Međusobno poštovanje temelj je uspješna rada i funkcioniranja postrojbe.

Zahvala. Zahvaljujem dr. sc. Rosandi Mulić, dr. med. s Instituta pomorske medicine HRM-a u Splitu na nesebičnoj pomoći i savjetima pri izradi i oblikovanju ovog rada.

Zahvaljujem r/v Tomislavu Crnčeviću, med. tehničaru, na pomoći prilikom prikupljanja podataka iz matičnih protokola u ambulanti u Sinju.

LITERATURA

1. Gotovac P. Vojna epidemiologija. U: Babuš V. i sur. Epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1997; str. 233–243.
2. Jakopović I. Razmatranja o vojsci, medicini i liječnicima. Zagreb: tisak Tipografija; 1944.
3. Kičić M. Vojnomedicinske karakteristike najvažnijih internih oboljenja. Beograd; 1959.
4. Gotovac P. Vojna epidemiologija. Zagreb; 1997.

Napomena. Primjedbu da je literatura stara i nedostatna prihvaćam. Napominjem da od 1990. godine nisam pronašao niti jedan članak u relevantnim medicinskim časopisa u Hrvatskoj koji obrađuje problematiku o kojoj se govori u mom članku. Isto tako niti unutar MORH-a nisam uspio pronaći nikakvih informacija koje bi pripomogle u tumačenju podataka do kojih sam došao obradom podataka u tekstu. Nikakvih stručnih, sustavnih i vjerodostojnih podataka o poboljavanju ročnika na temeljnoj vojnoj obuci u Hrvatskoj vojsci od 1990. godine naovamo nema ili bar meni nisu poznati niti su bili dostupni.

Glede usporedbe rezultata sa stranim autorima javlja se problem interpretacije podataka budući da se radi o različitim sustavima i modelima vojne obuke. Kao što je poznato, vodeće svjetske vojne sile nemaju ročni sastav te tako nije ni bilo moguće doći do podataka vezanih uz ovu problematiku. Hrvatski vojni sustav još uvijek je zbog više razloga specifičan i poseban i usporedba sa poboljšavanjem NATO profesionalnih vojnika ne bi bila umjesna ni korisna.

ODVIKAVANJE OD PUŠENJA TRANSDERMALNIM NIKOTINSKIM SUSTAVOM

SMOKING CESSATION WITH TRANSDERMAL NICOTINE SYSTEM

DUŠKA GLAVAŠ, ZVONKO RUMBOLDT*

Deskriptori: Odvikavanje od pušenja – metode; Nikotin – terapijska upotreba, primjena

Sažetak. Poznato je puno metoda za odvikavanje od pušenja, no jedna od najpopularnijih je transdermalni nikotinski sustav (TNS). Prethodnim smo ispitivanjem na više od 300 pušača pokazali da se TNS-om postiže znatno viša stopa apstinencije nego placebom (38%:21%). U ovom smo pokusu provjeravali učinkovitost TNS-a tijekom kraće primjene. 160 pušača podijeljeno je u 4 grupe po 40 ispitanika, koji su nosili TNS ili placebo tijekom 3 ili 6 tjedana. Apstinencija je evaluirana s pomoću standardiziranih upitnika i mjerenjem CO u izdahnutom zraku. Nakon 3 tjedna primjene TNS-a postigla se u 60% apstinencija, u usporedbi s 50% nakon 6 tjedana; odgovarajući tomu, apstinencijska stopa na placebo iznosila je tek 17,5% i 20% ($p < 0,05$). Kratkotrajna primjena TNS-a (3-tjedna) bar je jednako učinkovita kao duža (6-tjedna), što je važno i s medicinskog i s ekonomskog stajališta.

Descriptors: Smoking cessation – methods; Nicotine – therapeutic use, administration and dosage

Summary. There are a lot of methods for smoking cessation but transdermal nicotine system (TNS) is one of the most popular. On a sample of more than 300 smokers we have formerly shown that TNS achieves higher abstinence rate than placebo (38%:21%). In the present study we have tested the optimal administration of TNS. 160 smokers were subdivided in 4 groups of 40, receiving either TNS or placebo, for 3 or 6 weeks. The abstinence rate was evaluated by appropriate questionnaires and measuring CO in the exhaled air. After 3 weeks of TNS 60% of the examinees were abstaining compared to 50% after 6 weeks; the abstinence rates in the placebo groups were 17.5% and 20%, respectively ($p < 0,05$). Short TNS treatment (3 weeks) is at least as effective as a longer one (6 weeks), which is relevant both medically and economically.

Liječ Vjesn 2003;125:8–12

Pušenje je danas najvažniji sprečivi uzročnik bolesti. Prema FDA pripada u skupinu ovisnosti, a kod nas, sukladno Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, u duševne poremećaje i poremećaje ponašanja. Pri tome sudjeluju brojni fiziološki, psihološki i sociokulturni faktori i zato teško dolazi do dugotrajne remisije kad se pokuša prekid. Nikotin je glavni agens radi kojeg se puši.^{1,2,3}

Poznato je da pušenje negativno djeluje na niz organskih sustava (kardiovaskulni, neurološki, gastrointestinalni, endokrinološki, hematološki, genitourinarni) te da pogoduje nastanku mnogih bolesti: srčanom infarktu, aritmijama, perifernim

vaskulopatijama, malignim tumorima, bronhitisu, inzultu, atrofiji mozga, patologiji trudnoće, ulkusu, dijabetesu, genskim promjenama.^{1,4,5}

U Hrvatskoj puši više od trećine stanovništva. Prema podacima KB Split ovaj faktor rizika ima 40% oboljelih od srčanog infarkta starijih od 45 godina i čak 75% mlađih.⁶ Valja napome-

* **Interna klinika KB Split** (mr. sc. Duška Glavaš, dr. med.; prof. dr. Zvonko Rumboldt, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Glavaš, Interna klinika, KB Split, 21000 Split

Primljeno 29. prosinca 2000., prihvaćeno 28. studenoga 2002.

nuti da je 1988. godine u zagrebačkim bolnicama pušilo 32,1% liječnika, a 36,8% u KB Split 1997.

Bolesti povezane s konzumiranjem duhana čine 20% mortaliteta u razvijenim zemljama, gdje puši 21% žena i 41% muškaraca, uz skraćanje života oko 8 godina. U zemljama u razvoju tu naviku ima 8% žena i 50% muškaraca, dok je upotreba u porastu. U SAD-u puši sve više žena i adolescenata, no apsolutni broj se ipak smanjuje (s 40% 1965. na 25% 1993), a slično je u Skandinaviji, V. Britaniji, Češkoj, Kanadi i Australiji.^{8,9}

Liječenje ovisnosti o nikotinu

Danas postoji više metoda za odvikavanje od pušenja:¹

a) Nefarmakološke: samoodvikavanje, psihoterapija, akupunktura, hipnoza.

b) Farmakološke: Budući da se ovisnost stvara primarno na nikotin, a da su zdravstveno štetniji zapravo drugi sastojci duhanskog dima poput katrana i ugljičnog monoksida, došlo se na ideju da se primjenom nikotinskih preparata zasite nikotinski receptori i tako smanji potreba za pušenjem i vjerojatnost apstinencijskog sindroma. Poznato je više oblika nadomjesne terapije nikotinom: transdermalni sustav, žvakaća guma, nazalni sprej i inhalator.

Nikotinska guma za žvakanje, od 2 ili 4 mg, improvizira osjećaj uzimanja cigareta, nikotin se brzo resorbira, a rizik toksiciteta je malen. Žvakanjem se oslobađa 1–2 mg nikotina, čime se postiže slična razina u krvi kao kod pušenja. Preporučena doza je 12–30 komada na dan. Prednost je individualno doziranje, no oralna je primjena neugodna.¹⁰

Transdermalni nikotinski sustav (TNS, naljepak ili flaster) ima različite veličine (najčešće: 10, 20, 30 cm², kada otpušta 7, 14 ili 21 mg nikotina/24 h). Pored 24 h-naljepka postoji i 16 h.¹¹ Pri upotrebi je potreban oprez kod trudnica, dojilja, kardiovaskulnih bolesti i kroničnog dermatitisa, premda su neka ispitivanja pokazala dobro podnošenje kod koronarnopata.¹² Nuspojave su blage: iritacija kože, poremećaj sna, probave, nervoza i glavobolja. Danas su u ispitivanju i neke nove indikacije za TNS kao što su ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, parkinsonizam, Alzheimerova bolest, depresija.^{13,14}

c) Ostale: bupropion, zatim klonidin, antidepressivi, nalokson, amfetamini, dekstroza, cigarete s manjim sadržajem nikotina.^{1,13,14}

Kako bismo ispitali hemodinamske promjene koje izaziva pušenje i transdermalni nikotinski sustav (TNS), proveli smo niz pokusa, od kojih su neki objavljeni.^{15,16} U prvom se proučavao utjecaj pušenja cigareta, gdje se našlo signifikantno povišenje arterijskog tlaka i srčane frekvencije, a smanjenje udarnog volumena, protoka krvi i temperature kože. Nasuprot tomu, kardiovaskulni učinci nakon pojedinačne ili ponavljane primjene TNS-a tijekom 10 dana su minimalni, što znači da je TNS siguran za širu primjenu.¹⁵

U 2 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana pokusa s TNS-om u općoj praksi, sudjelovalo je 199 pušača tijekom 3 mjeseca i 112 studenata tijekom 9 tjedana.¹⁶ U prvom se postigla 36% apstinencija u nikotinskoj i 22,5% u placeboj grupi, a u drugom 39,3% u nikotinskoj i 19,6% u placeboj grupi ($p < 0,05$).

Cilj pokusa, koji prikazujemo, bio je ispitati je li kraća primjena TNS-a jednako djelotvorna kao i duža (uobičajena u do sada objavljenim studijama).

Ispitanici i metode

Dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje bilo je usmjereno na prikazivanje postotka apstinencije, smanjenja potrebe za duhanom i podnošljivosti TNS-a. TNS se primjenjivao na

pušačima Splitsko-dalmatinske županije koji su se željeli odviknuti od pušenja. Jedna ga je skupina nosila 3 tjedna, a druga 6 tjedana i bio je uspoređivan s odgovarajućim placebo skupinama. Nakon toga je slijedila prateća faza tijekom 6 mjeseci, otvorenog tipa, u kojoj se provjeravala apstinencija. Psihološka potpora svedena je na minimum da bi se postigla što veća osjetljivost farmakološke intervencije. Očekivalo se da će rezultati pokazati da nikotinski naljepak daje značajno višu stopu apstinencije u odnosu na placebo, nakon 3 tjedna primjene, kao i nakon 6 mjeseci.

Sudjelovalo je ukupno 160 pušača podijeljenih u 2 TNS i 2 placebo grupe s podjednakim brojem ispitanika. Sudionici su bili pozvani putem oglasa u dnevnom tisku i izabrani, nakon što su pregledani u internističkoj poliklinici KB Split, prema sljedećim kriterijima: osobe starije od 20 godina koje su odlučile prestati pušiti, pušači 20 i više cigareta na dan, najmanje godinu dana, s Fagerströmovim stupnjem 5 ili više (tablica 1). U pokus nisu uključivani oboljeli od kardiovaskulnih, respiracijskih, gastrointestinalnih, psihijatrijskih i dermatoloških bolesti, kao ni ovisnici, trudnice ili dojilje. Pokus je planiran na temelju rezultata dosadašnjih TNS studija^{11,16} i odobren od Etičkog povjerenstva KB Split. Sudionici su bili obaviješteni o prirodi TNS-a, o tijeku studije i o mogućim nuspojavama, a konačno su uključeni nakon što su potpisali informirani priistanak. Pripravci TNS-a i placebo imali su ove osobine: TNS 30 cm² (52,5 mg nikotina, otpušta 21,2 mg/24 h), TNS 20 cm² (35,0 mg nikotina, otpušta 13,8 mg/24 h), TNS 10 cm² (17,5 mg nikotina, otpušta 7,7 mg/24 h), placebo 30 cm² (ne sadržava nikotin), placebo 20 cm², placebo 10 cm².

Tjedan dana prije početka, održan je sastanak s ispitanicima. Ispunjavani su standardizirani upitnici o osobnim podacima i stanju zdravlja, o dosadašnjim pušačkim navikama i nikotinskoj ovisnosti te o informiranom pristanku. Ispitanici su stratificirani po dobi, spolu i broju popušanih cigareta. Randomizacijom su svrstani u jednu od 4 skupine, a njihova imena zamijene

Tablica 1. Upitnik po Fagerströmu (FQ) za procjenu fizičke ovisnosti o pušenju. Bodovanje je označeno u zagradama. Maksimalni broj FQ bodova je 11; 6 i manje bodova znači blagu ovisnost, 7 i više upućuje na jaku ovisnost (prema³)

Table 1. Fagerström questionnaire (FQ) for assessment of physical dependence on smoking. Pointing in parentheses. The maximum FQ score is 11 points; 6 points or less indicate slight dependence, and 7 or more strong dependence (after³)

1. Koliko cigareta pušite tijekom dana? How many cigarettes do you smoke per day?	<15 (0)	16–25 (1)	>26 (2)
2. Koliko nikotina sadržavaju vaše cigarete (mg)? What is the average nicotine content of your cigarettes?	0,5 (0)	0,6–1,1 (1)	1,2 (2)
3. Udišete li dim? Do you inhale?	nikad never (0)	katkad sometimes (1)	uvijek always (2)
4. Kad najviše pušite? When do you smoke most?	ujutro mornings (1)	popodne afternoons (0)	navečer evenings (0)
5. Koliko vremena nakon buđenja zapalite prvu cigaretu (min)? How soon after waking do you light your first cigarette (min)?	<30 (1)	>30 (0)	
6. Koja bi vam cigareta najviše nedostajala? Which cigarette would you miss most?	jutarnja morning (1)	ostale other (0)	
7. Pogoda li vas teško zabrana pušenja na javnim mjestima? Do you find it hard not to smoke in places where smoking is prohibited?	da yes (1)	ne no (0)	
8. Pušite li dok ste bolesni? Do you smoke when you are ill?	da/yes (1)	ne/no (0)	

njena kodiranim brojevima. Tijekom 3, odnosno 6 tjedana, po 40 ispitanika je nosilo TNS sustav (ukupno 80), a po 40 placebo (ukupno 80). Najljepak je bio apliciran između 6 i 8 sati ujutro, na neoštećenu kožu bedara ili nadlaktice i zamijenjen novim nakon 24 sata. U početku se primjenjivao najveći naljepak (30 cm²), apstinenci su na kontroli dobivali manji, dok su pušači i dalje nosili najveći. Preporučeno je da se odmah nakon primjene TNS-a prestane pušiti. Neapstinenci su bilježili broj popušanih cigareta svakoga dana na posebnim obrascima. Na svakoj kontroli, koja se obavljala između 7 i 10 sati ujutro, svakih tjedan dana u 3-tjednoj i svaka 2 tjedna u 6-tjednoj studiji, ispitanici su anketirani o pušenju. U tjednu prije početka studije, a potom na svakoj kontroli, mjerila se vrijednost CO u izdahnutom zraku (kako bi se kontrolirala apstinencija),¹⁷ tjelesna težina te podnošljivost naljepka. Tijekom cijele studije ispitanici su bilježili intenzitet razmišljanja i potrebe za cigaretama, apstinencijske simptome i eventualne nuspojave u posebne upitnike; 6 mjeseci nakon prestanka pokusa, ispitanici su bili ponovno pozvani da bi se provjerila apstinencija.

Evaluacija se temeljila, nakon otvaranja koda (omotnice s pripravkom), na određivanju i uspoređivanju apstinencijskih stopa nakon 1, 2 i 3 tjedna, odnosno 2, 4 i 6 tjedana, između

Tablica 2. Obilježja sudionika pokusa
Table 2. Characteristics of the examinees

Obilježja Details	N3	N6	P3	P6
Broj sudionika Number of examinees	40	40	40	40
Žene/muškarci Females/Males	23/17	20/20	22/18	21/19
Dob (godine) Age (years)	42,8±6,7	42,0±6,1	41,9±6,1	42,1±5,7
Broj cigareta/24 sata Cigarettes/24 hours	27,1±5,8	29,0±5,7	26,5±5,7	28,4±5,6
Nikotinska ovisnost (FQ bodovi) Nicotine dependence (FQ points)	6,8±1,5	7,1±1,2	6,9±1,1	7,0±1,0
Godine pušenja Years of smoking	24,5±6,0	24,6±4,8	25,1±5,2	25,6±4,0
Otpuštanje nikotina (mg/cigareta) Nicotine delivery (mg/cigarette)	0,8±0,2	0,8±0,1	0,7±0,2	0,8±0,1

Legenda/Legend:

N3 = nikotinska (TNS) 3-tjedna grupa/nicotine (TNS) 3-week group

P3 = placebo 3-tjedna grupa/placebo 3-week group

N6 = nikotinska (TNS) 6-tjedna grupa/nicotine (TNS) 6-week group

P6 = placebo 6-tjedna grupa/placebo 6-week group

nikotinskih i placebo grupa te 6 mjeseci nakon prestanka studije. Promatrala se promjena tjelesne mase, lokalna i opća podnošljivost, a posebno razlozi prijevremenog ispadanja iz pokusa. Apstinentom se smatrala osoba koja navodi da nije pušila od zadnje kontrole, uz sadržaj ugljičnog monoksida (CO) izmjeren u izdahnutom zraku sukladan apstinenciji. Granična vrijednost CO je 11 ppm, što odgovara razini karboksihemoglobina (COHb) u krvi manjoj od 2%.¹⁷ Apstinencijske stope računale su se u odnosu na početni broj ispitanika (tzv. »intention to treat« pristup). Smatralo se da je osoba recidivist ako bi pušila nakon zadnje kontrole. Oni koji se nisu javljali na kontrole smatrani su pušačima. Određivanje sadržaja CO u izdahnutom zraku vršilo se na svakoj kontroli (uređaj: Ecolyser Model EC 50-DMP, Bedford Technical Instruments, LTD, Kent, U.K.). Uz pomoć posebnih tablica očitavala se odgovarajuća vrijednost u postocima karboksihemoglobina. Prema Waldu, svaka osoba koja u izdahnutom zraku ima više od 11 ppm, smatra se pušačem s vjerojatnošću većom od 98%.¹⁷

U studiju je uključeno ukupno 160 ispitanika, kako bi se dokazala očekivana razlika veća od 10% između apstinencijskih stopa nikotinskih i placebo grupa. Za osobne podatke i podatke o pušačkom stažu, kao i druga kvantitativna mjerenja izračunavala se srednja vrijednost (X) i standardne devijacije (SD). Kvantitativna mjerenja (broj dnevno popušanih cigareta, CO u izdahnutom zraku, tjelesna masa, potreba za cigaretama) izražena su putem srednje vrijednosti (X) i standardne devijacije (SD). Statistička signifikantnost dobivenih rezultata provjeravana je Studentovim t-testom ili χ^2 testom, ovisno o prirodi podataka, a značajnim smo smatrali $p < 0,05$.

Rezultati

Kako se može vidjeti iz tablice 2, sve 4 grupe bile su gotovo identične s obzirom na broj sudionika, dob, spolnu distribuciju, broj dnevno popušanih cigareta, sadržaj nikotina u cigaretama, broj pokušaja prestanka pušenja, najduži period apstinencije, godine pušenja i stupanj nikotinske ovisnosti po Fagerströmu (tablica 1). Ni u inhaliranju dima nisu opažene značajne razlike: gotovo su svi sudionici inhalirali (154 ili 96,3%), a 105 (65,6%) osoba navelo je da im najviše nedostaje upravo jutarnja cigareta. Zanimljivo je da okolina pušača vrlo često konzumira duhan: kod 98 (61,2%) ispitanika puše i supružnici, kod 135 (84,3%) kolege na poslu, a čak kod 155 (98,8%) prijatelji.

Broj apstinenata u 3-tjednoj TNS skupini nakon 1, 2 i 3 tjedna bio je 22 (55,0%), 23 (57,5%) i 24 (60,0%); u 6-tjednoj nakon 2, 4 i 6 tjedana bio je 17 (42,5%), 18 (45,0%) i 20 (50,0%) (tablica 3). U 3-tjednoj placeboj skupini nakon 1, 2 i 3 tjedna broj apstinenata bio je u sva 3 tjedna istovjetan: 7 (17,5%), a u 6-tjednoj placeboj grupi nakon 2, 4 i 6 tjedana bio je 8 (20,0%). Razlika proporcija između nikotinskih i pla-

Tablica – Table 3. Postotak apstinenata/Abstinence rates

Kontrola Control	N3		P3		Stat.	N6		P6		Stat.
	Broj/No.	%	Broj/No.	%		Broj/No.	%	Broj/No.	%	
I.	22	55,0	7	17,5	$p < 0,01$	17	42,5	8	20,0	$p = 0,03$
II.	23	57,5	7	17,5	$p < 0,01$	18	45,0	8	20,0	$p = 0,012$
III.	24	60,0	7	17,5	$p < 0,01$	20	50,0	8	20,0	$p < 0,01$
IV.	15	37,5	6	15,0	$p = 0,022$	14	35	6	15,0	$p = 0,038$

Legenda/Legend:

N3 = nikotinska (TNS) 3-tjedna grupa/nicotine (TNS) 3-week group

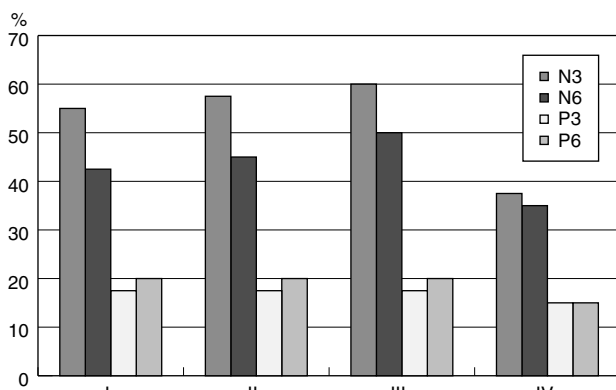
P3 = placebo 3-tjedna grupa/placebo 3-week group

N6 = nikotinska (TNS) 6-tjedna grupa/nicotine (TNS) 6-week group

P6 = placebo 6-tjedna grupa/placebo 6-week group

Kontrola/Control (pojednosti vidi u tekstu/details see in the text)

I. = prva kontrola/first control; II. = druga kontrola/second control; III. = treća kontrola/third control; IV. = četvrta kontrola (6 mjeseci nakon završetka studije)/fourth control (6 months after the end of the study)



Legenda/Legend:

N3 = nikotinska (TNS) 3-tjedna grupa/nicotine (TNS) 3-week group

P3 = placebo 3-tjedna grupa/placebo 3-week group

N6 = nikotinska (TNS) 6-tjedna grupa/nicotine (TNS) 6-week group

P6 = placebo 6-tjedna grupa/placebo 6-week group

Kontrola/Control (pojednosti vidi u tekstu/details see in the text)

I. = prva kontrola/first control; II. = druga kontrola/second control; III. = treća kontrola/third control; IV. = četvrta kontrola (6 mjeseci nakon završetka studije)/fourth control (6 months after the end of the study)

Slika 1. Apstinencija tijekom obavljanja pokusa i nakon 6 mjeseci

Figure 1. Abstinence rates during the study and after 6 months

cebnih skupina statistički je signifikantna u korist TNS-a na sve tri kontrole, i za 3-tjednu ($p < 0,01$) i za 6-tjednu grupu ($p < 0,05$). Razlika između nikotinskih grupa nije bila signifikantna ni na jednoj od tri kontrole. Tijekom 6 mjeseci praćenja apstiniralo je 15 (37,5%) osoba u 3-tjednoj nikotinskoj grupi, 14 (35%) u 6-tjednoj nikotinskoj grupi, a po 6 (15%) osoba u 3-tjednoj i 6-tjednoj placeboj grupi (slika 1). Razlika je bila statistički signifikantna između nikotinske i placeboj 3-tjedne grupe, kao i kod 6-tjednih grupa ($p < 0,05$). Razlika među nikotinskim grupama nije bila signifikantna (tablica 3).

U apstinenciji 3-tjedne nikotinske grupe sadržaj CO u izdahnutom zraku spustio se s početnih 34 ppm na 9 ppm kad su jednom prestali pušiti, a u 6-tjednoj nikotinskoj grupi vrijednost CO spustila se s 35 na 9 ppm. Odgovarajući pad u 3-tjednoj placeboj grupi bio je s 33 ppm na 8 ppm, a u 6-tjednoj s 26 ppm na 6 ppm. U 2 slučaja vrijednost CO nije odgovarala apstinenciji, pa su ti ispitanici svrstani u pušače.

Potreba za cigaretama bila je osrednja ili blaga (najčešće 2–3 boda od mogućih 11) u sve 4 grupe, no opadala je značajnije u nikotinskim grupama. Razlika je bila statistički signifikantna, a najveća je na 3. kontroli ($p < 0,01$). Promatrali su se sljedeći apstinencijski simptomi: nervoza, strah, promjena raspoloženja, obeshrabrenje, ljutost, napetost, nemir, konfuzija, poremećaj sna, dekoncentriranost, razmišljanje o težini, neprijateljsko raspoloženje, osjećaj napuštenosti. U svim grupama bili su blagi (na prvoj kontroli nisu dosegli ni polovicu maksimuma od 84 boda). Tijekom cijele studije ti simptomi bili su manje učestali u apstinenciji nikotinske nego placeboj grupe. Zabilježena je i vrlo malena promjena tjelesne mase kod »svježih« nepušača. Apstinencija u 6-tjednoj placeboj grupi dobili su na težini 1,2 kg, a u 3-tjednoj 0,9 kg. U 3-tjednoj nikotinskoj grupi porast je iznosio 0,4 kg, a u 6-tjednoj 0,2 kg (n. s.).

Sudionici koji se nisu odvikli od pušenja smanjili su broj dnevno popušenih cigareta. U 3-tjednoj TNS skupini broj cigareta pao je s 31,6 na 17,1 na dan (snižanje za 45,9%), a sadržaj CO s 29,7 ppm na 18,2 ppm (–38,8%). U 6-tjednoj TNS grupi broj se smanjio s 31 na 16,3 na dan (–47,4%), a sadržaj CO s 29,1 ppm na 17,1 ppm (–41,2%). U 3-tjednoj placeboj grupi broj dnevno popušenih cigareta je reduciran s 27,6 na 17,7 (–35,9%), a sadržaj CO s 29,5 ppm na 23,5 ppm

(–20,3%), dok se u 6-tjednoj placeboj grupi broj smanjio s 28,4 na 18,7 (–34,2%), a sadržaj CO pao je s 26,8 ppm na 20,6 ppm (–23,2%). Razlika je bila statistički signifikantna po broju cigareta i sadržaju CO u izdahnutom zraku u odnosu na inicijalne vrijednosti. U obje nikotinske grupe dvije osobe (2,5%) nastavile su pušiti kao i na početku ispitivanja, dok je u placeboj skupinama takvih bilo 8 (10,0%).

Lokalna podnošljivost naljepka zadovoljava. Intenzivno crvenilo (označeno kao teža kožna reakcija) javilo se u 3 (7,5%) ispitanika 3-tjedne nikotinske grupe i u 2 (5,0%) 6-tjedne, što je uzrokovalo prijevremeno ispadanje iz pokusa u jednog (3,0%) ispitanika 3-tjedne i oba (5,0%) ispitanika 6-tjedne nikotinske grupe. Prema očekivanju, placeboj sustav nije uzrokovao teže kožne reakcije.

Tijekom pokusa nisu zabilježene ozbiljne sistemske nuspojave, a sudionici nisu navodili promjene zdravstvenog stanja koje bi se dovele u vezu s nošenjem TNS-a. Jedan sudionik 3-tjedne nikotinske skupine, četiri iz 3-tjedne i pet sudionika iz 6-tjedne placeboj skupine su kao razlog ranijeg napuštanja studije naveli nedovoljnu učinkovitost sustava. Jedan ispitanik 3-tjedne nikotinske grupe i dva iz 6-tjedne nikotinske grupe ranije su napustili studiju zbog loše kožne podnošljivosti. Sve skupa bila su 4 ispadanja u nikotinskoj i 9 u placeboj skupini, ukupno 8,1%, što je niži postotak nego u do sada objavljenim ispitivanjima.^{11,16}

Rasprava

Pušenje je jedan od vodećih faktora rizika na koji se može utjecati. Pušaču je, pored dobre volje da prestane pušiti, često potrebna pomoć, radi čega su se razvile brojne metode odvikavanja.^{1,10,11,14}

Kako bi se potvrdila uspješnost nikotinske supstitucijske terapije, trebalo je provesti randomizirane, dvostruko slijepe pokuse u uvjetima opće prakse, koji će dati jasne rezultate, osobito u smislu povećanja apstinencijskih stopa, uspoređujući ih s placeboj. Posljednjih godina publiciran je niz studija koje su proučavale transdermalne nikotinske sustave na općoj populaciji,^{11,16} a prve je rezultate objavila grupa autora iz Basela, 1989. godine.¹⁸ Transdermalna nikotinska grupa u JAMI 1991. godine daje pregled više TNS pokusa.¹⁹ Trajali su 6 tjedana, a provodili su se u 9 klinika za odvikavanje od pušenja, uz uključivanje 935 zdravih pušača. Apstinencija se provjeravala određivanjem CO u izdahnutom zraku, a stopa apstinencije, nakon 6 tjedana, iznosila je 27% kod nosilaca TNS sustava. Određivanje CO povećava stopu apstinencije i naglašava objektivnost.

Studije za odvikavanje traju obično oko 3 mjeseca,^{11,16} što ne znači da i kraće vrijeme ne može biti uspješno. Cilj je ovog istraživanja upravo ispitati tu mogućnost. Ostvarena je visoka stopa apstinencija, na kraju 3-tjedne nikotinske primjene (60,0%), te značajno smanjenje broja popušenih cigareta u neapstinencijalnim i placeboj grupi u dobru podnošljivost. TNS se ovim potvrdio uspješnim sredstvom odvikavanja od pušenja, u kraćoj primjeni od uobičajene, čime se potiče ekonomska ušteda i upućuje na moguće mehanizme odvikavanja. Apstinencijska stopa nakon 6 mjeseci bitno je viša u ispitanika koji su nosili TNS 3 tjedna u odnosu na one s placeboj, što je važno zbog poznatih problema relapsa. Pokazano je smanjenje apstinencijskih simptoma kao i žudnje za cigaretom, što se do sada nije postiglo nikotinskom gumom.¹⁰

U jednoj metaanalizi proučavane su nuspojave TNS-a u 39 kliničkih ispitivanja i 47 izvješća. Ukupno je bilo obuhvaćeno 5500 ispitanika koji su nosili TNS i 3500 onih na placeboj. Pokazalo se da je TNS jasno učinkovit u odvikavanju od pušenja, a može se primjenjivati i u drugim indikacijama. Javilo se malo nuspojava, gotovo podjednako u grupi TNS-a i placeboj.²⁰ Prekid pušenja je često povezan s povećanjem tjelesne mase,

zbog čega neki ponovno počinju pušiti.²¹ Rezultati ovog pokusa pokazuju da je porast tjelesne mase zanemarljiv, iz čega se može zaključiti kako je ukorijenjeno mišljenje da se apstinenci znatno udebljavaju neutemeljeno. Dobivanje na težini svakako je manje kad se poveća tjelesna aktivnost i promijeni dijeta. Opća i lokalna podnošljivost TNS-a bila je dobra. U nikotinskoj grupi nađeno je 5 (6,3%) težih i 29 (36,3%) blažih kožnih reakcija.

U svakom odvikavanju najveća opasnost su relapsi.¹⁶ U literaturi se navodi da su prva 3 mjeseca nakon prestanka pušenja posebno važna za njihov nastanak. Najmanje relapsa, nakon godinu dana promatranja, nalazi se u osoba koje su pušile manje od 30 cigareta na dan, nižeg stupnja ovisnosti, muškog spola, više stručne sprema, s češćim kontrolama. Prva 4 dana apstinencije su kritična, budući da dolazi do promjena u nekim moždanim funkcijama, što može utjecati na jačinu potrebe za cigaretama i dovesti do nastavka pušenja. Tijekom ovog pokusa javila su se 4 (20%) relapsa u 6-tjednoj grupi i nijedan u 3-tjednoj. U prvih 6 mjeseci praćenja zabilježeno je 9 (37,5%) relapsa u 3-tjednoj, a 7 (35%) u 6-tjednoj nikotinskoj grupi.

Svi se bolesnici dalje prate, pa ćemo o petogodišnjim terapijskim efektima (posebno o stopi apstinencije) tada posebno izvijestiti.

Posljednjih se godina u odvikavanju od pušenja sve više upotrebljava i antidepresiv bupropion čija primjena rezultira značajno boljim dugoročnim rezultatima u usporedbi s placebo, a apstinencijska je stopa viša ako se primijeni kombinirana terapija s nikotinskim naljepkom.²²

Zaključno možemo reći da je trotjedna primjena nikotinskog naljepka uspješno sredstvo odvikavanja od pušenja. Odvikavanje treba usmjeriti primarno na učenike i studente, kombinirajući psihološke, farmakološke, ekonomske i zakonske mjere. Naime, pušenje je često prvi korak do konzumiranja droge, a 80% osoba počinje pušiti prije 18. godne života.²³ Pri tome mogu pomoći sve strukture društva (obitelj, liječnik, škola, vjerske i mjesne zajednice, mediji, računalni programi), no najbolje apstinencijske stope daje individualni pristup.⁷ Ugrožene skupine stanovništva, kao što su osobe s kroničnim bronhitisom, kardiovaskulnim bolestima ili trudnice, lakše se odvikavaju, te i o tome treba voditi računa.¹² Važno je napomenuti da je prekidanje pušenja najjeftiniji način uklanjanja faktora rizika od koronarne bolesti, posebno u usporedbi s liječenjem arterijske hipertenzije ili hiperlipidemije. Trotjedna primjena 24-satnog nikotinskog naljepka dokazano je djelotvorna, dobro podnošljiva i financijski isplativa. Na temelju iznesenog može se zaključiti da je to danas jedna od metoda izbora u liječenju duhanske ovisnosti.²⁴

LITERATURA

1. Lee EW, D'Alonzo GE. Cigarette smoking, nicotine addiction and its pharmacologic treatment. Arch Intern Med 1993;153:34-48.
2. Šimunić M. Značajni događaji u povijesti pušenja duhana. U: Šimunić M. Zašto ne pušiti? Zagreb: »Psiha« 1996:13-23.
3. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. Addict Behav 1978;3:235-41.
4. Čop-Blažić N. Pušenje kao čimbenik rizika za moždani udar. Acta clin Croat 1999;38:24-5.
5. Nafstad P, Fugelsest D, Qvigstad E, Zahlen K, Magnus P, Lindemann R. Nicotine concentration in the hair of nonsmoking mothers and size of offspring. Am J Public Health 1998;88(1):120-4.
6. Rumboldt Z, Rumboldt M, Pesenti S, Polić S, Mirić D. Peculiarities of myocardial infarction at young age in Southern Croatia. Cardiologia 1995;40:407-11.
7. Glavaš D, Mirić D, Čagalj S. Pušenje u splitskih zdravstvenih djelatnika. Prvi hrvatski kongres o aterosklerozi. Knjiga sažetaka, Brijuni 1997;77.
8. Giovino GA, Shelton DM, Schooley MW. Trends in cigarette smoking cessation in United States. Tobacco Control 1993;2(Suppl.):S3-S16.
9. Cifkova R, Škodova Z, Hejl Z i sur. Longitudinal trends in cardiovascular risk factors in the Czech population. Eur Heart J 1999;20:2223.
10. Lam W, Sacks HS, Sze PC, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing gum. Lancet 1987;11:27-30.
11. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch. JAMA 1992;268:2687-94.
12. Working group for the study of transdermal nicotine in patients with coronary artery disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 1994;154:989-95.
13. Van Dijk AP, Meijssen MA, Brouwer AJ i sur. Transdermal nicotine inhibits interleukin 2 synthesis by mononuclear cells derived from healthy volunteers. Eur J Clin Invest 1998;28:664-71.
14. Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and nicotine and non-nicotine replacement therapies. Heart Dis 2001;3:365-77.
15. Muller PH, Imhof PR, Mauli D, Milovanović D. Human pharmacological investigation of transdermal nicotine system. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1989;11:197-204.
16. Muller PH, Abelin TH, Erhsam R, Imhof P, Howald H, Mauli D. The use of transdermal nicotine in smoking cessation. Lung 1990;2:445-53.
17. Wald N, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. Thorax 1981;36:366-9.
18. Abelin T, Muller P, Buehler A, Vesanen K, Imhof PR. Controlled trial of transdermal nicotine patch in tobacco withdrawal. Lancet 1989;1:7-10.
19. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation. JAMA 1991;266:3133-8.
20. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. Drug Safety 1998;18:297-308.
21. Froom P, Melamed S, Benbassat J. Smoking cessation and weight gain. J Fam Pract 1998;46:460-4.
22. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA i sur. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-91.
23. Anonimno. Tobacco use among high school students - United States 1997. MMWR-Morb Mortal Wkly Rep 1998;47:229-33.
24. French JK, White HD. Smoking: back to the future-again? Eur Heart J 2000;21:1570-1.