

Interakcje alkoholu i dymu tytoniowego z lekami – wiedza potrzebna na co dzień

Alcohol and tobacco smoke interactions with medications – indispensable everyday knowledge

JADWIGA JOŚKO-OCHOJSKA^{1/}, LESZEK SPANDEL^{2/}, RYSZARD BRUS^{3/}

^{1/} Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

^{2/} Powiatowy Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Rydułtowach i Wodzisławiu Śląskim z siedzibą w Wodzisławiu Śląskim

^{3/} Katedra Pielęgniarstwa, Wyższa Szkoła Planowania Strategicznego w Dąbrowie Górniczej

Spożywanie alkoholu i palenie tytoniu przez chorych zażywających przewlekle leki jest powszechne. Często jednak poziom wiedzy na temat wpływu popularnych używek na profil działania substancji leczniczych, w tym ich skuteczność i bezpieczeństwo, jest niewystarczający, zarówno wśród pacjentów, jak i personelu opieki zdrowotnej. Na skutek spożycia alkoholu lub palenia tytoniu dochodzi do zmiany aktywności farmakologicznej wielu leków, co może być wynikiem zarówno interakcji farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Szczególnie istotny jest wpływ używek na izoenzymy cytochromu P-450: CYP2E1, CYP2C9 oraz CYP1A2, biorące udział w biotransformacji substancji leczniczych. Interakcje między alkoholem lub składnikami dymu tytoniowego a lekami mogą prowadzić do osłabienia, a nawet całkowitego zniesienia efektu terapeutycznego, poprzez przyspieszenie metabolizmu środków leczniczych lub też do zwiększenia ich toksyczności poprzez zmniejszenie klirensu. W powyższych przypadkach może być wymagana zmiana dawkowania. Niektóre leki mogą wywierać wpływ na metabolizm etanolu poprzez hamowanie dehydrogenazy alkoholowej lub aldehydowej, co prowadzi odpowiednio do zwiększenia jego stężenia we krwi, albo wystąpienia objawów reakcji disulfiramopodobnej na skutek kumulacji aldehydu octowego w organizmie. Interakcje między alkoholem lub dymem tytoniowym a lekami są szczególnie niebezpieczne u pacjentów obciążonych chorobami wpływającymi na wydolność narządów biorących udział w metabolizmie substancji leczniczych (niewydolność nerek, schorzenia wątroby), zwłaszcza w przypadku stosowania środków leczniczych o małym współczynniku terapeutycznym.

Słowa kluczowe: interakcje, alkohol, dym tytoniowy, papierosy, leki

Alcohol consumption and tobacco smoking are common among patients chronically taking medications. However, the level of knowledge on the influence of these popular stimulants on the medicinal substance profiles, including their efficacy and safety, is often insufficient, both among patients and health care personnel. Due to alcohol consumption or tobacco smoking, the pharmacological activity of many drugs changes, which may be the result of pharmacokinetic as well as pharmacodynamic interactions. The impact of stimulants on cytochrome P-450 isoenzymes (CYP2E1, CYP2C9, and CYP1A2), which are involved in the biotransformation of medications, is particularly significant. Interactions between the alcohol or tobacco smoke components and medicines can decrease or even negate the therapeutic effect, by speeding up the drug metabolism or by increasing their toxicity, which is connected with the clearance reduction. In such cases the dosage adjustment is suggested. Some medicines may have an impact on the ethanol metabolism by inhibition of alcohol or aldehyde dehydrogenase, which leads to the increase of alcohol concentration in blood, or the occurrence of the disulfiram-like reaction symptoms due to the accumulation of acetaldehyde in the organism. The alcohol and tobacco smoke interactions with medications are particularly dangerous in patients suffering from diseases of the drug-metabolizing organs, such as renal failure and liver disease, especially in the case of drugs with a low therapeutic index.

Key words: interactions, alcohol, tobacco smoke, cigarettes, medications

© Hygeia Public Health 2015, 50(3): 474-481

www.h-ph.pl

Nadesłano: 15.03.2015

Zakwalifikowano do druku: 31.08.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Leszek Spandel, specjalista farmacji klinicznej
Powiatowy Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Rydułtowach
i Wodzisławiu Śląskim
ul. 26 Marca 51, 44-300 Wodzisław Śląski
tel. 608 20 57 59, e-mail: leszekspandel@gmail.com

Wykaz skrótów

ADH – dehydrogenaza alkoholowa
ALDH – dehydrogenaza aldehydowa
NAPQI – N-acetylo-4-benzo-chinoimina
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

OUN – ośrodkowy układ nerwowy
SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
UGTs – izoformy UDP-glukuronylotransferazy

Wstęp

W Polsce zarówno spożywanie alkoholu, jak i palenie tytoniu, jest zjawiskiem powszechnym. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że aż około 33% mężczyzn i 20% kobiet pali tytoń [1]. Z kolei blisko 25% dorosłych Polaków deklaruje, że sięga po alkohol co najmniej raz w tygodniu (38% mężczyzn i ponad 10% kobiet) [2]. Wiele z powyższych osób zażywa przewlekłe leki. Poziom wiedzy w społeczeństwie na temat wpływu popularnych używek na profil działania substancji leczniczych, w tym ich skuteczność i bezpieczeństwo, często okazuje się jednak niewystarczający.

Celem niniejszego artykułu jest krótki przegląd istotnych klinicznie interakcji pomiędzy lekami a alkoholem lub składnikami dymu tytoniowego. Ponadto, omawiany temat ma za zadanie przypomnieć osobom zawodowo związanym ze służbą zdrowia (lekarzom, farmaceutom, pielęgniarkom) o konieczności informowania pacjentów o możliwych zmianach działania substancji leczniczych w przypadku spożywania alkoholu lub palenia papierosów w trakcie farmakoterapii.

Wiedza na temat interakcji leków z powszechnie dostępnymi używkami wydaje się być istotna szczególnie w dzisiejszych czasach, w obliczu wzrastającej tendencji do samoleczenia się pacjentów i częstego występowania lekozależności, nie tylko u osób starszych.

Rodzaje interakcji i ich następstwa

Obserwowana zmiana aktywności farmakologicznej wielu leków pod wpływem alkoholu lub tytoniu może być wynikiem zarówno interakcji farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych. Interakcje w fazie farmakokinetycznej zachodzą podczas przechodzenia leku przez organizm, na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Mogą one prowadzić do istotnych zmian stężeń substancji leczniczych we krwi oraz wokół receptora. Z kolei, interakcje w fazie farmakodynamicznej polegają na synergistycznym lub antagonistycznym działaniu używek i leków na ten sam receptor lub proces biologiczny (układ regulacyjny), w wyniku czego zmienia się siła działania substancji leczniczych, a tym samym zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia efektów ubocznych [3].

Spośród interakcji farmakokinetycznych między alkoholem lub tytoniem a lekami, największe znaczenie ma indukcja bądź inhibicja enzymów, biorących udział w procesie biotransformacji substancji leczniczych, przez omawiane używki, zaburzająca metabolizm leków w wątrobie, nerkach oraz innych narządach, odpowiedzialnych za proces detoksykacji

ksenobiotyków w organizmie. Stymulacja enzymatyczna z reguły wiąże się ze skróceniem i osłabieniem siły działania substancji leczniczych w wyniku przyspieszenia ich przemiany do nieczynnych farmakologicznie produktów. Inhibicja natomiast może skutkować wzrostem stężenia leków w organizmie, ich kumulacją i większym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych. Opisane powyżej interakcje są szczególnie niebezpieczne w przypadku środków leczniczych o małym współczynniku terapeutycznym lub gdy istnieje ścisła zależność między stężeniem leku a efektem farmakologicznym. Mają one także duże znaczenie u pacjentów obciążonych chorobami wpływającymi na wydolność narządów biorących udział w metabolizmie substancji leczniczych (niewydolność nerek, schorzenia wątroby) [3, 4].

Interakcje alkoholu z lekami

Alkohol, podobnie jak substancje lecznicze, po wprowadzeniu do organizmu podlega czterem procesom farmakokinetycznym: absorpcji, dystrybucji, metabolizmowi i eliminacji. Etap absorpcji, czyli przechodzenia z żołądka i jelita cienkiego do krwi, zachodzi w tym przypadku bardzo szybko. Maksymalne stężenie alkoholu we krwi obserwowane jest po około 20 min od jego spożycia, zaś w ciągu 30-60 min 80-90% etanolu ulega całkowitemu wchłonięciu. Metabolizm alkoholu może przebiegać w różny sposób, przy udziale: dehydrogenazy alkoholowej (w żołądku), cytochromów P-450 (w wątrobie) i katalazy, przy czym największe znaczenie ma pierwszy mechanizm. Pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej (*alcohol dehydrogenase* – ADH) około 70-90% wchłoniętego etanolu ulega przemianie do aldehydu octowego, a ten z kolei jest rozkładany przez dehydrogenazę aldehydową (*aldehyde dehydrogenase* – ALDH) do kwasu octowego [5-7].

Jak pokazują badania, wiele leków, w tym również dostępnych bez recepty, wykazuje zdolność hamowania ADH, co prowadzi do zwiększenia stężenia alkoholu we krwi. Przykładem mogą być powszechnie stosowane i często nadużywane przez pacjentów preparaty przeciwbólowe, zawierające w składzie kwas acetylosalicylowy, leki antyhistaminowe stosowane w nadkwasocie i chorobie wrzodowej żołądka (ranitydyna, famotydyna), a także niektóre beta-adrenolityki (głównie propranolol) oraz blokery kanału wapniowego (np. werapamil) [6].

Należy także pamiętać o występowaniu obniżonej aktywności dehydrogenazy alkoholowej u kobiet, co – razem z mniejszą zawartością wody w ich organizmie oraz zmianami hormonalnymi w czasie cyklu miesięczkowego – prowadzi do większego stężenia we krwi niż w przypadku mężczyzn [6, 7].

Zdecydowanie bardziej niebezpieczne dla zdrowia pacjenta skutki mogą powodować leki hamujące ALDH, pod wpływem których po spożyciu alkoholu dochodzi do gromadzenia się toksycznego aldehydu octowego w organizmie. Prowadzi to do rozwinięcia się reakcji disulfiramopodobnej (antokolopodobnej), której objawy obejmują m.in. rozszerzenie naczyń krwionośnych (uczucie nieprzyjemnego tętnienia), silny ból brzucha, głowy, pocenie się, nudności, wymioty, spadek ciśnienia (zapaść) oraz uczucie przerażającego lęku [5].

Opisaną wyżej reakcję oprócz disulfiramu (Anticolu) mogą wywołać także:

- niektóre cefalosporyny: cefamandol (Tarcefandol), cefoperazon (Sulperazon, Cefobid), cefuroksym (Bioracef, Xorimax, Zinnat);
- pochodne nitroimidazolu: metronidazol, tinidazol, furazolidon, nitrofurantoina, a także dostępny bez recepty nifuroksazyd (Endiex, Zyfurax) i furaginum (Urofuraginum, Urointima);
- leki przeciwgrzybiczne: ketokonazol;
- leki przeciwnowotworowe: prokarbazyna (Natalan) [6, 8, 9].

Analizując interakcje alkoholu z lekami na poziomie farmakokinetycznym, należy zwrócić przede wszystkim uwagę na zdolność etanolu do modyfikowania aktywności niektórych enzymów cytochromu P-450. Szczególnie istotny jest jego wpływ na izoenzymy CYP2E1, CYP2C9, CYP1A2, biorące udział w biotransformacji wielu ważnych leków (tab. I).

W przypadku długotrwałego spożywania alkoholu enzymy te ulegają indukcji, co przekłada się na przyspieszenie eliminacji metabolizowanych przez nie substancji leczniczych, a tym samym osłabienie ich działania. Z kolei, przy jednorazowym spożyciu dużej ilości alkoholu można zaobserwować sytuację odwrotną – na skutek konkurencji między ksenobiotykami o dostęp do tych samych izoenzymów dochodzi do zmniejszenia klirensu i wzrostu stężenia leków w surowicy krwi,

co prowadzi do zwiększenia ich toksyczności [6, 7]. Dodatkowo należy pamiętać, że izoforma CYP2E1 charakteryzuje się tzw. polimorfizmem genetycznym, co sprawia, że w populacji możemy zaobserwować pewne różnice osobnicze w aktywności tego enzymu w zależności od uwarunkowań genetycznych [5].

Dokładniejszego omówienia wymaga interakcja alkoholu z paracetamolem – lekiem dostępnym bez recepty, często nadużywany przez pacjentów w trakcie samoleczenia, m.in. na skutek intensywnej reklamy. Paracetamol (acetaminofen) w około 4% ulega biotransformacji w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP2E1 do toksycznego metabolitu N-acetylo-4-benzo-chinoiminy (NAPQI). Regularne spożywanie alkoholu zwiększa ilość aktywnego enzymu, co może powodować wzrost stężenia NAPQI ponad poziom, który grupy sulfhydrylowe glutationu wątrobowego są w stanie wychwycić i zmetabolizować. Aktywny NAPQI (nie związany z kwasem merkapturowym), łącząc się kowalencyjnie z makrocząsteczkami hepatocytów, powoduje ich martwicę. Siła interakcji pomiędzy alkoholem a paracetamolem zależy zarówno od dawki niniejszej substancji leczniczej, jak i od czasu spożycia etanolu (równocześnie z lekiem lub w pewnym odstępie czasu) [12]. Należy również wspomnieć o mechanizmie hepatotoksyczności samego alkoholu, w którym kluczową rolę odgrywają toksyczne rodniki alfa-hydroksyetylowe, powstające w trakcie jego utleniania przez CYP2E1. Tworzą one kowalენტne wiązania z białkami hepatocytów, które indukują powstawanie cytotoksycznych przeciwciał, uszkadzających komórki wątrobowe [5, 13].

Przewlekłe spożywanie alkoholu wywiera także znaczny wpływ na metabolizm witaminy A. Chociaż podawanie niniejszej witaminy w zalecanych dawkach nie powoduje wystąpienia działań niepożądanych, u osób nadużywających alkoholu może jednak doprowadzić do poważnych uszkodzeń wątroby [6].

Spośród możliwych interakcji farmakodynamicznych, warto zwrócić uwagę na zdolność etanolu do wydłużania czasu repolaryzacji kardiomiocytów, co w połączeniu z lekami o podobnych właściwościach może doprowadzić do komorowych zaburzeń rytmu serca, z epizodem *torsade de pointes* włącznie [14, 15]. Przykłady leków wydłużających odstęp QT w EKG, o największym ryzyku wywołania epizodów wielokształtnego częstoskurczu komorowego, występującego jako powikłanie ich działania lub następstwo interakcji z alkoholem, przedstawiono w tabeli II [4, 10, 16].

U pacjentów chorych na cukrzycę pod wpływem nadużywania alkoholu znacznie wzrasta ryzyko rozwoju powikłań choroby (neuropatii, przewlekłego zapalenia trzustki) oraz wystąpienia niedocukrzzenia, na skutek hamowania procesu glukoneogenezy

Tabela I. Przykłady leków metabolizowanych przez CYP2E1, CYP2C9 oraz CYP1A2 [10, 11]

Table I. Examples of medications metabolized by CYP2E1, CYP2C9 and CYP1A2 [10, 11]

CYP2E1	CYP2C9	CYP1A2
Halotan	NLPZ	Amitriptylina
Izofluran	(diklofenak, ibuprofen,	Estradiol
Izoniazyd	naproksen, meloksykam)	Fluwoksamina
Paracetamol	Amitriptylina	Haloperidol
Sewofluran	Fenytolina	Kofeina
Werapamil	Glipizyd	Naproksen
	Karwedilol	Ondansetron
	Kwas walproinowy	Olanzapina
	Losartan	Propranolol
	Tamoksifen	Paracetamol
	Torasemid	Teofilina
	Warfaryna	Werapamil
		Warfaryna

Tabela II. Leki wydłużające czas trwania odstępu QT (pełna lista leków dostępna jest na stronie www.crediblemeds.org) [16]
 Table II. Medications prolonging QT interval (full list of medications on www.crediblemeds.org) [16]

Grupa leków	Substancje lecznicze
Antybiotyki i chemioterapeutyki	Ampicylina, azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, metronidazol, mykonazol, pentamidyna, trimetoprim i sulfametoksazol
Leki przeciwgrzybicze	Ketokonazol
Diuretyki	Indapamid, amilorid
Gastrokinetyki i leki przeciwwymiotne	Cyzapryd, dimenhydrinat, metoklopramid
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, chinidyna, dizopiramid, prokainamid, sotalol
Leki przeciwhistaminowe	Difenhydramina, terfenadyna
Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina, doksepina, fluoksetyna
Leki przeciwpsychotyczne	Chloropromazyna, haloperidol, węglan litu
Inne	Sildenafil, tamoksyfen

w wątrobie oraz zmniejszenia utlenianie kwasów tłuszczowych przez etanol. Zablockowanie glukoneogenezy może utrzymywać się nawet kilkanaście godzin po spożyciu alkoholu. Ponadto etanol nasila hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonylomocznika, insuliny) [17].

Należy także pamiętać, iż alkohol poprzez wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} w komórkach okładzinowych żołądka stymuluje wydzielanie kwasu solnego, co sprawia, że podawany łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), hamującymi syntezę ochronnych prostacyklin, lub selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), wpływającymi na agregację płytek krwi, zwiększa znacząco ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego [18].

Niezwykle istotne klinicznie są farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje alkoholu z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Powszechnie wiadomo, że alkohol spowalnia aktywność OUN. W połączeniu zatem z lekami wykazującymi działanie depresyjne na OUN, takimi jak barbiturany, benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), leki przeciwpsychotyczne, przeciwhistaminowe I generacji oraz hipotensyjne działające centralnie (klonidyna, rezerpina), etanol powoduje nasilenie sedacji, senności, zaburzeń koncentracji i koordynacji wzrokowo-przestrzennej oraz zwiększa ryzyko hipotensji i depresji ośrodka oddechowego. Ponadto w licznych badaniach wykazano, że alkohol pogłębia drgawkorodne działanie bupropionu, klozapiny i amitryptyliny oraz może prowadzić do wystąpienia objawów pozapiramidowych w czasie terapii klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi o dużym powinowactwie do receptorów D2 w układzie nigrostriatalnym, np. haloperidolem czy perazyną [7, 15].

Interakcje dymu tytoniowego z lekami

W dymie tytoniowym obecnych jest ponad 4 tys. różnych związków chemicznych, w dużej mierze tok-

sycznych, spośród których wiele wchodzi w interakcje z zażywaniem przez pacjentów lekami. Niekorzystny wpływ dymu papierosowego na działanie substancji leczniczych dotyczy zarówno czynnych, jak i biernych palaczy.

Większość interakcji pomiędzy dymem tytoniowym a substancjami leczniczymi odbywa się w fazie farmakokinetycznej – na etapie metabolizmu w wątrobie. W licznych badaniach wykazano, iż wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, powstające w trakcie spalania tytoniu (benzopiren, benzofluoren, benzoantracen), zwiększają syntezę białka enzymatycznego i powodują indukcję takich izoenzymów cytochromu P-450, jak: CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 oraz niektórych izoform UDP-glukuronylotransferazy (UGTs). Z kolei obecne w dymie tytoniowym cyjanki oraz tlenek węgla poprzez wiązanie się z żelazem grupy hemowej izoenzymów CYP P-450 działają inhibicyjnie, w związku z czym może dojść do podwyższenia stężenia leków w surowicy krwi [19].

CYP1A1 jest enzymem występującym głównie w płucach i choć bierze on udział w metabolizmie niektórych czynników rakotwórczych, w biotransformacji leków odgrywa niewielką rolę. Istnieją dowody na wysoki poziom aktywności CYP1A1 u chorych na raka płuc, przełyku i gruczołu krokowego [20]. Dużo większe znaczenie w metabolizmie substancji leczniczych, jak już wspomniano przy okazji omawiania ich interakcji z alkoholem, mają izoenzymy CYP1A2 i CYP2E1 (tab. I). Przez UGTs natomiast metabolizowane są głównie następujące leki: lorazepam, oksazepam, temazepam, lamotrygina, kwas walproinowy, propranolol, NLPZ, zidowudyna (lek o działaniu anty-HIV) i większość opioidów (pentazocyna, morfina, kodeina) [21].

Oczywiście, nie wszystkie potencjalne interakcje pomiędzy składnikami dymu papierosowego a lekami mają znaczenie kliniczne. Związek pomiędzy przewlekłym paleniem papierosów a zmianą parametrów farmakokinetycznych, kluczowych dla osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego, wykazano m.in.

w przypadku niektórych leków przeciwastmatycznych (teofiliny), przeciwbólowych (pentazocyny, morfiny, kodeiny), stosowanych w farmakoterapii chorób układu krążenia (propranololu, flekainidu, warfaryny, klopidogrelu, heparyny), przeciwnowotworowych (irynotekanu, erlotynibu) oraz wielu leków psychotropowych – neuroleptyków (klozapiny, olanzapiny, haloperidolu, chlorpromazyny), pochodnych benzodiazepin (alprazolamu, lorazepamu, oksazepamu, diazepam), leków przeciwdepresyjnych (amitryptyliny, klomipraminy, fluwoksaminy, mirtazapiny, agomelatyny) oraz substancji prokognitywnych (memantyny, riwastygminy) [19, 24].

Liczne są doniesienia na temat wpływu dymu papierosowego na metabolizm teofiliny (Theovent, Theospirex, Euphyllin). Alkaloid ten ulega biotransformacji przy udziale izoenzymu CYP1A2 [6]. Wykazano, że jego klirens wyraźnie wzrasta u palaczy (od 58 do 100%), a czas połowicznego rozpadu spada prawie dwukrotnie w porównaniu z osobami niepalącymi [7, 13]. Teofilina jest lekiem o wąskim współczynniku terapeutycznym. Niektóre symptomy jej toksycznego działania, takie jak tachykardia lub przyspieszony oddech, są podobne do objawów jednostek chorobowych, w leczeniu których jest ona stosowana, a więc mogą błędnie sugerować nieskuteczność terapii. Biorąc pod uwagę powyższy fakt, wskazane jest monitorowanie stężeń teofiliny w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych, zmuszonych ze względów zdrowotnych do nagłego zaprzestania palenia [1, 13].

U osób palących stwierdzono również wyraźne obniżenie i skrócenie efektu przeciwbólowego po podaniu niektórych opioidów – pentazocyny, morfiny i kodeiny. Większa aktywność UGTs w tej grupie chorych, a w konsekwencji szybsza glukuronidacja i wydalanie leku z ustroju, powoduje wzrost klirensu i spadek pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (w przypadku pentazocyny AUC mniejsze nawet o 40-50%). Nagłe rzucenie palenia może zatem wymagać skorygowania schematu dawkowania wyżej wymienionych opioidów [22, 23].

Palenie tytoniu może mieć również wpływ na siłę działania leków przeciwkrzepowych i przeciwplatektywnych. U chorych palących zaobserwowano mniejszą skuteczność warfaryny w porównaniu z osobami niepalącymi (niższe wartości wskaźnika INR), spowodowaną wyższym klirensiem i mniejszym stężeniem omawianego leku w surowicy krwi. Konieczne jest zatem dokładne monitorowanie wskaźnika INR, zwłaszcza u nałogowych palaczy rzucających palenie. Nagłe odstawienie induktora metabolizmu, jakim jest dym tytoniowy, może wymagać korekty dawki leku. Podobnie, aby zapobiec krzepnięciu krwi, palacze wymagają stosowania nieco wyższych dawek heparyn

niefrakcjonowanych z uwagi na krótszy biologiczny okres półtrwania i szybszą eliminację niniejszych substancji leczniczych z ustroju [9, 22, 24]. Odwrotnie natomiast wygląda sytuacja w przypadku klopidogrelu (Plavix, Areplex, Zyllt) – proleku, który po przekształceniu w czynny metabolit (pochodną tiolową) szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację. Proces ten regulowany jest przez liczne izoenzymy cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2). Indukcja CYP1A2 przez składniki dymu tytoniowego nasila konwersję klopidogrelu do jego aktywnego metabolitu, w związku z czym u osób palących z chorobą wieńcową, przyjmujących omawianą substancję leczniczą, obserwuje się silniejszy wpływ hamujący leku na zależną od ADP agregację płytek krwi oraz ekspresję kompleksu glikoproteiny płytkowej IIb/IIIa, a zarazem większe ryzyko powikłań krwotocznych. Przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego (Polocard, Acard, Aspirin cadio) jest zaś u nałogowych palaczy najprawdopodobniej osłabione [9, 25].

Spośród substancji leczniczych, stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego, zwiększenia dawki u palaczy wymagają także leki przeciwartemiczne: propranolol, flekainid, amiodaron, lidokaina oraz werapamil. Metaanaliza badań farmakokinetycznych propranololu wykazała u osób palących mniejsze wartości AUC (o 50%) i wzrost klirensu po podaniu pojedynczej dawki w porównaniu z osobami niepalącymi. Składniki dymu tytoniowego indukują izoenzym CYP1A2 oraz przyspieszają utlenianie i glukuronidację leków z omawianej grupy [19, 23, 24].

Przyspieszony metabolizm u osób palących papierosy może być także przyczyną mniejszej skuteczności działania niektórych leków przeciwnowotworowych, np. erlotynibu (w wyniku indukcji CYP1A2) oraz irynotekanu (na skutek przyspieszenia glukuronidacji). Zaleca się zwiększenie dawek niniejszych substancji leczniczych u palaczy [23, 26].

Nikotyna (alkaloid pirydynowy, występujący w liściach i korzeniach tytoniu szlachetnego) poprzez swój wpływ na naczynia krwionośne i przepływ krwi do tkanki podskórnej i skóry determinuje szybkość procesu wchłaniania różnych leków podawanych podskórnym, np. insuliny.

U nałogowych palaczy dochodzi do wyraźnego spowolnienia absorpcji po podaniu podskórnym, co wymaga zwiększenia dawki. Ponadto nikotyna, aktywując szlaki neuroendokrynne, zwiększa poziom kortyzolu i katecholamin, co z kolei może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi (interakcja farmakodynamiczna) [23].

Dane literaturowe wskazują na to, że nałóg palenia papierosów znacznie częściej występuje u pacjentów

z rozpoznanymi chorobami psychicznymi, np. schizofrenią, niż u osób zdrowych. Wy tłumaczyć to można m.in. właściwościami farmakologicznymi nikotyny, która zwiększając wydzielanie monoamin (noradrenaliny, dopaminy), nasila zdolności kognitywne, co chorzy wykorzystują celowo do poprawy swojego nastroju [23].

Składniki dymu tytoniowego wpływają często na stężenie leków działających na OUN, np. fluwoksaminy (Fevarin) – selektywnego inhibitora wychwytu serotoniny. Jest on metabolizowany przez izoenzymy CYP1A2 oraz CYP2D6. Porównując wybrane parametry farmakokinetyczne (AUC , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$) powyższego leku u osób palących i niepalących, zauważono, że dostępność biologiczna fluwoksaminy u palaczy jest znacząco niższa (o ok. 33%). Zatem w celu uzyskania optymalnego efektu farmakologicznego, w tym przypadku konieczne jest zastosowanie wyższych dawek leku [24, 26]. U palaczy zaobserwowano także zmniejszenie skuteczności terapeutycznej innych leków przeciwdepresyjnych, metabolizowanych przy udziale CYP2A1, m.in. amitryptyliny, klomipraminy (Anafranil), mirtazapiny (Mirzaten) oraz agomelatyny (Valdoxan) [15, 23, 24].

Po zastosowaniu u osób palących benzodiazepin, takich jak oksazepam, lorazepam, alprazolam, diazepam, chlordiazepoksyd, zauważono słabszy efekt przeciwlękowy. Potwierdziły to badania farmakokinetyczne ww. leków, w których wykazano m.in. znaczny wzrost klirensu, krótszy biologiczny okres półtrwania oraz mniejsze stężenia maksymalne (C_{max}) w surowicy krwi w powyższej grupie pacjentów w porównaniu z osobami niepalącymi [15, 24, 26].

Po podaniu standardowych dawek haloperidolu, w grupie palaczy stwierdzono znacznie niższe stężenia leku we krwi (o ok. 20%) i wyższy klirens niż u osób niepalących. Jednak z uwagi na to, że stężenia te mieściły się w zakresie terapeutycznym, znaczenie kliniczne tej interakcji pozostaje niejasne [15, 23]. Warto pamiętać, iż w metabolizmie tego neuroleptyka bierze udział izoenzym CYP2D6, charakteryzujący się polimorfizmem genetycznym. W związku z tym, palacze będący homozygotami CYP2D6*10 (tzw. słabi metabolizerzy, *poor metabolizers* – PM) będą mieli wysokie stężenia leku w osoczu. W przypadku chlorpromazy (Fenactil), niższe stężenia maksymalne stwierdzane u chorych palących wyraźnie korelowały z mniejszą skutecznością kliniczną. U pacjentów wymagających przewlekłego leczenia omawianą substancją leczniczą, nagłe rzucenie palenia może spowodować nasilenie działań niepożądanych w postaci nadmiernej senności, spowolnienia psychoruchowego oraz hipotonii ortostatycznej [9].

W licznych badaniach stwierdzono u palaczy znacznie mniejsze stężenia atypowych leków przeciwpsychotycznych, metabolizowanych przez CYP1A2, takich jak klozapina (Klozapol) lub olanzapina (Zolafren), w surowicy krwi, w porównaniu z osobami niepalącymi. W przypadku pierwszej substancji leczniczej różnica była trzykrotna, a w przypadku olanzapiny aż pięciokrotna.

Z powyższego powodu niektórzy autorzy zalecają, aby u bardzo aktywnych palaczy (wypalających dziennie średnio ok. 20 papierosów), leczonych klozapiną lub olanzapiną, stosować przez okres 2-4 tygodni współczynnik korygujący zalecaną dawkę, wynoszący 1,5 [23, 26]. Warto również rozważyć zastosowanie u niniejszych osób innego neuroleptyka atypowego, nie wchodzącego jednak w interakcje ze składnikami dymu papierosowego, np. kwetiapiny (Ketrel, Kwetaplex).

Palenie papierosów ma również wpływ na działanie niektórych leków stosowanych w terapii chorób neurodegeneracyjnych, np. memantyny (Axura), riwastygminy (Exelon) oraz riluzolu (Rilutek). U pacjentów palących, na skutek indukcji enzymów cytochromu P-450, można spodziewać się osłabionego efektu terapeutycznego, zatem zaleca się zastosowanie wyższych dawek [15, 23].

Za interakcje leków z dymem tytoniowym w fazie farmakodynamicznej odpowiedzialna jest przede wszystkim nikotyna, która oprócz działania ośrodkowego wykazuje szereg obwodowych efektów farmakologicznych, wynikających z pobudzania zwojów układu współczulnego i obwodowych receptorów czuciowych, znajdujących się w sercu, płucach oraz w żołądku. Substancja ta powoduje m.in. wzrost objętości wyrzutowej i minutowej serca, zwiększenie oporu obwodowego, tachykardię, skurcz naczyń krwionośnych oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto nasila perystaltykę mięśni gładkich przewodu pokarmowego, potęguje wydzielanie gruczołów przewodu pokarmowego (soku żołądkowego, śliny), zwiększa uwalnianie wazopresyny z części nerwowej tylnego płata przysadki (zmniejszenie diurezy) oraz amin katecholowych z rdzenia nadnerczy. Dodatkowo pod wpływem nikotyny obserwuje się wzrost stężenia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi oraz spadek aktywność prostacyklin (wzrost ryzyka zmian zakrzepowych) [27, 28].

Analizując istotne z praktycznego punktu widzenia interakcje leków ze składnikami dymu papierosowego w fazie farmakodynamicznej u osób palących, należy zwrócić przede wszystkim uwagę na:

- mniejszą skuteczność przeciwwzapalną i przeciwastmatyczną glikokortykosteroidów wziewnych: flutikazonu (Fanipos, Flixotide, Seretide) i beklometazonu (Cortare, Fostex), w wyniku obniżenia

stosunku $GCR\alpha/GCR\beta$ i wzrostu produkcji IL-4 [23, 29];

- znaczne większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (zakrzepica żylna, zatorowość płucna, udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego) m.in. u kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne, z powodu nasilenia potencjału trombotycznego krwi [30, 31];
- większe ryzyko osteoporozy na skutek działania antyestrogenowego składników dymu papierosowego poprzez indukcję CYP1A2, powodującą przyspieszenie biotransformacji estrogenów do nieaktywnych metabolitów, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących przewlekle glikokortykosteroidy, tyreostatyki, heparynę, leki przeciwpadaczkowe (karbamazepinę, fenytoinę, fenobarbital) [1, 23];
- mniejszą skuteczność β -blokerów stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności i zaburzeniach rytmu serca np. bisoprololu, karwedilolu, metoprololu, nebiwololu, propranololu, spowodowaną antagonistycznym działaniem nikotyny [30].

Wnioski

1. Zmiana aktywności farmakologicznej leków pod wpływem alkoholu lub dymu tytoniowego może być wynikiem zarówno interakcji farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych.
2. Interakcje między alkoholem a lekami mogą zachodzić na poziomie jego metabolizmu: substancje lecznicze hamujące ADH zwiększają jego stężenie we krwi, a inhibitory ALDH mogą prowadzić do wystąpienia reakcji disulfiramopodobnej.
3. Szczególnie istotny jest wpływ alkoholu na izoenzymy CYP2E1, CYP2C9 oraz CYP1A2, biorące udział w biotransformacji wielu leków. W zależności od tego, czy alkohol jest nadużywany przewlekle, czy został spożyty jednorazowo w dużej ilości, indukuje lub hamuje ich aktywność.
4. Większość interakcji pomiędzy dymem papierosowym a substancjami leczniczymi odbywa się na etapie metabolizmu w wątrobie na skutek indukcji izoenzymów cytochromu P-450 oraz UGTs przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Mogą one prowadzić do osłabienia, a nawet całkowitego zniesienia efektu terapeutycznego leków.

Piśmiennictwo / References

1. Poznańska A, Rabceńko D, Wojtyniak B. Wybrane czynniki ryzyka zdrowotnego związane ze stylem życia. [w:] Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Wojtyniak B, Goryński P, Moskalewicz B (red). PZH, Warszawa 2012: 287-304.
2. Bogucki M, Gierczyński J, Gryglewicz J. Ekonomiczne aspekty picia alkoholu w Europie i Polsce. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2013.
3. Bruggman S, Ritter C. Interakcje leków. [w:] Farmacja kliniczna. Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E i wsp (red). MedPharm, Wrocław 2014: 255-268.
4. Orzechowska-Juzwenko K. Indywidualizacja farmakoterapii. [w:] Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki, Wrocław 2006: 37-83.
5. Kostowski W. Alkohol etylowy i inne alkohole. [w:] Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom 2. Kostowski W, Herman ZS (red). PZWL, Warszawa 2008: 232-249.
6. Jarosz M, Dzieniszewski J. Interakcje leków z żywnością i alkoholem. Wyd Med Borgis. Warszawa 2004.
7. Fleming MF, Mihic SJ, Harris R. Ethanol. [in:] Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). McGraw-Hill, NY 2006: 591-606.
8. Dong H, Zhang J, Ren L, Liu Q, Zhu S. Unexpected death due to cefuroxime-induced disulfiram-like reaction. Indian J Pharmacol 2013, 45(4): 399-400.
9. www.pharmindex.pl
10. Zieglmeier M, Hein T. Interakcje leków – zalecenia farmakologiczne. Niewiński P (red). MedPharm, Wrocław 2009.
11. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL, Warszawa 2011.
12. Owsianik D, Mach-Lichota E, Wojtaszek M. Toksyczne uszkodzenia wątroby u pacjenta zatrutego paracetamolem i nadużywającego alkoholu etylowego. Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków 2014, 1: 107-114.
13. Albano E, French SW, Ingelaman-Sundberg M. Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. Front Biosci 1999, 4: 533-40.
14. Trejbal K, Mitro P. ECG changes in alcoholic intoxication. Vnitr Lek 2008, 54(4): 410-414.
15. Woron J, Siwek M. Interakcje leków psychotropowych z alkoholem i składnikami dymu tytoniowego. Med Prakt Psychiatr 2011, 3: 54-59.
16. www.crediblemeds.org/new-drug-list
17. Zasimowicz E, Wolszczak B, Zasimowicz B. Wpływ alkoholu etylowego na patogenezę cukrzycy typu 2. Pol Merkur Lek 2014, XXXVI/213: 212-214.
18. Szymczak A, Niškiewicz I, Krela-Kaźmierczak I, Linke K. Wpływ alkoholu na wybrane schorzenia przewodu pokarmowego. Now Lek 2009, 78(3-4): 222-227.
19. Florek E, Piekoszewski W. Interakcje leków z dymem tytoniowym. AM, Poznań 2006.
20. Wojtczak A, Skrętkowicz J. Kliniczne znaczenie polimorfizmu wybranych genów cytochromu P-450: rodziny CYP1, podrodziny CYP2A, CYP2B oraz CYP2C. Pol Merk Lek 2009, 26(153): 248-52.
21. Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice. American Psychiatric Publishing, Arlington 2009: 23-41.

22. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36(6): 425-38.
23. Delijewski M, Goniewicz ŁM. Interakcje leków z dymem tytoniowym w praktyce farmaceuty. *Farm Prz Nauk* 2010, 12: 43-59.
24. Stańczak A, Lewgond W. Interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego. Cz. II. *Bromat Chem Toksykol* 2009, 42: 97-103.
25. Bliden KP, Dichiara J, Lawal L, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 531-533.
26. Stańczak A, Lewgond W. Interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego. Cz. I. *Bromat Chem Toksykol* 2008, 4: 1030-1036.
27. Jacyszyn K. Toksykologia środków uzależniających. [w:] Toksykologia. Seńczuk W (red). PZWL, Warszawa 2002: 403-432.
28. Widy-Tyszkiewicz E. Leki a zwoje układu autonomicznego. [w:] Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom 1. Kostowski W, Herman ZS (red). PZWL, Warszawa 2008 : 424-27.
29. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005, 60: 282-7.
30. Leone A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2007, 13: 1661-1667.
31. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J of Health Syst Pharm* 2007, 64: 1917-21.