

# Kouření a lékové interakce

František Perlík

Farmakologický ústav 1. LF UK

23. 01. 2010

# Nikotin

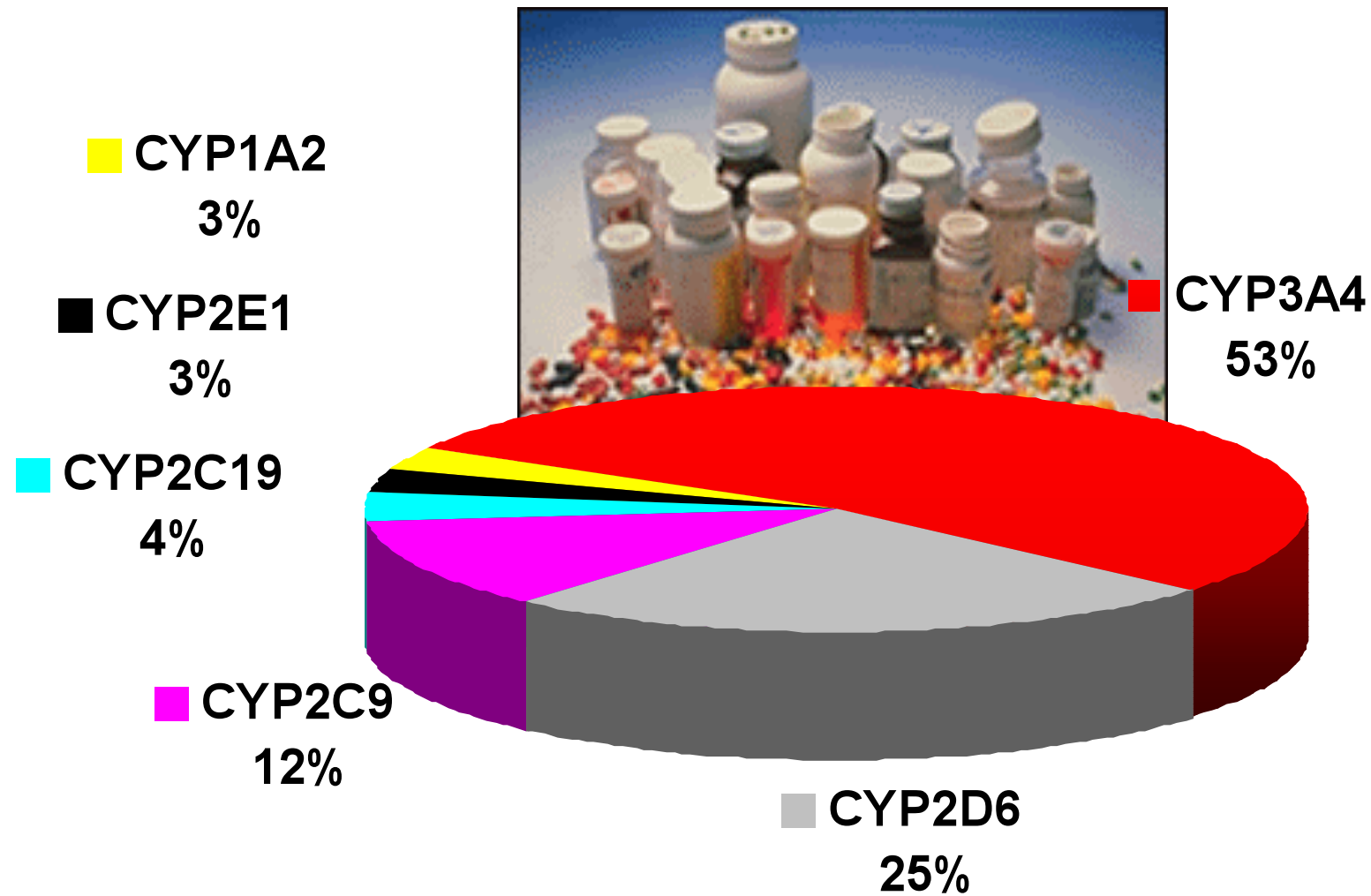
- Alkaloid obsažený v listech tabáku
- absorpce z dutiny ústní, z dýchacích cest
- Snadno prochází membránami, vč. hematoencefal.
- Metabolizuje se CYP2A6 – existují polymorfismy (B6,E1)-  $t_{1/2}$  nikotinu 2 h,  $t_{1/2}$  kotininu 16 h
- Bioindikátor fenotypu 3HC/C

# Variabilita metabolismu

## CYP2A6

- Pomalí metabolizátoři:
  - kouří méně cigaret
  - méně intenzivní závislost
  - snadnější odvykání
  - nižší bioaktivace (tvorba NNK)
  - (menší riziko Ca)
- Variabilita metabolismu přispívá k náchylnosti návyku, k léčení závislosti a ovlivňuje vznik nádorového onemocnění

# Cytochrom P-450 a Metabolizmus Léčiv



# Nikotin

- Selektivní agonista nikotinových cholinergních receptorů, vyvolává uvolnění dopaminu a ostatních neuromediátorů (glutamát, GABA,
- Inhibice MAOA a MAOB zvyšuje dopamin a noradrenalin
- Stimulace senzoričských receptorů (mechanoreceptory, chemoreceptory v karotidách aj.)

# Nikotin

- V centrálním nervovém systému má účinky stimulační (uspokojení, zvýšená koncentrace, ovlivnění reakční doby)
- Silně návyková látka (dopamin, GABA, glutamát)

# Nikotin

- Stimulace sympatických i parasympatických ganglií
- Bifázické ovlivnění uvolňování adrenalinu z dřeně nadleVIN
- Uvolnění katecholaminů (zvýšuje srdeční frekvence a krev. tlak, snižuje senzitivitu k inzulinu)
- V trávicím ústrojí zvyšuje motilitu i sekreci

# Interakční potenciál kouření

- Polycyklické aromatické uhlovodíky
  - Induktory cytochromů
  - CYP1A1, CYP1A2, pravděpodobně 2E1
- Nikotin
  - Induktor cytochromů v CNS

# Ovlivnění účinku léčiv kouřením

## ■ Farmakodynamické

- v CNS i v periférii především nikotin, má sympatomimetické účinky (kardiovaskulární systém, snižuje senzitivitu k inzulinu)

## ■ Farmakokinetické

- ve fázi absorpce – nikotin, další produkty
- ve fázi metabolismu – především polycyklické uhlovodíky

# Farmakodynamické interakce nikotinu

- **Betablokátory**
  - Menší pokles TK a TF
- **Benzodiazepiny**
  - Menší sedativní efekt
- **Opioidy**
  - Snížení analgezie

# Ovlivnění účinku léčiv kouřením

- Farmakokinetické

- ve fázi **absorbce**

- Inzulin subkutánně

- » Vazokonstrikce – snížení vstřebání

- Inzulin inhalačně

- » Zvýšení absorbce – poškození epitelu?

# Ovlivnění účinku léčiv kouřením

- Farmakokinetické
- ve fázi metabolismu
  - Warfarin
    - » Kazuistika zvýšení účinku po přerušení kouření
  - Psychofarmaka
  - Teofylin

# Kasuistika interakce kouření a warfarin

- 58 letý muž, kuřák, dlouhodobě léčený warfarinem byl přijat do nemocnice pro meningitidu
- Po propuštění přestal kouřit, při kontrole INR zjištěn vzestup hodnot.
- Postupné snížení dávky o 23 % stabilizovalo výchozí hodnoty INR

# CYP2C9 - warfarin

## - genotyp vs potřebné dávky

- 90% pacientů s dávkou  $<1,5$ mg/den genotyp PM nebo IM
- 80% pacientů s dávkou  $>7,5$  mg/den genotyp EM

al.; Takahashi et al, 2001; Furuya et al 1995...)

(Aithal et

# Kouření a psychotropní látky

- Polycyklické aromatické uhlovodíky z cigaretového kouře indukují CYP1A2 (zvyšují množství i aktivitu)
- Mnoho psychofarmak při této indukci vyžaduje u kuřáků vyšší dávkování
- V případě přerušení kouření je třeba dávky redukovat

# Ovlivnění účinku psychofarmak přerušením kouření

- Plazmatické koncentrace vzrostou
  - klozapin, olanzapin, chlorpromazin, haloperidol, flufenazin
  - fluvoxamin
  - benzodiazepiny
- Je třeba snížit dávku, resp. monitorovat nežádoucí účinky nebo změřit plazmatické koncentrace

# Ovlivnění účinku psychofarmak přerušením kouření

- Plazmatické koncentrace mohou vzrůst
  - zyklopentixol, flupentixol, trifluorperazin
  - TCAD, mirtazapin
  - karbamazepin, lamotrigin, valproát
- Pokud se objeví nežádoucí účinky, zvážit snížení dávky

# Ovlivnění účinku psychofarmak přerušením kouření

- **Klozapin**

- **Zvlášť vysoké riziko**

- **Doporučení**

- Anamnéza kouření a compliance s léčbou
- Anamnéza nežádoucích účinků
- Měření hladin klozapinu před a po přeručení kouření (dostupnost?)

# Kouření a teofylin

- Polycyklické aromatické uhlovodíky z cigaretového kouře indukují CYP1A2 (zvyšují množství i aktivitu)
- $T_{1/2}$  je zkrácen ze 7 – 9 h na 4 – 6 h
- U silných kuřáků je nutná zvýšení dávky o  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  a případně zkrácení intervalů mezi dávkami
- normalizace metabolismu trvá měsíce

# Úprava dávkování po přerušení kouření

- Snížit dávkování asi o 1/3 je klinicky významné
  - clozapin
  - olanzapin
  - teofylin
  - warfarin

# Další možné interakce

- Zrychlená clearance heparinu
  - Pravděpodobně aktivace trombogenních mechanismů se zvýšenou vazbou na antitrombin III
- Zrychlený metabolismus estradiolu, propranololu, flekainidu
- Enfluran – zvýšení sérového anorganického fluoru po anestezii
  - Hrozící poškození ledvin?

# Interakce léků používaných při odvykání kouření

- Bupropion
- Zvyšuje křečovou pohotovost
- Opatrnost podávání u pacientů, léčených
  - antidepresivy, antipsychotiky, anorektiky
  - chinolony, sedativními antihistaminiky
  - kortikosteroidy, tramadolem, antimalariky

# Závěr

- Kouření ovlivňuje jak farmakodynamické, tak farmakokinetické působení řady léčiv
- Nikotin působí zejména na farmakodynamické účinky jiných léčiv
- Na farmakokinetických interakcích se nejvýrazněji uplatňují metabolické indukce.

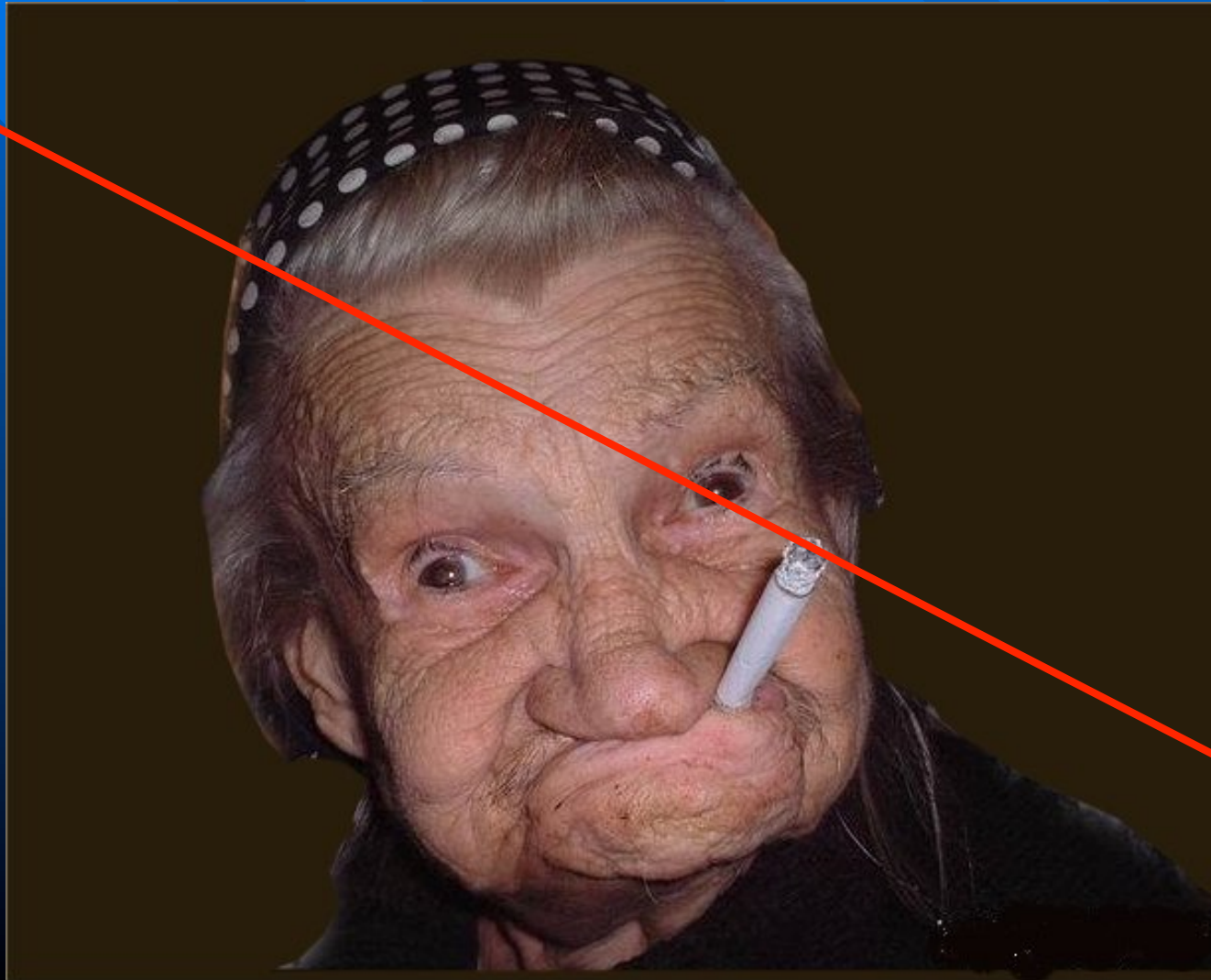


# Pravděpodobně nejzávažnější interakce

- Indukovatelnost enzymů aktivujících karcinogeny



# Změna životního stylu Absolutní požadavek!!!



Děkuji za pozornost