

Улогата на ензимскиот цитохром P450 ензимски систем во **ИНТЕРАКЦИИТЕ**



на некои позначајни лекови кои
дејствуваат на централниот нервен систем

СО ПУШЕЊЕТО

М-р фарм. Михаил Александров

– Оддел за Фармација, Факултетот за медицински науки, Универзитетот “Гоце Делчев” – Штип, Р. Македонија

М-р фарм. Елена Сарафилоска

– ПЗУ Айшека “Амброзија” – Радовиш, Р. Македонија

Проф. Д-р Зорица Арсова Сарафиновска

– ЈЗУ Институтот за јавно здравје – Скопје, Р. Македонија / Оддел за Фармација, Факултетот за медицински науки, Универзитетот “Гоце Делчев” – Штип, Р. Македонија

Краток извадок

Пушењето на цигари може многу да влијае на фармакокинетските и фармакодинамичките механизми на лековите. Ензимите, индуцирани од пушењето цигари, може да го зголемат ризикот од рак преку зголемување на метаболичка активација на канцерогени. Се верува дека полицикличните ароматични јаглеродороди, кои се

наоѓаат во тутунскиот чад, се одговорни за индуцирање на цитохром P450 изоензимите CYP1A1, CYP1A2 и CYP2E1. CYP1A2 е хепатален ензим одговорен за метаболизмот на голем број лекови и активирање на некои канцерогени. Потврдено е постоење на генетски полиморфизми кои влијаат на индуцибилноста на CYP1A1, при што висока индуцибилност е заедничка кај пациенти со рак на бели дробови. CYP2E1 метаболизира голем

број лекови, но врши активација и на некои канцерогени. Цигарите значително ја зголемуваат активността на *CYP2E1*, што може да се одреди преку мерење на клиренс на хлорзоксазон. Во некои студии на животни, никотинот ја поттикнувал активността на неколку ензими, вклучувајќи ги *CYP2E1*, *CYP2A1/2A2* и *CYP2B1/2B2*, во мозокот, но е непознато дали овој ефект е клинички значаен. Некои состојки од цигарите, како јаглероден моноксид и кадмиум, имаат инхибиторен ефект врз активността на *CYP*-ензимите што е забележано во *in vitro* студии и студии на животни, но оваа инхибиција кај луѓето сè уште не е утврдена. Во оваа наша студија е направен преглед на најзначајните фармакокинетски и фармакодинамски интеракции на лековите кои дејствуваат на централниот нервен систем со пушењето цигари. Пушењето цигари го индуцира метаболизмот на некои лекови кои дејствуваат на централниот нервен систем и кои можат да имаат клинички последици, а тоа се: клозапин, оланзапин, хлорпромазин, флуфеназин, флувоксамин, амитриптилин, имипрамин, фенитоин, фенотал, карбамазепин, метадон и некои бензодиазепини. Пушењето цигари се поврзува со намалена седација од бензодиазепини, најверојатно како одраз на стимулативните акции на никотинот. Влијанието на пушењето цигарите врз ефектот од терапијата со лекови кои дејствуваат на централниот нервен систем треба да се земе предвид во планирањето и пропишувањето на лекови. Цигарите треба посебно да се изучуваат во клиничките испитувања на нови лекови.

Клучни зборови: интеракции, лекови, пушење, *CYP450* ензими

Вовед

Интеракција е промена на ефектот на лекот како последица на претходна или истовремена употреба на друг лек. Интеракции настануваат и при истовремена примена на извесни видови храна, никотин или алкохол. Се манифестираат како засилено или како ослабено дејство на лекот. Засилениот ефект на лекот понекогаш може да има таков интензитет што може дури и да го загрози животот на пациентот. Според механизмот на настанување, интеракциите можат да бидат фармакокинетски и фармакодинамски интеракции [1].

Фармакокинетскиите интеракции можат да бидат:

- Интеракции за време на апсорпција – најголемиот број од овие интеракции резултираат со промена на брзината на апсорпција, иако во некои случаи доаѓа и до промена на степенот

т.е. опсегот на апсорпција. Во најголем број случаи, брзината на апсорпција во даден временски интервал и не е толку значајна бидејќи вкупното апсорбирано количество на лек не е значително променето. Одложената апсорпција некогаш е клинички значајна, особено кога лекот кој стапил во интеракција на ниво на апсорпција има краток полуживот или онаму каде што е значајно брзо да се постигне висока плазма-концентрација.

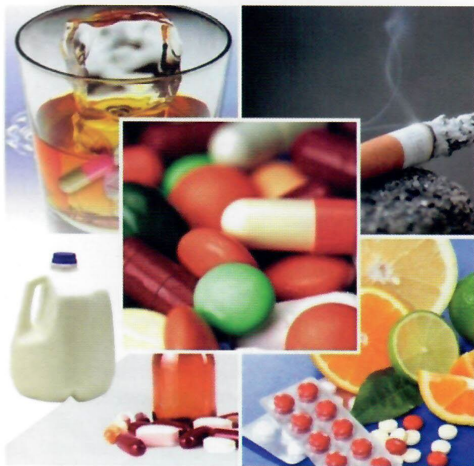
- Интеракции за време на дистрибуција – ресорбираните лекови во плазмата, во поголема или во помала мера, се врзуваат за протеините од плазмата, албумините (во најголем дел) или за оформените крвни елементи, еритроцитите (во помал дел). Многу значајни промени настануваат ако два лека конкурираат за исто место на врзување со протеините. Интеракцијата на истиснување е клинички важна само за оние лекови кои значително, повеќе од 95%, се врзуваат за плазматските протеини, како и за оние лекови кои имаат мала терапевтска ширина.
- Интеракции во фаза на метаболизам – Биотрансформацијата доведува до губење на фармаколошката активност затоа што во текот на метаболизмот, лекот се претвора во еден или повеќе неактивни метаболити, при што концентрацијата на активниот лек се намалува, а со тоа завршува и неговото дејство.
- Ваквиот процес во потесна смисла на зборот се нарекува **инактивација**. Ако станува збор за токсични супстанции, тогаш станува збор за **дејтоксикација**. Ако со трансформација на лекот се добива активна форма на лек, тогаш станува збор за **пролек активација** [1].

Фармакодинамски интеракции

Овие интеракции се изразуваат кога ефектите на еден лек се променети заради присуство на друг лек на местото на негово дејствување. Во некои случаи овој тип на интеракции е последица на директното дејство на рецепторот, но многу почесто механизмот на овие интеракции е многу комплексен и е комбинација од промена на рецепторниот ефект и интерференција со биохемиските и физиолошки механизми. Постојат повеќе фармакодинамски интеракции и тоа:

- **Компететивен антагонизам** – настанува како последица на натпреварување за исти рецептори.
- **Функционален синергизам и антагонизам** – овие интеракции се посредувани со различни рецептори или механизми кои доведуваат до ист или спротивен ефект.
- **Кочење на транспортот на местото на дејствување** [1].

Интеракциите генерално го менуваат интензитетот и времетраењето на фармаколошките ефекти. Фармакокинетските интеракции меѓу лековите се повеќе познати и се релевантни фактори на ризик за несакани дејства. Најголем број на интеракции помеѓу чаdot од тутун и лековите се на фармакокинетичко ниво. Промените во апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и елиминацијата на лекот може да ја променат ефикасноста и толерантноста и да ја зголемат инциденцата за несакани дејства[2]. Интеракциите на лековите со чаdot од тутун се многубројни, бидејќи тутунот влијае на активноста на цитохром P450 изоензимите.



Слика 1. Интеракции на лекови со пушење, храна и алкохол

Семејството на цитохром P450 се состои од околу 30, до денес идентификувани, изоензими. Изоензимите кои играат важна улога во метаболизмот на лекови се: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/-3A5. CYP-ензимите содржат мембрански протеини кои се наоѓаат во мазниот ендоплазматичен ретикулум на неколку ткива[3]. Иако најголем дел од овие изоензими се локализираани во црниот дроб, во помала мера се среќаваат и во респираторниот, дигестивниот, уринарниот и во централниот нервен систем (одговорни за екстраепаталниот метаболизам). Интеракциите помеѓу лековите и супстанциите предизвикуваат инхибиција и индукција на ензимите[2]. Препознавањето дали лековите кои се вклучени во терапијата дејствуваат како супстрати, индуктори или инхибитори на ензимите, може да ги спречи клинички значајните интеракции кои се случуваат. Избегнувањето на истовремена употреба или предвидувањето на потенцијалните проблеми и приспособувањето на дозата на пациентот

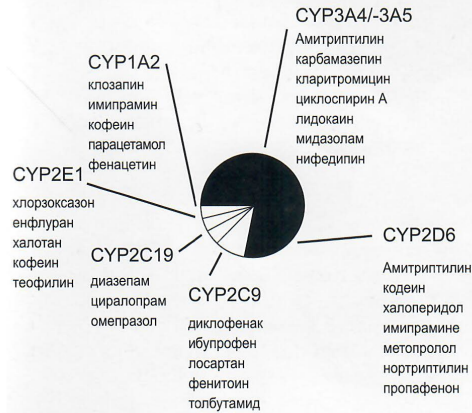
рано во текот на терапијата може да обезбеди оптимален одговор со минимални несакани ефекти[3].

Изоформите со повеќе од 40% хомологност на секвенцата се доделени на истото генска фамилија (на пр.: CYP1, CYP2, CYP3, итн). Изоформите од истата генска фамилија со повеќе од околу 60% хомологност се класифицираат, и понатаму ѝ припаѓаат на иста потфамилија (на пр.: CYP2A, CYP2B, итн.). На секој член на потфамилијата потоа му се доделува број за означување на поединечната изоформа, на пример, CYP2A1, CYP2A2, итн. [4].

CYP1A2 е еден од главните CYP-ензими во човечкиот црн дроб, кој метаболизира околу 15% од клинички значајните лекови, како што се клозапин, теофилин, такрин и золмитрипан. CYP1A2 е еден од главните ензими кои вршат биоактивација на голем број прокарциногени. Овој ензим исто така метаболизира неколку важни ендогени соединенија како што се стероиди, ретинол, мелатонин, уропорфириноген и арахидонска киселина, што укажува на неговата потенцијална улога во некои физиолошки процеси во прилог на метаболизмот на ксенобиотиците. Бидејќи CYP1A2 има релативно мал активен центар, поради неколку околни ароматични остатоци, неговите супстрати и инхибитори се обично мали, липофилни, и планарни молекули. Разјаснувањето на кристалната структура на CYP1A2 има обезбедено длабок увид во механизмот за интеракцијата на лигандите со CYP1A2. Структурата обезбедува јасни докази за тоа како CYP1A2 пројавува специфичност кон супстратот. Оваа информација може да помогне за дизајн на нови лекови со минимална интеракција со CYP1A2.

Постојат зголемени сознанија за бројот на клинички интеракции на лекови предизвикани со индукција и / или инхибиција на CYP1A2 и навременото идентификување на овие интеракции на лековите е важно во клиничката пракса. Интеракцијата може да биде супстрат – или инхибитор – зависна и на тоа треба да се внимава кога се спроведува *in vitro* – *in vivo* екстраполација. Појавата на полиморфизми на CYP1A2 може да го смени клиренсот на лекот и одговорот кон лекот што бара приспособување на дозата и терапевтски мониторинг на лековите со тесен терапевтски индекс. Има пораст на фармакогенетски студии кои го истражуваат влијанието на CYP1A2 полиморфизмите врз клиренсот на лекот и неговиот одговор, но доказите се уште се прелиминарни. Клиренсот на неколку видови на лекови може да биде променет од страна на генотипот на CYP1A2, а со тоа значително може да се разликува и одговорот на пациентите на овие лекови. Повеќе добро дизајнирани студии се спроведени за да го истражуваат генотип – фенотип односот на CYP1A2 во однос на клиренсот на лекот и

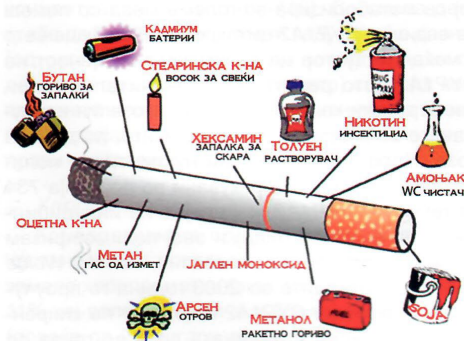
одговорот. Персонализираната фармакотерапија и индивидуализираното дозирање на лекови бара инкорпорирање на двете, и на факторите од средината и на генетските фактори [5].



Слика 2. Улогата на различни цитохром Р450 ензими во метаболизмот на лековите

Механизми на интеракции на лековите со пушењето

Од сите 4 000 познати супстанции содржани во чадот од цигарите, за интеракциите со лекови најчесто се одговорни: полициклични ароматични јаглеводороди (РАНs) кои се производи од непотполно согорување на некои од канцерогените материи од тутунскиот чад[6]. РАНs се исто така моќни индуктори на хепаталната активност на цитохром Р450 изоензимите *CYP1A1*, *CYP1A2*, а можеби и на *CYP2E1* [7]. Други соединенија како што се: ацетон, пиридин, тешки метали, бензен, јаглерод монооксид, и никотин, исто така може да влијаат врз хепаталните ензими, но нивните ефекти се чини дека се помалку значајни.

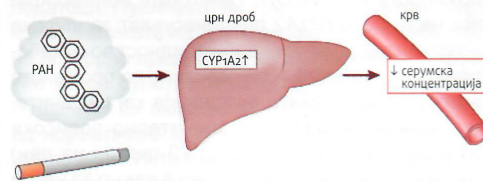


Слика 3. Супстанции во цигарите

Многу лекови се супстрати за хепаталната активност на *CYP1A2*, и нивниот метаболизам може да биде индуциран кај пушачите, што резултира со клинички значајно намалување на фармаколошките ефекти на лекот. Поради тоа, пушачи може да бараат повисоки дози на лекови кои се метаболизираат преку *CYP1A2*. Друг метаболички пат е конјугацијата со глукуронска киселина, која исто така, може да биде индуцирана од РАНs [7]. Важно е дека овие фармакокинетски интеракции се предизвикани од РАНs кои се наоѓаат во чадот од тутунот, а не се од самиот никотин. Никотин – заместителната терапија не придонесува за фармакокинетските интеракции на лековите. Сепак, фармакодинамските интеракции на лековите со чадот од тутун се должат на никотинот. Со оглед дека никотинот го активира симпатичкиот нервен систем, тој може да антагонизира фармаколошки дејства на одредени лекови [8].

Откако лицето се откажало од пушењето, важно е тоа што индукцијата на *CYP1A2* брзо се намалува. Ова е особено важно кога пациентот е хоспитализиран и нагло се откажува од пушењето.

Хемикалиите во чадот од цигарите може да реагираат со антипсихотици, антидепресиви, бензодиазепини, перорални контрацептиви, инхалаторни кортикостероиди и бетаблокатори преку фармакокинетски и фармакодинамски, најчесто преку никотин–посредувани механизми [9].



Слика 4. Полицикличните ароматични јаглеводороди (РАНs) во чадот од цигарите го индуцираат метаболизмот на *CYP1A2*, поради тоа се намалува серумска концентрација на многу лекови во крвта

Фармакокинетски интеракцијата на лековите со пушење

Пушењето цигари ја индуцира активоста на цитохром Р450 (*CYP*) *1A2* преку хемикалиите во чадот од цигарите, најчесто преку полицикличните ароматични јаглеводороди, а исто така влијае и на *CYP2B6*. Овие ензими метаболизираат неколку клинички важни лекови (како што антидепресивите и антипсихотиците). Ефектот од пушењето врз хепаталните ензими не е поврзан со никотинот од тутунот, бидејќи користење на никотин – заместителна терапија не влијае врз



активноста на *CYP1A2*. Генетските полиморфизми на генот *CYP1A2* придонесуваат за широка интер-индивидуалната варијабилност во метаболизмот на лековите и се поврзани со променета индукција на генската експресија кај пушачите. Активноста на *CYP1A2* е значително повисока кај тешки пушачи (повеќе од 20 цигари на ден) отколку кај непушачите[10]. Ова е важно за некои лекови кои имаат тесен терапевтски индекс и се метаболизираат преку *CYP1A2*, како што е клозапинот. Степенот на индукција варира во зависност од биорасположивоста на компонентите од чаодот од цигарите и степенот на инхалација[9]. Не е познато како бројот на испушени цигари дневно или интер-индивидуалните варијации можат да влијаат врз индукцијата на *CYP1A2*[9], но е потврдено дека потешките пушачи имаат поголемо зголемување на клиренсот на лековите[11]. Индукцијата на овој ензим многу брзо опаѓа кога пациентите нагло ќе престанат со пушењето, а нова стабилна состојба на активност на *CYP1A2* се постигнува за време од една недела[12]. Ова намалување на ензимската активност го намалува клиренсот и го зголемува ризикот од несакани реакции на лековите за пациентите кои земаат лекови кои се метаболизираат преку

CYP1A2[12,13]. Поради овие причини пациентите треба редовно да се контролираат во однос на пушењето и за степенот на нивната потрошувачка на цигари[14].

Интеракции на антипсихотични лекови со пушење

Клозапин и оланзапин

Клозапин е нетипичен антипсихотичен лек кој се метаболизира во голема мера со помош на ензимот *CYP1A2* цитохром P450. Пушењето е моќен индуктор на ензимската активност на *CYP1A2*, што резултира со значително пониски серумски концентрации на клозапин кај пушачите во споредба со непушачите, по дадена доза. Неодамна, единечни нуклеотидни полиморфизми се идентификувани во позиција 734 на генот на *CYP1A2*, кој влијае на индуцибилноста на ензимот. Бидејќи овој полиморфизам влијае во третманот со клозапин, *Van der Weide J.*, и соработниците во 2003 година го проучувале ефектот на *CYP1A2* генотипот на клиренсот на клозапин и дневната доза во група од 80 пациенти со шизофренија кои се на долгорочна терапија на клозапин, вклучувајќи пушачи

и непушачи. Серумската концентрација на клозапин и *CYP1A2* генотипот е утврдена рутински со помош на течна хроматографија и полимеразна верижна реакција, соодветно. Кај пушачите, серумската концентрација на клозапин била во просек 2,5 пати помала во споредба со непушачите, што укажува на зголемен клиренс. Дозите за одржување на клозапин за пушачи и непушачи биле 382 mg/ден и 197 mg/ден, соодветно ($p < 0,01$). Ниту меѓу пушачите, ниту пак меѓу непушачите соодносите клиренс/доза не се разликуваат значително помеѓу пациентите со различни *CYP1A2* генотипови. Резултатите покажале дека клиренсот на клозапин и потребната дневна доза се силно поврзани со пушењето, додека генетскиот полиморфизам на *CYP1A2* се чини дека нема значаен клинички ефект. Прилагодувањето на дозата врз основа на пушењето е мошне значајно, со цел да се намали инциденцата на не-терапевтски серумски нивоа на лекот и несоодветен антипсихотичен одговор, од една страна, односно интоксикација, од друга страна [15]. Пушењето цигари го индуцира метаболизмот на клозапин и оланзапин[16], што резултира со пониска концентрација во плазмата[14,13,17]. Дневно се доволни од 7 до 12 цигари за да се предизвика максимална индукција на метаболизмот на клозапин и оланзапин[16]. Намалувањето на почетната доза на двата лека за 50% кај непушачите е доволно за да се избегнат несаканите ефекти[15]. Непушачите се изложени на поголем ризик од несакани ефекти, ако се третираат со стандардни дози, што укажува на тоа дека постои интеракција помеѓу пушењето, оланзапин и клозапин[12,16]. Во случај на прекинување со пушење кај пациенти кои земале клозапин можат да се појават ефекти вклучувајќи конфузија[13] тонично-клонични напади, ступор, кома или аспирациона пневмонија[18,19]. Клиренсот на клозапин се намалува кога пушењето е прекинато, со средно зголемување на плазматските концентрации на клозапин[19]. Се смета дека треба да се направат дневни редукции на дозите (од околу 10%, најдоцна до четвртиот ден од денот на престанок со пушењето) секогаш кога пациентите престануваат со пушењето за време на терапијата со клозапин[12]. Корисно е да се прави терапевтски мониторинг на лекот.

Хлорпромазин

Компаративната студија покажала дека зачестеноста на поспаност кај 403 пациенти кои земале хлорпромазин била 16% кај непушачите, 11% кај полесни пушачи и 3% кај тешки пушачи (повеќе од 20 цигари дневно) [20]. Пациентите кои земале хлорпромазин доживеале зголемена седација, вртоглавици и повисоки нивоа

на хлорпромазин во плазмата непосредно по откажување од пушењето[21]. Една студија покажала дека кај 31 пациент клиренсот на хлорпромазин е зголемен за 38% кај пушачите [22].

Флуфеназин

Ретроспективна студија кај 40 психијатриски хоспитализирани пациенти покажала дека нивото на флуфеназин во плазмата кај непушачите било двојно повисоко од она на пушачите (1,83 ng/ml во споредба со 0,89 ng/ml), кога бил даден флуфеназин хидрохлорид per os. Клиренсот на перорално и интравенски дадениот флуфеназин бил 1,67 пати, односно 2,33 пати поголем кај пушачите отколку кај непушачите [23]

Халоперидол

Концентрациите на халоперидол во состојба на рамнотежа било пронајдено дека се пониски во групата од 23 пушачи отколку во другата група од 27 непушачи (16,83 ng/ml во споредба со 28,8 ng/ml), а клиренсот бил зголемен за 44%[24].

Интеракции на трициклични антидепресиви со пушење

Флувоксамин

Флувоксамин се метаболизира преку *CYP1A2* и *CYP2D6* изоензимите и е моќен инхибитор на *CYP1A2*. На пушачите веројатно им се потребни повисоки дози од препорачаните во клиничките податоци. Пушењето не треба да ја менува фармакокинетиката на други селективни инхибитори на повторно преземање на серотонинот, бидејќи тие не се супстрати на *CYP450* изоензимите. Пушачите би можеле да бараат повисоки дози од нормалните за трицикличниот антидепресив имипрамин. Исто така не треба приспособување на дозата на амитриптилин, нортриптилин или кломипрамин[7].

Амишриџилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин и норшриџилин

Пушењето ги намалува плазматските концентрации на амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин и нортриптилин, но тоа не резултира со клинички значајни интеракции.

Во две студии било откриено дека нема разлика помеѓу плазма-концентрациите на нортриптилин во состојба на динамична рамнотежа кај пушачите и непушачите[25,26], но други студии откриле дека пушењето ги намалува плазматските концентрации на амитриптилин, кломипрамин[27] дезипрамин, имипрамин и нортриптилин[28]. Пронајдено е намалување на плазматското ниво на нортриптилин за 25% во една студија, кои ја спровеле Pery P.J., и соработниците во 1986



година[29] и намалување на вкупните нивоа на имипрамин и неговиот метаболит[30]. Веројатната причина за намалување на плазматското ниво на трицикличните антидепресиви се должи на некои од компонентите од чаодот од цигарите кои вршат индукција на ензимите и го зголемуваат метаболизмот на овие антидепресиви.

Дулоксетин (SNRI антидепресив)

Чаодот од цигарите (односно полицикличните ароматични јаглеродороди) предизвикува стимулација на *CYP1A2* ензимите. Со зголемениот метаболизам имаме намалена плазматска концентрација на лекот. Пушачите имаат плазматска концентрација пониска за 50% во однос на непушачите поради ензимската индукција и зголемувањето на метаболизмот. Треба да се советуваат пациентите да престанат да пушат за време на третманот со дулоксетин поради потенцијално намалување на ефикасноста. Ако е потребна терапија со дулоксетин кај пациенти кои пушат, потребно е следење на ефикасноста и приспособување на дозата на дулоксетин, ако е потребно.

Интеракции на антиепилептични лекови со пушење

Цигарите најверојатно немаат значаен ефект врз серумските нивоа на фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин.

Фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин

Една компаративна студија кај 88 пациенти со епилепсија кои земале антиепилептици (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, посебно или во комбинација) покажала дека иако пушењето има тенденција да ја намали рамнотежната концентрација на овие лекови, статистички

значајни ефекти за стапките на концентрација/доза биле пронајдени само кај пациентите кои земале фенобарбитал[31]. Меѓутоа, во една друга студија кај здрави лица, не се покажала разлика во фармакокинетиката на единечна доза од 60 mg на фенобарбитал помеѓу непушачите и пушачите[32]. Во практична смисла пушењето има само незначителен ефект врз серумските нивоа на овие антиепилептици и најверојатно, не се потребни повисоки дози од оние на непушачите.

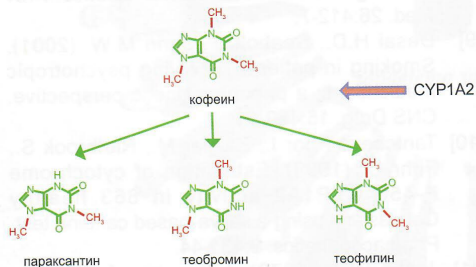
Интеракции на некои метилксантински лекови со пушење

Теофилин

Клиренсот на теофилин е зголемен за 58 – 100% и неговиот полуживот е намален за 63% кај пушачите во споредба со непушачите[7]. Ова е затоа што се метаболизира преку *CYP1A2*. Една недела после откажувањето на пациентот од пушењето, клиренсот на теофилинот се намалува за 38%, а неговиот полуживот се зголемува за 36%[39]. По само 24-36 часа по престанокот на пушењето, фармакокинетиката на теофилинот не е променета значително [40]. Сепак, Faber и Fuhr() пронашле дека активност на *CYP1A2* е намалена за 20% по само два дена по престанокот на пушењето. Клиренсот на теофилин бил зголемен за 51% кај деца изложени на пасивно пушење од родители кои пушат повеќе од 20 цигари на ден. Понатаму, кога примале *i.v.* доза на аминофилин, состојбата на рамнотежна серумска концентрација (C_{ss}) била околу 25% пониска кај децата кои биле изложени на чаод од цигари во споредба со деца кои не биле изложени на чаод од тутун [41]. Плазматското ниво на теофилин треба рутински да се следи кај пушачите и дозите треба да се приспособат соодветно.

Кофеин

Метаболизмот на кофеинот е високо зависен од *CYP1A2*. Пушачите имаат потреба за четири пати повеќе кофеин, отколку непушачите за да се постигне истата плазматска концентрација на кофеин. Кофеинот може да ја зголеми концентрацијата на клозапин и оланзапин [42]. Кофеинот предизвикува ослободување на катехоламини, како адреналин во крвта, што може да доведе до зголемување на бројот на отчукувања на срцето и крвниот притисок [43]. Кога еден пациент се откажува од пушење, дозата на кофеин на тој пациент треба да се намали за половина за да се избегнат прекумерни нивоа на кофеин. Ефектите на кофеинот од чајот, кафето, кола пијалците, итн. се сосема мали и се чини дека не постои силна причина да се забранат, но прекумерното консумирање на големи количини не е добра идеја, особено кај оние кои, исто така, се пушачи.



Слика 5. Метаболизмот на кофеин во трите примарни метаболити

Фармакодинамски интеракции на лековите со пушење

Фармакодинамските интеракции на лековите со чаdot од тутунот се должат во голема мера на никотинот [9].

Никотинот е значајна хемикалија во тутунот. Во фармакотерапијата се користи за престанок на пушење, потенцијален лек за повеќе болести, корисен супстрат/индикатор за фенотипот на цитохром P450 2A6 (*CYP2A6*). Ензими кои се вклучени во метаболизмот на никотинот се: ензимите P450, алдехид оксидаза, флавин-монооксигенизи, 3-амин-N-метилтрансфераза, како и факторите кои влијаат на метаболизмот, како што се: генетските варијации во метаболитечните ензими, ефектите од исхраната, возраста, полот, бременост, болести на црниот дроб и бубрезите, расните и етнички разлики [33].

Интеракции на метадон со пушење

Мнозинство пациенти кои користат метадонска терапија, исто така, пушат цигари [34]. Повисоки

доза на метадон биле пронајдени кај тешките пушачи [35] и метадонот се покажал како причина за зголемувањето на стапката на пушачи [36]. Кај пациентите се покажала помалку метадон-индуцирана седација кога тие пушат за време на нивната терапија со метадон [37]. Иако метадонот е супстрат на *CYP2B6*, никотинот влијае на ендогениот опиоиден систем. Пушењето цигари го подобрува ефектот на метадонот во повлекувањето на симптомите. Намалување или прекинување на употреба на цигари може да го зголеми ризикот на токсичност на метадон (зголемување на седација, конфузија, отежнато дишење). Пациентите кои истовремено и пушат и користат опиоид треба внимателно да се следат и да се прилагодува дозата, за да се избегне опиоидна токсичност по намалувањето или прекинувањето на пушењето.

Интеракции на бензодиазепини со пушење

Никотинот го активира централниот нервен систем [9] и ова може да се објасни преку намалена седација која е забележана кај пушачите во споредба со непушачите за време на терапија со бензодиазепини [33]. Докторите при пропишувањето на бензодиазепини треба да бидат свесни дека кога пациентите ќе престанат со пушење, постои ризик од депресија на централниот нервен систем.

Заклучок

Листата на интеракции на лекови кои дејствуваат на централниот нервен систем предизвикувана од тутунскиот чаd на ниво на цитохром P450 е долга. Со тоа, покрај дефиницијата «Пушењето е само една лоша навика», важно е да се пројабочи знаењето и свеста за пушењето и индиректните последици од него. Од фармаколошка гледна точка, од суштинско значење е да се знае статусот на пациентот, дали е пушач и бројот на дневно испушени цигари, при приспособување на фармаколошкиот третман за да се избегнат интеракции на лековите со пушењето.

Пушењето цигари може да влијае врз метаболизмот на лековите преку фармакокинетски и фармакодинамски механизми, како и промената на статусот на пушењето може да го доведе пациентот во ризик од сериозни несакани дејства. Пациентите треба редовно да се следат во однос на статусот на пушењето и обемот на потрошувачката на цигари и дози на лекови и нивни релевантни приспособувања.

Пушачите често се третираат со лекови кои се метаболизираат со помош на цитохромните хепатални (*CYP*) 1A2 ензими. Почнувањето или престанокот на пушењето може да предизвика интеракции со лековите, бидејќи полицикличните ароматични јаглевородороди во чаdot од цигарите



ги индуцираат *CYP1A2* ензимите. Лековите кои значително се метаболизираат од страна на *CYP1A2* (главен супстрат) поверојатно е да се повеќе засегнати од промените во пушењето во споредба со малите супстрати. Индуцијата на хепаталните *CYP1A2* ензими може да биде поголема кај потешките или умерените пушачи, отколку кај лесните пушачи (пр.: < 10 цигари на ден). Постигнувањата базирани на докази во однос на третирањето на употребата на цигарите со цел подобрување на здравјето треба да обрнат внимание на ризикот од интеракции помеѓу лековите и *CYP1A2* кај пушачите и како тоа влијае врз нивната клиничка грижа.

Користена литература

- [1] Фармакотерапевтски прирачник за лекари, фармацевти и стоматолози. Министерство за здравство – Биро за лекови, Скопје, 2006.
- [2] Chiamulera C. and Velo G. (2013). Drug interactions with smoking. Pharmacology Unit, Public Healthcare and Community Medicine Department, University of Verona and University Hospital Integrated Service, Verona Focus Farmacovigilanza. 78(9):1
- [3] Chris C. Ogu and Jan L. Maxa. (2000). Drug interactions due to cytochrome P450. 13(4):421–423. PMID: PMC1312247
- [4] Michael D. Coleman, John Wiley and Sons Ltd. Human Drug Metabolism – An Introduction. Chichester, England. 2005. ISBN 0-4708-6353-6
- [5] Zhou S-F., Yang L-P., Zhou Z-W., Liu Y-H., Chan E. (2009). Insights into the Substrate Specificity, Inhibitors, Regulation, and Polymorphisms and the Clinical Impact of Human Cytochrome P450 1A2. AAPS Journal, 11(3): 481–494. doi: 10.1208/s12248-009-9127-y
- [6] Hoffmann D., Djordjevic M.V., Hoffmann I. (1997). The changing cigarette. Prev. Med., (26):427-34.
- [7] Zevin S., Benowitz N.L. (1999). Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet. 36:425-38.
- [8] Benowitz N.L. (1997). The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. Prev Med. 26:412-7.
- [9] Desai H.D., Seabolt J., Jann M.W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. CNS Drug. 15:469-94
- [10] Tantcheva-Poor I., Zaigler M., Rietbrook S., Fuhr U. (1999). Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. Pharmacogenetics. 9:131-44
- [11] Jusko W.J. (1979). Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man. Drug Metab Rev. 9:221-36.
- [12] Faber M.S., Fuhr U. (2004). Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther. 76:178-84
- [13] Zullino D.F., Delessert D., Eap C.B., Preisig M., Baumann P. (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. Int Clin Psychopharmacol. 17:141-3
- [14] Bondolfi G., Morel F., Crettol S., Rachid F., Baumann P., Eap C.B. (2005). Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. Ther Drug Monit. 27:539-43.
- [15] Van der Weide J., Steijns L.S., Van Weelden M.J. (2003). The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. Pharmacogenetics. 13(3):169-72.
- [16] Haslemo T., Eikeseth P.H., Tanum L., Molden E., Refsum H. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. Eur J Clin Pharmacol. 62:1049-53