

ŽENY OBTÍŽNĚJI ZANECHÁVAJÍ KOUŘENÍ: JE TO VLIVEM POHLAVNÍCH HORMONŮ?

WOMEN HAVE GREATER DIFFICULTIES IN STOPPING SMOKING: ARE SEX HORMONES IMPLICATED?

DRAHOSLAVA HRUBÁ¹, JINDŘICH FIALA¹, KATEŘINA NEBESKÁ¹, VLADIMÍR SOŠKA²

¹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Ústav preventivního lékařství, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Fakultní nemocnice U sv. Anny, Klinický komplement, Brno

SOUHRN

Byly rozpoznány sexuální rozdíly v úspěšnosti léčby závislosti na kouření: ženy mají ve srovnání s muži větší potíže. Udávají vyšší intenzitu abstinčních příznaků a touhy po kouření, náhradní nikotinová terapie je u nich méně účinná. Pohlavní hormony, zejména estrogen, mohou ovlivňovat faktory modifikující úspěšnost odvykání kouření: metabolismus nikotinu, koncentrace kortizolu, abstinční příznaky a touhu po kouření, i riziko relapsu.

Klíčová slova: odvykání kouření, menstruační cyklus, hormonální antikoncepce

SUMMARY

Gender differences in the successful treatment of smoking dependence have been identified; women have greater difficulties in quitting smoking compared to men. Women reported higher levels of withdrawal symptoms and craving and diminished effectiveness of nicotine replacement therapy. Sex hormones, especially estrogen, may play a role both in the metabolism of nicotine, cortisol concentrations, craving, withdrawal symptoms and risk of relapse.

Key words: smoking cessation, menstrual cycle, hormonal contraceptives

Úvod

V posledních letech roste zájem o studium příčin sexuálních rozdílů v úspěšnosti odvykání kouření. Epidemiologické studie shodně uvádějí, že ženy, v porovnání s muži, mívají vyšší stupeň závislosti na kouření a silnější abstinční příznaky (12, 14, 17). Tento trend se opakovaně projevuje nejen u dospělých kuřáků, ale i u adolescentů (16, 19). U žen je popisován výrazně slabší účinek náhradní nikotinové terapie (7, 17, 20). Tyto výsledky navodily hypotézu o možném vlivu ženských pohlavních hormonů na intenzitu vnímání a projevů abstinčních příznaků. Úvahy podpořily výsledky experimentálních studií, které popisují samoobslužné dávkování psychoaktivních drog působících příjemně na zvířata cestou aktivace dopaminových funkcí v mozku, a tento systém je dále pozitivně posilován estrogenem (10, 21).

Dalším krokem při sledování příčin neúspěšnosti léčby kouření žen bylo hodnocení, zda se mění v průběhu menstruačního cyklu, během kterého jsou

v organismu přítomny významně rozdílné hladiny estrogenu v luteální a ve folikulární fázi. Mnohé takto orientované studie sice skutečně prokázaly, že intenzita abstinčních příznaků a s ní spojená úspěšnost léčby během menstruace kolísá, nicméně výsledky nebyly jednotné:

- jedna skupina prací popisuje horší průběh odvykání a vyšší zastoupení neúspěšných pokusů o zanechání kouření, pokud proces léčby závislosti byl zahájen v luteální fázi (8, 11, 17),
- naopak jiná studie zjistila horší výsledky u žen, které odvykaly ve folikulární fázi (2),
- a konečně někteří autoři nenašli žádné rozdíly, které by souvisely s menstruačním cyklem (15).

Zatím jen ojedinělé studie byly zaměřeny na hodnocení intenzity abstinčních příznaků a úspěšnost odvykání kouření u žen užívajících perorální hormonální antikoncepci. Do studovaného souboru Dickmannové aj. (9) byli zařazeni 13 až 19letí adolescenti, hoši i dívky, kouřící alespoň 10 cigaret denně po dobu minimálně 6 měsíců; v souboru dívek byly ještě

Závěr

vytvořeny dvě podskupiny podle užívání antikoncepce. Symptomatologie subjektivních pocitů byla hodnocena podle přítomnosti abstinčních příznaků (z celkového počtu 7) a samostatně byla sledována touha po nikotinu (craving) podle Minnesotské škály během prvních 14 dní od zanechání kouření. Hodnoty závažnosti abstinčních příznaků byly obdobné jak u mužů, tak i v obou skupinách žen. Touhu po nikotinu však měly ženy signifikantně výrazněji vyjádřenou než muži, největší potíže udávaly ty, které užívaly hormonální antikoncepci. Studie pracovala s malým počtem účastníků, a proto nebylo možné rozdělit soubor žen s hormonální antikoncepcí na ty, které užívaly kombinované preparáty (estrogen/progesteron) od těch, které měly jen preparáty progesteronové. Přesto jsou její výsledky pozoruhodné, neboť naznačují směr dalšího zkoumání a v případě potvrzení jsou cenným přínosem pro praktické využití při léčbě závislosti na kouření u žen ve fertilním věku. Možné vysvětlení nalezených výsledků poskytla studie Benowitz et al. (6), kteří zjistili, že orální kontraceptiva obsahující estrogen zrychlují metabolismus nikotinu.

Pro mnoho kuřáků je jedním z významných důvodů to, že kouření jim pomáhá zmírnit vnímání stresu a odpovědi organismu na stresory, které řídí jednak autonomní nervový systém, jednak endokrinní žlázy na ose hypothalamus – hypofýza – nadledviny. V porovnání s muži mají ženy ve svém fertilním období života úroveň odpovědi na stres nižší, ale kolísající podle menstruačního cyklu: zvyšuje se v luteální fázi (13, 23).

Kortizol, který se používá jako fyziologický marker endokrinní odpovědi na stres, ukazuje výrazné rozdíly ovlivněné pohlavím a kouřením. Kouřící ženy měly v porovnání s nekuřáčkami a s kouřícími i nekouřícími muži signifikantně sníženou kortizolovou odpověď na stresogenní podněty (5). Kolísání hladin kortizolu negativně korelovalo s intenzitou abstinčních příznaků, projevy deprese a touhou po nikotinu (22), i s časnými relapsy (1). Tyto vztahy však byly nacházeny jen u žen, nikoliv u mužů (18); důvody může vysvětlit nejnovější studie, která zjistila, že změny v kortizolové odpovědi ovlivňuje estrogen (4).

Vzhledem k tomu, že hormonální aktivita kolísá rovněž vlivem cirkadiánních rytmů, zaměřila se skupina badatelů (3) na podrobnější hodnocení krátkodobých změn hladin kortizolu a subjektivních příznaků abstinence. U kouřících žen, z nichž jedna skupina byla ve folikulární (F) a druhá v luteální (L) fázi menstruačního cyklu, byly měřeny hladiny kortizolu ve slinách opakovaně, celkem 5krát za den, který předcházel dni zanechání kouření. Ve stejné době, kdy byly odebírány vzorky slin, označovaly ženy v sedmistupňové škále intenzitu touhy po cigaretě. Silné subjektivní příznaky abstinence ráno po probuzení byly nejvýznamnějším prediktorem časného relapsu a byly silnější ve skupině žen nacházejících se v F-fázi menstruačního cyklu. Průměrné hladiny kortizolu v každém z 5 měření byly sice obdobné u obou skupin žen, ale u žen v L-fázi významně negativně korelovaly s intenzitou nočních abstinčních symptomů; tento vztah však nebyl nalezen ve skupině v F-fázi. Studie tedy podpořila dřívější pozorování stejných autorů, že zahájení odvykání kouření v luteální fázi menstruačního cyklu má lepší naději na úspěšnost (2).

Vyšší procento neúspěšných pokusů o zanechání kouření u žen může souviset s cyklickými změnami pohlavních hormonů během menstruačního cyklu, i s užíváním orálních hormonálních antikoncepčních přípravků. Mechanismus vlivů je zatím vysvětlován jednak přímými účinky estrogenu na metabolismus nikotinu, jednak nepřímým působením na změny odpovědi organismu na stresogenní podněty. Zatím nejsou jednotné názory na to, zda vyšší pravděpodobnost úspěšnosti mají ženy zahajující proces odvykání v luteální nebo folikulární fázi menstruačního cyklu. Další výzkum by mohl přinést cenné výsledky pro praxi.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8841-4.

LITERATURA

1. Al'Absi M. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to psychological stress and risk for smoking relapse. *Int J Psychophysiol.* 2006 Mar;59(3):218-27.
2. Allen SS, Bade T, Center B, Finstad D, Hatsukami D. Menstrual phase effects on smoking relapse. *Addiction.* 2008 May;103(5):809-21.
3. Allen AM, Allen SS, Widenmier J, Al'Absi M. Patterns of cortisol and craving by menstrual phase in women attempting to quit smoking. *Addict Behav.* 2009 Aug;34(8):632-5.
4. Andreano JM, Arjomandi H, Cahill L. Menstrual cycle modulation of the relationship between cortisol and long-term memory. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Jul;33(6):874-82.
5. Back SE, Waldrop AE, Saladin ME, Yeatts SD, Simpson A, McRae AL, et al. Effects of gender and cigarette smoking on reactivity of psychological and pharmacological stress provocation. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Jun;33(5):560-8.
6. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 May;79(5):480-8.
7. Bjornson W, Rand C, Connett JE, Lindgren P, Nides M, Pope F, et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am J Public Health.* 1995 Feb;85(2):223-30.
8. Carpenter MJ, Saladin ME, Leinbach AS, Larowe SD, Upadhyaya HP. Menstrual cycle phase effects on smoking cessation: a pilot feasibility study. *J Womens Health (Larchmt).* 2008 Mar;17(2):293-301.
9. Dickmann PJ, Mooney ME, Allen SS, Hanson K, Hatsukami DK. Nicotine withdrawal and craving in adolescents: effects of sex and hormonal contraceptive use. *Addict Behav.* 2009 Jun-Jul;34(6-7):620-3.
10. Disshon KA, Dluzen DE. Use in vitro superfusion to assess the dynamics of striatal dopamine clearance: influence of estrogen. *Brain Res.* 1999 Sep 25;842(2):399-407.
11. Franklin TR, Ehrman R, Lynch KG, Harper D, Sciortino N, O'Brien CP, et al. Menstrual cycle phase at quit date predicts smoking status in an NRT treatment trial: a retrospective analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2008 Mar;17(2):287-92.
12. Hogle JM, Curtin JJ. Sex differences in negative affective response during nicotine withdrawal. *Psychophysiology.* 2006 Jul;43(4):344-56.
13. Kirshbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hell-

- hammer DH. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.* 1999 Mar-Apr;61(2):154-62.
14. Leventhal AM, Waters AJ, Boyd S, Moolchan ET, Lerman C, Pickworth WB. Gender differences in acute tobacco withdrawal: effects on subjective, cognitive and physiological measures. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007 Feb;15(1):21-36.
15. Marks JL, Pomerleau CS, Pomerleau OF. Effects of menstrual phase on reactivity to nicotine. *Addict Behav.* 1999 Jan-Feb;24(1):127-34.
16. Panday S, Reddy SP, Ruiter RA, Bergström E, de Vries H. Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. *J Adolesc Health.* 2007 Feb;40(2):144-50.
17. Perkins KA. Smoking cessation in women. Special considerations. *CNS Drugs.* 2001;15(5):391-411.
18. Rasmussen AM, Wu R, Paliwal P, Anderson GM, Krishnan-Sarin S. A decrease in the plasma DHEA to cortisol ratio during smoking abstinence may predict relapse: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Jun;186(3):473-80.
19. Smith AE, Cavallo DA, Dahl T, Wu R, George TP, Krishnan-Sarin S. Effects of acute tobacco abstinence in adolescent smokers compared with nonsmokers. *J Adolesc Health.* 2008 Jul;43(1):46-54.
20. Swan GE, Jack LM, Ward MM. Subgroups of smokers with difference success rates after use transdermal nicotine. *Addiction.* 1997 Feb;92(2):207-17.
21. Thompson TL, Moss RL. Estrogen regulation of dopamine release in the nucleus accumbens: genomic- and nongenomic-mediated effects. *J Neurochem.* 1994 May;62(5):1750-6.
22. Ussher M, West R, Evans P, Steptoe A, McEwen A, Clow A, et al. Reduction in cortisol after smoking cessation among users of nicotine patches. *Psychosom Med.* 2006 Mar-Apr;68(2):299-306.
23. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2001 Oct;26(7):711-20.

Došlo do redakce: 3. 6. 2009

Přijato k tisku: 11. 12. 2009

*Prof. MUDr. Draboslava Hrubá, CSc.
Ústav preventivního lékařství LF MU
Tomešova 12, 600 00 Brno
E-mail: Hrubá@med.muni.cz*