

Andrzej Stańczak, Wiesława Lewgowd

INTERAKCJE LEKÓW ZE SKŁADNIKAMI DYMU TYTONIOWEGO. Cz. II.*)

Zakład Farmacji Szpitalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. farm. *A. Stańczak*, prof. UM

Hasła kluczowe: interakcje leków, palenie tytoniu, działania niepożądane.
Key words: drug interactions, smoking, adverse effect.

Interakcje niektórych leków ze składnikami dymu tytoniowego, mogą pojawić się zarówno u osób czynnie palących wyroby tytoniowe, jak i biernych palaczy. Większość z nich zachodzi w fazie farmakokinetycznej i jest spowodowana przez występujące w dymie tytoniowym policykliczne węglowodory aromatyczne (PAHs). Ponieważ związki te podlegają intensywnemu metabolizmowi z udziałem cytochromu P450, będąc potencjalnymi induktorami jego izoenzymów, w szczególności CYP1A1 oraz CYP1A2, mogą modyfikować także biotransformację leków metabolizowanych z ich udziałem, takich jak kofeina, klozapina, fluwoksamina, takryna, teofilina i inne.

Niebezpieczne klinicznie interakcje zachodzące w fazie farmakodynamicznej dotyczą kobiet palących papierosy i zażywających doustne środki antykoncepcyjne oraz osoby przyjmujące kortykosteroidy w postaci wziewnej.

INTERAKCJE LEKÓW Z NIKOTYNĄ

Nikotyna jest głównym alkaloidem pirydynowym występującym w liściach tytoniu. Jej śladowe ilości znajdują się także w innych roślinach rodziny Psiankowatych (*Solanaceae*): pomidorach, bakłażanach, papryce. Jest czwartorzędową zasadą amoniową, występującą w postaci dwóch stereoisomerów, których izomer L(-) (*S*-nikotyna) – bardziej aktywny biologicznie od D(+) (*R*-nikotyny) jest właśnie składnikiem tytoniu.

Nikotyna jest substancją silnie toksyczną, działającą głównie na układ nerwowy, zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo. W bardzo małych dawkach pobudza układ nerwowy, powodując krótkotrwałe przyspieszenie czynności serca i wzrost ciśnienia krwi. W dużych (LD₅₀ to ok. 50 mg/kg masy ciała) ma działanie ganglioplegiczne – porażające receptory cholinergiczne *N* w zwojach autonomicznych. Na działanie ośrodkowe nikotyny wpływa system ponad 20 neuroprzekazników, z których najważniejsze to: noradrenalina, serotonina i dopamina, odpowiedzialna za

*1) Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach prac statutowych nr 503-30-11-3

działanie uzależniające. Obwodowe efekty działania niewielkich dawek nikotyny są związane z pobudzeniem zwojów autonomicznego układu nerwowego. Alkaloid działa bezpośrednio na zwoje komórek nerwowych układu sympatycznego i parasympatycznego oraz na połączenia neuromięśniowe. W małych dawkach ułatwia przekazywanie impulsów nerwowych, w większych – blokuje, a w bardzo dużych – paraliżuje przekazywanie impulsów. Zwiększa wydzielanie soku żołądkowego, powoduje *hyperpnoe* i wzrost aktywności ruchowej jelit. Może wywoływać nudności, wymioty i biegunkę. W wyniku stymulacji chemoreceptorów w aorcie i kłębkach szyjnych, wywołuje tachykardię i podwyższenie ciśnienia tętniczego. W dużych dawkach poraża ośrodek oddechowy (1).

Jeden papieros zawiera 8–20 mg nikotyny, z czego absorpcji ulega 0,05–2,5 mg. Wchłania się drogą oddechową, pokarmową oraz przez skórę, wykazując błyskawiczne działanie, gdyż do pokonania drogi – jama ustna, płuca, krew krążenia małego, serce, aorta, tętnice mózgu – potrzebuje zaledwie 7 sek. Innym, alternatywnym sposobem dostarczenia nikotyny do organizmu są preparaty, stosowane w leczeniu uzależnienia od wyrobów tytoniowych (NRT), żucie tytoniu, tabaka.

Biodostępność nikotyny zależy od rodzaju produktu (papieros, tabaka, żucie tytoniu, gumi nikotynowe). We krwi występuje przede wszystkim w postaci zjonizowanej (69% wchłoniętej dawki), wiążąc się minimalnie z białkami osocza (do 5%) i szybko pokonując barierę krew-tkanki, gdzie osiąga ponad 2,5 razy wyższe stężenie. Ma szczególne powinowactwo do płuc, mózgu i wątroby, nie gromadząc się praktycznie w tkance tłuszczowej. Czas jej biologicznego półtrwania wynosi ok. 2 godz.

W metabolizmie nikotyny główną rolę odgrywają izoenzymy CYP2A6 oraz CYP2D6 cytochromu P450, utleniające nikotynę do kotyniny, wydalanej następnie przez nerki (2). Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że nikotyna wpływa w mózgu szczurów na aktywność wielu izoenzymów, w tym CYP2A1/2A2 oraz CYP2E1, będąc w niektórych strukturach mózgu ich induktorem, a w innych inhibitorem (3).

Ze względu na własną aktywność farmakologiczną należałoby uznać, że nikotyna powinna głównie wchodzić w interakcje farmakodynamiczne. *DrugDex* pakietu Healthcare Series firmy Micromedex podaje 6 przykładów leków dających interakcje z nikotyną (4).

Klozapina – stosowana łącznie z nikotyną indukuje izoenzymy cytochromu P450, powodując obniżenie poziomu leku w surowicy, a przez to zmniejszając efektywność zwykle stosowanej dawki.

Memantyna (Akatinol, Axura, Ebixa) – równocześnie podawana z nikotyną może zmieniać w surowicy zarówno poziomy nikotyny, jak i memantyny.

Cymetydyna (Altramet, Apo-Cimetidine, Belomet, Cimegast, Cimetidine, Cinamet, Histodil, Tagamet) – łączne podawanie nikotyny z cymetydyną i innymi antagonistami receptora H_2 – ranitydyną, famotydyną (Famotydyne – Apo-Famo, Fagastin, Famidyna, Famogast, Novo-Famotidine, Quamatel, Ulfamid) obniża o ok. 30% klirens nikotyny, co może przyczyniać się do wystąpienia efektów toksycznych związanych z przedawkowaniem nikotyny takich, jak: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha czy zawroty głowy. Prawdopodobny mechanizm tej interakcji polega na obniżeniu metabolizmu nikotyny.

Tabela I. Wpływ palenia tytoniu na wybrane leki (8)

Table I. The influence of smoking on some drugs (8)

Grupa farmakologiczna	Nazwa leku	Czynniki ryzyka	Znaczenie kliniczne
leki układu pokarmowego			
Antagoniści receptora H ₂	Cimetidinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Palenie może zmieniać poziom leku w osoczu.
leki układu sercowo-naczyniowego			
Leki antiarytmiczne	Amiodaroni hydrochloridum Flecainide Mexiletinum	Nikotyna i policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Są induktorem CYP1A2. • U palaczy wzrost klirensu i spadek stężenia w osoczu. • Może wymagać podawania wyższych dawek, aby osiągnąć podobny poziom w surowicy, jak u osób niepalących. • Należy zmniejszyć dawki po zaprzestaniu palenia lub zakończeniu nikotynowej terapii zastępczej (NRT).
Blokery kanału wapniowego	Verapamili hydrochloridum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
Antykoagulanty	Heparinum natricum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Palacze potrzebują wyższych dawek leku niż osoby niepalące. • U palaczy następuje skrócenie okresu biologicznego półtrwania i szybsza eliminacja z ustroju.
Antykoagulanty	Warfarinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost klirensu i obniżenie stężenia w osoczu u palaczy. • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. • U palaczy zmienia się poziom leku w osoczu.
Beta-blokery	Atenolol Betaxololum Bisoprololi fumaras Carvedilolum Celiprololi hydrochloricum Esmolol hydrochloride Labetaloli hydrochloridum Metoprololi tartras Nadololum Nebivololum Oxprenololi hydrochloridum Pindolum Propranololi hydrochloridum Sotaloli hydrochloridum Timololi maleas	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Są induktorem CYP1A2. • Wzrost klirensu u palaczy. • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. • U palaczy osłabienie działania farmakologicznego w wyniku antagonizmu ze składnikami dymu tytoniowego.

Tabela I. Wpływ palenia tytoniu na wybrane leki (8) (cd.)

Table I. The influence of smoking on some drugs (8) (cont.)

Grupa farmakologiczna	Nazwa leku	Czynniki ryzyka	Znaczenie kliniczne
leki układu wewnątrzwydzielniczego			
Leki przeciwcukrzycowe	Insulinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Dawka insuliny wymaga zmniejszenia, gdy obniża się poziom nikotyny. Palacze potrzebują 15–30% wyższych dawek leku.
leki układu oddechowego			
Rozszerzające oskrzela	Theophyllinum Aminophyllinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Są induktorem CYP1A2. Wzrost klirensu i obniżenie okresu półtrwania oraz wzrost objętości dystrybucji u palaczy. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. Leki te mają wąski współczynnik terapeutyczny (5–20 µg/mL).
leki centralnego układu nerwowego – leki nasenne, uspokajające, antypsychotyczne			
Nasenne i uspokajające – benzodiazepiny	Alprazolamum Nitrazepamum Flunitrazepamum Diazepamum Lorazepamum Temazepamum Oxazepamum Chlordiazepoxidum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> U palaczy zmniejszenie stężenia w osoczu i okresu półtrwania. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. U palaczy obniżenie efektu uspokajającego i nasennego.
Nasenne	Zolpidemi tartras Zopiclonum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
Leki antypsychotyczne, neuroleptyczne i przeciwwymiotne	Chlorpromazinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> U palaczy obniżenie AUC (do 36%) i stężenia we krwi (do 24%). U palaczy poziom leku w osoczu jest niższy, wymagają zatem stosowania wyższych dawek. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
Neuroleptyki stosowane w schizofrenii i stanach maniakalnych	Fluphenazini hydrochloridum Haloperidolum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> U palaczy rośnie klirens i maleje stężenie w osoczu. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
Atypowe leki antypsychotyczne	Clozapinum Olanzapinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Są induktorem CYP1A2. U palaczy występuje wzrost klirensu i spadek stężenia w osoczu. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.

Tabela I. Wpływ palenia tytoniu na wybrane leki (8) (cd.)

Table I. The influence of smoking on some drugs (8) (cont.)

Grupa farmakologiczna	Nazwa leku	Czynniki ryzyka	Znaczenie kliniczne
leki centralnego układu nerwowego – leki nasenne, uspokajające, antypsychotyczne (cd.)			
Leki antypsychotyczne stosowane w afektywnej chorobie dwubiegunowej	Ziprasidonum	Nieznane	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie poziomu leku w osoczu wskutek indukcji CYP1A2.
Leki stosowane w stanach maniakalnych	Lithium carbonicum Lithium citricum	Nikotyna i policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Palacze mają obniżony poziom ksantyn, które mogą powodować zmniejszenie wydalania litu. • NRT może nasilać wydalanie litu i na tej drodze obniżyć jego poziom w ustroju.
Leki antydepresyjne – TLPD	Amitriptylini hydrochloridum Imipraminum Clomipramini hydrochloridum	Nikotyna i policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Są induktorem CYP1A2. • U palaczy obniżenie stężenia w osoczu.
Leki antydepresyjne – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny	Fluoxaminum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Są induktorem CYP1A2. • U palaczy wzrasta klirens i maleje AUC (do 44%). • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
Inne leki antydepresyjne	Mirtazapinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.
leki centralnego układu nerwowego – leki przeciwbólowe			
Opioidy	Pentazocinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. • U palaczy następuje obniżenie efektu przeciwbólowego nawet do 40–50%
Opioidy	Dextropropoxyphenum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku. • Niższa efektywność przeciwbólowa u osób palących wiele papierosów.
leki centralnego układu nerwowego – leki przeciwdrgawkowe			
Leki przeciwpadaczkowe	Carbamazepinum Phenobarbitalum Phenytoinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie poziomu leku w osoczu u palaczy.
leki centralnego układu nerwowego – leki stosowane w demencji			
Inhibitory acetylocholinoestrazy	Memantini hydrochloridum	Nikotyna	<ul style="list-style-type: none"> • Po zaprzestaniu palenia należy zwiększyć dawkę leku także przy obniżaniu dawek nikotyny w NRT.

Tabela I. Wpływ palenia tytoniu na wybrane leki (8) (cd.)

Table I. The influence of smoking on some drugs (8) (cont.)

Grupa farmakologiczna	Nazwa leku	Czynniki ryzyka	Znaczenie kliniczne
chemioterapeutyki			
Leki antybakteryjne – chinolony	Ciprofloxacinum	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	• Może wymagać wyższych dawek, ponieważ palacze mają zmienione poziomy leku w osoczu.
Leki antymalaryczne	Quinine hydrochloride	Policykliczne węglowodory aromatyczne.	• Palacze wymagają znacząco wyższych dawek leku.

Adenozyna (Atepadene, Fosfobion, Adencor, Adenosin, Soladen, Striadyne) – nikotyna wzmacnia krążeniowe efekty egzogennej adenozyny, powodując wzrost częstości akcji serca, przy równoczesnym, nieznacznym obniżeniu ciśnienia krwi.

Lobelia – jej preparaty stosowane w terapii odwykowej, zawierają alkaloidy pochodne pirydyny i piperydyny. Należy jednak pamiętać, że lobelina także działa pobudzająco na zwoje układu autonomicznego. Początkowo obniża, a następnie podwyższa ciśnienie krwi, zwalnia czynność serca i rozszerza oskrzela. Działa silnie pobudzająco na ośrodek oddechowy, prowadząc do pogłębienia i przyspieszenia oddechów. Ponieważ jej działanie jest zbliżone do nikotyny, łączne podawanie preparatów może nasilać toksyczność nikotyny.

W Drug Interactions. *Stockley I.H.* opisane są także interakcje nikotyny z innymi lekami: Bupropionem (Zyban), lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, kwasem nikotynowym i wazopresyną (5). Zawiera on opis hospitalizacji pacjenta z ostrą chorobą niedokrwienną, będącą wynikiem jednoczesnego zażywania pseudoefedryny, bupropionu (Bupropion – Wellbutrin, Zyban) oraz palenia ok. 25 papierosów dziennie. Autorzy sugerują, że podobne objawy mogą wywoływać wszystkie leki działające na receptory α .

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe – przegląd piśmiennictwa dostarcza sprzecznych danych dotyczących dawkowania tej grupy leków. I tak w przypadku atracurium dawki leku powinny być u osób palących o 25% niższe, natomiast vecuronium – wyższe. W przypadku zastosowania rocuronium nie zaobserwowano istotnych różnic w dawkowaniu leku u osób niepalących i palaczy, wypalających ponad 10 papierosów dziennie.

Kwas nikotynowy – w cytowanej pracy *Stockley'a* odnotowano pojedynczy przypadek silnego zaczerwienienia skóry, który rozwinął się u kobiety stosującej transdermalny system zawierający nikotynę oraz przyjmującej witaminę PP. Epizody te ustąpiły po odstawieniu kwasu nikotynowego.

Wazopresyna – zanotowano pojedynczy przypadek wystąpienia ostrej hipotensji i bradykardii u kobiety, której w czasie zabiegu chirurgicznego podano wazopresynę. Kobieta ta stosowała nikotynę w formie transdermalnej.

PODSUMOWANIE

Z sondażu przeprowadzonego przez CBOS, opublikowanego w maju 2008 r. wynika, że co trzeci Polak (32%) deklaruje palenie tytoniu (6). Każdego roku w Polsce ok. 100 tys. zgonów ma bezpośredni związek z negatywnymi skutkami palenia tytoniu, przy czym ponad połowa z nich (60%) dotyczy osób w wieku 35–69 lat (7). Być może niektóre z nich mają także bezpośredni związek z zażywaniem lekami. Ze względu na ciągle bardzo wysoki procent palaczy, prezentowany materiał, stanowiący tylko zasygnalizowanie niebezpieczeństwa, powinien skłaniać do refleksji, szczególnie lekarzy i osoby odpowiedzialne za opiekę farmaceutyczną. Ponieważ zagrożeniem jest zarówno palenie, jak i okres abstynencji od palenia, rutynowym powinno stać się uzyskanie od pacjenta informacji na temat czynnego palenia tytoniu i ewentualna korekta dawek leków wchodzących w interakcje ze składnikami dymu tytoniowego. Nie należy tu także zapominać o biernych palaczach (np. dzieciach), u których działania niepożądane lub brak efektów terapeutycznych może mieć bezpośredni związek z przebywaniem w atmosferze dymu tytoniowego. Istotne jest także bezpieczne prowadzenie nikotynowej terapii zastępczej (NRT), gdyż stosowanie popularnych plastrów lub gum do żucia nie zawsze jest obojętne dla zdrowia pacjenta.

A. Stańczak, W. Lewgowd

INTERACTION BETWEEN DRUGS AND COMPONENTS OF TOBACCO SMOKE.
PART II.

PIŚMIENNICTWO

1. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji pod red. *Jańca W., Krupińskiej J.*: PZWL Warszawa, 2005. – 2. Podstawy toksykologii, pod red. *Piotrowskiego J.* WNT Warszawa, 2006. – 3. *Zevin S., Benowitz N. L.*: Drug interactions with tobacco smoking. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36: 425-38. – 4. <http://www.thomsonhc.com>. – 5. *Stockley I. H.*: Drug Interactions. The Pharmaceutical Press, London, 2006; 7th Edition. – 6. <http://news.money.pl/artykul/-co;trzeci;polak;pali;papierosy,94,0,345694.html>. – 7. <http://palenie.esculap.pl/-polska.htm>. – 8. *Reeves D.*: Affects of Tobacco Smoking on Pharmacological Products. *Community Services Pharmacist*; Feb 2005.

Adres: 90-151 Łódź, Muszyńskiego 1.