

# VPLIV KAJENJA NA ZDRAVILNE UČINKOVINE

## THE EFFECT OF SMOKING ON DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

*Katedra za farmacevtsko kemijo,  
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,  
Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Po podatkih WHO iz leta 2016 je vsaj 21% svetovne populacije, stare več kot 15 let, kadilcev. Prevalenca je višja pri moških, ne glede na starostno skupino (1). Ker so poznane številne interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, je potrebno, da zdravstveno osebje rutinsko sprašuje paciente po njihovem (ne)kadilskem statusu. Cigarete predstavljajo najpogostejše oblike nikotinskih izdelkov, a vseeno obstajajo tudi drugi načini izpostavljenosti, kot so žvečenje tobaka, nikotinski transdermalni obliži, žvečilni gumiji in elektronske cigarete. Zaradi tega je pacientu treba zastaviti tudi vprašanje o tipu tobačnih izdelkov, ki jih uživa. Velika večina interakcij je posledica sprememb v farmakokinetiki, do farmakodinamičnih interakcij pa prihaja redkeje, in sicer kot posledica stimulacijskega delovanja

## POVZETEK

Med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami obstaja veliko potencialnih interakcij, ki so predvsem farmakokinetičnega lahko pa tudi farmakodinamičnega izvora. Večina farmakokinetičnih interakcij je posledica policikličnih aromatskih ogljikovodikov, prisotnih v tobačnem dimu, ki delujejo kot močni induktorji jetrnih encimov družine CYP1A in tako vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Razlog za farmakodinamične interakcije so predvsem farmakološki učinki nikotina. V preglednem članku smo se osredotočili na znanstveno razlago znanih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami. Na primeru antipsihotika klozapina smo prikazali tudi pomen kadilskega statusa, in sicer smo se osredotočili na nenadno prenehanje kajenja kot dejavnik tveganja, ki ga zdravstveni delavci lahko spregledajo.

## KLJUČNE BESEDE:

kajenje, zdravilne učinkovine, farmakokinetične in farmakodinamične interakcije

## ABSTRACT

Many potential interactions between smoking and drugs are known, which can be of pharmacokinetic as well as pharmacodynamic origin. Most pharmacokinetic interactions occur due to the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons present in tobacco smoke, which act as potent inducers of liver CYP1A enzymes, in turn affecting drug metabolism. The pharmacodynamic interactions, on the other hand, are a result of pharmacological effects of nicotine. In this review, we focused primarily on providing a better insight into the mechanisms underlying the known pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with smoking. Finally, the reported case study of antipsychotic clozapine, provided an example of the importance of smoking status, focusing on smoking cessation as a risk factor, which can be easily overlooked by health care workers.

## KEY WORDS:

smoking, drugs, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions

### ALI STE VEDELI?

- Policiklični aromatski ogljikovodiki, ki so v tobačnem dimu, so razlog za večino farmakokinetičnih interakcij med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami
- Vzrok farmakodinamičnih interakcij, ki so načeloma manj pogoste, so farmakološki učinki nikotina kot stimulansa centralnega živčnega sistema.
- Pri kadilcih je treba spremljati koncentracije učinkovin z ozkim terapevtskim oknom in ob spremembi kadilskega statusa ustrezno povišati ali znižati odmerek.
- Nenadno prenehanje kajenja bodisi zaradi spremembe načina življenja ali zaradi hospitalizacije lahko privede do neželenih učinkov.

nikotina na centralni živčni sistem (2). V nadaljevanju bomo opisali klinično najpomembnejše farmakokinetične in farmakodinamične interakcije, ki so bile podrobno opisane v literaturi (3-6).

## 2 KAJENJE IN DRUGI NAČINI IZPOSTAVLJENOSTI SESTAVINAM TOBAKA

Tobak se pridobiva iz rastline *Nicotiana tabacum*. Tobačni dim poleg nikotina vsebuje 7000 različnih kemikalij v obliki kovin, plinov in netopnih delcev (1). Tobačni dim je sestavljen iz dveh faz, iz plinaste faze in trdnih delcev. Plinasta faza vsebuje večino spojin, ki so prisotne v tobačnem dimu, in obsega približno 95% celotne mase cigaret (4). Glavna sestavina faze trdnih delcev, ki zajema približno nekaj odstotkov skupne mase komercialnih cigaret, pa je nikotin kot primarni alkaloid v tobaku. Ostali prisotni alkaloidi v tobaku so nornikotin, anatabin in anabasin (1). Nikotinu smo lahko izpostavljeni z različnimi načini aplikacije, in sicer najpogosteje z inhalacijo, manj pogosto pa z bukalno ali transdermalno absorpcijo (1). Sistemska izpostavljenost nikotinu je močno odvisna od uporabljenega nikotinskega izdelka, saj biološka uporabnost nikotina preko kajenja znaša 80-90%, z žvečilnim gumijem 51-78% in s transdermalnimi obliži 68-100%. Elektronske cigarete naj ne bi bile tako škodljive, saj so izločeni nekateri karcinogeni, vseeno pa predstavljajo izpostavljenost nikotinu. V nekaterih primerih se te naprave celo da predelati, tako da so odmerki nikotina še večji.

## 3 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Ena izmed glavnih sestavin tobačnega dima so policiklični aromatski ogljikovodiki (PAO), ki so poleg svoje karcinogenosti znani predvsem po močni indukciji izoencimov citokroma P450, še posebej jetrnega CYP1A2 in CYP2E1 pa tudi CYP1A1 (v pljučih in placenti), kar dosežejo posredno preko vezave na arilni receptor za ogljikovodike (AhR) (1). PAO pa prav tako vplivajo na metabolizem druge faze, in sicer pospešijo konjugacijo z glukuronsko kislino preko indukcije UDP-glukuroniltransferaze. Ker so številne zdravilne učinkovine substrati za CYP1A2, ima s kajenjem povzročena indukcija tega encima pomemben vpliv na njihovo učinkovitost (3). Pri kadilcih tako pride do večjega očistka takšnih zdravilnih učinkovin in potrebujejo višje odmerke, da dosežejo ustrezen klinični odziv (3). Zato je v primeru, da pacient prične s kajenjem, potrebno spremljati plazemske koncentracije učinkovin, saj je že pet pokajenih cigaret dnevno lahko dovolj, da pride do indukcije encimov (7). Omenjena indukcija pa ni pomembna le v primeru uživanja zdravilnih učinkovin, temveč tudi kofeina. **Kofein** se namreč v celoti metabolizira s CYP1A2, zato kajenje močno poveča njegov očistek (8,9). Če oseba preneha s kajenjem, bi morala znižati tudi zauživanje kofeina, in to vsaj na polovico, da bi se izognili previsokim plazemskim koncentracijam in s tem toksičnim učinkom (vzdražljivost, nespečnost). Posebno pozornost pa je treba nameniti zdravilnim učinkovinam, ki so substrati za CYP1A2, v primeru nenadnega prenehanja kajenja, saj se pri kadilcih, ko prenehajo s kajenjem, njihova koncentracija encimov vrne v normalno stanje, kar lahko povzroči toksične ravni teh učinkovin. To je še posebej pomembno pri hospitalizaciji, ko pacient nenadoma prekine s kajenjem, zato se svetuje zmanjševanje odmerka zdravilnih učinkovin, ki so substrati za CYP1A2 (10). Slednje še sploh velja za učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, zato morajo biti zdravstveni delavci še posebej pozorni v primeru teofilina, klopazina, olanzapina, erlotiniba in riociguata, ki zahtevajo spremljanje plazemskih koncentracij in korekcije odmerka v primeru spremenjenega statusa kajenja. Razpolovni čas encima CYP1A2 je 38,6 h, zato se bolj izraziti učinki prenehanja kajenja lahko izrazijo šele čez nekaj dni ali en teden (10). Aktivnost encima je sicer najnižja sedem dni po prenehanju kajenja, zmanjšanje odmerka pa je potrebno v 2-3 dneh po prenehanju (1). Svetuje se, da se v zaporednih štirih dneh odmerki



vsak naslednji dan zniža za 10% (10). Izoencim CYP2E1, ki je pri kadiclih prav tako induciran, pa je udeležen pri metabolizmu **etanola**, ki ga še dodatno inducira, zato se zmanjšata hitrost in obseg absorpcije in s tem tudi maksimalna plazemska koncentracija etanola (11). CYP2E1 pa je udeležen tudi v metabolizmu paracetamola, kar lahko poveča tveganja za hepatotoksičnost slednjega (4).

**Paracetamol** se namreč s CYP2E1 in CYP1A2 metabolizira do reaktivnega metabolita *N*-acetil-*p*-benzokinon imina. Odkrili so, da kajenje zelo dobro korelira s primeri zastrupitev s paracetamolom (12). Kot zanimivost si velja zapomniti tudi dejstvo, da kajenje zavira CYP2A6, ki je zadolžen prav za metabolizem nikotina, po drugi strani pa estrogeni inducirajo ta izoencim, kar je razlog za hitrejše izločanje nikotina pri ženski populaciji (13).

V preglednici 1 smo zbrali znane farmakokinetične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, v tekstu pa se bomo podrobneje lotili le klinično pomembnejših interakcij. Ker je večina teh interakcij posledica tobačnega dima, seveda ne pridejo v poštev pri izpostavljenosti nikotinu s transdermalnimi obliži, žvečilnimi gumiji ali z elektronskimi cigaretami.

**Klozapin** je atipični antipsihotik z ozkim terapevtskim oknom, ki se metabolizira pretežno s CYP1A2, delno pa tudi s CYP2C19 in CYP3A4. Pri kadiclih, ki so se zdravili s to učinkovino, so v skladu s tem izmerili močno znižane plazemske koncentracije (14). **Olanzapin**, ki prav tako sodi med atipične antipsihotike, pa se pretežno metabolizira z *N*-glukuronidacijo in v manjšem obsegu s CYP1A2 in CYP2D6. Očistek je v tem primeru bil povečan za kar 98%, kar je rezultiralo v do petkrat nižjih plazemskih koncentracijah pri kadiclih (15,16). Zaradi naštetih interakcij se kot atipični antipsihotik pri kadiclih svetuje uporaba **kvetiapina**, na katerega metabolizem kajenje ne vpliva (17). Tudi antidepressiv **fluvoksamin** sodi med substrate CYP1A2, hkrati pa deluje tudi kot njegov zaviralec, zato so pri kadiclih opazili znižane plazemske koncentracije (18,19,20). Ta antidepressiv se sicer uporablja bolj poredko, vseeno pa je pri kadiclih vredno razmisliti o korekciji odmerka. Tudi pri večini **klasičnih tricikličnih antidepressivov (imipramin, nortriptilin, klomipramin)** in **duloksetina** zaradi kajenja pride do nižjih plazemskih koncentracij teh učinkovin, zato se svetuje nadzorovanje in po potrebi korekcija odmerka (3,4,21,22). Ugotovili so, da pri kadiclih, ki uživajo **benzodiazepine**, zaradi induciranih encimov pride do 50% nižjih plazemskih koncentracij in s tem znižane učinkovitosti, to še posebej velja za **diazepam** in **alprazolam** (23,24). V primeru diazepam se svetuje skrbno nadzorovanje plazemskih koncentracij, če pacient preneha s kajenjem (5).

Hkrati pa so v primeru razreda benzodiazepinov možne tudi farmakodinamične interakcije, saj stimulacija centralnega živčnega sistema z nikotinom lahko zmanjša stopnjo sedacije.

**Takrin**, ki se uporablja pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni, prav tako močno interagira s kajenjem, saj je njegov razpolovni čas pri kadiclih kar dvakrat krajši, serumske koncentracije pa kar trikrat nižje (3,25). Podobno so ugotovili tudi za **rivastigmin**, saj kajenje močno poveča njegov očistek, zato je v primeru nenadnega prenehanja kajenja potrebna korekcija odmerka. Antiastringentik **teofilin** se v velikem obsegu metabolizira s CYP1A2, zato je pri kadiclih njegov očistek povečan tudi do 100% in razpolovni čas skrajšan za 63% (26,27). Podobne interakcije so opazili tudi pri otrocih, izpostavljenih pasivnemu kajenju (28). Zaradi ozkega terapevtskega okna morajo biti plazemske koncentracije pri kadiclih strogo nadzorovane, tako da se ustrezno korigirajo odmerki. Pri kadiclih in tistih, ki so s kajenjem prenehali za manj kot šest mesecev, se odsvetuje inhaliranje **inzulina**, saj slednji s tem načinom aplikacije hitreje doseže maksimalne plazemske koncentracije, ki so prav tako višje kot pri nekadiclih. To lahko poveča biološko uporabnost za 2-5 krat in s tem močno poveča tveganje za hipoglikemijo (29). Če oseba nadaljuje s kajenjem, se mora uporabiti druga formulacija (dostavna oblika) inzulina, npr. subkutana injekcija. Na tem mestu je vredno omeniti, da kajenje samo po sebi povzroči periferno vazokonstrikcijo in s tem zmanjša pretok krvi do kože in podkožnih tkiv, kar lahko znatno upočasni absorpcijo (5).

Manj učinkovit (*R*)-enantiomer **varfarina** se v manjšem obsegu metabolizira s CYP1A2, zato lahko kajenje poveča njegov očistek in zniža njegovo učinkovitost (30). Nedavna študija je pokazala, da kajenje zahteva povišanje odmerka varfarina pri kadiclih (31). Posledično pa je treba spremljati tudi protrombinski čas, v primeru, da pacient preneha s kajenjem. Antiagregatorni učinkovini **klopidogrel** in **prasugrel** sta predzdravili, ki ju nekateri izoencimi CYP (CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 in 2C9) pretvarjajo v aktivna metabolita, ki se ireverzibilno vežeta na receptorje na trombocitih (32). Ker kajenje inducira aktivnost CYP1A2, lahko tako celo poveča antitrombotično učinkovitost teh tienopiridinskih učinkovin (33-35), čemur pravijo tudi »kadiški paradoks« (36,37). Kajenje prav tako poveča očistek **heparina** in s tem skrajša njegov razpolovni čas. Pri kadiclih je zato potrebna korekcija odmerka heparina tako zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij, saj kajenje aktivira trombozo in olajša vezavo trombina na antitrombin III ter posledično zniža učinkovitost heparina (38).

Preglednica 1. Zbrane farmakokinetične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami (3-6)

Table 1. A list of known pharmacokinetic interactions between smoking and drugs (3-6)

Zdravilna učinkovina /razred	Mehanizem interakcije, učinki in obvladovanje tveganja	Klinični pomen
<b>Alprazolam</b>	Znižane plazemske koncentracije (do 50%); skrajšan razpolovni čas (35%).	<i>Majhen</i>
<b>Bendamustin</b>	Znižane plazemske koncentracije bendamustina (indukcija CYP1A2), zvišajo pa se koncentracije nekaterih aktivnih metabolitov, zato proizvajalec svetuje previdnost pri uporabi pri kadilcih.	<i>Velik</i>
<b>Diazepam</b>	Znižane plazemske koncentracije (do 50%). Povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih velja spremljati.	<i>Velik</i>
<b>Duloksetin</b>	Hitrejši metabolizem in do 50% nižje plazemske koncentracije učinkovine. Pri kadilcih se svetuje korekcija odmerka.	<i>Velik</i>
<b>Erlotinib</b>	Povečan očistek (24%) in dvakrat nižje serumske koncentracije. Kadilcem se pred začetkom terapije svetuje, da prenehajo kaditi. Če pacient prekine s kajenjem sredi terapije, se morajo odmerki ustrezno znižati.	<i>Velik</i>
<b>Flekainid</b>	Povečan očistek (61%) in nižje serumske koncentracije (za 25%). Pri kadilcih je potrebna korekcija odmerka.	<i>Majhen</i>
<b>Fluvoksamin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (24%), nižja biološka uporabnost (31%) in nižje maksimalne plazemske koncentracije.	<i>Velik</i>
<b>Haloperidol</b>	Povečan očistek (44%) in nižje serumske koncentracije (70%).	<i>Velik</i>
<b>Heparin</b>	Povečan očistek in krajši razpolovni čas. Pri kadilcih je potrebna korekcija odmerka zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij.	<i>Majhen</i>
<b>Inzulin s.c.</b>	Možna zmanjšana absorpcija inzulina zaradi periferne vazokonstrikcije. Kajenje lahko sproži izločanje endogenih substanc, ki povečajo odpornost na inzulin. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	<i>Majhen</i>
<b>Irinotekan</b>	Povečan očistek (18%) in nižje serumske koncentracije aktivnega metabolita (40%) zaradi indukcije glukuronidacije. Manjša sistemska izpostavljenost in posledično nižja hematotoksičnost ter znižana učinkovitost. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	<i>Velik</i>
<b>Kodein</b>	Pride do povečane glukuronidacije, a to ne vpliva na AUC, razpolovni čas in serumske koncentracije.	<i>Majhen</i>
<b>Klopidogrel</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) do aktivnega metabolita. Povečani učinki klopidogrela pri kadilcih: večja inhibicija trombocitov, zmanjšana agregacija. Kljub nekaterim izboljšanim kliničnim izidom pa lahko tudi pride do povečanega tveganja za krvavitve.	<i>Velik</i>
<b>Klorpromazin</b>	Znižane plazemske koncentracije (do 24%) in biološka uporabnost (za 36%). Pri kadilcih možna manjša sedacija in hipotenzija. Kadilci potrebujejo višje odmerke.	<i>Majhen</i>
<b>Klozapin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) in znižane plazemske koncentracije (do 50%). Močno povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih je treba spremljati.	<i>Velik</i>
<b>Lidokain</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) in krajši razpolovni čas.	<i>Majhen</i>



<b>Meksiletin</b>	Povečan očistek (25%; preko oksidacije in glukuronidacije) in krajši razpolovni čas (36%).	<i>Majhen</i>
<b>NSAID (diflunisal, fenilbutazon)</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas in nižje serumske koncentracije.	<i>Majhen</i>
<b>Olanzapin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (98%) in znižane serumske koncentracije (12%). Korekcija odmerka se sicer ne priporoča rutinsko, vseeno pa kadilci verjetno potrebujejo višje odmerke. Povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih je treba spremljati.	<i>Velik</i>
<b>Opioidi (propoksifen, pentazocin, metadon)</b>	Zmanjšan analgetični učinek, saj lahko kajenje poveča obseg metabolizma propoksifena (15-20%) in pentazocina (40%) po neznanem mehanizmu. Kadilci potrebujejo povečanje odmerka za lajšanje bolečin. Potrebno spremljanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja in svetovati pacientom, naj bodo pozorni na znake toksičnosti opioidov.	<i>Majhen</i>
<b>Propranolol</b>	Povečan očistek (77%; preko oksidacije in glukuronidacije)	<i>Majhen</i>
<b>Riociguat</b>	Znižane serumske koncentracije (50-60%). Kadilcem se pred začetkom terapije svetuje, da prenehajo kaditi. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka in znižanje odmerka ob prenehanju kajenja.	<i>Velik</i>
<b>Rivastigmin</b>	Povečan očistek zaradi inducirane metabolizma. Ob nenadnem prenehanju kajenja je potrebna korekcija odmerka.	<i>Majhen</i>
<b>Ropinirol</b>	Nižja biološka uporabnost (38%) in nižja maksimalna plazemska koncentracija (30%). Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	<i>Velik</i>
<b>Takrin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas (50%), trikrat nižje serumske koncentracije. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	<i>Velik</i>
<b>Tasimelteon</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), nižja biološka uporabnost (40%). Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	<i>Velik</i>
<b>Teofilin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (58-100%) in krajši razpolovni čas (63%). Treba je spremljati plazemske koncentracije v primeru začetka, prenehanja ali spremenjenih vzorcev kajenja. Pri kadilcih potrebni občutno višji vzdrževalni odmerki. Večji očistek tudi v primeru pasivnega kajenja.	<i>Velik</i>
<b>Tioridazin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas in nižje serumske koncentracije. Ob nenadnem prenehanju kajenja lahko pride do kardiotoksičnosti.	<i>Majhen</i>
<b>Tizanidin</b>	Nižja biološka uporabnost (30-40%) in krajši razpolovni čas (10%).	<i>Majhen</i>
<b>Triciklični antidepressivi (imipramin, nortriptilin)</b>	Znižane plazemske koncentracije zaradi hitrejšega metabolizma (indukcija CYP1A2).	<i>Majhen</i>
<b>Varfarin</b>	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) ( <i>R</i> )-enantiomera. ( <i>S</i> )-enantiomer je močnejši in učinek na protrombinski čas je nejasen. V primeru prenehanja kajenja se vseeno svetuje nadzorovanje protrombinskega časa.	<i>Majhen</i>

V ZDA 20% odraslih kadi ali uživa nikotinske produkte (žvečenja tobaka, elektronske cigarete), vsaj 3% pa je na dolgoročni opioidni terapiji za zdravljenje kroničnih bolečin (39). Opazili so, da pri kadilcih lahko pride do zmanjšanega analgetičnega učinka **opiodnih analgetikov (dekstropropoksifen, pentazocin)**, zato so potrebni višji odmerki (40,41). Treba pa je spremljati tudi plazemske koncentracije po prenehanju kajenja in svetovati pacientom, naj bodo pozorni na znake toksičnosti opioidov, saj je v literaturi opisan tudi primer sedacije in respiratorne depresije zaradi opioidov (42).

## 4 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

V preglednici 2 smo zbrali znane farmakodinamične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, v tekstu

pa se bomo podrobneje lotili le klinično pomembnejših interakcij. Do klinično najpomembnejših interakcij prihaja pri kombinaciji kajenja s **hormonskimi kontraceptivi**. Ti že sami po sebi povečajo tveganje za nastanek srčnožilnih obolenj, še posebej tromboembolizma (venska tromboza, pulmonalni embolizem), ishemične kapi in miokardnega infarkta. Kajenje še poveča tveganje za nastanek teh obolenj (kap, infarkt), dodaten dejavnik tveganja pa predstavlja še faktor starosti (43,44). Zato se peroralni kontraceptivi močno odsvetujejo pri težkih kadilcih, starejših od 35 let (45). To velja tudi za druge oblike kontracepcije, npr. obliži in obročki, ki imajo na embalaži zapisano opozorilo. Ob tem je sicer treba poudariti, da kajenje nikakor ne vpliva na učinkovitost kontraceptivov. Nasprotno so ugotovili, da kajenje vpliva na učinkovitost inhaliranih **kortikosteroidov**, saj je pri kadilcih prišlo do zmanjšane ekspiratorne funkcije (46-48).

Opioidni in nikotinski holinerški nevrotransmitorski sistem sta med seboj zelo prepletena, zato je z nikotinom induci-

Preglednica 2. Zbrane farmakodinamične interakcije med kajenjem in razredi zdravilnih učinkovin (3-6)

Table 2. A list of known pharmacodynamic interactions between smoking and drug classes (3-6)

Zdravilna učinkovina/razred	Mehanizem interakcije, učinki in obvladovanje tveganja	Klinični pomen
Agonisti 5-HT <sub>1</sub> (triptani)	Lahko povzroči koronarni vazospazem. Previdnost pri uporabi v primeru kadilcev.	Majhen
Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	Zmanjšana učinkovitost pri uravnavanju tlaka in srčnega utripa zaradi stimulacije ČŠ. Kadilci potrebujejo višje odmerke.	Majhen
Antidiabetiki (glinidi, glitazoni, metformin, gliburid, glipizid)	Kajenje privede do povišanih plazemskih koncentracij glukoze, saj povzroča zmanjšano periferno uporabo glukoze in povišano jetrno proizvodnjo glukoze.	Majhen
Benzodiazepini (diazepam, klordiazepoksid)	Zmanjšanje sedacije in zaspanosti povzročeno s stimulacijo centralnega živčnega sistema z nikotinom	Majhen
Heparin	Kajenje aktivira trombozo in olajša vezavo trombina na antitrombin III ter tako poslabša antikoagulantno učinkovitost heparina.	Majhen
Hormonski kontraceptivi	Povečano tveganje za nastanek neželenih učinkov na srčno-žilni sistem (kap, miokardni infarkt, tromboembolizem) pri kadilcih, ki jih uporabljajo. Tudi v primeru obližev je povečano tveganje za tromboembolizem. Tveganje raste s starostjo (značilno za ženske >35 let) in številom pokajenih cigaret.	Velik
Kortikosteroidi (inhalirani)	Kadilci z astmatičnim obolenjem se slabše odzivajo na inhalirane kortikosteroide.	Velik
Metadon	Medsebojni učinki zaradi prepletenosti opioidnega in nikotinskega holinerškega nevrotransmitorskega sistema. Kajenje poveča učinek metadona na opioidne odtegnitvene sindrome.	Majhen



rano izločanje dopamina odvisno od facilitacije z opioidnim sistemom (39). Velika večina odvisnikov, ki se zdravi z metadonsko terapijo, je kadilcev. Pri težkih kadilcih so opazili rahlo povišane koncentracije **metadona**, slednji pa poveča tudi frekvenco kajenja in užitek ob kajenju. Kljub temu da je metadon substrat za CYP2B6 in tobačni dim na njegov metabolizem ne vpliva, pa nikotin vpliva na endogeni opioidni sistem. Kajenja poveča učinek metadona na opioidne odtegnitvene sindrome, obratno pa metadon zmanjša učinke odtegnitve nikotina (49,50). Zmanjšanje odmerka metadona, ko pacient skuša prenehati kaditi, je zato lahko škodljivo.

Pri kadilcih lahko pride do potrebe po povišanju odmerka antihipertenzivov iz razreda **antagonistov adrenergičnih receptorjev beta**. Na to nakazuje primer propranolola, saj lahko kljub temu, da slednji predstavlja substrat za CYP1A2, z nikotinom povzročena aktivacija centralnega živčnega sistema zmanjša njegov učinek na krvni tlak in srčni utrip (51). Za kajenje je sicer splošno značilno, da samo po sebi lahko vpliva na krvni tlak, in sicer ga zniža. Kajenje prav tako lahko poslabša učinkovitost terapije s **peroralnimi antidiabetiki**, saj povzroča zmanjšano periferno porabo in povišano jetrno proizvodnjo glukoze (5). V primeru kombinacij z drugimi zdravilnimi učinkovinami je lahko potrebna korekcija odmerka.

je serumska plazemska koncentracija klopazina narasla na 2663 ng/mL, zaradi česar so morali prenehati s terapijo s klopazinom. Do hudega povišanja je prišlo zaradi dveh dejavnikov, prenehanja kajenja in okužbe/vnetja, saj je za slednje značilno, da lahko zavirajo delovanje CYP1A2 (52). Tudi nekatere zdravilne učinkovine, npr. ciprofloksacin, zavirajo ta encim (53). Če se že vnaprej lahko prepозна določene dejavnike tveganja, je najbolje, da se plazemske koncentracije klopazina budno nadzoruje. Koncentracija klopazina sicer ne korelira z učinkovitostjo ali toksičnostjo, vendar je dober označevalec za korekcijo odmerka. Končni cilj je namreč obvladovanje simptomov brez toksičnosti. V podobnem primeru je 28-letna ženska, težka kadilka, ki se je zdravila s 450 mg klopazina na dan, nenadoma prenehala kaditi (54). Čez nekaj tednov je razvila simptome, kot so suha usta, mišični krči, omedlevica, motnje vida, sedacija in zmedenost. Ko so jo sprejeli v bolnico, je njena serumska koncentracija klopazina in metabolitov znašala 2501 ng/mL, zaradi česar so takoj prenehali terapijo s klopazinom. Že čez nekaj dni so vsi simptomi izzveneli. Iz teh primerov je očitno, da prenehanje kajenja lahko povzroči nevarne toksične učinke klopazina, saj je v nekaterih primerih prišlo tudi do epileptičnih napadov (55), medtem ko je agranulocitoza idiosinkratskega izvora (54).

## 5 UČNI PRIMER – VPLIV PRENEHANJA KAJENJA NA TOKSIČNOST KLOZAPINA

Klopazin je atipični antipsihotik, ki se uporablja pri zdravljenju na ostale terapije rezistentne shizofrenije. Sicer se uporablja redko, ker lahko povzroči agranulocitozo, a včasih predstavlja edino možno izbiro. Klopazin se v velikem obsegu metabolizira s CYP1A2, ki je pri kadilcih še posebej induciran. Zdravstveni delavci se pogosto ne zavedajo dejavnikov tveganja, ki nastopijo zaradi zmanjšane metabolizma klopazina ob nenadnem prenehanju kajenja. V nadaljevanju opisujemo primer 50-letnega moškega, ki so ga sprejeli v bolnišnico zaradi pljučnice (52). Zadnjih 18 mesecev se je zdravil zaradi shizofrenije in je prejemal 500 mg klopazina na dan, kar je privedlo do stabilne serumske koncentracije 502 ng/mL, znotraj terapevtskega okna (350-700 ng/mL). Moški, ki je sicer pokadil do 40 cigaret na dan, je nekaj tednov pred sprejemom v bolnišnico prenehal kaditi. Kmalu po sprejemu

## 6 ZAKLJUČEK

Med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami obstaja veliko potencialnih interakcij. Večina farmakokinetičnih interakcij je posledica policikličnih aromatskih ogljikovodikov, prisotnih v tobačnem dimu, ki delujejo kot močni induktorji jetrnih encimov in tako vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Možne pa so tudi farmakodinamične interakcije z nikotinom, ki so načeloma manj pogoste, a nikakor niso manj pomembne. Pri kadilcih je zato treba natančno spremljati koncentracije učinkovin z ozkim terapevtskim oknom in ob spremembi kadilskega statusa ustrezno povišati ali znižati odmere. To je še posebej pomembno v primeru, da pride do nenadnega prenehanja kajenja bodisi zaradi spremembe načina življenja ali zaradi prisilne hospitalizacije, kar lahko privede do toksičnih učinkov kot posledica znatno povišanih plazemskih koncentracij zdravilnih učinkovin.

# 7 LITERATURA

1. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1353–1368.
2. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med* 1997;26:412–417.
3. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1917–1921.
4. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425–438.
5. Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *J Clin Nurs* 2009;18:1533–1540.
6. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr* 2013;36:102–104.
7. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Annals Pharmacother* 2010;44:727–732.
8. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:165–171.
9. de Leon J. Psychopharmacology. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491–493.
10. Faber NS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178–184.
11. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, et al. Cigarette smoking and rate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. *BMJ* 1991;302:20–23.
12. Schmidt LE, Dalhoff K. The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:979–985.
13. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T, Nakajima M. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1935–1941.
14. Haring C, Meise U, Humpel C, et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 Suppl.:S38–S40
15. Carillo JA, Herraiz, AG, Ramos SI et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:119–127.
16. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003;25:46–53.
17. Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (suppl 13):5–11.
18. Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effects of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:399–403.
19. Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J et al. Interaction between fluvoxamine and cotinine or caffeine. *Neuropsychobiology* 2003;45:32–35.
20. Obach RS, Ryder TF. Metabolism of ramelteon in human liver microsomes and correlation with the effect of fluvoxamine on ramelteon pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1381–1391.
21. Perry PJ, Browne JL, Prince RA, et al. Effects of smoking on nortriptyline plasma concentrations in depressed patients. *Ther Drug Monit* 1986;8:279–284.
22. Perel JM, Hurwic MJ, Kanzler MB. Pharmacodynamics of imipramine in depressed patients. *Psychopharmacol Bull* 1975;11:16–18.
23. Ochs HR, Greenblatt DJ, Burstein ES. Lack of influence of cigarette smoking on triazolam pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:759–763.
24. Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M. Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers. *Chest* 1985;87:223–226.
25. Welty D, Pool W, Woolf T, et al. The effect of smoking on the pharmacokinetics and metabolism of Cognex in healthy volunteers [abstract]. *Pharm Res* 1993;10:S334.
26. Lee BL, Benowitz NL, Jacob P. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Ann Intern Med* 1987;106:553–555.
27. Powell JR, Thiercelin JF, Vozeh S, et al. The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:17–23.
28. Mayo P. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monitor* 2001;23:503–505.
29. Becker RH, Sha S, Frick AD et al. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006;29:277–282.
30. Bachmann K, Shapiro R, Fulton R, et al. Smoking and warfarin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:309–315.
31. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyananansorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:1130–1139.
32. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92–99.
33. Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, Morath T, Stratz C, Valina CM, et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J* 2011;162:518–526.
34. Park KW, Park JJ, Jeon KH, Kang SH, Oh IY, Yang HM, et al. Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:665–671.
35. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1273–1278.
36. Gurbel PA, Nolin TD, Tantry US. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. *JAMA* 2012;307:92–99.
37. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, et al. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:505–512.
38. Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, et al. Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:387–393.
39. Yoon JH, Lane SD, Weaver MF. Opioid analgesics and nicotine. More than blowing smoke. *J Pain Palliat Care* 2015;29:281–289.
40. Vaughan DP, Beckett AH, Robbie DS. The influence of smoking on the intersubject variation in pentazocine elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:279–283.



41. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreases clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:259–263.
42. Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T et al. Methadone toxicity due to smoking cessation – a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. *Ann Pharmacother* 2001;45:e34.
43. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(suppl 4):S5–S22.
44. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS et al. Low-dose oral contraceptive and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001;161:1065–1070.
45. Seibert C, Barbouche E, Fagan J et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann Intern Med* 2003;138:54–64.
46. 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;60:282–287.
47. Lazarus S, Chinchilli V, Rollings N, Boushey H, Cherniack R, Craig T, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783–790.
48. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–230.
49. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin psychopharmacol* 2009;29:231–238.
50. Richter KP, Gibson CA, Ahluwalia JS, Schmelzle KH. Tobacco use and quit attempts among methadone maintenance clients. *Am J Public Health* 2001;91:296–299.
51. Walle T, Walle UK, Cowart TD, et al. Selective induction of propranolol metabolism by smoking: additional effects on renal clearance of metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:928–933.
52. ten Bokum EM, van de Oever HLA, Radstake DWS, Arbouw MEL. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth J Med* 2015;73:345–347.
53. Brownlove K, Sola C. Clozapine toxicity in smoking cessation and with ciprofloxacin. *Psychosomatics* 2008;49:176.
54. Derenne JL, Baldessarini RJ. Clozapine toxicity associated with smoking cessation. *Am J Ther* 2005;12:469–471.
55. McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:210–211.