



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

# Farmakologické interakce cigaret

František Perlík

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha  
Praha, 2019

.



# Farmakologické účinky kouření

- nikotin
- karcinogenní dehet
- oxid uhelnatý





# Působení nikotinu

## CNS působení

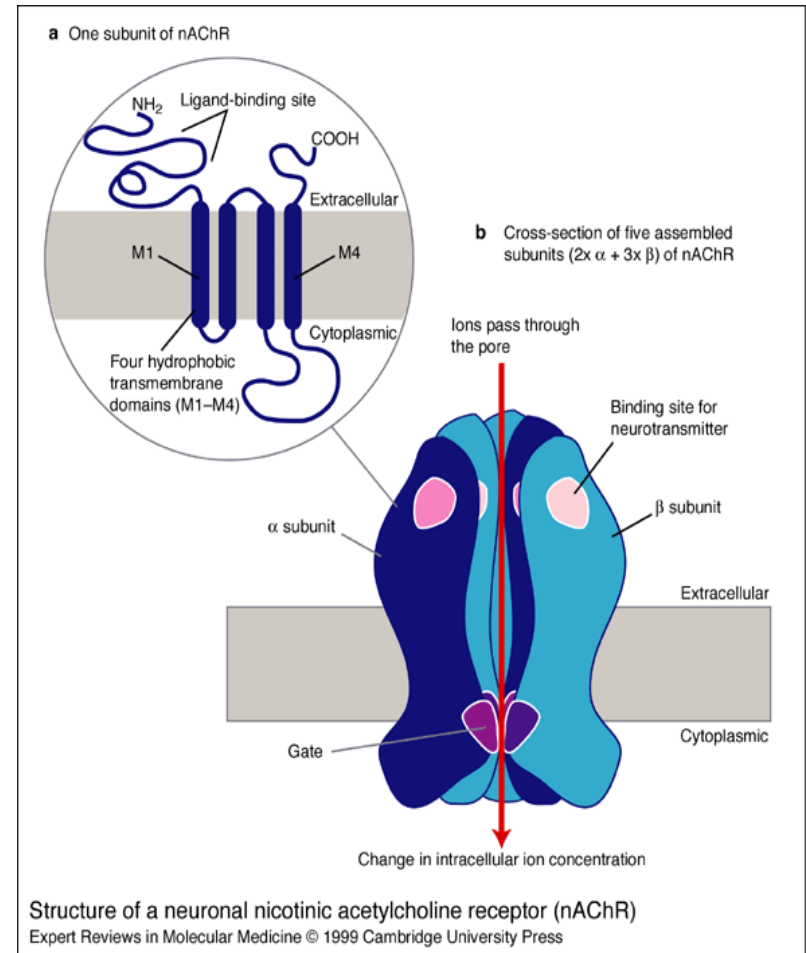
nAChR ( $\alpha_4\beta_2$ )

receptory (CHRNA6 a CHRNB3)

## Periferní působení

stimulace  
vegetativních  
ganglií (ACh) a  
dřeně nadledvin  
(adrenalin)

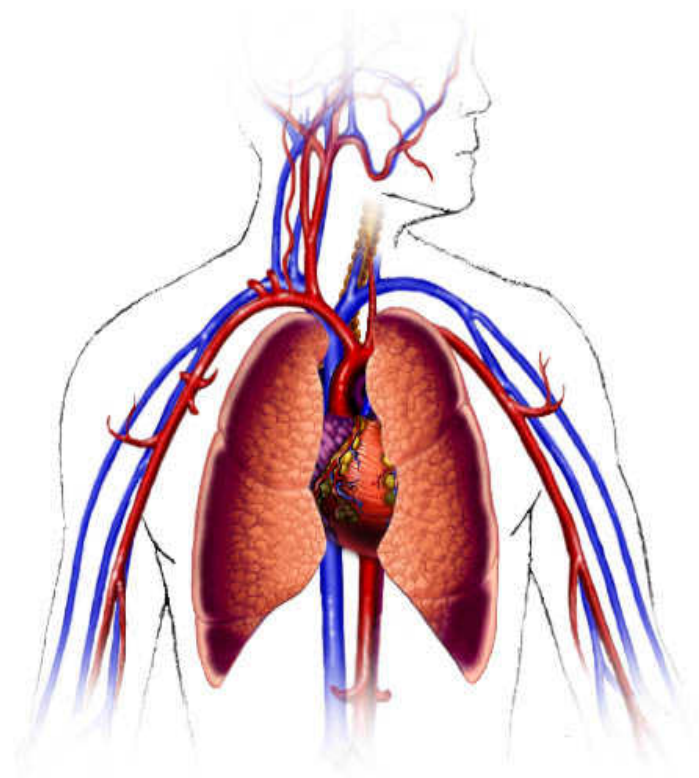
## Návyková látka





# Periferní účinky nikotinu

- tachykardie
- zvýšený krevní tlak
- zvýšená GIT motilita
- Stimulace senzorických.  
receptorů





# 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, přerušování kouření při léčení diazapamem zvyšuje riziko deprese
- **Opioidy**
  - Snížení analgezie



# Hormonální antikoncepce- riziko nežádoucí interakce

- zvýšené riziko tromboembolismu
- u žen nad 35 let je riziko úmrtí 19 : 100 000 vs. 3 : 100 000

[Kroon LA. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1917-21.](#)



# Inhalační glukokortikoidy

- **snížení účinku u astmatiků**
- **nutnost zvýšení dávky**
- na mechanismu účinku se podílí útlum histon deacetylázy, sekrece hlenu a snížení průchodnosti dechových cest





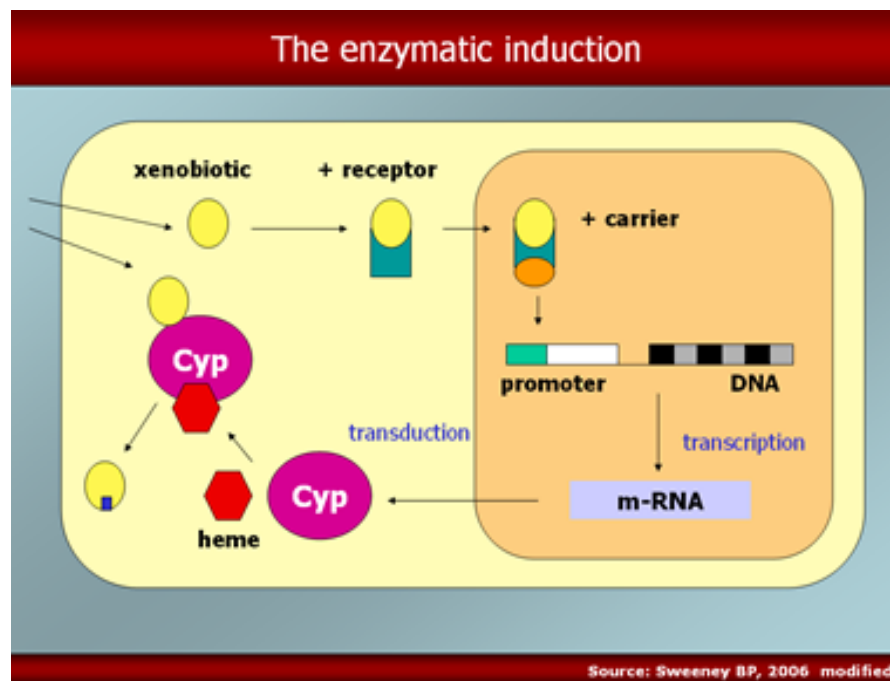
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

# Farmakokinetické interakce

# Vliv kouření na indukci CYP1A2

Dobrinas M et al. *CPT* 90, 117-125 (July 2011) |

- Kuřáci mají 1,5 x zvýšenou aktivitu CYP1A2 ve srovnání s nekuřáky
- Po přerušení kouření se aktivita enzymu za týden snižuje až 7,3x





## Zvýšená aktivita CYP450 při kouření

- **CYP1A2** amitriptylin, kofein, clozapin, duloxetin, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, olanzapin, ondansetron, paracetamol, propranolol, **theophylin, warfarin (R-isomer)**
- **CYP2A6** bupropion, clopidogrel, cyclophosphamid, ifosfamid, methadon, nevirapin



## Indukce metabolismu

- Polycyklické aromatické uhlovodíky zvyšují aktivitu CYP1A2 aj.
- Urychluje se tím metabolismus jiných léčiv
- Jsou proto nutné vyšší dávky substrátů CYP1A2
- Do 40 hodin po ukončení kouření se snižuje metabolická indukce na polovinu



## Klozapin a olanzapin

- U nekuřáků je interindividuální variabilita koncentrací klozapinu až 45násobná
- Mezi kuřáky a nekuřáky je 50% rozdíl v průměrné dávce
- Přerušení kouření zvyšuje koncentraci o 70 % a může vyvolat zmatenost, křeče, koma, aspirační pneumonii
- Doporučuje se po předrušení kouření po dobu 4 dnů snižovat dávku o 10 % /den



# Antidepressiva

- **Fluvoxamin** je substrátem
- CYP1A2 u kuřáků je nutné zvýšit dávkování
- **TCA**: kuřáci s imipraminem vyžadují obvykle vyšší dávky





## 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



# Warfarin

- R-isomer se eliminuje CYP1A2
- Kouření urychluje clearance a snižuje účinek
- U kuřáků nutnost zvýšení dávky asi o 12 %
- Nutnost pečlivější kontroly INR





# Úprava dávkování po přerušení kouření

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



## Kouření a teofylin

- metabolická indukce zvyšuje množství i aktivitu CYP1A2
- $T_{1/2}$  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



## Interakce antiepileptik vyvolaná stimulací CYP2A6

**karbamazepin** zvyšuje metabolismus nikotinu

- nemocní s bipolární afektivní poruchou a schizofrenici mají zvýšenou spotřebu cigaret
- (indukční mechanismus se neuplatňuje u valproatu)

JM Williams 2010



# Kouření snižuje účinnost infliximabu

- Efekt biologické léčby (anti TNFalfa) u nespecifických střevních zánětů snižuje terapeutickou odpověď nemocných i délku účinku
- Vermiere S et al. 2002



# Význam přerušení kouření na výsledky protinádorové léčby

**Kouření ovlivňuje terapeutické výsledky**

**Nikotinové substituce a vareniklin výsledky  
neovlivňuje**

O'Malley et al. J Thorac Oncol. 2014;9: 917.

Angeliki N Florou Respiratory care 2014; 59: 1924.



# Vliv kouření na výsledky chemo-a radioterapie spinocelulární karcinom hlavy a krku n=115 Browman GP et al. N Engl J Med 1993;328(3):159-163.

| Nemocní (III-IV.stadium) | Kompletní remise | Přežití (2 roky) |
|--------------------------|------------------|------------------|
| Přestali kouřit          | 74 %             | 66 %             |
| Nepřestali kouřit        | 45 %             | 39 %             |



## Interakce kouření a chemoterapie (především Ca plic)

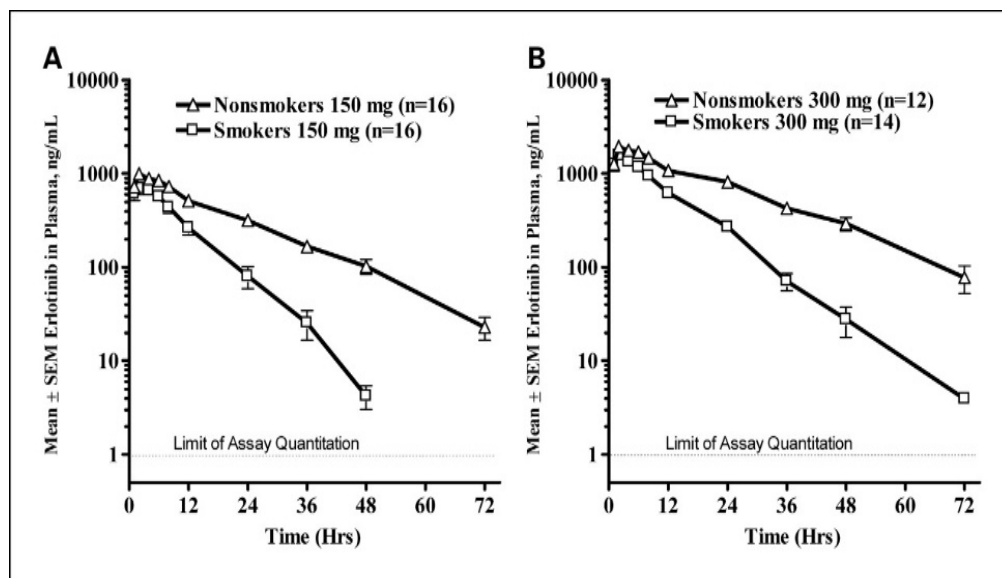
snižuje efektivnost terapie  
zvyšuje výskyt nežádoucích účinků  
ovlivňuje délku přežívání nemocných,  
snižuje kvalitu života,  
zvyšuje komplikace radioterapie

Příklady (Erlotinib, taxany, irinotekan, gemcitabin)



## Kouření snižuje účinnost erlotinibu

- u kuřáků se snižuje AUC<sub>inf</sub>, 2,8x i C<sub>max</sub> 1,5x
- nemocní nekuřáci s NSCLC mají delší dobu bez progresse onemocnění







# Vliv kouření na terapii erlotinibem nemocní NSCLC

Browman 1993, Clark 2006, Shepherd 2005

- **nekuřáci** - delší doba bez progresu nádoru
- nepřerušované **kouření** snižují kvalitu života (bolest?)
- **Přežití** je delší u nekuřáků (12,3 měs.), rozdíl mezi přerušením a pokračujícím kouřením n.s. (5,5 vs 6,1 měs.)



# Vliv kouření na FK a FD protinádorových léčiv

| Léčivo     | AUC | Cmax | CL | Nežádoucí účinky             |
|------------|-----|------|----|------------------------------|
| Erlotinib  | ↓   | ↓    | ↑  | ↓ Exantém, diarea            |
| Gefitinib  | ↓   | ↓    | ↑  | ↓ Exantém, diarea            |
| Irinotekan | ↓   | ↓    | ↑  | ↓ Útlum krvetvorby, diarea   |
| Docetaxel  |     | →    |    | ↓ Útlum krvetvorby, alopecie |
| Paklitaxel |     | →    |    | ↓ Útlum krvetvorby, alopecie |
| Gemcitabin | ?   |      |    | ↓ neutropenie<br>↓           |



**Kouření** ovlivňuje jak farmakodynamiku i farmakokinetiku řady léčiv

**Nikotin** působí zejména na farmakodynamiku  
Farmakokinetika je ovlivněna metabolickou indukcí.

Odvykání kouření vyžaduje úpravu dávky





# Význam přerušení kouření u nemocných s nádory

Ovlivňuje dávkování, terapeutické výsledky i kvalitu života.

Klinické studie nedokazující vliv nikotinové substituce nebo vareniklinu na výsledky protinádorové léčby

O'Malley et al. J Thorac Oncol. 2014;9: 917.

Angeliki N Florou Respiratory care 2014; 59: 1924.