

# Lékové interakce se složkami tabákového kouře

Jan M. Hartinger<sup>1</sup>, Eva Králíková<sup>2,3</sup>, Zuzana Provazníková<sup>4</sup>, Petr Ryšávka<sup>5</sup>,  
Lenka Štěpánková<sup>3</sup>, Kamila Zvolská<sup>3</sup>

e-mail | jan.hartinger@lf1.cuni.cz

1 | Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Farmakologický ústav

2 | Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Ústav hygieny a epidemiologie

3 | Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, III. Interní klinika, Centrum pro závislé na tabáku

4 | Psychiatrická nemocnice Bohnice

5 | MediPharma, Vision, s. r. o.

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku se snaží každoročně zprostředkovávat aktuality související s tímto tématem pro ty, kdo se jím zabývají. Vybíráme několik postřehů z **konference „Léčba závislosti na tabáku 21“**, která proběhla 13. dubna 2021.

## KOUŘENÍ V BOHNICÍCH

Psychiatrická nemocnice Bohnice (PNB) je největší psychiatrické zařízení v ČR. Ročně je zde nově hospitalizováno více než 7000 pacientů, vysoké procento z nich jsou kuřáci. Mezi pacienty se traduje mylná představa, že kouření uvolňuje od stresu. Vzhledem k tomu, že existuje interakce mezi léky běžně užívanými v psychiatrii a tabákovým kouřem, kouřením si pacienti snižují účinek léků. Přitom závislost na tabáku zhoršuje prognózu psychicky nemocných. Proto je v PNB snaha o zajištění systematické péče o pacienty závislé na tabáku.

V r. 2016 byla ve spolupráci s referenčním centrem VFN založena ambulance AMETA.

Ambulance funguje 1x týdně, paralelně zde dle potřeby pracují 2 lékařky. Činnost je zaměřena i na úpravu životního stylu či léčbu obezity. V době COVID dochází samozřejmě ke změnám.

V první jarní vlně 2020 nebylo jasné, co od COVID čekat, omezovala se odkladná péče a byl i omezený vstup do areálu PNB, ambulance byla přechodně na dva měsíce uzavřena.

V průběhu koronavirové epidemie, pravděpodobně z důvodu strachu, klesl zájem o léčbu závislosti na tabáku (ZNT), především počet pacientů přicházejících “zvenčí”. Většinu pacientů tak tvořili hospitalizovaní v PNB, zejména pacienti z adiktologických oddělení. Opakovaně k nám docházelo 69 kuřáků: 54 mužů a 13 žen. Všechny ženy byly „zvenčí“, muži hospitalizovaní. Doposud z nich nekouří 6 žen a 11 mužů, tedy 24 %.

Nadále přetrvávají problémy spojené s léčbou ZNT u psychicky nemocných, např. někdy nižší motivace, omezení způsobilosti k právním úkonům či nižší finanční prostředky. Pomocí nám byl grant získaný v r. 2019 od MZČR (v rámci Akčního plánu pro oblast kontroly tabáku a Akčního plánu k omezení škod působených alkoholem). Za finanční prostředky z grantu byl nakoupen vareniklin a náhradní terapie nikotinem pro znevýhodněné pacienty zdarma. Dále platí benevolence pana ředitele, že dobře motivovaným pacientům je možno objednat 1 balení vareniklinu na oddělení jednorázově rovněž zdarma.

Nejlepší výsledky máme u pacientů, kteří se rozhodnou užívat vareniklin. Zkoušíme nabízet i cytisin, ale problémem bývá dávkování: na odděleních pacienti nemohou mít léky u sebe a krátké intervaly mezi dávkami tak komplikují jednoduchost v podávání, někdy narušují terapeutické aktivity, ze kterých by pacienti museli odcházet. Proto cytisin zatím preferován není.

## CYTISIN

Cytisin je nový lék na našem trhu, od léta 2020 je volně prodejný v lékárně. Je to přírodní vzor vareniklinu: je rovněž parciální agonista AchNR  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$ , ale má ale kratší poločas (4,8h vs. 17h, peak po 2 hodinách) – proto je dávkování zpočátku podle schématu několikrát denně. Vylučuje se renální exkrecí, prakticky bez metabolismu. V šedesátých letech 20. století byl na trhu jako Tabex (i u nás), nyní je k dostání cca ve 20 zemích. Účinnost se v různých publikacích liší, podle Cochrane je účinným lékem, i když vzhledem k různorodým studiím je obtížné efekt stanovit přesně (Cahill et al., 2016; Tutka et al., 2019).

Balení na 25 dnů má příznivou cenu – cca 700 Kč. Na základě našich zkušeností ale jednoznačně doporučujeme užívání delší, jen v udržovací dávce 2–3× 1 po dobu 3–6 měsíců. Den D je doporučen 5. den medikace, což

rovněž nemusí být striktní. Pacienti vítají, že je „přírodní“, i to, že je dlouho užíváný. S cytisinem máme i dobrou zkušenost v případě nauzey po vareniclinu. Schéma dávkování většinou není problém dodržet, zejména zpočátku nahrazuje tableta rituál kouření, někdy až úzkostně dodržují intervaly, i když jsou i pacienti, kteří na užití zapomínají.

## NIKOTINOVÉ SÁČKY

Další novinkou na trhu, tentokrát k dostání v trafikce, jsou nikotinové sáčky označované také jako „moderní“ orální produkty obsahující nikotin bez tabáku („Modern“ Oral Nicotine Products; MOP), vznikly ve Skandinávii a vzhledem i používáním se podobají švédskému snusu. Také se diskretně umísťují mezi horní ret a dásně a přes ústní sliznici dodávají nikotin a chuť, která trvá až 60 minut na sáček (Robichaud et al., 2020). Obsah sáčků během používání zůstává uvnitř, po použití se vyhodí do domácího odpadu. Neobsahují tabák, a proto ani tabákově specifické nitrosaminy (TSNA), což může dále snižovat riziko pro spotřebitele. Studie uvádějí nižší hladiny toxinů v MOP ve srovnání se švédským snusem (Azzopardi et al., 2020). Cytotoxicita nikotinového sáčku je minimální (Bishop et al., 2020).

Co se týče farmakokinetiky, nikotinové sáčky dodávají nikotin rychleji a ve vyšší koncentraci než nikotinová žvýkačka a stejně rychle a v podobné koncentraci jako švédský snus, tedy se předpokládá, že při odvykání budou podobně nápomocné jako snus (Lunell et al., 2020). Jsou vyrobeny z propustných viskózních vláken a obsahují specifickou matici složenou z vody a mikrokrystallické celulózy získané z borovicových vláken. V ní jsou další přísady jako nikotin, příchutě, zahušťovadlo a stabilizátor, sůl, sladidla, látky upravující pH. Jsou k dispozici v různých příchutích a silách nikotinu, obvykle obsahují 2–24 mg nikotinu/gram, existují ale i varianty bez nikotinu, jsou atraktivně balené. Každá z velkých tabákových společností prodává nikotinové sáčky.

Marketing cílí na ty, kteří nemohou přestat kouřit naráz, a povzbuzuje kuřáky, aby omezili kouření. Prodej nikotinových sáčků v samoobsluhách nebo na čerpacích stanicích na dobře viditelných místech vedle pokladny s velkým výběrem příchutí může lákat k užívání nekuřáky, případně k rekreačnímu užívání nikotinu nebo z jiných důvodů nesouvisejících s odvykáním kouření, jako např. úbytek hmotnosti, může vést i k duálnímu užívání (kouření či bezdýmny tabák + nikotinové sáčky).

## FARMAKOLOGICKÉ INTERAKCE CIGARET

Málo se ví o lékových interakcích se složkami tabákového kouře, který snižuje hladiny celé řady léků. Vlivem vysokého obsahu polyaromatických uhlovodíků, zvyšujících aktivitu cytochromálního enzymu CYP 1A2, dochází ke klinicky významnému urychlení odbourávání např. u olanzapinu, duloxetinu, warfarinu, některých cytosta-

tik (paradoxně podávaných v terapii karcinomu plic) a v neposlední řadě theofylinu (Elsherbiny and Brocks, 2011; Fric et al., 2008; Nathisuwan et al., 2011).

Interakce se navíc rozvíjí a odeznívá postupně a souvislost změny v kuřáckých návycích se změnou efektu léčby tak může lehce uniknout pozornosti. Problém nastává, např. když pacient přestane v průběhu hospitalizace kouřit. Indukční efekt pozvolna vymizí, a po několika dnech/týdnech dojde k vzestupu hladin a rozvoji nežádoucích účinků do té doby dobře tolerované léčby (Fuhr, 2000). Kromě výše uvedených interakcí je kouření rovněž spojeno s menším efektem perorálně podávané hormonální substituce na prevenci rozvoje osteoporózy (Jensen and Christiansen, 1988) a významně zvýšeným rizikem rozvoje trombózy u pacientek užívajících hormonální antikoncepci (Pomp et al., 2008). Sedativní léky a anxiolytika mají u kuřáků slabší účinky vlivem budivého účinku nikotinu (Lysakowski et al., 2006, 1973). K tomu přistupuje např. v případě alprazolamu i jeho rychlejší odbourávání (Smith et al., 1983; Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1973).

Jedna z nejzávažnějších interakcí však nesouvisí s farmakokinetikou (změnou hladin léčiv) a její mechanismus není plně objasněn: ve finské studii bylo na 29 tisících kuřáků zjištěno, že podávání  $\beta$ -karotenu vede ke zvýšení incidence karcinomu plic o 18 % za 5–8 let (Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994).

Naproti tomu léčiva používaná v odvykání kouření mají většinou velice malý interakční potenciál. Pro vareniklin a cytisin nejsou interakce popsány ani předpokládány. Nikotin může především snižovat efekt hypnosedativ, farmakokinetické interakce nejsou přítomny. Nejrizikovějším lékem stran možných interakcí tak zůstává bupropion, který inhibuje cytochrom CYP 2D6 a může zvyšovat hladiny především u řady dalších psychofarmak (Kotlyar et al., 2005).

## MIKROBIOM A KOUŘENÍ

Kouření souvisí i s mikrobiomem. Složení střevní mikrobioty je ovlivňováno řadou faktorů, jako jsou například strava, užívání léků, stres a životní styl. Jedním z důležitých činitelů je také kouření. To může vést k negativním změnám lidského mikrobiomu střeva, plic, dutiny ústní i pokožky.

Zejména střevní mikrobiom vykazuje významné patologické změny v zastoupení klíčových kmenů *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Dále je pozorovatelné zvýšení abundance kmene *Proteobacteria*, který zahrnuje řadu patobiontů podílejících se na vzniku zánětů. Naopak je pozorovatelné snížení koncentrací probiotických bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Kouření snižuje celkovou rozmanitost střevní mikrobioty. Tyto změny se následně mohou podílet na vývoji střevních a systémových onemocnění, zejména idiopatických střevních zánětů.

## MINDFULNESS V LÉČBĚ ZÁVISLOSTI NA TABÁKU

Mindfulness je meditační a léčebná metoda zaměřená na nehodnotící, pozorné bytí v přítomnosti. Do češtiny je termín někdy překládán jako všímavost. Vychází z východních náboženských směrů, především z buddhismu. V Asii jsou meditační techniky zaměřené na vnitřní vhled (insight meditation) v různých formách praktikovány již déle než 2000 let. Do současné „západní“ medicíny a psychologie zavedl mindfulness na konci 70. let 20. století Jon Kabat-Zinn, molekulární biolog z University of Massachusetts (Shapiro et al., 2020).

Tato metoda má ověřené v účinky v oblasti redukce stresu, relaxace, poruch spánku i závislosti. Dlouhodobé praktikování přináší měřitelné fyziologické změny motoriky, paměti a koncentrace. V posledních letech byl tento směr zkoumán i v rámci léčby závislosti na tabáku, ve

studiích (včetně několika metaanalýz) bylo konstatováno, že mindfulness ovlivňuje odvykání kouření díky redukcí negativních emocí, abstinčních příznaků a zlepšení strategií zvládání (coping strategies) a sebeovládání (self-efficacy) (Oikonomou et al., 2017; DeSouza et al., 2015). Metodu mindfulness doporučují pro snížení cravingu a negativních emocí i oficiální stránky pro podporu odvykání kouření USA (smokefree.gov). V ČR je již v současnosti dostupných mnoho krátko- i dlouhodobějších kurzů mindfulness, pořádaných např. Českou lékařskou komorou či Českou asociací pro psychoterapii.

Podpořeno projektem UK PROGRES Q25/LF1.

## LITERATURA / REFERENCES

- Cahill, K., Lindson-Hawley, N., Thomas, K. H., Fanshawe, T. R., Lancaster, T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, Issue 5. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub.
- ALPHA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP 1994. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1029–35.
- Azzopardi, D., Liu, C., Murphy, J. Chemical characterisation of Tobacco-free 'modern' Oral Nicotine Products and their position on the toxicant and risk contiuums. *BMC Chemistry*, 2020 – In submission.
- Bishop, E., East, N., Bozhilova, S., Santopietro, S., Smart, D., Taylor, M. An approach for the extract generation and toxicological assessment of tobacco-free 'modern' oral nicotine pouches. *Food Chem. Toxicol.*, 2020, Nov; **145**:111713. doi: 10.1016/j.fct.2020.111713. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32998027.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clinical depression of the central nervous system due to Diazepam and Chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *New England Journal of Medicine*, 1973, **288**, 277–280.
- De Souza, I. C., de Barros, V. V., Gomide, H. P., Miranda, T. C., Menezes, V. de P., Kozasa, E. H., Noto, A. R. Mindfulness-based interventions for the treatment of smoking: a systematic literature review. *J. Altern. Complement. Med.*, 2015, Mar; **21**(3):129–40. doi: 10.1089/acm.2013.0471. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25710798.
- Elsherbiny, M. E., Brocks, D. R. The ability of polycyclic aromatic hydrocarbons to alter physiological factors underlying drug disposition. *Drug Metab. Rev.*, 2011, **43**, 457–475.
- Fric, M., Pfuhlmann, B., Laux, G., Riederer, P., Distler, G., Artmann, S., Wohlschlagel, M., Liebmann, M., Deckert, J. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*, 2008, **41**, 151–155.
- Fuhr, U. Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, **38**, 493–504.
- Jensen, J., Christiansen, C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, **159**, 820–825.
- Kotlyar, M., Brauer, L. H., Tracy, T. S., Hatsukami, D. K., Harris, J., Bronars, C. A., Adson, D. E. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, Jun; **25**(3):226–229.
- Luñell, E., Fagerström, K., Hughes, J., Pendrill, R. Pharmacokinetic comparison of a novel non-tobacco-based nicotine pouch (ZYN) with conventional, tobacco-based Swedish Snus and American Moist Snuff. *Nicotine & Tobacco Research*, 2020, 1–7.
- Lysakowski, C., Dumont, L., Czarnetzki, C., Bertrand, D., Tassonyi, E., Tramer, M. R. The effect of cigarette smoking on the hypnotic efficacy of propofol. *Anaesthesia*, 2006, **61**, 826–831.
- Nathisuwan, S., Dilokthornsakul, P., Chaiyakunapruk, N., Haiyakunapruk, N., Morarai, T., Yodting, T., Piriyananusorn, N. Assessing evidence of interaction between smoking and Warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2011, **139**, 1130–1139.
- Oikonomou, M. T., Arvanitis, M., Sokolove, R. L. Mindfulness training for smoking cessation: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J. Health Psychol.*, 2017, Dec; **22**(14):1841–1850. doi: 10.1177/1359105316637667. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27044630.text.
- Pomp, E. R., Rosendaal, F. R., Doggen, C. J. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am. J. Hematol.*, 2008, **83**, 97–102.
- Robichaud, M. O., Seidenberg, A. B., Byron, M. J. Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches. *Tab. Control.*, 2020; **29**: e145–e146. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055321.
- Shapiro, S. & Weisbaum, E. History of mindfulness and psychology. *Oxford Research Encyclopedia of Psychology*. 2020, February 28. Retrieved 11 Apr. 2021, from <https://oxfordre.com/psychology/view/10.1093/acrefore/9780190236557.001.0001/acrefore-9780190236557-e-678>.
- Smith, R. B., Gwilt, P. R., Wright, C. E. 3<sup>rd</sup>. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oral alprazolam in healthy smoking and nonsmoking men. *Clin. Pharm.*, 1983, **2**, 139–143.
- Tutka, P., Vinniko, v D., Courtney, R. J., Benowitz, N. L. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*, 2019, Nov; **114**(11):1951–1969.