

UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Studijní program: Farmacie



Mgr. Adéla Michalíková

VLIV KOUŘENÍ NA FARMAKODYNAMIKU A
FARMAKOKINETIKU LÉČIV II

The effect of smoking on pharmacodynamics and
pharmacokinetics of drugs II

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Hradec Králové 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 30. 11. 2020

Poděkování

Mé poděkování patří PharmDr. Martinu Dosedělovi, Ph.D. za odborné vedení práce a cenné rady, které mi v průběhu zpracování diplomové práce věnoval. V neposlední řadě moje díky patří rodině a přátelům, kteří při mně stáli po celou dobu mého studia.

Abstrakt

VLIV KOUŘENÍ NA FARMAKODYNAMIKU A FARMAKOKINETIKU LÉČIV II.

Autor: Mgr. Adéla Michalíková

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Fakulta sociální a klinické farmacie

Úvod: Interakce mezi kouřením a působením některých léčiv může významně ovlivnit farmakoterapii a může se projevit např. snížením terapeutického účinku nebo výskytem nežádoucích účinků.

Cíl: Cílem diplomové práce bylo v rámci literární rešerše popsat a shrnout poznatky týkající se interakce mezi kouřením a vybranými léčivy.

Metodika: V diplomové práci byly zdroje informací vyhledávány zejména pomocí bibliografické databáze PubMed a dále pomocí webového vyhledávače Google Scholar. Jako klíčová slova pro vyhledávání byly použity konkrétně termíny „smoking“, „drug’s interaction“, „pharmacokinetics“, „pharmacodynamics“ a jednotlivé skupiny léčiv interagující s kouřením. Klíčová slova byla zadávána buď jednotlivě nebo v kombinacích. Z článků byly vybrány studie, které nejvíce souvisely s danou problematikou. Z knižních zdrojů byla pro vyhledávání lékových interakcí s kouřením použita publikace Stockley’s drug interaction.

Výsledky: Z dostupné literatury vyplývá, že mechanismus interakce mezi kouřením a léčivy je z větší části na úrovni farmakokinetické, a to zejména zvýšením metabolismu léčiv indukci cytochromu CYP1A2. Farmakodynamické interakce jsou vysvětlovány působením nikotinu na periferní i centrální nervový systém. Tyto mechanismy interakcí a související pozorované efekty v těle, jsou uvedeny v souhrnné tabulce v praktické části diplomové práce.

Závěr: U každého pacienta by měly být zhodnoceny individuálně interakce veškerých podávaných léčiv. V úvahu by se měl brát především aktuální zdravotní stav, velikost

dávky léčiv, typy medikace a další faktory, mezi něž je řazen například i kuřácký status. Je důležité pravidelné sledování údajů o kouření a rozsahu spotřeby cigaret, jež umožňuje úpravu dávkování určitých léčiv.

Klíčová slova: kouření, farmakokinetika, farmakodynamika, cytochrom, nikotin, polycyklické aromatické uhlovodíky

Abstract

INFLUENCE OF SMOKING ON DRUG'S PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS II

Author: Mgr. Adéla Michalíková

Supervisor of the thesis: PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and
Clinical Pharmacy

Introduction: The interaction between smoking cigarettes and using some types of drugs can significantly affect pharmacotherapy. For example, reducing of therapeutic effect or occurrence of side effects can be caused by smoking cigarettes.

Aims: The aim of the study was to describe and summarize information about interaction between smoking and selected drugs.

Methods: Sources were searched by bibliographic database such as PubMed and by web-search engine Google Scholar, in this diploma thesis. Examples of searched keywords are „smoking“, „drug's interaction“, „pharmacokinetics“, „pharmacodynamics“ etc. Keywords were entered individually or in combination. The most related articles were chosen for this thesis. From book sources, Stockley's drug interaction was used to search about information of drug's interactions with smoking.

Results: The available literature indicates that the mechanism of the interaction between smoking and drugs is largely at the pharmacokinetic level, in particular by increasing drug metabolism by induction of cytochrome CYP1A2. Pharmacodynamic interactions are explained by the action of nicotine on the peripheral and central nervous systems. These mechanisms of interactions and related observed effects in the body are listed in a summary table in the practical part of the thesis.

Conclusion: Individual interactions of medication should be evaluated for each patient. Actual health condition, dose of medication, type of drugs and other factors, which includes smoking status should be considered. It is important to observe the level of

addiction to smoking cigarette and the number of smoked cigarettes per day. Observing of these factors leads to adjustment of certain medication dosage.

Key words: smoking, pharmacokinetics, pharmacodynamics, cytochrome, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons

1	Úvod a cíl práce.....	11
2	Teoretická část.....	12
2.1	Tabákové výrobky.....	12
2.1.1	Historie tabáku.....	12
2.1.2	Legislativa v České republice.....	13
2.1.3	Prevalence kouření v České republice.....	15
2.1.4	Obsahové látky v tabákových výrobcích.....	16
2.2	Farmakokinetika léčiv a farmakokinetické děje.....	21
2.2.1	Absorpce.....	21
2.2.2	Distribuce	22
2.2.3	Biotransformace	22
2.2.4	Exkrece.....	24
2.3	Farmakodynamika léčiv	25
2.4	Farmakokinetické a farmakodynamické interakce léčiv	26
2.4.1	Farmakokinetické interakce.....	26
2.4.2	Farmakodynamické interakce.....	27
3	Praktická část.....	29
3.1	Metodika řešení.....	29
3.2	Léčiva interagující s kouřením	30
3.3	Analgetika.....	39
3.3.1	Opioidy	39
3.3.2	Paracetamol	40
3.4	Antiarytmika.....	41
3.5	Antidepresiva.....	41
3.5.1	NaSSA: Mirtazapin	41

3.5.2	SNRI: Duloxetin.....	42
3.5.3	SSRI.....	42
3.5.4	Tricyklická antidepresiva	44
3.6	Antidiabetika	44
3.6.1	Inzulín.....	44
3.6.2	Perorální antidiabetika.....	45
3.7	Antiepileptika	45
3.8	Antihypertenziva	46
3.8.1	β -blokátory	46
3.8.2	Verapamil	47
3.9	Antikoagulancia a protidestičkové látky	47
3.9.1	Heparin	48
3.9.2	Warfarin.....	48
3.9.3	Klopidogrel a prasugrel	49
3.10	Antipsychotika.....	50
3.10.1	Flufenazin	50
3.10.2	Haloperidol.....	51
3.10.3	Chlorpromazin.....	51
3.10.4	Klozapin.....	52
3.10.5	Olanzapin.....	53
3.11	Hormonální léčiva	55
3.11.1	Hormonální antikoncepce	55
3.11.2	Kortikosteroidy	57
3.12	Hypnotika a sedativa	58
3.12.1	Benzodiazepiny	58
3.13	Léčiva dýchacího traktu	60

3.13.1	Teofylin	60
3.14	Ostatní látky	61
3.14.1	Kofein	61
3.14.2	Takrin	61
3.14.3	Tizanidin	61
4	Diskuze	63
5	Závěr	66
	Seznam použitých zkratk.....	67
	Použitá literatura	69

1 Úvod a cíl práce

Užívání tabákových výrobků je považováno za jedno z nejzávažnějších, avšak preventabilních příčin úmrtí. Kouření tabáku se řadí mezi jednu z největších výzev pro veřejné zdravotnictví ^[1]. Kromě toho, že kouření negativně ovlivňuje zdraví člověka, mohou mít některé složky tabákového kouře vliv na farmakokinetiku či farmakodynamiku léčiv.

Cigaretový kouř obsahuje širokou škálu látek přes těžké kovy, toxické plyny, nitrosaminy, až po alkaloid nikotin, který je zodpovědný za návykovost. Farmakodynamické interakce tabákového kouře jsou vyvolány zejména právě nikotinem. Nikotin je agonistou při přenosu podráždění v sympatických i parasympatických vegetativních gangliích. Způsobuje uvolňování katecholaminů ve dřeni nadledvin a má stimulační působení na centrální nervový systém. Centrální i periferní působení nikotinu se může projevit například snížením účinků benzodiazepinů či betablokátorů ^[2].

Mezi další složky, které hrají významnou roli v interakci s léčivými patří polycyklické aromatické uhlovodíky, jež se řadí mezi karcinogeny a ovlivňují zejména farmakokinetiku některých léčiv. Působí v lidském těle jako induktory enzymů cytochromu P450, pomocí kterého je metabolizována velká část léčiv a tím zvyšují rychlost biotransformace. Jedním z těchto enzymů je cytochrom CYP1A2, přes který jsou metabolizována léčiva například ze skupiny antidepressiv, či antipsychotik ^[2].

Teoretická část diplomové práce je věnována úvodu do dané problematiky. Zahrnuje kapitoly, které popisují historii tabákových výrobků dále legislativu a prevalenci kouření v České republice. Jsou zde popsány i významné složky tabákových výrobků. Následují kapitoly, kde jsou shrnuty základní poznatky týkající se farmakokinetiky a farmakodynamiky ve vztahu ke kouření. Praktická část diplomové práce je věnována konkrétním interakcím jednotlivých látek nebo skupiny léčiv s kouřením. Tato kapitola obsahuje souhrnnou tabulku, kde jsou přehledně uvedeny mechanismy interakce, efekty, jakým působí tyto interakce v těle kuřáků a případné doporučení, pokud byly v literatuře tyto informace dostupné.

Cílem této diplomové práce bylo v rámci literární rešerše shrnout poznatky týkající se vlivu kouření cigaret na farmakokinetiku a farmakodynamiku vybraných léčiv.

2 Teoretická část

2.1 Tabákové výrobky

2.1.1 Historie tabáku

Tabák je rostlina z čeledi lilkovitých (*Solanaceae*). Nejrozšířenějšími druhy této rostliny je tabák virginský (*Nicotiana tabacum*) a tabák selský (*Nicotiana rustica*), přičemž oba druhy mají svůj původ v Jižní a Střední Americe. Tabák virginský je zobrazen na obrázku 1.



Obrázek 1 Tábák virginský (*Nicotiana tabacum*) [3]

První známky o tabáku pochází již z doby Mayské civilizace, kdy byl používán při náboženských rituálech již kolem roku 500 n.l. Ještě předtím než Kryštof Kolumbus roku

1492 připlul se svými loděmi k břehům Nového světa, byl už tabák rozšířen napříč celým americkým kontinentem, a to i včetně Kuby [4]. Pravděpodobně nejstarším způsobem, jakým byl tabák užíván, bylo jeho šňupání, protože šňupací nástroje patří mezi nejstarší artefakty, které byly v souvislosti s tabákem nalezeny. Tabák však nebyl jen šňupán či kouřen, ale také žvýkán, byl popíjen ve formě čaje, natírán po těle (pro usmrcení vši a jiných parazitů), přidával se do očních kapek a klystýrů. V medicíně se využívaly jeho analgetické a antiseptické vlastnosti [5].

První Evropané, kteří se poprvé setkali s tabákem, byli právě členové Kolumbovy výpravy. Jedním z nich byl Rodrigo de Jerez, který je považován za prvního Evropana, který tabák kouřil. Po návratu do Španělska byl však za kouření na veřejnosti uvězněn španělskou inkvizicí a ve vězení strávil tři roky. Tehdejší církev totiž v kouření spatřovala spojitost s ďáblem. Lidé si však mysleli, že tabák má jisté léčivé vlastnosti, což umožnilo v 16. století jeho pěstování v evropských palácových zahradách. V roce 1561 představil francouzský diplomat Jean Nicot tabák ve formě šňupacího prášku královně Kateřině Medicejské, která ho začala užívat na mírnění své migrény a v Paříži se stal velmi populární. O několik let později byl tabákové rostlině dán její botanický název *Nicotiana* právě podle Jeana Nicota a tento název jí zůstal dodnes. Tabák se poté začal šířit a pěstovat po celém světě [4, 5, 6].

Zpočátku byl tabák šňupán, žvýkán či kouřen pomocí dýmek, nebo ve formě doutníků. Ve formě cigaret, jaké známe dnes, se začal objevovat až v 19. století, kdy vznikají první továrny na cigarety. Do první světové války bylo kouření pouze doménou mužů, což se po jejím skončení změnilo a kouřit začínají i ženy. Užívání cigaret dosahuje vrcholu své popularity po druhé světové válce. Výroba a prodej cigaret se stala významným světovým obchodem [7]. Účinky kouření na lidské zdraví začaly být zkoumány až v polovině 20. století. Od té doby bylo napsáno mnoho odborných textů potvrzující neblahé působení na lidský organismus a byla jasně prokázána spojitost mezi kouřením a řadou vážných chorob [5].

2.1.2 Legislativa v České republice

Způsob, jakým nakládat s tabákovými výrobky je popsán zejména v zákoně č. 110/1997 Sb. o potravinách a tabákových výrobcích. Dále se touto problematikou

zabývá vyhláška 261/2016 Sb. o tabákových výrobcích, anebo například zákon 65/2017 Sb. o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek [8, 9, 10].

Zákon č. 110/1997 Sb. Definiuje tabákový výrobek jako „výrobek, který může být užíván a obsahuje neupravený nebo zcela či z části geneticky upravený tabák“. Zároveň upravuje povinnosti výrobce, dovozce, prodejce a distributora tabákových výrobků. Tabákové výrobky nesmí obsahovat zakázané látky stanovené vyhláškou, jako jsou například vitaminy, nebo stimulační přísady, například kofein či taurin. Výrobce je povinen označovat tabákové výrobky informacemi o výrobcu a zemi původu, obecným a zdravotním varováním.

Ve vyhlášce 261/2016 Sb. Jsou popsány tabákové výrobky a jejich rozdělení na jednotlivé skupiny a podskupiny (viz Tabulka 1).

Tabulka 1 Druhy tabákových výrobků a jejich členění (dle Přílohy č. 1 k vyhlášce č. 261/2016 Sb., ve znění pozdějších předpisů)

Druh	Skupina	Podskupina
cigarety		
doutníky		
doutníčky		
tabák	ke kouření	určený k ručnímu balení cigaret
		dýmkový
		určený do vodní dýmky
	bezdýmný	šňupací
		žvýkáci
		určený k orálnímu užití
nový tabákový výrobek	ke kouření	
	bezdýmný	

Maximální úroveň emisí nikotinu u cigaret uváděných do oběhu je 1 mg. U dehtu a oxidu uhelnatého jsou tyto hodnoty shodně maximálně 10 mg. Tabák patří mezi návykové látky a podle toho je s ním také legislativně zacházeno. V České republice je

zákaz prodeje tabákových výrobků osobám mladším 18 let věku. Není povolena reklama na tabák a tabákové výrobky v rozhlasovém a televizním vysílání. Od 31. května 2017 platí v Česku plošný zákaz kouření v restauracích^[10].

2.1.3 Prevalence kouření v České republice

Ve většině vyspělých zemích je užívání tabákových výrobků považováno za jednu z nejzávažnějších, ale preventabilních příčin úmrtí a chronických neinfekčních onemocnění. Kouření má za důsledek řadu onemocnění zejména nádorových, kardiovaskulárních a respiračních. Léčba těchto onemocnění výrazně zatěžuje ekonomiku v systému zdravotní péče. Kouření negativně ovlivňuje celkovou míru nemocnosti i úmrtnosti populace. Škodlivý vliv na zdraví člověka má nejen samotné užívání tabáku, ale i pouhé vystavení tabákovému kouři. S ohledem na vysoký počet kuřáků, je možné tuto situaci nazvat celosvětovou pandemií^[1]. WHO v roce 2008 vydala dokument, kde je představeno šest hlavních priorit efektivních strategií k omezení spotřeby tabáku^[11]:

- monitorovat užívání tabáku a politik prevence
- chránit lidi před tabákovým kouřem
- nabídnout pomoc při odvykání kouření
- varovat před nebezpečím užívání tabáku
- prosazovat zákaz reklamy na tabák, jeho propagaci a sponzorství
- zvyšovat daně na tabák

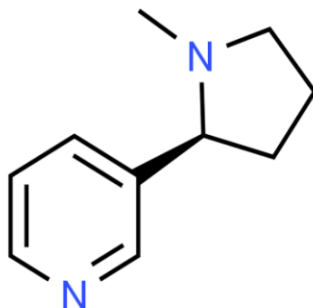
V posledních letech je v České republice vývojový trend počtu kuřáků mezi občany poměrně stabilní. V roce 2019 byla prevalence kouření v dospělé populaci 24,9 %. Tato hodnota byla nižší než v předchozím roce, kdy byla prevalence kouření mezi dospělými občany 28,5 %. V roce 2019 byl průměrný počet vykouřených cigaret u pravidelných kuřáků 11,2 kusů za den. Podle epidemiologických výzkumů se kouření v České republice podílí na roční úmrtnosti téměř 20 procenty. Proto se prioritou veřejného zdravotnictví stala snaha omezit zdravotní a s nimi spojené i značné ekonomické škody způsobené kouřením^[1].

2.1.4 Obsahové látky v tabákových výrobcích

Tabákový kouř obsahuje přes 7000 látek, z čehož téměř 70 z nich má prokázané karcinogenní účinky [12]. Některé látky obsažené v tabákovém kouři se vyskytují přirozeně v rostlině tabáku, zatímco jiné jsou přidávány v průběhu výrobního procesu cigaret. Většina škodlivých látek vzniká při hoření [13].

2.1.4.1 Nikotin

Nikotin je pyridinový alkaloid obsažený v listech rostliny rodu *Nicotiana* (strukturní vzorec nikotinu viz Obrázek 2). Majoritní část nikotinu se v tabáku nachází v levotočivé formě jako (S)-izomer, pouze 0,1 - 0,6 % je tvořeno pravotočivým (R)-izomerem [14]. Nikotin patří mezi vysoce návykové látky. V běžných dávkách má stimulační účinky, může zlepšovat kognitivní funkce zahrnující schopnost učení, má pozitivní vliv na soustředění, koncentraci a snižuje stres. Ve velkých dávkách může vyvolávat třes až křeče. Intoxikace nikotinem způsobuje nejčastěji nevolnost, abdominální bolesti, zvýšenou salivaci, průjem či zvracení [15, 16].



Obrázek 2 Strukturní vzorec L-nikotinu [17]

Za letální dávku u člověka je považováno množství 30–60 mg nikotinu [18]. Vzhledem k velkému počtu cigaret, které by musely být vykouřeny naráz a také vzhledem k rychlému odbourávání nikotinu z těla bývají smrtelné otravy nikotinem spíše vzácné. Akutní intoxikace nikotinem zahrnuje dvě fáze. V dřívější fázi dochází ke stimulaci acetylcholinových nikotinových receptorů a objevují symptomy jako je bolest břicha, hypertenze, tachykardie a křeče. Druhá inhibiční fáze je opožděná a projevuje

se hypotenzí, bradykardií, dušností vedoucí k poruše vědomí a následnému respiračnímu selhání [19].

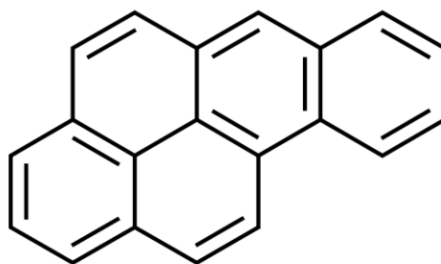
Nikotin zaujímá asi 1,5 % z celkové váhy komerčně prodávaných cigaret [20]. V těle se nikotin váže na nikotinové acetylcholinové receptory v centrálním i periferním nervovém systému. Po stimulaci uvolňují nikotinové receptory acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, vasopresin, růstový hormon a adrenokortikotropní hormon [16, 21].

Nikotin se velmi dobře absorbuje sliznicí dutiny ústní, z dýchacích cest a snadno se vstřebává kůží, proto je u pracovníků, kteří sklízí tabákové listy riziko otravy touto látkou. Dobré penetrace přes kůži využívá rovněž technologie transdermálních přípravků, které se používají například při odvykání od kouření [14]. Absorpce přes buněčné membrány závisí hlavně na pH prostředí. Nikotin je slabá báze s $pK_a = 8$. Metabolismus probíhá v játrech pomocí enzymu CYP2A6, mimo jiné na kotinin, na který je metabolizováno zhruba 70 % absorbovaného nikotinu. Jelikož je kotinin z těla vylučován pomaleji, využívá se pro diagnostické účely při posuzování expozice tabákovému kouři [14, 16].

2.1.4.2 Polycyklické aromatické uhlovodíky

Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAH) zahrnují širokou skupinu chemických látek. Společným znakem PAH jsou obsažená kondenzovaná aromatická jádra v molekule. Tyto látky patří mezi podezřelé či prokázané karcinogeny. PAH se nenacházejí v tabákové rostlině, ale tvoří se primárně nedokonalým spalováním tabáku a jiných organických složek během kouření. Cigaretový kouř obsahuje více než 500 různých PAH [22].

Jedním z nejrozšířenějších silných karcinogenů ze skupiny PAH je benzo[a]pyren (strukturní vzorec viz Obrázek 3). Benzo[a]pyren se kromě cigaretového kouře může vyskytovat například v tepelně upravovaných potravinách, v ovzduší jako produkt řady průmyslových procesů, či v uhelném dehtu. [22, 23]



Obrázek 3 Strukturální vzorec benzo[a]pyrenu [17]

Farmakokinetické interakce PAH mohou být v řadě případů klinicky významné. Jedná se o induktory především enzymů CYP1A2, dále CYP2E1 a CYP1A1 [24]. Pokud je tedy kuřák léčen látkami, které se přes tyto enzymy metabolizují (např. warfarin, teofylin, olanzapin), je potřeba dávku léčiva u tohoto pacienta monitorovat a případně upravovat dle aktuálních sérových koncentrací [25].

2.1.4.3 Nitrosaminy

Za běžných podmínek jsou nitrosaminy stabilní chemické sloučeniny, které se vyznačují, podobně jako PAH, karcinogenním, mutagenním a teratogenním účinkem. Existuje řada studií, které dokazují souvislost mezi tabákovými nitrosaminy a vznikem rakoviny plic, slinivky břišní, jícnu či dutiny ústní [26]. Nitrosaminy jsou prekarcinogeny. Pro jejich vazbu na DNA a jiné buněčné makromolekuly je potřeba metabolické aktivace [27].

Tabák a tabákový kouř obsahují tři typy nitrosaminů: těkavé nitrosaminy, nitrosaminy pocházející ze zbytků chemikálií používajících se na ošetření tabáku v zemědělství a specifické tabákové nitrosaminy [26].

Specifické tabákové nitrosaminy vznikají z nikotinu a jemu příbuzných alkaloidů přítomných v tabáku. Několik studií uvádí, že tabákové nitrosaminy byly detekovány v náhradních kapalinách do e-cigaret. Jejich míra je ale obvykle výrazně nižší, než u klasických cigaret obsahující tabák [26].

2.1.4.4 Těžké kovy

Těžké kovy ovlivňují řadu fyziologických procesů v lidském těle. Kouření cigaret narušuje rovnováhu těžkých kovů v lidském těle. Těžké kovy v cigaretovém kouři poškozují endotel cév, což předchází vzniku aterosklerózy a dalším onemocněním s ní spojenými. Byla zjištěna řada těžkých kovů, které jsou v cigaretovém kouři obsaženy. Mezi ně patří například nikl, kadmium, olovo a chrom, kterým jsou věnovány následující podkapitoly. Dále také byly také v cigaretovém kouři naměřeny významnější koncentrace arsenu, hliníku, zinku, mědi aj. [28].

2.1.4.4.1 Nikl

U lidí může nikl způsobovat různé formy rakoviny, zejména v respiračním traktu. Chronická inhalace a vystavení nikelnatým sloučeninám může způsobovat i jiné respirační onemocnění, kterými jsou zejména astma či bronchitida. Nikl má imunotoxický účinek a může u lidí působit jako alergen. Byly popsány případy kontaktní dermatitidy spojené s vystavením niklu [29].

Dýmkový či cigaretový tabák a další formy tabákových výrobků se příliš neliší v množství obsaženého niklu [29]. S ohledem na jiné těžké kovy obsažené v cigaretovém kouři, je otázkou, zda množství niklu, které se dostane z kouře do plic, je dostatečně vysoké, aby způsobovalo některé z výše uvedených onemocnění. Množství niklu v cigaretě se pohybuje mezi 0,078 a 5 μg [28].

2.1.4.4.2 Kadmium

Kadmium se do lidského těla dostane hlavně kouřením. Průměrné množství kadmia v cigaretě se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,5 μg [28]. Při kouření se kadmium přeměňuje na oxid kademnatý, který je inhalován do plic. Přibližně 10 % je uloženo v plicích a 20 – 50 % transportováno do krevního oběhu. Množství kadmia zjištěného v krvi kuřáka je téměř 2x vyšší než u nekuřáka [30]. Kromě krevního oběhu se kadmium hromadí také v ledvinách, což může podle některých studií v konečném stádiu vést až k jejich selhání [28]. Kadmium patří mezi toxické a kancerogenní kovy s nejvyšší koncentrací obsaženou v tabáku. Kromě ledvin se toxický účinek kadmia projevuje i na stavu kostí a na nervovém a respiračním traktu [31].

2.1.4.4.3 Olovo

Kouření není hlavním zdrojem absorpce olova lidmi, ale podíl kouření na celkovém zatížení společnosti olovem je stále výraznější. Přibližně 50 % z celkového olova, které

se dostane do lidského organismu, pochází z benzínu, kam je přidáváno pro zlepšení jeho vlastností a zvýšení oktanového čísla. V posledních desetiletích je snaha snížit tyto emise, například zavedením bezolovnatého benzínu [28].

Množství olova v cigaretě je asi 1,2 μg [28]. V krvi je olovo vázáno hlavně na erytrocyty. V průběhu života se akumuluje v kostech [31]. Zejména děti jsou vystaveny vyššímu riziku akumulace neurotoxického olova v mozku a centrálním nervovém systému, což může vést k mentální retardaci a jiným neurologickým poruchám. Proto je nutné děti chránit jak před aktivní, tak zároveň pasivní formou kouření. Další možné zdravotní důsledky hromadění olova v organismu jsou hypertenze, či šedý zákal [28].

2.1.4.4 Chrom

Chrom existuje v několika oxidačních stupních, přičemž toxický potenciál má chrom šestimocný, který se řadí mezi karcinogeny. Ukládá se ve tkáních, zejména v plicích. Šestimocný chrom může způsobovat poškození DNA a mimo to působí nepříznivě i na respirační trakt a může vést až k poškozením funkce plic. U kuřáků byly zjištěny prokazatelně vyšší hladiny (4,3 mg/kg) chromu v porovnání s nekuřáky (1,3 mg/kg), rostoucí s věkem [28].

2.1.4.5 Toxické plyny

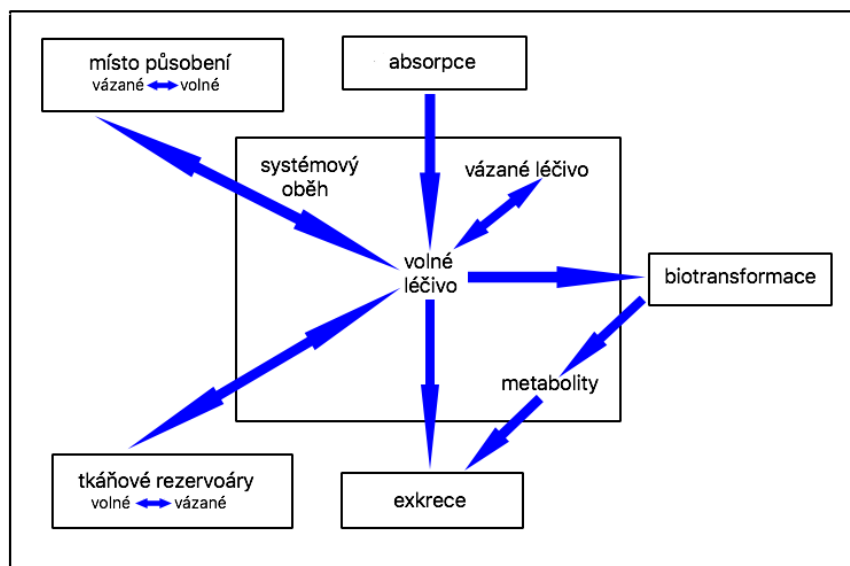
Během spalování tabáku vznikají toxické plyny jako je oxid uhelnatý, oxidy dusíku či síry dále formaldehyd a kyanovodík, akrolein a mnoho dalších. Toxikologicky významný je oxid uhelnatý. Tento plyn je bezbarvý, bez chuti a bez zápachu. Afinita hemoglobinu k oxidu uhelnatému je více než 200x vyšší než ke kyslíku. Vazba oxidu uhelnatého k hemoglobinu je reverzibilní. Oxid uhelnatý zabraňuje přenosu kyslíku z plic do tkání a vyvolává tkáňové dušení [30, 32].

Mezi další složky cigaretového kouře patří oxidy dusíku, z nichž toxikologicky významný je oxid dusičitý. Tento plyn snadno proniká z plic do krve. Hlavním toxickým účinkem oxidu dusičitého je dráždění sliznic. Pro lidské zdraví jsou nebezpečné již velmi malé koncentrace, pokud působí déle než 30 minut, což je právě případ u kuřáků. Riziko představuje zejména pro citlivé jedince, děti a osoby s astmatickými potížemi. Chronické otravy mohou být spjaty s prokazatelně vyšším rizikem pro výskyt respiračních onemocnění [30, 32].

2.2 Farmakokinetika léčiv a farmakokinetické děje

Farmakokinetika je podobor farmakologie zabývající se studiem dějů, které mají vliv na časový průběh přítomnosti léčiva v organismu. Základními farmakokinetickými ději (procesy) jsou absorpce, distribuce, metabolismus (biotransformace) a exkrece, které jsou souhrnně označovány názvem ADME. Absorpci léčiva předchází uvolnění látky z lékové formy (z angl. *liberation*) a rozpuštění v biologické tekutině. Proto se v odborné literatuře někdy uvádí zkratka LADME [15, 25].

Farmakokinetické děje, které probíhají po podání léčiva do organismu jsou zobrazeny na Obrázku 4.



Obrázek 4 Schématické znázornění farmakokinetických dějů probíhajících po podání léčiva do organismu a vzájemné vztahy absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiva (dle [15])

2.2.1 Absorpce

Absorpce je proces, při kterém dochází ke vstřebání rozpuštěné látky z místa aplikace do systémového krevního oběhu. K absorpci dochází při všech způsobech podání mimo intravenózního a intraarteriálního. Kromě aplikační cesty (např. perorální, sublinguální, rektální, transdermální, inhalační), ovlivňuje absorpci i řada dalších faktorů. Mezi faktory, které modifikují absorpci léčiv patří fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva,

rozpustnost léčiva, lokální podmínky, koncentrace léčiva, průtok krve v místě absorpce či velikost absorpčního povrchu. Velkou roli hraje ionizace molekul. Ionizované molekuly jsou polárnější a hůře pronikají přes biologické membrány, zatímco molekuly neionizované jsou lipofilnější a přes biologické membrány pronikají snadněji [15, 25].

Absorpce je charakterizována rychlostí s jakou se léčivo dostává do organismu v místě aplikace. Důležitým parametrem, který se častěji, než pojem absorpce využívá v klinické praxi, je biologická dostupnost. Biologická dostupnost (BA) udává rozsah, ve kterém léčivo dosáhne systémové cirkulace a následně pak místa svého účinku. Určuje se z poměru AUC (plocha pod křivkou) pro perorální a AUC pro intravenózní podání stejné dávky léčiva ($BA = AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}$) [15, 33].

2.2.2 Distribuce

Po absorpci léčiva do systémové cirkulace následuje distribuce. To je proces, při kterém dochází k nerovnoměrnému rozptýlení léčiva do různých kompartmentů tekutin a tkání. Distribuce je ovlivněna vazbou na proteiny, místními rozdíly v pH i rozdílnou propustností různých biologických membrán. Aby se léčivo dostalo z extracelulárního kompartmentu do transcelulárního musí překročit buněčnou bariéru. V distribuci léčiva hraje důležitou roli též hematoencefalická bariéra (HEB) a u gravidních žen pak i hematoplacentární bariéra [15].

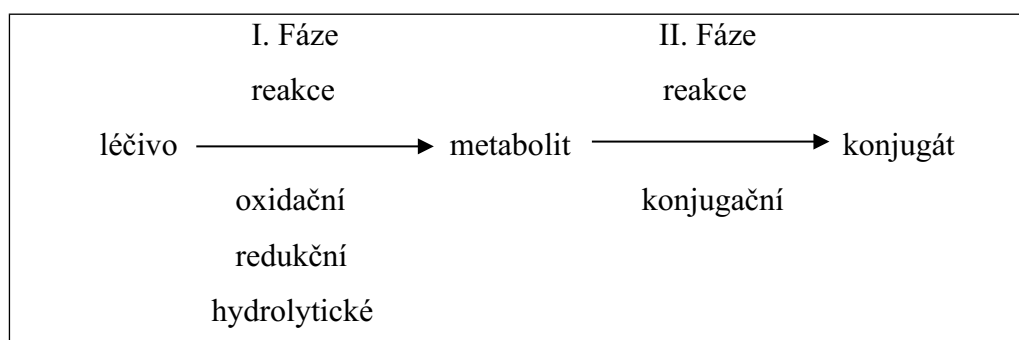
Veličina, která popisuje distribuci, se nazývá distribuční objem (V_d). Jedná se o fiktivní objem tekutiny potřebný k tomu, aby byla účinná látka v celém těle ve stejné koncentraci, jaká byla naměřena v krevní plazmě. Čím je hodnota V_d vyšší, tím je látka více rozptýlena v intracelulárním prostoru, zatímco nižší hodnoty svědčí spíše o setrvání léčiva v krevním řečišti a extracelulárním prostoru [15, 33].

2.2.3 Biotransformace

Existují léčiva (např. ether), která se z těla vylučují v nezměněné podobě, avšak naprostá většina léčiv je v našem organismu metabolizována. Při biotransformaci léčiv a jiných cizorodých látek vznikají hydrofilnější, polárnější metabolity. Tyto metabolity se z organismu vylučují snadněji než původní lipofilní látka. Z hlediska farmakologického účinku může při biotransformaci dojít k bioaktivaci, nebo

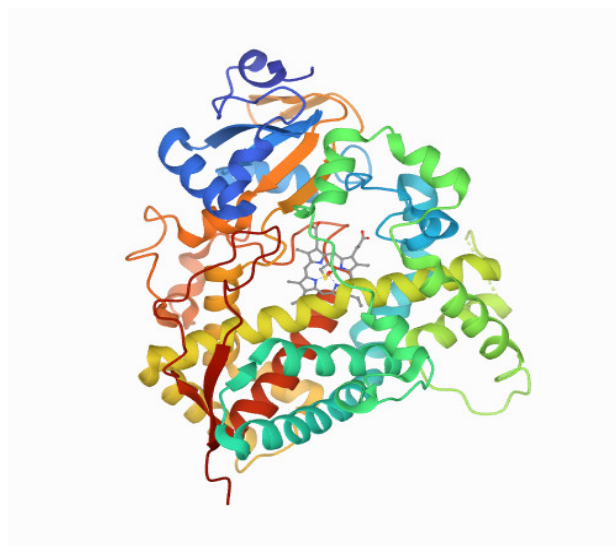
biodeaktivaci. Pokud se látka v původně neúčinné podobě (tzv. proléčivo) aktivuje až v místě svého účinku, označuje se tento proces jako bioaktivace. Jako proléčiva působí inhibitory protonové pumpy, inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu), prednison aj. Při biodeaktivaci dochází k vytvoření metabolitu, který nemá žádný farmakologický účinek [15, 33].

Biotransformace většiny léčiv probíhá v játrech, ale může probíhat také v krevní plazmě, plicích, či střevní stěně. Rozlišujeme biotransformaci na I. a II. fázi. V I. fázi se nejčastěji jedná o reakce oxidační, redukční a hydrolytické. Mezi biotransformační reakce II. fáze řadíme reakce konjugační (nejčastěji s kyselinou glukuronovou, sírovou či octovou) a syntetické. Obě biotransformační fáze jsou znázorněny na Obrázku 5.



Obrázek 5 Schématické znázornění dvou fází biotransformace s příslušnými probíhajícími reakcemi (dle [15])

Biotransformační reakce jsou katalyzovány enzymy, přičemž převážná část oxidačních reakcí je katalyzována cytochrom P450–monooxygenázovým systémem. Tento systém představuje velkou nadskupinu enzymů, které jsou schopné metabolizovat rozsáhlý a různorodý počet chemických látek. Tyto enzymy jsou hemové proteiny, jež jsou lokalizovány na membránách hladkého endoplazmatického retikula mnoha tkání. Hlavními enzymy, které se podílejí na metabolismu léčiv v játrech jsou CYP1A2 (teofylin), CYP2A6 (metoxyfluran), CYP2C9 (warfarin, ibuprofen), CYP2C19 (omeprazol), CYP2D6 (klozapin, kodein), CYP2E1 (halotan) a CYP3A4 (midazolam, nifedipin). Struktura cytochromu CYP3A4 je zobrazena na Obrázku 6. Tyto enzymatické struktury, mohou být na jedné straně inhibovány (např. grapefruitovým džusem, některými antidepresivy, verapamilem či amiodaronem) a na straně druhé indukovány (např. rifampicinem, karbamazepinem, nebo právě kouřením) [15].



Obrázek 6 Krystalická struktura lidského cytochromu P450 3A4 [34]

V metabolismu léčiv byly zjištěny výrazné interindividuální rozdíly. Mezi faktory ovlivňující biotransformaci se řadí faktory genetické, dále věk, nemoc nebo výživa [15].

2.2.4 Exkrece

Jedním ze základních farmakokinetických dějů je exkrece. Je to děj, při kterém dochází k vylučování léčiva z organismu, buď v nezměněné formě, nebo ve formě metabolitu. Nejdůležitějším orgánem pro eliminaci léčiv jsou ledviny, kde dochází k tzv. renální exkreci a vyloučení léčiva do moči. Dochází zde ke třem procesům, které zahrnují glomerulární filtraci, aktivní tubulární sekreci a tubulární reabsorpci. Další cestou exkrece léčiv je exkrece žlučí a stolicí. Neméně důležitá je také exkrece léčiv do mateřského mléka, nebo plicní exkrece [15].

Rychlost eliminace léčiva z organismu se vyjadřuje eliminační konstantou (k_e). Biologický poločas ($t_{1/2}$) je doba, za kterou se eliminuje vždy polovina množství látky přítomné v organismu. Dalším klinicky důležitým farmakokinetickým parametrem je clearance, která představuje objem plazmy nebo krve, jež bude kompletně očištěn od léčiva za jednotku času. Clearance vlastně představuje eliminaci léčiva různými orgány, tudíž rozeznáváme clearance renální, clearance hepatální a jiné. Celková systémová clearance je potom dána součtem jednotlivých orgánových clearance [15, 33].

2.3 Farmakodynamika léčiv

Farmakodynamika na rozdíl od farmakokinetiky studuje biochemické, fyziologické a jiné účinky léčiv a jejich mechanismy účinku. Rozlišuje se farmakodynamika obecná, která se zabývá obecně platnými zákonitostmi, týkající se účinků látek a jejich mechanismů a farmakodynamika speciální, zabývající se studiem a popisem účinků u jednotlivých léčiv ^[15].

Farmakologické účinky látek jsou podmíněny hlavně změnou biochemických a fyziologických funkcí organismu. Aby léčivo bylo účinné, je potřebná jeho interakce s biologickým systémem, což vede k řadě reakcí, a to dále vede k výslednému měřitelnému farmakologickému efektu. Buněčná komponenta (většinou bílkovinné povahy), se kterou látka (ligand) interaguje se nazývá receptor. Receptory mohou aktivovat endogenní látky jako jsou hormony, neurotransmitery nebo růstové faktory. Jako agonisté se nazývají látky, které aktivují receptory podobně jako endogenní látky, naopak antagonisté brání jejich účinku ^[35].

Kromě receptorového mechanismu působení existují i různé nereceptorové mechanismy. V tomto případě je účinek podmíněn obecnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi látek, nebo interakcí molekul s jinými molekulami v tělesných tkáních a tekutinách (např. antacida) ^[15, 35].

Podstatou účinku převážné většiny léčiv jsou specifické vazebné interakce s molekulárními cíli v organismu. Molekulárním cílem pro léčivo je molekula, která je zapojena do určité metabolické, nebo signální dráhy, jejíž ovlivnění má léčebný účinek (žádoucí). Z funkčního hlediska v organismu můžeme tyto cíle rozdělit na receptory, iontové kanály, enzymy, transportní a jiné proteiny či neproteinové struktury ^[25].

Jedním z hlavních faktorů, který ovlivňuje účinek léčiva, je jeho dávka podaná do organismu. Kromě toho působí další faktory, a to zejména individualita pacienta (hmotnost, věk, pohlaví, psychický stav, nemoci, genetické faktory a další, jako je tolerance na podávanou látku, alergie, či léková závislost) ^[15].

2.4 Farmakokinetické a farmakodynamické interakce léčiv

Pojmem lékové interakce jsou definovány převážně stavy, kdy současné podání dvou léčiv ovlivní různými mechanismy účinek jednoho, nebo obou současně podávaných léčiv. Existují lékové interakce, kdy ke změně účinku léčiva může dojít při následném podávání dvou léčiv, nebo po vysazení jednoho ze dvou léčiv, jež jsou podávána současně [15].

Lékové interakce mohou být jak prospěšné (žádoucí) nebo škodlivé (nežádoucí). Příkladem žádoucí interakce může být například kombinace estrogenu a progestinu v perorálních kontraceptivech. Jako příklad nežádoucí interakce je možné uvést například snížení účinnosti této kombinace rifampicinem [15].

Lékové interakce jsou, mimo jiné, příkladem lékového problému (DRP - drug-related problem), se kterým se může lékárník v lékárně setkat. DRP jsou definovány jako události či okolnosti, jež jsou spojeny s farmakoterapií, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků [36]. Dalšími příklady DRP jsou například problém s výběrem léčiva, dávkováním léčiva nebo chybějící monitoring terapie [37].

Existují dva základní typy lékových interakcí, které vznikají v organismu. Ty jsou pojmenovány podle mechanismů vzniku – farmakokinetické a farmakodynamické interakce. Dále ještě existují interakce vznikající chemickým působením látek již mimo organismus (tzv. inkompatibility) [15].

2.4.1 Farmakokinetické interakce

Na úrovni absorpce může interakce probíhat několika způsoby – léky mohou zamezit vstřebávání jiných léčiv změnou v pH v GIT nebo tvorbou chelátů, ale i změnou motility. Daleko významnější se zdají interakce na úrovni biotransformace neboli na úrovni metabolického systému (viz níže). Další příčinou lékových farmakokinetických interakcí může být vytěsnění z vazby na transportní, nebo tkáňové bílkoviny, tedy na úrovni distribuce. Tyto však nemusí být tolik klinicky významné, zprv z důvodu, že se léky nemusí vázat na stejné místo a tím pádem nemusí vytěsňovat konkrétní lék. Druhým důvodem je to, že přestože léčivo vytěsní z vazby na bílkoviny

druhý lék, zvýšená volná frakce může být vyšší jen po krátkou dobu. U interakcích na úrovni exkrece se jedná zejména o vylučování léčiv ledvinami. V aktivně tubulárním systému se léčivo může reabsorbovat, nebo vylučovat a může docházet ke kompetici s jinými léky [38].

2.4.1.1 Farmakokinetické interakce a kouření

Kouření tabákových výrobků urychluje metabolismus některých léčiv tím, že indukuje jaterní enzymy, které se účastní biotransformace léčiv. Mezi tyto enzymy patří zejména cytochrom P450 (CYP) [39]. Kouření zvyšuje metabolismus některých léčiv, zejména těch, která jsou metabolizována přes cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) a v menší míře přes CYP2E1 a UDP – glukuronosyltransferázu [40].

Polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v tabákovém kouři indukují zejména izoenzymy, CYP1A2, CYP2E1 a CYP1A1 [41]. Indukce CYP1A2 je zprostředkována vazbou polycyklických aromatických uhlovodíků z tabákového kouře na aryl uhlovodíkový receptor (AHR) s následnou aktivací transkripce genu CYP1A2 [40]. Jiné složky kouře jako jsou těžké kovy, benzen, oxid uhelnatý či nikotin mohou také ovlivňovat jaterní enzymy, avšak mnohem méně významně než PAH. Mnoho léčiv je substrátem jaterního enzymu CYP1A2. Metabolismus těchto léčiv může být indukován u kuřáků, což vede ke klinicky významnému poklesu farmakologických účinků [20].

2.4.2 Farmakodynamické interakce

Farmakodynamických interakcí se účastní endogenní látky, léčiva a jiné látky vnějšího prostředí. Rozlišujeme dva typy vzájemného účinku dvou a více látek na jeden receptor. V případě zesílení účinku se jedná o synergismus. V případě zeslabení účinku se jedná o farmakodynamický antagonismus. Farmakodynamický antagonismus můžeme rozdělit podle několika typů mechanismů interakcí:

- Kompetitivní reverzibilní antagonismus
- Kompetitivní ireverzibilní antagonismus
- Kompetitivní pseudo-ireverzibilní antagonismus
- Alosterický nekompetitivní antagonismus
- Pravý nekompetitivní antagonismus [25]

Farmakodynamické interakce mohou být zdravotníky snadněji odhalitelné, pokud je znám mechanismus účinku a účinky které léčivo má. Klinický význam těchto interakcí může být častěji než u farmakokinetických interakcí, závislý na životním stylu pacienta, na množství a složení přijímaných tekutin a potravy a na ztrátách minerálů (průjem, zvracení) [38].

2.4.2.1 Farmakodynamické interakce a kouření

Farmakodynamické účinky tabákového kouře jsou často vyvolány nikotinem. Nikotin působí jak na periférii, tak centrálně, což je předpokladem pro vznik farmakodynamických interakcí s různými látkami. Nikotin je agonistou při přenosu podráždění v sympatických i parasympatických vegetativních gangliích. Ve dřeni nadledvin způsobuje nikotin uvolňování katecholaminů. V centrálním nervovém systému vyvolává nikotin uvolnění neuromediátorů s následným neuronálním podrážděním, jehož důsledkem je stimulační působení. Farmakodynamické interakce nikotinu se projevují například snížením účinku benzodiazepinů, betablokátorů nebo opioidů [2].

Klinicky významná je negativní farmakodynamická interakce, která zvyšuje výskyt kardiovaskulárních komplikací u žen užívající kombinovanou hormonální antikoncepci. Příkladem negativní a terapeuticky nežádoucí interakcí je i snížení účinnosti inhalačně podávaných kortikoidů u pacientů kuřáků. Kouření může mít negativní vliv, jak ve smyslu snížení terapeutického účinku, tak i zvýšeným výskytem nežádoucích účinků [2].

3 Praktická část

3.1 Metodika rešerše

K vyhledávání informací pro praktickou část diplomové práce byly použity jak knižní, tak zejména internetové informační zdroje.

Knižní zdroje byly využity převážně k základnímu popisu daných skupin léčiv či jednotlivých léčivých látek. Údaje o interakcích mezi kouřením a léčivy byly čerpány z 12. vydání knižní publikace Stockley's drug interaction a z internetových zdrojů. K popisu konkrétních interakcí mezi léky a kouřením bylo čerpáno z dostupných článků, které byly vyhledávány primárně pomocí bibliografické databáze PubMed, která slouží jako veřejně přístupná platforma pro vyhledávání v biomedicínské databázi Medline a dále pomocí webového vyhledávače Google Scholar. Přístup k článkům byl zprostředkován i prostřednictvím platformy Ovid Medline.

K vyhledávání v databázi PubMed byly použity MeSH (medical subject heading) termíny. Konkrétně například „drug interaction“ a „smoking“. Ve filtru bylo vyhledávání článků omezeno na ty, které byly publikovány v posledních 10ti letech (112 článků). Po snížení hranice publikace na posledních 5 let se počet článků zúžil na 35. Z nalezených článků byly selektovány ty, které nejvíce odpovídaly dané problematice. V některých případech byly informace čerpány i ze starších zdrojů, protože nejlépe odpovídaly hledané tématice.

Ve vyhledávači Google Scholar byly použity hesla jako „tobacco“, „smoking“, „pharmacokinetics“, „pharmacodynamics“ a dále jednotlivé skupiny léčiv, či léčivé látky interagující s kouřením. Tato hesla byla použita samostatně i v kombinaci.

3.2 Léčiva interagující s kouřením

V mnohých studiích byl prokázán vliv kouření na metabolismus léčiv prostřednictvím farmakokinetických a farmakodynamických mechanismů.

Tato kapitola je zaměřena zejména na kouření klasických cigaret. Problematika kouření marihuany a jiných způsobů kouření nebyla předmětem náplně této práce.

Součástí této části práce je zpracovaná tabulka 3, kde jsou abecedně seřazeny farmakologické skupiny léčiv, jednotlivé léčivé látky nebo skupiny léčiv u kterých byly nalezeny relevantní informace týkající se interakce s kouřením. Je zde uveden mechanismus interakcí mezi danou léčivou látkou nebo skupinou léčiv a kouřením.

V dalším sloupci jsou uvedeny efekty dané interakce léčiva s kouřením vzhledem k farmakokinetickým parametrům, koncentraci dané látky v krevním séru či krevní plazmě, její clearance, AUC a další efekty, které byly zjištěny z dostupné literatury. Následně jsou uvedena doporučení ohledně dávkování jednotlivého léčiva ve vztahu s kouřením, popřípadě doporučení ohledně sledování dalších parametrů u kuřáků. Literatura neuvádí u všech efektů konkrétní hodnoty změn pozorovaných parametrů. Literární zdroje, ze kterých bylo čerpáno jsou uvedeny v posledním sloupci.

Tabulka 3 Shrnutí farmakokinetických a farmakodynamických interakcí vybraných léčiv s kouřením a následné efekty v těle kuřáků způsobené těmito interakcemi, doporučeními k terapii, možná rizika a zdroje literatury

Farmakologická skupina	Léčivá látka (skupina léčivých látek)	Mechanismus interakce	Pozorované efekty u kuřáků	Doporučení, možná rizika	Literatura
Analgetika	Opioidy: (Fentanyl Kodein Metadon Morfin Pentazocin Propoxyfen aj.)	↑ metabolismu (enzymová indukce) ↓ vnímání bolesti (působením nikotinu)	↓ sérové koncentrace; ↓ analgetického působení	potřeba ↑ dávky u kuřáků	[42], [43], [44], [45]
	Paracetamol	neznámý, možná ↑ metabolismu	↔ clearance; ↔ $t_{1/2}$; ↔ V_d	↑ riziko jaterního selhání při předávkování paracetamolem u kuřáků	[46], [47], [48]
Antiarytmika	Flekainid	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↑ clearance (61 %); ↓ sérové koncentrace (25 %)	možná potřeba ↑ dávky u kuřáků	[42],[49]

	Melixetin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2) a indukce konjugace melixetinu s glukuronovou kyselinou	↑ clearance (25 %); ↓ t _{1/2} (36 %)	↑ riziko nežádoucích účinků po ukončení kouření zvýšená opatrnost u starších osob	[49], [50]
Antidepressiva	NaSSA: Mirtazapin	↑ metabolismu (indukce více enzymů)	↓ sérové koncentrace ↓ C/D (21 %)	Možné ↑ sérových koncentrací po ukončení kouření	[51], [52]
	SNRI: Duloxetin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ plazmatické koncentrace (64 %); ↓ sérové koncentrace (49 %)	↑ riziko nežádoucích účinků po ukončení kouření a potřeba nižších dávek.	[51], [53]
	SSRI: Citalopram	neznámý	↔ C/D	nebyla nalezena žádná doporučení	[42], [54]

	SSRI: Fluvoxamin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↑ clearance (24 %); ↓ AUC (31 %); ↓ plazmatické koncentrace (32 %); ↓ sérové koncentrace	možné ↑ sérových koncentrací po ukončení kouření; možná potřeba ↑ dávek u kuřáků	[49], [51], [55]
	Tricyklická antidepresiva: (Amitryptilin Klomipramin Nortriptylin aj.)	↑ metabolismu (enzymová indukce)	↓ plazmatické koncentrace	není pravděpodobná potřeba změna dávky	[42]
Antidiabetika	Inzulín s. c.	↓ průtoku krve v kůži a podkožní tkáni a zpomalení absorpce inzulínu v místě vpichu; ↑ glukózy v plazmě (aktivací neuroendokrinního systému nikotinem-např. ↑ hladin kortizolu a katecholaminů)	↑ AUC; ↓ clearance; ↑ sérové koncentrace (58 %)	↑ citlivosti na inzulín po ukončení kouření; nebyla nalezena doporučení o změně dávky, ale diabetici s hraničními hodnotami krevního cukru by měli častěji monitorovat hladiny a být připraveni na ↓ dávky	[49], [50], [56]

	Metformin Repaglinid, Nateglinid Pioglitazon, Rosiglitazon	↑ glukózy v plazmě (aktivací neuroendokrinního systému nikotinem)	↑ rezistence na inzulin	potřeba snížení dávky po ukončení kouření; tyto látky samy o sobě nezpůsobují hypoglykémii, ale mohou, pokud jsou užity s jinými látkami	[42], [50]
Antiepileptika	Karbamazepin Fenytoin Fenobarbitát	neznámý	↓ sérové koncentrace	není pravděpodobná potřeba změna dávky	[42]
Antihypertenziva	β-blokátory: Atenolol Oxprenolol Propranolol	↑ krevního tlaku a frekvence srdce nikotinem; ↑ metabolismu Propranolu (indukce enzymů)	↑ clearance (77 %) (Propranolol); ↓ sérových koncentrací	↓ účinku β-blokátorů	[42], [49]
	Verapamil	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ AUC ↓ c _{max}	monitorovat dávky zejména u silných kuřáků užívajících vysoké dávky verapamilu	[50], [57]

Antikoagulacia a protideštičkové látky	Heparin	neznámý	↑ clearance; ↓ $t_{1/2}$	možná potřeba ↑ dávky u kuřáků; kouření má protrombotický efekt	[49]
	Warfarin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2), možná indukce více enzymů CYP	↑ clearance (10 %); ↔ AUC	monitorovat INR po ukončení kouření; možná potřeba ↑ dávky u kuřáků	[42], [49], [50]
	Klopidogrel	neznámý, pravděpodobně ↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ plazmatické koncentrace; ↓ $t_{1/2}$; ↑ destičkové inhibice; ↓ destičkové agregace	doporučení ukončení kouření u rizikové populace užívající klopidogrel	[49], [58]
	Prasugrel	neznámý	↔ AUC metabolitu; ↔ c_{max} ; ↓ destičkové agregace	není pravděpodobná potřeba změna dávky	[42]

Antiparkinsonika	Ropinirol	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ c _{max} (30 %); ↓ AUC (38 %) u pacientů se syndromem neklidných nohou	možná potřeba ↑ dávky u kuřáků	[49], [42]
Antipsychotika	Flufenazin	↑ metabolismu	↓ plazmatické koncentrace (51 %)	možné ↑ sérových hladin při ukončení kouření, ↑ ospalosti, hypotenze, extrapyramidových vedlejších účinků	[42], [51], [78]
	Haloperidol	↑ metabolismu (indukce glukuronosyltransferázy)	↑ clearance (44 %); ↓ sérové koncentrace (70 %)	možná potřeba ↑ dávek u kuřáků	[42], [49], [51]
	Chlorpromazin	neznámý, pravděpodobně ↑ metabolismu (enzymová indukce)	↓ AUC (36 %); ↓ plazmatické; koncentrace (24 %); ↑ clearance (38 %); ↓ sedace a hypotenze	potřeba ↑ dávky u kuřáků	[42], [49]

	Klozapin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ plazmatické koncentrace (18–38 %); ↓ C/D	monitorovat hladiny při ukončení kouření - riziko toxicity; potřeba ↑ dávky u kuřáků	[49], [52]
	Olanzapin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↑ clearance (98 %); ↓ sérové koncentrace (12 %)	úprava dávky není běžně doporučována, ale u kuřáků možná potřeba ↑ dávky	[49]
Hormonální léčiva	Hormonální antikoncepce (HA)	HA indukuje metabolismus nikotinu přes CYP2A6	nebyl pozorován klinicky významný vliv na koncentraci HA	↑ riziko vedlejších kardiovaskulárních účinků (mrtvice, infarkt myokardu, tromboembolie) u žen užívající orálně HA	[42], [49]
	Kortikosteroidy inh.	neznámý	↓ nejvyšší rychlosti na vrcholu usilovného výdechu	kuřáci s astmatem mají možná menší odpověď na inh. kortikosteroidy	[42], [49], [59]
Hypnotika a sedativa	Benzodiazepiny: (Alprazolam Chlodiazepoxid Diazepam aj.)	stimulace CNS nikotinem	↓ plazmatické koncentrace; ↓ sedace	možná potřeba ↑ dávek u kuřáků; možné ↑ sedace po ukončení kouření	[49], [50]

Léčiva dýchacího traktu	Theofylin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↑ clearance (58 – 100 %) ↓ t _{1/2} (63 %)	možná potřeba ↑ dávky u kuřáků	[42], [49], [50]
Ostatní látky	Kofein	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↑ clearance (56 %)	↑ riziko nežádoucích účinků (např. třes, nauzea) po ukončení kouření.	[49], [50]
	Takrin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ t _{1/2} (50 %) ↓ sérové koncentrace (3x)	možná potřeba ↑ dávky u kuřáků	[49]
	Tizanidin	↑ metabolismu (indukce CYP1A2)	↓ AUC (30 – 40 %) ↓ t _{1/2} (10 %) u mužů	↑ dávky u mužů kuřáků; opatrné dávkování u osob s nižší váhou (např. u žen).	[49], [60]

↑ = zvýšení/vyšší, ↓ = snížení/nížší, ↔ = není významný rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky

Zkratky v tabulce: AUC – plocha pod křivkou (area under the curve), c_{max} – maximální sérová koncentrace, C/D – poměr koncentrace/dávka (concentration/dosage), t_{1/2} – biologický poločas, V_d – distribuční objem; CNS – centrální nervová soustava, HA – hormonální antikoncepce, CYP1A2 – cytochrom P1A2; inh. – inhalační podání, s.c. – subkutánní podání; NaSSA – noradrenergní a specifická serotonergní antidepresiva (noradrenergic specific serotonergic antidepressant), SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (serotonin – norepinefrine reuptake inhibitors), SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)

3.3 Analgetika

3.3.1 Opioidy

Existuje velké množství pacientů, kteří užívají opioidní analgetika a zároveň kouří. U těchto pacientů bývá častější dlouhodobá terapie opioidy kvůli chronické bolesti. Kuřáci také vyžadují vyšší dávky opioidů [43, 44].

Ve studii [44] provedené na pacientech po koronárním arteriálním bypasu bylo zjištěno, že u 20 pacientů, kteří kouřili, bylo nutné zvýšit pooperační dávky opioidních analgetik v porovnání se skupinou 69 nekuřáků, u kterých to nutné nebylo. Pacientům byla podávána opioidní analgetika zahrnující propoxyfen, fentanyl, hydrokodon, oxykodon, morfin, nalbufin a a pethidin. Nejčastěji používaným byl fentanyl (přibližně ve 2/3 případů). U pacientů zbavených nikotinu v důsledku hospitalizace, bylo potřeba zvýšit dávky opioidů (přepočtené na morfinový ekvivalent) v rozsahu 29 až 33 %.

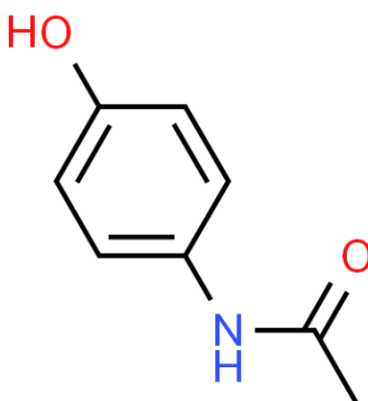
Opioidy a složky tabáku včetně nikotinu jsou metabolizovány pomocí cytochromového enzymatického systému P450. Mezi opioidy, které jsou v I. fázi biotransformace metabolizovány CYP3A4 a CYP2D6 patří například kodein, metadon, fentanyl aj. Tyto látky jsou více náchylné k možné lékové interakci. Naopak u opioidů (např. morfin, tapentadol, hydromorfon), které jsou primárně metabolizovány pomocí UDP-glukuronyltransferázy v II. fázi biotransformace není léková interakce tolik významná. Kouření ovlivňuje obě tyto fáze. Například metadon je primárně metabolizován CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Byla popsána toxicita metadonu u jednotlivců, kteří přestali kouřit. [43].

Ve studii [45] bylo sledováno, zda intranazálně podaný nikotin snižuje použití pooperačně podávaných opioidů. Studie byla provedena na skupině 200 pacientek, kdy polovina dostávala 3 mg nikotinu, druhá skupina placebo. Dávka opioidu byla ve skupině pacientek, kterým byl podán nikotin nižší.

Účinek nikotinu na vnímání bolesti je v zájmu klinických studií, neboť pacienti, kteří jsou hospitalizováni v nemocnici, jsou často nuceni přerušit po tuto dobu kouření cigaret. Mechanismus analgetického působení nikotinu není plně objasněn, ale možné vysvětlení může být ve zvýšení plazmatického β -endorfinu, jež je přítomný v těle po vykouření cigarety obsahující nikotin [44].

3.3.2 Paracetamol

Paracetamol neboli acetaminofen je jedním z nejčastěji používaných analgetik a antipyretik s velmi dobrým profilem toxicity. Tento anilinový derivát nemá významné protizánětlivé působení. Jeho antipyretické účinky se vysvětlují inhibicí cyklooxygenázy v hypothalamu [15]. Paracetamol je metabolizován na jeho reaktivní metabolit *N*-acetyl-*p*-aminobenzochinonimin pomocí enzymů CYP2E1, CYP1A2 a CYP3A4. Ten se poté konjuguje v játrech s glutathionem, donorem SH-skupin [61, 62] Strukturální vzorec paracetamolu je zobrazen na Obrázku 13.



Obrázek 13 Strukturální vzorec paracetamolu [17]

Mezi skupinou 6 zdravých kuřáků (užívající více než 15 cigaret denně) a skupinou 6 nekuřáků nebyl pozorován rozdíl v hodnotách clearance po podání dávky 1 g paracetamolu ani jeho metabolitů [46]. K podobnému závěru dospěli i v jiné studii [47] kde bylo pacientům podáváno 650 mg paracetamolu intravenózně. Ve skupině 14 kuřáků a 15 nekuřáků nebyly zjištěny výrazné rozdíly v naměřených hodnotách eliminačního poločasu (2,4 vs. 2,5 l/kg), clearance (5,28 vs. 5,34 ml/min/kg) ani distribučního objemu (1,03 vs. 1,11 l/kg). Kouření tedy neovlivňovalo farmakokinetiku paracetamolu metabolizovaného glukuronidovou a sulfátovou konjugací.

Naproti tomu v jiné studii [48], kde se zjišťoval poměr glukuronidového metabolitu a paracetamolu (M/P) u 9 silných kuřáků (okolo 40 cigaret denně) a 14 nekuřáků, měla skupina kuřáků vyšší hodnoty (33 M/P) v porovnání s nekuřáky (18 M/P). To může naznačovat zvýšený metabolismus u kuřáků. Tento trend však nebyl pozorován u kuřáků, kteří vykouřili okolo 10 cigaret denně.

3.4 Antiarytmika

Antiarytmika jsou látky, které se používají k léčbě poruch srdečního rytmu, nebo k prevenci jejich vzniku. Srdeční arytmie se od normální srdeční činnosti liší frekvencí, místem a pravidelností vzniku podnětů a jejich vedením. Antiarytmika zpravidla potlačují arytmie tím, že tlumí specifické membránové iontové kanály, receptory a autonomní funkce. Dle Vaughana Wiliamse dělíme antiarytmika do několika tříd: Ia (prokainamid), Ib (mexiletin), Ic (flekainid), II (metoprolol), III (amiodaron) a IV (verapamil) [15].

Metaanalýza farmakokinetických studií s flekainidem prokázala, že kuřáci mají výrazně vyšší metabolické clearance v porovnání s nekuřáky. Kuřáci vyžadovali vyšší dávky flekainidu pro kontrolu jejich arytmie [61].

U zdravých dobrovolníků byl zkoumán vliv kouření cigaret na farmakokinetiku u antiarytmika mexiletinu. Dobrovolníkům byla perorálně podána dávka 200 mg tohoto antiarytmika. Kouření nemělo žádný vliv na absorpci ani na distribuci léčiva, byl však výrazně redukován eliminační poločas z 11,1 na 7,2 hod. Efekt na clearance byl méně významný. Stanovení tří hlavních metabolitů mexiletinu v moči (glukuronidový konjugát mexiletinu, hydroxymethylmexiletin a *p*-hydroxymexiletin) ukazuje, že kouření cigaret selektivně indukuje konjugaci melixetinu s kyselinou glukuronovou a také hydroxylaci na hydroxymethylmexiletin, ale žádný, nebo nevýrazný efekt byl v oxidaci na *p*-hydroxymexiletin [63].

3.5 Antidepresiva

3.5.1 NaSSA: Mirtazapin

Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA) se vyznačují dlouhým biologickým poločasem (mirtazapin 20-40 hod). Nejvýznamnějšími cestami biotransformace těchto léčiv jsou demetylace a oxidace (za účasti enzymů CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4), které jsou následované konjugací. Účinnost NaSSA byla prokázána v léčbě depresivních poruch, zároveň mají i anxiolytické a hypnotické působení [25].

Bylo zjištěno, že tabákový kouř má vliv na farmakokinetiku mirtazapinu. U skupiny kuřáků byl naměřen nižší poměr C/D u mirtazapinu oproti nekuřákům

(1,29 vs. 1,64 (ng/ml)/(mg/den)). Mirtazapin je metabolizován převážně přes enzymy CYP2D6 a CYP3A4, v menší míře přes CYP1A2. Ve studii [52] zjišťovali na skupině antidepresiv, mezi kterými byl i mirtazapin, zda může tabákový kouř indukovat mimo známého CYP1A2 i například enzym CYP2D6, přes který byla sledovaná léčiva také metabolizována. Dospělo se k závěru, že je to, ač v menším rozsahu možné.

3.5.2 SNRI: Duloxetin

Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI) jsou dnes druhou nejčastěji předepisovanou skupinou antidepresiv. U SNRI byl prokázán mimo antidepresivního účinku, také účinek anxiolytický. Analgetické působení, je prokázané především u duloxetinu, který se používá také k léčbě neuropatické bolesti [25].

Ve studii Frice a spol. [53], byl ve skupině 28 pacientů pozorován vliv kouření na sérové hladiny duloxetinu. V této skupině bylo naměřeno u 8 pacientů kuřáků o 64 % nižší sérová koncentrace oproti 15 pacientům nekuřákům (24,3 ng/ml vs. 67,8 ng/ml). Tyto hladiny byly naměřeny i přesto, že kuřáci užívali vyšší dávku duloxetinu v porovnání s nekuřáky (v průměru 90,5 vs. 84 mg). Odpovídající plazmatické hladiny byly naměřeny u kuřáků a nekuřáků (32,8 vs. 64,4 ng/ml). Během léčby pacienti konzumovali pouze bezkofeinovou kávu, tudíž efekt kofeinu jako substrátu CYP1A2 byl vyloučen.

Mechanismus interakce spočívá v indukci cytochromu CYP1A2 složkami tabákového kouře. Duloxetin, jako substrát tohoto enzymu, je více metabolizován, což vede k nižším sérovým koncentracím u kuřáků. Klinická významnost těchto zjištění nebyla hodnocena [42].

3.5.3 SSRI

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jsou dnes nejvíce rozšířenou skupinou antidepresiv, hlavně díky jejich dobré účinnosti snášenlivosti a také širokému indikačnímu působení. Metabolismus probíhá v játrech pomocí cytochromového enzymatického systému P450 [25]. Interakce s kouřením byly popsány u dvou zástupců této skupiny: citalopramu a fluvoxaminu.

3.5.3.1 Citalopram

Citalopram je racemická směs R(+) a S(-) enantiomerů, přičemž terapeuticky aktivní je S(-) enantiomer. Citalopram je metabolizován na desmethylcitalopram pomocí cytochromů CYP2C19 a CYP3A4 a na didesmethylcitalopram pomocí CYP2D6. Mezi pacienty s depresí je kouření poměrně časté [64].

Ve farmakokinetické studii [54] bylo na skupině 9 mladých pacientů nekuřáků (mladších 21 let) zjištěna korelace mezi dávkou a koncentrací citalopramu a jeho metabolitu desmethylcitalopramu, nikoliv však u didesmethylcitalopramu. Tato korelace ovšem nebyla zjištěna u citalopramu u skupiny 10 kuřáků. U poměrů mezi hodnotami C/D nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi kuřáky a nekuřáky.

Nejsou dostatečné důkazy o interakci mezi citalopramem a tabákovým kouřem. Tabákový kouř působí jako induktor CYP1A2, není však známo, zda je citalopram substrátem pro tento enzym a je proto třeba dalších studií [42].

3.5.3.2 Fluvoxamin

Dalším široce používaným antidepressivem ze skupiny SSRI je fluvoxamin. Kromě deprese je používán i při léčbě dalších psychiatrických onemocnění. Fluvoxamin se odlišuje od ostatních zástupců skupiny SSRI svojí schopností inhibovat CYP1A2. Tím inhibuje biotransformaci léčiv, která se přes tento enzym metabolizují. U kuřáků byly pozorovány výrazně nižší hodnoty AUC sérových koncentrací v čase a maximálních sérových koncentrací než u nekuřáků (771 vs. 1110 nmol · hod · l⁻¹ a 39 vs. 57,7 nmol · l⁻¹). Biologický poločas konečné eliminace se nikterak výrazně nelišil mezi kuřáky a nekuřáky (10,1 a 10,7 hod). Clearance byla zjištěna vyšší, ale bez výrazného rozdílu, jak u kuřáků, (4,1 l · min⁻¹) tak u nekuřáků (3,3 l · min⁻¹). Kuřáci tedy mají nižší sérové koncentrace fluvoxaminu než nekuřáci po perorálním podání, což je pravděpodobně zapříčiněno indukcí enzymu CYP1A2 tabákovým kouřem [55].

Nižší hladiny koncentrace fluvoxaminu u kuřáků byly naměřeny i v jiné studii [65]. Tato studie probíhala na skupině japonských pacientů. Silní kuřáci, kteří vykouřili 20 a více cigaret a užívající 50 mg fluvoxaminu denně, měli ustálenou koncentraci fluvoxaminu o téměř 60 % nižší v porovnání s nekuřáky.

3.5.4 Tricyklická antidepresiva

Tato skupina látek patří mezi nejstarší léčiva používaná v terapii deprese. Díky horší toleranci a velkému počtu nežádoucích účinků, se dnes nepoužívají jako léčiva první volby, ačkoliv mají dobrou antidepresivní účinnost. Metabolismus tricyklických antidepresiv probíhá v játrech prostřednictvím cytochromového enzymatického systému P450 (různou měrou se na přeměně podílejí CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) [25].

Kouření tabáku snižuje plazmatické koncentrace amitriptylinu, klomipraminu, desipraminu, imipraminu a nortriptylinu, ovšem nezdá se, že by tyto nižší koncentrace vedly ke klinicky významnější interakci. Nižší hladina tricyklických antidepresiv je pravděpodobně způsobena zvýšeným jaterním odbouráváním, kdy složky tabákového kouře působí jako induktory enzymů [42].

Například ve studii [66], která se zabývala účinkem kouření na plazmatické hladiny nortriptylinu, byla naměřena o 25 % nižší plazmatická koncentrace u kuřáků než u nekuřáků. Biologický poločas se u obou sledovaných skupin výrazně nelišil.

3.6 Antidiabetika

3.6.1 Inzulín

Nikotin zvyšuje energetický výdej a může snižovat chuť k jídlu. To může vysvětlovat, proč mají kuřáci nižší tělesnou váhu oproti nekuřákům a proč se po rozhodnutí ukončit kouření tělesná váha zpravidla zvyšuje. Oproti tomu silní kuřáci mívají tělesnou váhu vyšší než lidé, kteří kouří méně často, což pravděpodobně odráží fakt, že u silných kuřáků dochází ke kumulaci rizikových faktorů (např. nízká fyzická aktivita, nezdravá strava, kouření) vedoucí k nárůstu váhy. Navíc kouření zvyšuje inzulínovou resistenci a souvisí s centrálním ukládáním tuku (v oblasti břicha). Kouření tedy u jedinců zvyšuje riziko metabolického syndromu a diabetu a tyto faktory mohou vést ke zvýšenému riziku výskytu kardiovaskulárních onemocnění [67].

Skupině 9 kuřáků (více než 10 cigaret denně) a 9 nekuřáků, kteří měli diabetes II. typu, bylo podáno 18 jednotek inzulínu subkutánně. Byly zjišťovány rozdíly ve farmakodynamice a farmakokinetice inzulínu. Výsledky ukázaly, že nástup účinku inzulínu byl u kuřáků mírně

pomalejší oproti nekuřákům, avšak bez statistické významnosti. Statisticky významné se ukázaly rozdíly v hodnotách AUC měřené po 4 hod od podání. Kuřáci měli hodnoty vyšší ve srovnání s nekuřáky (10,5 vs. 7,8 mU/ml) a měli rovněž nižší hodnoty clearance (1,1 vs. 1,4 l/min) [56].

3.6.2 Perorální antidiabetika

Ve studii s 12 kuřáky s diabetem mellitem II. typu, kteří byli léčeni buď speciální dietou nebo orálními antidiabetiky byl pozorován efekt kouření jedné cigarety za hodinu po dobu 6 hodin nebo nikotinové náplasti nebo náplasti bez nikotinu. Ani u jedné ze sledovaných skupin nebyl pozorován rozdíl v endogenní sekreci inzulínu. Ovšem bylo zjištěno, že kouření cigaret narušuje periferní inzulínovou aktivitu, což vede ke snížení míry využití glukózy a ke zvýšení jaterní produkce glukózy [42].

Kouření společně s diabetem mellitem je jedním z hlavních rizikových faktorů vedoucích ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, cerebrovaskulárních onemocnění a poruše hematoencefalické bariéry. Ve studii [68] byl sledován vliv rosiglitazonu na hematoencefalickou bariéru. Bylo zjištěno, že podávání rosiglitazonu snižuje toxicitu způsobenou kouřením na cerebrovaskulární úrovni a že je tato látka vhodná pro snížení zánětu a ochrany hematoencefalické bariéry.

V další studii, které se účastnili pacienti s diabetem mellitem II. typu, z toho 28 kuřáků a 12 nekuřáků, byli tito pacienti léčeni buď pouze dietou, anebo dietou společně s léčivou ze skupiny sulfonylurey (obsahující nebo neobsahující metformin). Ve skupině 28 kuřáků byla pozorována vyšší inzulínová rezistence v porovnání s 12 nekuřáky [42, 69].

3.7 Antiepileptika

Antiepileptika jsou látky, které slouží k potlačení antiepileptických záchvatů. Principem účinku antiepileptik je potlačení patologických elektrických výbojů a jejich další šíření buď zásahem do inhibičních či excitačních neurotransmitterových funkcí nebo stabilizací membrán neuronů [15].

U skupiny 88 pacientů s epilepsií, kteří užívali fenobarbital, fenytoin a karbamazepin samostatně nebo v kombinaci, bylo zjištěno, že kouření snižuje sérové koncentrace těchto látek. Statisticky významný efekt na poměr C/D byl zjištěn pouze u pacientů užívacích pouze fenobarbital [42]. V další studii u dobrovolníků nepostížených epilepsií nebyl pozorován významný rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky ve farmakokinetice fenobarbitalu při jednorázové dávce 60 mg [70].

3.8 Antihypertenziva

3.8.1 β -blokátory

β -blokátory mají kompetitivně antagonistické účinky na sympatické nervové stimulace na β -adrenergických receptorech. Rozlišují se β -blokátory neselektivní, které blokují jak receptory β_1 tak receptory β_2 , nebo β -blokátory selektivní, které antagonistizují účinky na β_1 nebo na β_2 receptorech. Terapeuticky významné jsou kardioselektivní β_1 -blokátory. V praxi se ukázalo, že výhodnější pro terapii jsou často tzv. kompetitivní dualisté, tj. β -sympatolytika, která mají zachovaný určitý stupeň vlastní sympatomimetické aktivity (ISA – intrinsic sympathomimetic activity). β -blokátory mají rozsáhlé terapeutické využití například jako antihypertenziva, antiarytmika, k léčbě anginy pectoris, nebo v léčbě glaukomu, či při prevenci migrény [15].

V pokusu týkající se prevence infarktu myokardu u pacientů s vysokým krevním tlakem nebyl zjištěn rozdíl v prospěchu β -blokátorů mezi kuřáky a nekuřáky. Zároveň se však v jiné studii β -blokátory ukázali méně efektivní ve svém antihypertenzním a antiarytmickém účinku u kuřáků [61].

Interakce zde může být farmakodynamická, jelikož nikotin způsobuje uvolňování katecholaminů čímž zvyšuje krevní tlak a tepovou frekvenci, ale může zde sehrát roli i interakce farmakokinetická. Při měření AUC u propranololu byla tato hodnota po podání jednotlivé dávky o 50 % nižší u 6 kuřáků, ve srovnání se 7 nekuřáky a clearance byla zvýšena o 77 %. Zvýšení clearance bylo pravděpodobně způsobeno intenzivnější oxidací a glukuronidací postranních řetězců, ale nebyla pozorována intenzivnější oxidace

v aromatickém kruhu. V biologickém poločase nebyl výrazný rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky [61, 71].

3.8.2 Verapamil

Verapamil jako zástupce ze skupiny non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů se kromě léčby arteriální hypertenze užívá také k profylaxi myokardiální ischemie, nebo ke zpomalení síňokomorového vedení u fibrilace síní [25].

Primární metabolická cesta verapamilu zahrnuje N-dealkylaci, N-demetylací a O-demetylací. U N-dealkylace a N-demetylace hraje hlavní roli v metabolismu enzym CYP3A4, ale rovněž enzym CYP1A2 je zapojen do těchto metabolických drah. Ve skupině 12 kuřáků a 12 nekuřáků, kterým bylo podáváno 120 mg verapamilu, byly zjištěny nižší hodnoty AUC a c_{\max} u kuřáků u verapamilu a jeho hlavního metabolitu norverapamilu [57]. Ukončení kouření může snižovat clearance verapamilu až 8x. Proto je zapotřebí sledovat znaky a symptomy předávkování (např. bradykardie, únava, závratě), které mohou naznačovat, že je nezbytné snížit dávku léčiva [50].

3.9 Antikoagulancia a protidestičkové látky

Látky patřící do těchto skupin ovlivňují proces srážení krve. Zatímco antikoagulancia ovlivňují tvorbu a účinky koagulačních faktorů, čímž snižují srážlivost krve, protidestičkové látky inhibují funkce krevních destiček a brání tak vzniku trombu [35].

Do skupiny antikoagulancií se řadí dvě skupiny látek, které se vzájemně velmi liší. Tradičně se rozdělují na přímá a nepřímá. Hlavním představitelem přímo působících antikoagulancií je heparin. Mezi nepřímá (perorální) antikoagulancia se řadí látky, které svou strukturou značně připomínají vitamin K. K nejspolehlivějším a finančně nejdostupnějším představitelům této druhé skupiny se řadí warfarin [15, 35]. Jako novější protidestičkové léčiva se v praxi používají klopidogrel a prasugrel [72].

3.9.1 Heparin

Heparin je látka tělu vlastní, která se používá k prevenci a léčbě tromboembolických poruch. Heparin se neabsorbuje po perorálním podání, proto musí být podáván parenterálně. Poločas heparinu je velmi krátký (1 – 2,5 – 5 hodin), proto často není třeba při výskytu zvýšené krvácivosti, v souvislosti s podáním heparinu, podávat antagonistu, kterým je protaminsulfát. Heparin se vyznačuje velmi komplexním účinkem na koagulační mechanismy [35]. Heparin zrychluje a podporuje interakce antitrombinu III, což je antikoagulační látka inaktivující trombin [15].

U kuřáků užívající heparin byla pozorována rychlejší eliminace této látky a kratší biologické poločasy ($t_{1/2}$) oproti nekuřákům [73]. Pravděpodobným mechanismem je zesílení ve vazbě heparinu na antitrombin III související s protrombotickým účinkem kouření. Proto budou kuřáci nejspíše vyžadovat vyšší dávky heparinu ve srovnání s nekuřáky k dosažení stejného antikoagulačního účinku [61].

3.9.2 Warfarin

Warfarin je nejčastěji používaným antikoagulanciem, který je podáván perorální cestou. Protože má warfarin delší biologický účinek, je možné ho podávat jedenkrát denně. Je to kompetitivní antagonist vitamínu K. Vitamin K je vyžadován ke katalyzování přeměny některých prekurzorů koagulačních faktorů. Perorální antikoagulacia vitamín K blokuje, čímž způsobují nižší srážlivost krve tím, že zvyšují tvorbu strukturálně nekompletních srážecích faktorů [15, 35].

Existuje celá řada léčiv, která s warfarinem interagují. Kromě toho může metabolismus warfarinu ovlivňovat i chronické kouření, kdy dochází k enzymové indukci díky polycyklickým aromatickým uhlovodíkům. Warfarin se eliminuje přes játra pomocí enzymu CYP2C9, v menší míře také přes enzymy CYP2C19, 3A4 a 1A2. Jelikož PAH obsažené v cigaretovém kouři indukují CYP1A1, je teoreticky možná interakce mezi warfarinem a kouřením. Protože léčba warfarinem je kromě interakce s léčivou ovlivněna i zdravotním stavem pacienta, složením potravy a řadou dalších faktorů, je potřeba pravidelná kontrola krevní srážlivosti (tzv Quickův test). Výsledky tohoto testu jsou vyjadřovány hodnotou INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Čím je tato hodnota vyšší, tím je lepší účinnost léčby. Pro většinu pacientů je optimální rozmezí mezi 2–3 [24, 74].

Z metaanalýzy Nathisuwan a spol. [22] vyplývá, že kouření zvyšuje potřebu dávky warfarinu o 12 %. To odpovídá dodatečné dávce 2,26 mg warfarinu za týden v porovnání s nekuřáky.

U pacientů ve věkovém rozmezí 34–80 let, kteří kouřili 39 až 50 krabiček cigaret za rok byly sledovány změny v INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Po zanechání kouření, beze změny ostatních faktorů, byl u všech případů klinicky významný nárůst INR v rozsahu 1,2 do 3,5. Ve všech případech byla potřebná redukce dávky warfarinu od 14 % do 23 % z původní dávky. Je důležité zmínit, že tato interakce nastala během 6 dnů až 3 měsíců, což naznačuje zpožděnou povahu interakce. Proto je vhodné pečlivě sledovat INR, pokud chronický kuřák podstupuje programem pro odvykání kouření [24].

3.9.3 Klopidoogrel a prasugrel

Klopidoogrel a prasugrel jsou protideštičková léčiva jejichž cílem je primární či sekundární prevence aterotrombózy, jež je příčinnou vážných chorob ve vyspělých státech. Klopidoogrel je spolu s kyselinou acetylsalicylovou referenčním lékem této skupiny a mají prokázaný klinický účinek. Nevýhodou klopidoogrelu je nedostatečná účinnost. U klopidoogrelu se selhání léčby vyskytuje až u třetiny pacientů indoevropské populace. Novější látka prasugrel působí cestou blokády deštičkových ADP receptorů P2Y₁₂. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem prasugrelu je krvácení, které je vyšší než u klopidoogrelu, to však koreluje s jeho vyšší účinností [72].

Isoenzymy cytochromu (zahrnující CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 a 2C9) katalyzují přeměnu klopidoogrelu a prasugrelu na jejich aktivní metabolity, které se ireversibilně vážou na receptory krevních deštiček. Kouření, jako známý induktor aktivity CYP1A2, může teoreticky zvyšovat protideštičkový účinek těchto thienopyridinových léčiv [75].

Ve studii z roku 2014 [76] se porovnávaly dopady stavu kouření na funkci krevních deštiček a klinické výsledky u prasugrelu vs. klopidoogrelu u akutních koronárních syndromů zvládnuté bez revaskularizace. U kuřáků byla frekvence úmrtí na kardiovaskulární potíže, infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice významně nižší u prasugrelu (11,7 %) oproti klopidoogrelu (18,6 %). Nebyl však pozorován významný rozdíl u nekuřáků (13,8 vs. 13,7 %). Krvácivé stavy se častěji objevovaly u pacientů léčených prasugrelem bez významné interakce mezi léčbou a tím, zda byl pacient kuřák či nikoliv [76].

3.10 Antipsychotika

Antipsychotika (neuroleptika) jsou látky, které při dlouhodobém podávání potlačují psychotické projevy, kterými jsou například bludy či halucinace. Antipsychotika se rozdělují na klasické (I. generace – např. chlorpromazin, haloperidol) a atypické (II. generace – např. klozapin, olanzapin). Společným mechanismem působení těchto látek je blokáda dopaminových receptorů, které kromě toho ovlivňují řadu dalších neuromediátorových systémů [15].

U pacientů trpících některou ze závažných psychických poruch, jako je schizofrenie či bipolární porucha, je pozorována vyšší tendence ke kouření než u psychicky zdravé populace. Odhaduje se, že 70–80 % lidí se schizofrenií jsou kuřáci [77]. Důvody, proč je prevalence silných kuřáků mezi pacienty se schizofrenií vyšší, jsou stále nejasné. Ukazuje se také, že kuřáci se schizofrenií bývají častěji hospitalizováni oproti nekuřákům. Několik studií naznačuje, že kouření může souviset s více závažnými symptomy schizofrenie a léčbou vyžadující vyšší dávku léčiva [41, 78].

Kouření stimuluje dopaminergní aktivitu v mozku dvěma mechanismy. Zaprvé, nikotin stimuluje centrální nikotinové cholinergní receptory vedoucí k uvolnění dopaminu a serotoninu. Za druhé snižuje monoaminoxidázovou (MAO) aktivitu, což může přispět k antidepressivnímu účinku. Tyto mechanismy mohou působit na pacientovo chování. Vědci se domnívají, že kouření může schizofrenním pacientům pomáhat zmírňovat své kognitivní nedostatky a snižovat extrapyramidální nežádoucí účinky, vyvolané antipsychotickými léky [79].

3.10.1 Flufenazin

Ve studii [80] byly pozorovány výrazně vyšší hodnoty clearance flufenazinu u kuřáků kteří kouřili více než 20 cigaret denně oproti nekuřákům. Jedné skupině (7 kuřáků, 11 nekuřáků) byl podáván flufenazin hydrochlorid, přičemž hladiny clearance u kuřáků byly vyšší o 41 %. Druhá skupina (10 kuřáků, 12 nekuřáků) dostávala flufenazin dekanóat a zde byly hodnoty clearance u kuřáků vyšší dokonce o 57 %. Průměrná dávka podaná ve druhé skupině kuřákům však byla téměř dvakrát vyšší oproti nekuřákům. Dávky flufenazinu hydrochloridu byly srovnatelné.

3.10.2 Haloperidol

U pacientů se schizofrenií byly naměřeny nižší hladiny koncentrací u 23 pacientů, kteří kouřili v porovnání s 27 nekuřáky (16,83 vs. 28,8 ng/ml). Zároveň byla naměřena o 44 % vyšší hodnota clearance u kuřáků, ale nebyly pozorovány rozdíly v terapeutickém efektu, ani ve vedlejších účincích haloperidolu mezi jednotlivými skupinami [42].

Vliv kouření na plazmatickou koncentraci haloperidolu byl zjištěn i u skupiny 66 pacientů se schizofrenií. Pozorovaná skupina se skládala z 22 nekuřáků a 44 kuřáků, kteří kouřili více než 10 cigaret denně. Skupina kuřáků měla výrazně nižší koncentraci haloperidolu přepočtené na kilogram tělesné váhy, než nekuřáci (54,3 vs. 70,6 ng/ml/mg/kg) [81].

Biotransformace haloperidolu zahrnuje několik enzymů včetně cytochromu CYP450, karbonyl reduktázy a UDP–glukuronyltransferázy. Největší část jaterní clearance haloperidolu zahrnuje glukuronidaci, následovanou redukcí a oxidací pomocí CYP. U lidí je pravděpodobně izoforma CYP3A4 hlavní izoformou, která má vliv biotransformaci haloperidolu [82]. Kouření indukuje CYP1A2, ale není známo, že by byl haloperidol metabolizován pomocí tohoto enzymu. Kouření jako induktor UDP–glukuronyltransferázy, může zvyšovat metabolismus haloperidolu vedoucí k nižším koncentracím v krvi. [42].

3.10.3 Chlorpromazin

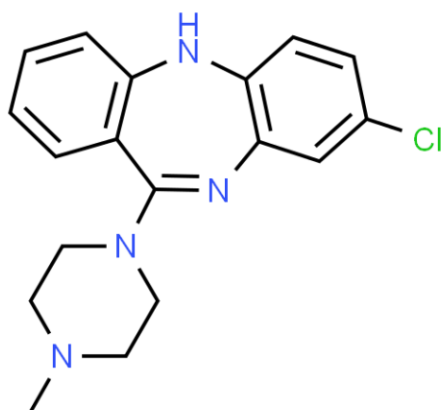
Ve studii [83] byl podáván chlorpromazin v dávce 75 mg skupině 8 kuřáků a 9 nekuřáků. Průměrná maximální plazmatická koncentrace chlorpromazinu byla nižší o 24 % a hodnoty AUC o 36 % nižší u kuřáků než u nekuřáků. Nebyly však zjištěny statisticky významné rozdíly.

V komparativní studii [84] zjistili, že výskyt ospalosti u 403 pacientů užívající chlorpromazin se lišil podle kuřáckého stavu. U nekuřáků byla frekvence ospalosti 16 %, u lehkých kuřáků byla 11 % a u silných kuřáků (více než 20 cigaret denně) byla pouze 3 %.

Po ukončení kouření se může u pacientů užívající chlorpromazin objevit vyšší výskyt vedlejších účinků (ospalost, závratě) a vyšší hladina koncentrace chlorpromazinu v plazmě [42].

3.10.4 Klozapin

Klozapin je první látkou ze skupiny atypických antipsychotik. Je to syntetický dibenzo-diazepinový derivát. Od jeho užívání bylo v sedmdesátých letech málem upuštěno, jelikož působil smrtelné agranulocytózy (krevní onemocnění projevující se kritickým snížením počtu granulocytů), nakonec se však stal prototypem dalších atypických antipsychotik. Při jeho užívání je nutná kontrola krevního obrazu [15]. Klozapin se využívá v terapii poruch nálady s psychotickými příznaky i bez nich, hlavně u bipolární afektivní poruchy. Klozapin vykazuje silné, náladu stabilizující vlastnosti. Ve studiích léčby schizofrenie byla potvrzena vyšší účinnost klozapinu oproti jiným atypickým antipsychotikům [85]. Strukturální vzorec klozapinu je zobrazen na Obrázku 7.



Obrázek 7 Strukturální vzorec klozapinu [17]

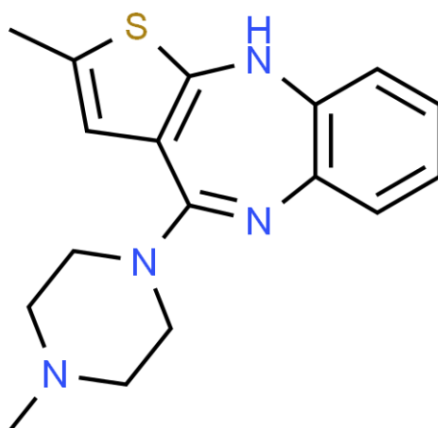
Během ledna 2009 až prosince 2010 proběhlo na oddělení psychiatrie, psychosomatiky a psychoterapie ve Fakultní nemocnici Würzburg měření sérových koncentrací některých léčiv a jejich metabolitů v rámci terapeutického sledování hladin léků. Jedním z těchto léčiv byl klozapin. Veškeré postupy v analýze zahrnující lidské účastníky byly provedeny v souladu s etickými standardy podle Helsinské deklarace z roku 1964. Byly zaznamenány informace o denní dávce léčiva, pohlaví, věk a zda byl pacient kuřák či nikoliv. Skupina sledovaných zahrnovala 106 pacientů z nichž 34 bylo kuřáků a 72 nekuřáků. Průměrný věk pacientů byl 43,05 let (věkové rozhraní 20–82 let). Denní dávka klozapinu se pohybovala v rozmezí od 37,5 do 700 mg (273,94 mg). Naměřené sérové koncentrace klozapinu dosahovaly v průměru hodnot 365,02 mg. Poměry koncentrací k dávce C/D byly naměřeny výrazně nižší u kuřáků. Zároveň C/D u norklozapinu a poměr

norklozapin/klozapin nebyly kouřením ovlivněny. Klozapin je metabolizován hlavně přes CYP1A2. Tento cytochrom je indukován PAH v cigaretovém kouři a vede k vyšší aktivitě CYP1A2 u kuřáků a klozapin je tím rychleji metabolizován. V korelaci s tímto faktem, byly u kuřáků naměřeny sérové koncentrace klozapinu nižší než u nekuřáků [52].

3.10.5 Olanzapin

Olanzapin je zástupce II. generace antipsychotik. Vykazuje širokou afinitu k řadě receptorů. Je to antagonist dopaminových D₂, D₃, D₄, serotoninových 5-HT₂, histaminových H₁, α₁-adrenergických a muskarinových receptorů. Olanzapin je po perorálním podání absorbován nezávisle na jídle. Z 93 % je vázán na proteiny krevní plazmy, hlavně na albumin a α₁-kyselý glykoprotein [86]. Výhodou oproti klozapinu je prakticky zanedbatelné riziko agranulocytózy. Ve srovnání s klasickými antipsychotiky, vykazuje olanzapin nižší výskyt vedlejších extrapyramidálních příznaků s minimálním narušením hladiny prolaktinu. Je obecně dobře tolerován [87].

Olanzapin je primárně metabolizován na 10- a 4'-N-glukuronidy a 4'-N-desmethyl olanzapin pomocí izoenzymu CYP1A2 a na 2-hydroxymethyl olanzapin pomocí CYP2D6. Tyto metabolity mají výrazně nižší účinnost než samotný olanzapin. Tabákový kouř sloužící jako induktor CYP1A2 snižuje koncentraci farmakologicky aktivního olanzapinu v krvi [41]. Strukturální vzorec olanzapinu je zobrazen na Obrázku 8.



Obrázek 8 Strukturální vzorec olanzapinu [17]

Je prokázáno, že u pacientů kuřáků, kteří užívají olanzapin, ale i jiné látky ze skupiny antipsychotik, byly zjištěny významně nižší hladiny těchto účinných látek v těle v porovnání s nekuřáky. Haslemo a spol. ve své studii [88] zkoumali závislost mezi počtem vykouřených cigaret a koncentrací olanzapinu a klozapinu v krevním séru. Skupinu 73 pacientů rozdělili na menší, dle počtu vykouřených cigaret za den. Zjistili, že množství 7-12 cigaret vede k maximálnímu zvýšení metabolismu zkoumaných léčiv. Rozdíly v koncentraci olanzapinu v séru mezi skupinami pacientů s 7-12 oproti 13-19 a více než 20ti vykouřenými cigaretami nebyly výrazné tak, jako u klozapinu. Podstatný byl rozdíl mezi hladinou olanzapinu mezi nekuřáky a kuřáky, která byla o téměř 50 % vyšší u nekuřáků. V Tabulce 4 jsou uvedeny hodnoty denní dávky a koncentrace v krevním séru u pacientů léčených olanzapinem a klozapinem a rozdíly mezi těmito hodnotami mezi kuřáky a nekuřáky. Je doporučováno snížit úvodní dávku obou látek u nekuřáků o polovinu ve srovnání s kuřáky.

Tabulka 4 Průměrná denní dávka a koncentrace léčiv olanzapinu a klozapinu v krevním séru u kuřáků a nekuřáků (v závorkách je uveden rozsah jednotlivých dávek a koncentrací) [88]

	Denní dávka [mg]	Koncentrace v séru [nmol/l]
Klozapin		
kuřáci	495 (150 - 900)	1370 (232 - 3170)
nekuřáci	415 (150 - 550)	2063 (1625 - 2900)
Olanzapin		
kuřáci	21,2 (10 - 50)	126 (34 - 238)
nekuřáci	17,8 (5 - 35)	210 (43 - 455)

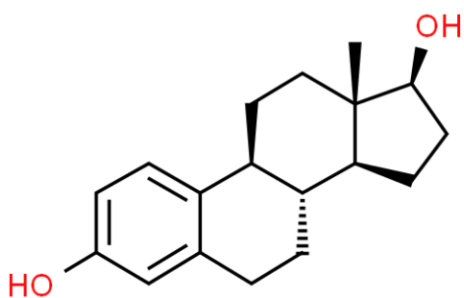
V jiné studii [87] se zabývali farmakokinetikou olanzapinu u 19 kuřáků a 30 nekuřáků, kterým byly podávány dávky 5, 10 nebo 15 mg. Clearance olanzapinu u kuřáků byla o 23,3 % vyšší než u nekuřáků díky indukci CYP1A2.

3.11 Hormonální léčiva

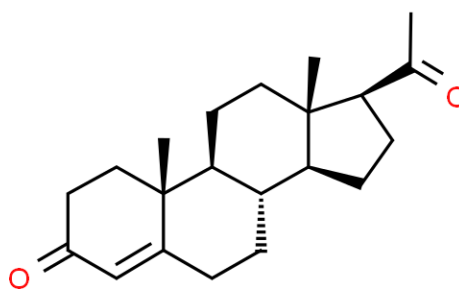
3.11.1 Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce, se kromě zabránění otěhotnění, používá také off-label při léčbě akné, hirsutismu, či endometriózy [89]. Má také preventivní účinek proti karcinomu vaječníků. Jako antikoncepční látky se používají nejběžněji estrogeny a gestageny. To jsou ženské pohlavní hormony, které vyvolávají cyklické změny spojené s ovulací a jsou zodpovědné za sekundární pohlavní změny. Kontracepční účinnost mají zejména gestageny (progestiny), estrogeny zajišťují zejména pravidelnost menstruačního cyklu [35]. Do skupiny přirozených estrogenů patří především estradiol (strukturní vzorec viz Obrázek 11), z gestagenů je fyziologickým pohlavním hormonem progesteron (strukturní vzorec viz Obrázek 12).

Mezi nejvýznamnější a vysoce účinné syntetické estrogeny, které se v praxi používají v hormonální antikoncepci se řadí etinylestradiol. Ten je obsažen ve všech kombinovaných estrogen-progestinových kontraceptivech. Ze syntetických gestagenů se používají například desogestrel (Marvelon®), drospirenon (Yadine®), či gestoden (Logest®). Mechanismem účinku antikoncepčních látek je zabránění oplození vajíčka. Tento mechanismus spočívá v blokádě ovulace útlumem produkce hypofyzárních gonadotropinů a také v ovlivnění cervikálního hlenu, děložní sliznice (endometria) a vejcovodů, čímž brání nidaci vajíčka [15, 36].



Obrázek 11 Strukturní vzorec estradiolu [17]



Obrázek 12 Strukturní vzorec progesteronu [17]

Účinnost hormonální antikoncepce, kromě kouření, ovlivňuje i řada dalších látek. Mezi interakce, se kterými se v lékárně můžeme setkat patří například interakce s třezalkou

tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Tato bylina s antidepresivním účinkem, působí jako silný induktor enzymu CYP3A4, čímž snižuje efektivitu hormonální antikoncepce [90].

Ačkoliv dříve bylo kouření cigaret výhradně doménou mužů, v dnešní době prevalence závislosti na nikotinu u žen stále stoupá. Přispívá k tomu pravděpodobně fakt, že ženy mají větší potíže s odvykáním od této návykové látky. Jsou také více náchylné na škodlivé účinky kouření, zejména v těhotenství, kdy jsou dokumentovány studie potvrzující škodlivost kouření na plod. Dále bylo zjištěno, že na úspěšnosti ukončení kouření má vliv mimo jiné i menstruační cyklus. Abstinenční příznaky se více objevovaly u žen, které měly vyšší hladinu progesteronu (luteální fáze) ve srovnání s ženami s vyšší hladinou estrogenu (folikulární fáze). Trend naznačuje, že v luteální fázi ženy více baží po cigaretě [89].

Hormonální antikoncepce je kontraindikována u žen kuřáček, které jsou starší 35 let (hlavně pokud kouří více než 15 cigaret denně), kvůli zvýšenému riziku kardiovaskulárních komplikací (např. infarkt myokardu) [91]. Jako všechna léčiva, má i hormonální antikoncepce řadu vedlejších nežádoucích účinků, přičemž jedním z nejzávažnějších je trombóza žil a tepen a s nimi související embolie.

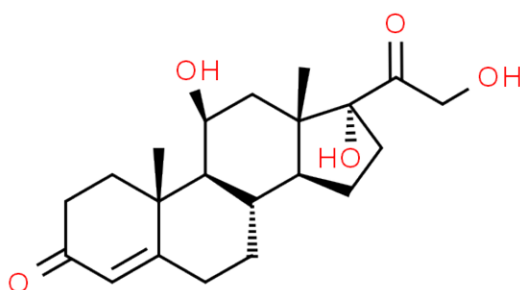
Několik studií uvádí vztah mezi užíváním antikoncepce a farmakokinetikou nikotinu. Například ve studii Benowitz a spol. [92] byl zjišťován vliv ženských pohlavních hormonů na metabolismus nikotinu. U žen, které užívaly perorální antikoncepci byly naměřeny vyšší hodnoty clearance nikotinu ($22,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) než u žen, které ji neužívaly ($17,6 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Bylo zjištěno, že rychlejší metabolismus nikotinu je u žen užívající kombinované a pouze estrogenová kontraceptiva. Tento zvýšený metabolismus nikotinu se zdá být zapříčiněn estrogény. Ženy užívající pouze progesteronová kontraceptiva, měly metabolismus nikotinu pomalejší.

K závěru, že pravděpodobně estrogen může za zvýšené odbourávání nikotinu, dospěli i v další studii, kde byla sledována závislost hladiny estrogenu na nikotinu u těhotných žen, které mají hladiny estrogenu v tomto období zvýšené. Rychlejší metabolismus nikotinu má klinicky důležitý význam, který souvisí s intenzitou kouření, většími pozitivními/odměňujícími účinky nikotinu, většími abstinenčními příznaky a horšími výsledky při odvykání kouření [65]. Stále je však relativně málo studií o vlivu kouření na hormonální antikoncepci.

3.11.2 Kortikosteroidy

Kortikoidy jsou steroidní hormony, které jsou produkovány kůrou nadledvin. Vnější zóna produkuje mineralokortikoidy, střední vrstva vytváří glukokortikoidy, vnitřní vrstva androgeny, estrogeny, gestageny. Jejich uvolňování je řízeno mozkovými centry hypofýzou a hypothalamem, nacházející se v mozku. Mezi přirozené glukokortikoidy se řadí kortizol (viz Obrázek 10) a kortizon. Glukokortikoidy působí protizánětlivě, antialergicky a imunosupresivně. Oproti mineralokortikoidním receptorům, které mají jen úzce vymezené lokalizace jsou glukokortikoidní receptory uloženy ve většině tkání [15, 35].

Syntetické kortikoidy, které se využívají k léčbě jsou například hydrokortizon, prednison, dexamethazon, budesonid, flutikazon, beklomethason aj.



Obrázek 10 Strukturální vzorec kortizolu [17]

Kortikoidy se rovněž využívají při léčbě chronického astmatu. Mezi dospělými léčícími se s astmatem je více než 20 % kuřáků, což je spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou. Ve studii Chaudhuri a spol. [93] byl zkoumán vliv kouření cigaret na terapeutickou odpověď perorálně podávaných kortikosteroidů u chronického astmatu. Studie probíhala na pacientech, kteří byli buď současní kuřáci, bývalí kuřáci nebo nekuřáci. V této randomizované, placebem kontrolované, zkřížené studii byl pacientům podáván prednisolon (40 mg) či placebo. Studie probíhala po dobu 14 dní. U dobrovolníků byla sledována jednovteřinová vitální kapacita plic FEV_1 (objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první vteřinu) a PEF (nejvyšší rychlost na vrcholu usilovného výdechu). Bylo pozorováno výrazné zlepšení FEV_1 po perorálním podání prednisolonu ve srovnání s placebem u nekuřáků s astmatem. U kuřáků nebyly shledány změny hodnot FEV_1 . Bývalí nekuřáci-astmatici vykazovali lepší výsledky hodnot PEF ráno a v noci,

nikoliv však u hodnot FEV_1 . Terapeutická odpověď na perorálně podávaný kortikoid u pacientů-kuřáků s chronickým astmatem byla výrazně snížena. Tento výsledek značí, že by u těchto pacientů mohla být použita jiná protizánětlivá léčba a zároveň ukazuje na důležitost ukončení kouření u astmatiků [93].

V jiných studiích byla pozorována nižší účinnost inhalačních kortikoidů u pacientů kuřáků s astmatem. U pacientů s mírnou formou astmatu, kteří dostávali 1000 μg inhalačně podávaného flutikazonu denně, byl zaznamenán vyšší ranní vrcholový výdechový průtok (PEF) u nekuřáků (27 l/min) v porovnání s poklesem této hodnoty 5 l/min u kuřáků [94].

Výrazně nižší zlepšení v naměřených ranních hodnotách PEF bylo zjištěno u pacientů s lehkou formou persistentního astmatu a současně kuřáků, kteří užívali inhalačně podávaný beklometason (400 μg denně) oproti nekuřákům. Přičemž nebyly pozorovány výrazné rozdíly u pacientů, kteří dostali 2000 μg denně inhalačního beklometasonu. Lékaři by si měli být vědomi toho, že pacienti s chronickým astmatem mohou být méně citliví na inhalační kortikoidy a měli by cílit priority na intervence proti kouření [20].

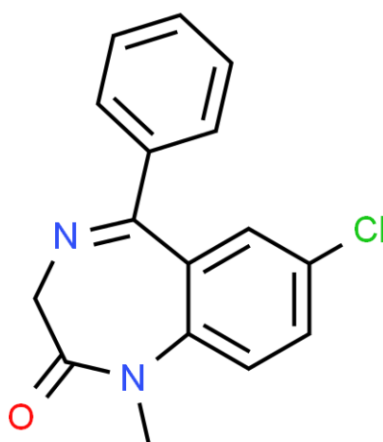
3.12 Hypnotika a sedativa

3.12.1 Benzodiazepiny

První syntetizovanou látkou ze skupiny benzodiazepinů byl v roce 1961 chlórdiazepoxid. Od této doby, bylo vyvinuto přes 3000 látek s benzodiazepinovou strukturou, z kterých se do klinické praxe dostalo asi 50. Mechanismus účinku benzodiazepinů je zejména v ovlivnění $GABA_A$ -receptorového komplexu, který se nachází v CNS. Hlavním inhibičním neurotransmiterem v CNS je kyselina γ -aminomáselná (GABA). Benzodiazepiny svou vazbou na specifické místo na $GABA_A$ -receptorovém komplexu zvyšují afinitu vazebního místa pro GABA a výsledkem je prohloubení postsynaptického inhibičního potenciálu. Benzodiazepiny mají sedativní, hypnotické, anxiolytické, myorelaxační a antikonvulzivní účinky. Biologická dostupnost po perorálním podání benzodiazepinů je velmi dobrá. Benzodiazepiny můžeme rozlišit podle biologického poločasu na krátkodobě účinné (oxazepam, midazolam – 2 – 5 hod), střednědobě účinné (alprazolam, bromazepam – 6 – 12 hod), nebo dlouhodobě účinné (chlórdiazepoxid,

diazepam 16 – 100 hod). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, zmatenost, anterográdní amnézie (neschopnost vstřípat si do paměti nové informace a zážitky po spouštěcím stimulu) a poruchy koordinace [15].

Kuřáci, kteří užívali chlordiazepoxid nebo diazepam vykazovali nižší známky ospalosti než nekuřáci, kteří byli těmito látkami léčeni. Více pravděpodobná interakce se zdá v tomto případě farmakodynamická než farmakokinetická. S odkazem na studie, kde nebyl zjištěn výrazný rozdíl ve farmakokinetických parametrech u diazepamu, lorazepamu, midazolamu, či chlordiazepoxidu mezi kuřáky a nekuřáky [61, 42]. Strukturální vzorec často předepisovaného benzodiazepinu diazepamu je zobrazen na Obrázku 9.



Obrázek 9 Strukturální vzorec diazepamu [17]

Ve studii Hermana a spol. [95] podávali skupině kuřáků (v průměru 31 vykouřených cigaret denně) a kontrolní skupině nekuřáků intravenózně dávky diazepamu (5-10 mg), midazolamu (5 mg) či lorazepamu (2 mg). Sledovali kinetiku jednotlivých benzodiazepinů, kterou zjišťovali ze sérových koncentrací. V hodnotách clearance mezi nekuřáky a kuřáky nebyly pozorovány výrazné odchylky u diazepamu (0,44 vs. 0,47 ml/min/kg), midazolamu (9,6 vs. 7,1 ml/min/kg) ani lorazepamu (0,96 vs. 1,08 ml/min/kg). Není tedy pravděpodobné, že by rozdíly ve farmakokinetice odpovídali za změněnou citlivost na benzodiazepiny, která se u kuřáků může vyskytnout.

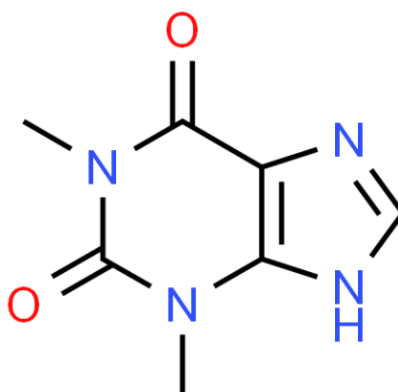
Nikotin působí stimulačně na centrální nervový systém, což může vysvětlovat snížený sedativní efekt u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Předepisující lékaři by měli brát v potaz,

že u pacientů, kteří užívají benzodiazepiny a rozhodnou se přestat kouřit, je vyšší riziko utlumení centrálního nervového systému [75].

3.13 Léčiva dýchacího traktu

3.13.1 Teofylin

Teofylin je spolu s kofeinem a teobrominem řazen do skupiny methylxantinů. Teofylin má bronchodilatační účinky, stimuluje dechové centrum a CNS, zvyšuje frekvenci a sílu srdečních kontrakcí. Má slabý diuretický účinek. Poločas eliminace je přibližně 9 hod, ale je prodloužen u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin a u chronické obstrukční plicní nemoci. Naopak u silných kuřáků (1-2 krabičky za den) je eliminační poločas zkrácen na 4-5 hod [15]. Strukturní vzorec teofylinu je zobrazen na Obrázku 14.



Obrázek 14 Strukturní vzorec teofylinu [17]

Existuje mnoho studií, ve kterých byl zkoumán vliv kouření na metabolismus teofylinu. Teofylin je metabolizován přes CYP1A2. Bylo prokázáno, že clearance teofylinu je výrazně vyšší u kuřáků. Zároveň byl zjištěn výrazně snížený biologický poločas (téměř 2x) u kuřáků v porovnání s nekuřáky. V souladu s těmito rozdíly v metabolismu, se u teofylinu skoro dvakrát častěji projevují nežádoucí účinky u nekuřáků ve srovnání se silnými kuřáky [96]. Na druhé straně, clearance teofylinu klesla o 35 % po 7 dnech od zanechání kouření. Nikotinová žvýkačka neměla na clearance teofylinu žádný efekt [97].

Proto je potřeba přizpůsobovat dávky teofylinu, v případě, že jsou kuřáci hospitalizováni a nemají možnost kouřit [61].

3.14 Ostatní látky

3.14.1 Kofein

Kofein se řadí mezi N-methyl deriváty xantinu, je to alkaloid, který je obsažený v mnoha doplňcích stravy, léčivech či v běžně užívaných nápojích. Je hojně využíván pro svoje stimulační účinky, také snižuje průtok krve mozkem, podporuje diurézu, stimuluje CNS, podporuje sekreci žaludeční kyseliny chlorovodíkové aj. [15].

Kofein je metabolizován přes CYP1A2. Metabolismus kofeinu je kouřením indukován až o 70 %, u pacientů alkoholiků je tato indukce maskovaná [61]. Na skupině 12 dobrovolníků kuřáků bylo pozorováno, že po 7 dnech od ukončení kouření byla clearance kofeinu o 36 % nižší než předtím. Změny hodnot clearance byly pozorovány již první den po ukončení kouření (o 12 %) [42].

3.14.2 Takrin

Takrin patří mezi léčiva dříve užívaná k léčbě Alzheimerovy nemoci. Kvůli svým závažným vedlejším nežádoucím účinkům, mezi které patří zejména hepatotoxicita se již takrin nevyužívá [15].

Takrin je hlavně metabolizován přes CYP1A2. Metabolismus takrinu je kouřením indukován. V jedné studii bylo zjištěno, že biologický poločas takrinu je u kuřáků o 50 % vyšší. Dále bylo zjištěno, že u kuřáků je koncentrace takrinu v plazmě o dvě třetiny nižší [61].

3.14.3 Tizanidin

Tizanidin je centrálně působící látka uvolňující svalové napětí. Je užíván k zmírnění příznaků roztroušené sklerózy a například v léčbě zranění vzniklých v důsledku poranění míchy [98].

Tizanidin je substrátem cytochromu CYP1A2. Ve studii ^[60] byla pozorována skupina 27 dobrovolníků obsahující zástupce obou pohlaví a kuřáků a nekuřáků, jímž byla podávána dávka 4 mg tizanidinu. Z naměřených dat byl u kuřáků mužského pohlaví zjištěn kratší biologický poločas (o 10 %) tizanidinu a snížení AUC o 33 %, v porovnání s nekuřáky mužského pohlaví. Dále v této studii byly sledovány účinky tizanidinu, který snižuje krevní tlak, u skupiny kuřáků nebyly pozorovány významné změny krevního tlaku oproti nekuřákům. ^[60].

4 Diskuze

Kouření ovlivňuje léčiva jak na úrovni farmakokinetické, tak farmakodynamické, jak bylo potvrzeno dostupnými studiemi. Klinický význam těchto interakcí se u jednotlivých skupin léčiv liší. Rozdíl je i ve významu konkrétní lékové interakce u různých pacientů. Roli v tomto případě může hrát řada faktorů (věk, genetika aj.) [99]. Proto je potřeba zvažovat a posuzovat klinickou významnost ve vztahu k určitému pacientovi.

Intenzita metabolické přeměny jednotlivých léčiv může být značně variabilní i v závislosti na počtu vykouřených cigaret. Obecně bývá výraznější u kuřáků, kteří kouří více než 20 cigaret denně [2].

Mezi léčiva, která mohou být významně ovlivněna kouřením patří některé látky ze skupiny psychofarmak (klozapin, olanzapin), warfarin, teofylin, a dále léčiva ze skupiny benzodiazepinů, či opioidy.

Při procesu minimalizace lékových pochybení, v tomto případě lékových interakcí, se postupuje v několika krocích. Nejprve musí dojít k odhalení rizika, které může být teoretické, nebo již klinicky manifestované. Dále se posuzuje relevance rizika u konkrétního pacienta a následuje řešení rizika např. záměnou za lék bez rizikového potenciálu [101].

V České republice se k identifikaci, hodnocení a eliminaci rizik farmakoterapie používá algoritmus SAZE. Jedná se o upravenou verzi algoritmu SOAP, která je přizpůsobena českým podmínkám [100]. Název SAZE jsou zkratky prvních písmen čtyř kroků, která indikují rizika, která mohou přímo ohrozit pacienta. Prvním krokem je signál rizika, který indikuje sám lékárník pouze při kontaktu s pacientem a vzájemné konverzaci. V druhém kroku – Analýze rizika, je snahou vyhodnotit závažnost rizika. Změření rizika zahrnuje zhodnocení vzniku rizika. V posledním kroku – Eliminace rizika se navrhuje způsob řešení odhaleného rizika. Možností, jak minimalizovat rizika je několik např. může být lék vysazen, případně nahrazen jiným, může dojít ke změně dávkování, dávkovacího schématu, je možné monitorovat související subjektivní i objektivní parametry, nebo provést preventivní opatření atd [100, 101].

V některých případech je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům, kteří změní svůj kuřácký status. Zejména se to týká pacientů, kteří užívají danou medikaci dlouhodobě (např. pacienti užívající psychofarmaka, warfarin). Pokud pacient kouří a je u něj ustálená hladina léčiva není potřeba zásahu do farmakoterapie. Ten přichází v úvahu v době, kdy

se pacient například rozhodně přestat kouřit či naopak v průběhu léčby kouřit začne. V takovém případě by měl lékárník či lékař zvýšit svoji pozornost a sledovat, zda se u pacienta neprojeví vedlejší účinky, způsobené kolísáním hladin léčiva, nebo zda je léčba efektivní. Jedním ze způsobů, jak minimalizovat tato rizika může být monitorování hladin u rizikových pacientů, kdy může lékař zasáhnout ihned, jakmile se projeví změny u objektivně naměřených hodnot, tento způsob však není vždy možný. Kontrola odpovědi pacienta na léčbu může být monitorována i pomocí kritérií hodnotících farmakodynamiku (např. měřením krevního tlaku u β -blokátorů). Další možností minimalizace rizika lékové interakce s kouřením je záměna léčiva za jiné, které například není substrátem CYP1A2 a jiných enzymů, které tabákový kouř, respektive polycyklické aromatické uhlovodíky ovlivňují.

Je potřeba zmínit, že ve velké části studií byly pozorované parametry sledovány u relativně malého množství pacientů (v řádu desítek). Proto může mezi některými studii docházet k rozporu mezi výsledky. U řady skupin léčiv by bylo zapotřebí provést kvalitnější, aktuálnější a rozsáhlejší klinické studie, které by rozšířily poznatky o dané problematice.

Významný vliv kouření byl pozorován na metabolismu léčiv ze skupiny atypických antipsychotik, kterými jsou např. klozapin a olanzapin. U pacientů kuřáků, bylo sledováno potlačení působení léčiva. Klinické studie uvádějí téměř poloviční koncentraci léku olanzapin a klozapin v krevním séru kuřáků oproti nekuřákům [88]. Z dalších odborných studií bylo zjištěno, že většina pacientů trpících depresemi či psychotickými onemocněními patří mezi kuřáky [77]. Účinek většiny léčiv metabolizovaných přes cytochromy je ovlivněn přítomností polycyklických aromatických uhlovodíků v cigaretovém kouři. Mezi další významná léčiva ovlivňována polycyklickými aromatickými uhlovodíky, které zrychlují metabolismus léčiva, a tak snižují jeho účinek patří například warfarin a teofylin.

Další z významných látek obsažených v cigaretovém kouři je nikotin, u nějž byl pozorován vliv na farmakodynamiku léčiv. Negativní účinek nikotinu byl především pozorován u β -blokátorů, kde bylo zjištěno snížení jejich antihypertenzního a antiarytmického účinku [61]. Další hojně užívanou skupinou léčiv, která je ovlivněna nikotinem je hormonální antikoncepce. U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci a antikoncepci na bázi estrogenů byl pozorován rychlejší metabolismus nikotinu [92]. Ženy kuřačky, užívající hormonální antikoncepci jsou rizikovou skupinou, u které se mohou častěji objevovat kardiovaskulární onemocnění a krevní sraženiny, dochází

k synergii individuálních účinků cigaret a kontraceptiv. Benzodiazepiny, které patří do skupiny sedativ, jsou farmakodynamicky ovlivněny nikotinem, který má protichůdný efekt a je tak jejich sedativní účinek u pacientů – kuřáků snížen [61].

Ze zjištěných informací ohledně působení kouření na farmakokinetiku a farmakodynamiku vybraných skupin léčiv vyplývá, že ve většině případů je doporučeno zvýšit dávku daného léčiva u pacientů kuřáků, aby bylo dosaženo efektivní léčby. Závěrem je potřeba zmínit, že je důležité stále sledovat stav pacienta a jeho vztah ke kouření. Zanechání kouření, ale i postupné snižování počtu vykouřených cigaret může způsobit zvýšení účinku léčiv, a tedy vyšší naordinovaná dávka může mít neblahý efekt na pacientovo zdraví a stav.

5 Závěr

Tato diplomová práce rešeršní povahy měla za cíl shrnout dosavadní poznatky o vlivu kouření na léčiva.

Farmakokinetiku léčiv ovlivňují zejména polycyklické aromatické uhlovodíky, které jsou v tabákovém kouři obsaženy. Jejich mechanismus interakce spočívá v indukci jaterního cytochromu P450, přes který je odbourávána většina léčiv.

Farmakokinetické interakce byly popsány mezi kouřením a látkami ze skupiny antipsychotik dále s warfarinem, či teofylinem aj.

Farmakodynamika léčiv je ovlivněna zejména nikotinem, který působí jak na periferii, ve dření nadledvin, tak na centrální nervový systém, svým stimulačním působením.

Farmakodynamické interakce byly popsány mezi kouřením a léčivy ze skupin benzodiazepinů, opioidů či β -blokátorů.

Jelikož kouření vede především k potlačení účinnosti léčiv, měl by být u každého pacienta bedlivě sledován vztah ke kouření. Na změnu tohoto statusu by mělo být případně reagováno úpravou medikace, a to především změnou velikosti dávky léčiva.

Seznam použitých zkratek

ACE	angiotenzin konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ADME	souhrnná zkratka pro absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci (absorption, distribution, metabolism, excretion)
ADP	adenosin difosfát (adenosine diphosphate)
AHC	aryl uhlovodíkový receptor (aryl hydrocarbon receptor)
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
BA	biologická dostupnost (bioavailability)
C/D	poměr koncentrace/dávka (concentration/dosage)
CNS	centrální nervový systém (central nervous system)
CYP	cytochrom P (cytochrome P)
DRP	lékový problém (drug related problem)
FEV ₁	objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu (forced expiratory volume)
GABA	kyselina gama-aminomáselná (gamma-aminobutyric acid)
HEB	hematoencefalická bariéra (hemo-encephalitic barrier)
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
ISA	vlastní sympatomimetická aktivita (intrinsic sympathomimetic activity)
k _e	eliminační konstanta (elimination rate constant)
MESH	termín pro vyhledávání v databázi PubMed (medical subject headings)
NaSSA	noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (noradrenergic specific serotoninergic antidepressant)
PAH	polycyklické aromatické uhlovodíky (polycyclic aromatic hydrocarbon)
PEF	nejvyšší rychlost na vrcholu usilovného výdechu (peak expiratory flow)
pK _a	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty (negative decimal logarithm of dissociation constant)
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (serotonin – norepinephrine reuptake inhibitors)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)
t _{1/2}	biologický poločas (biological half-life)

UDP	uridin difosfát (uridine diphosphate)
V_d	distribuční objem (volume of distribution)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Použitá literatura

- [1] Státní zdravotní ústav České republiky. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2019., [cit. 16.8.2020]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/Zprava_o_uzivani_tabaku_a_alkoholu_v_Ceske_republice.pdf [Online]
- [2] Perlík F. Kouření a lékové interakce. Časopis lékařů českých. 2017; 156:13-14. [cit. 11.8.2020]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2017-1/koureni-a-lekove-interakce-60418> [Online]
- [3] Galerie ve Wikimedia Commons. Obrázek tabáku virginského. [cit. 16.11.2020]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/Nicotiana_tabacum [Online]
- [4] Huber, G. L. Tobacco: its history, economics, and political influence. In Seminars in Respiratory Medicine (Vol. 10, No. 04, pp. 278-296). © 1989 by Thieme Medical Publishers, Inc.
- [5] Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology*. 2003; 8(3):286-90. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00483.x. PubMed PMID: 14528877.
- [6] Gately, I. Tobacco: a cultural history of how an exotic plant seduced civilization. (2007). Open Road, Grove/Atlantic
- [7] Kubánek V. Tabák a tabákové výrobky:(historie, pěstování, zpracování, legislativa). Brno: Tribun EU. 2009; ISBN 978-80-7399-898-1.
- [8] MZ České republiky. Zákon Ministerstva České republiky o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů 110/1997 Sb., [cit. 11.5.2020]. Dostupné z: <https://www.zakony.cz/zakon-SB1997110-37> [Online]

- [9] MZ České republiky. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví České republiky o tabákových výrobcích 261/2016 Sb., [cit. 11.5.2020]. Dostupné z: <https://www.zakony.cz/zakon-SB2016261-1> [Online]
- [10] MZ České republiky. Zákon Ministerstva zdravotnictví o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek 65/2017 Sb., [cit. 11.5.2020]. Dostupné z: <https://www.zakony.cz/zakon-SB2017065-4> [Online]
- [11] World Health Organization. MPOWER: Six policies to reverse the tobacco epidemic. 2008; [cit. 24.11.2020] Dostupné z: https://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_six_policies_2008.pdf [Online]
- [12] Noar SM, Kelley DE, Boynton MH, Morgan JC, Hall MG, Mendel JR, Ribisl KM, Brewer NT. Identifying principles for effective messages about chemicals in cigarette smoke. *Preventive medicine*. 2018; 106:31-37. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.005. PubMed PMID: 28890353.
- [13] Rodgman A, Perfetti TA. *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. 2013. CRC press. ISBN: 978-1-4665-1552-9
- [14] Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009; 192:29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2. PubMed PMID: 19184645.
- [15] Lincová D, Farghali H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén. 2005; ISBN 80-7262-168-8.
- [16] Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2009; 49:57-71. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742. PubMed PMID: 18834313.

- [17] Royal Society of Chemistry. Strukturní vzorce. [cit. 11.6.2020]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/> [Online]
- [18] Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*. 2014; 88(1):5-7. doi: 10.1007/s00204-013-1127-0. PMID: 24091634.
- [19] Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. Nicotinic plant poisoning. *Clinical Toxicology*. 2009; 47(8):771-81. doi: 10.1080/15563650903252186. PubMed PMID: 19778187.
- [20] Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007; 64(18):1917-21. doi: 10.2146/ajhp060414. PubMed PMID: 17823102.
- [21] Jain, R, Mukherjee K. Biological basis of nicotine addiction. *Indian Journal of Pharmacology*. 2003; 35(5): 281-289.
- [22] Vu AT, Taylor KM, Holman MR, Ding YS, Hearn B, Watson CH. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Mainstream Smoke of Popular U.S. Cigarettes. *Chemical Research in Toxicology* 2015; 28(8):1616-26. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00190. PubMed PMID: 26158771
- [23] Li W, Hu J, Adebali O, Adar S, Yang Y, Chiou YY, Sancar A. Human genome-wide repair map of DNA damage caused by the cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(26):6752-57. doi: 10.1073/pnas.1706021114. PubMed PMID: 28607059
- [24] Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyanachanasorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011; 139(5):1130-39. doi: 10.1378/chest.10-0777. PubMed PMID: 21540214.

- [25] Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Příborský J, Slíva J, Votava M. Farmakologie. Praha: Grada Publishing. 2018; ISBN 978-80-271-2150-2 (pdf). [cit. 7.11.2020]. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/> [Online]
- [26] Shah KA, Karnes HT. A review of the analysis of tobacco-specific nitrosamines in biological matrices. *Critical Reviews in Toxicology*. 2010; 40(4):305-27. doi: 10.3109/10408440903394435. PubMed PMID: 20210694.
- [27] Konstantinou E, Fotopoulou F, Drosos A, Dimakopoulou N, Zagoriti Z, Niarchos A, Makrynioti D, Kouretas D, Farsalinos K, Lagoumintzis G, Poulas K. Tobacco-specific nitrosamines: A literature review. *Food and Chemical Toxicology*. 2018; 118:198-203. doi: 10.1016/j.fct.2018.05.008. PubMed PMID: 29751076.
- [28] Bernhard D, Rossmann A, Wick G. Metals in cigarette smoke. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*. 2005; 57(12):805-9. doi: 10.1080/15216540500459667. PubMed PMID: 16393783.
- [29] Das KK, Reddy RC, Bagoji IB, Das S, Bagali S, Mullur L, Khodnapur JP, Biradar MS. Primary concept of nickel toxicity-an overview. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018; 30(2):141-152. doi: 10.1515/jbcpp-2017-0171. PubMed PMID: 30179849.
- [30] Hnilíčková P. Toxikologie kouření. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Katedra farmakologie a toxikologie. 2011
- [31] Pappas RS. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics*. 2011; 3(11):1181-98. doi: 10.1039/c1mt00066g. PubMed PMID: 21799956
- [32] Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-

Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. PubMed PMID: 21452462.

[33] Slíva J, Votava M. Farmakologie (2010) Praha: Triton. ISBN: 978-80-7387-500-8

[34] Yano JK, Wester MR, Schoch GA, Griffin KJ, Stout CD, Johnson EF. Krystalická struktura lidského cytochromu P450 3A4. [cit. 18.7.2020]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/structure/1TQN> [Online]

[35] Hynie S. Farmakologie v kostce. Praha: Triton. 2001; ISBN 80-7254-181-1.

[36] Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. Classification for drug related problems V8.01. 2017; [cit. 27.11. 2020] Dostupné z: https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf [Online]

[37] Malý J. Lékové problémy, revize farmakoterapie. Přednáška z předmětu Farmaceutická péče I. 2019

[38] Vlček J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. Practicus. 2009; 1:10-15 [cit. 22.11.2020] Dostupné z: <http://www.practicus.eu/data/Practicus2009/practicus09-01.pdf> [Online]

[39] Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. Clinical Pharmacokinetics. 2016; 55(11):1353-68. doi: 10.1007/s40262-016-0400-9. PubMed PMID: 27106177.

[40] Hukkanen J, Jacob P 3rd, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 72(5):836-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x. PubMed PMID: 21599724.

- [41] Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001;15(6):469-94. doi: 10.2165/00023210-200115060-00005. PubMed PMID: 11524025
- [42] Preston CL. *Stockley's Drug Interactions* 12th. Edition. London: Pharmaceutical Press. 2019; ISBN 978 0 85711 347 4
- [43] Yoon JH, Lane SD, Weaver MF. Opioid Analgesics and Nicotine: More Than Blowing Smoke. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015; 29(3):281-9. doi: 10.3109/15360288.2015.1063559. PubMed PMID: 26375198.
- [44] Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38(6):949-53. doi: 10.1345/aph.1D580. PubMed PMID: 15113988.
- [45] Jankowski CJ, Weingarten TN, Martin DP, Whalen FX, Gebhart JB, Liedl LM, Danielson DR, Nadeau AM, Schroeder DR, Warner DO, Sprung J. Randomised trial of intranasal nicotine and postoperative pain, nausea and vomiting in non-smoking women. *European Journal of Anaesthesiology*. 2011; 28(8):585-91. doi: 10.1097/EJA.0b013e328344d998. PubMed PMID: 21562425.
- [46] Miners JO, Attwood, J, Birkett DJ. Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen's metabolic pathways. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1984; 35(4), 480-486. doi: 10.1038/clpt.1984.64
- [47] Scavone JM, Greenblatt DJ, LeDuc BW, Blyden GT, Luna BG, Harmatz JS. Differential effect of cigarette smoking on antipyrine oxidation versus acetaminophen conjugation. *Pharmacology*. 1990; 40(2):77-84. doi: 10.1159/000138644. PubMed PMID: 2345775.

[48] Bock KW, Wiltfang J, Blume R, Ullrich D, Bircher J. Paracetamol as a test drug to determine glucuronide formation in man. Effects of inducers and of smoking. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1987; 31(6):677-83. doi: 10.1007/BF00541295. PubMed PMID: 3556375.

[49] American Academy of Family Physicians. Drug interactions with tobacco smoke. [cit. 5.11.2020]. Dostupné z: https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/tobacco/drug-interactions.pdf [Online]

[50] Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *Journal of Clinical Nursing*. 2009; 18(11):1533-40. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02724.x. PubMed PMID: 19490292.

[51] New South Wales government Health. Medication interactions with smoking and smoking cessation. [cit. 5.11.2020] Dostupné z: <https://www.health.nsw.gov.au/tobacco/publications/tool-14-medication-intera.pdf> [Online]

[52] Scherf-Clavel M, Samanski L, Hommers LG, Deckert J, Menke A, Unterecker S. Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2. *International Clinical Psychopharmacology*. 2019; 34(2):93-100. doi: 10.1097/YIC.0000000000000250. PubMed PMID: 30557209.

[53] Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschläger M, Liebmann M, Deckert J. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*. 2008; 41(4):151-5. doi: 10.1055/s-2008-1073173. PubMed PMID: 18651344.

[54] Reis M, Olsson G, Carlsson B, Lundmark J, Dahl ML, Wålinder J, Ahlner J, Bengtsson F. Serum levels of citalopram and its main metabolites in adolescent patients

treated in a naturalistic clinical setting. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002; 22(4):406-13. doi: 10.1097/00004714-200208000-00012. Pubmed PMID: 12172341.

[55] Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1995 ;58(4):399-403. doi: 10.1016/0009-9236(95)90052-7. PubMed PMID: 7586931.

[56] Bott S, Shafagoj YA, Sawicki PT, Heise T. Impact of smoking on the metabolic action of subcutaneous regular insulin in type 2 diabetic patients. *Hormone and Metabolic Research*. 2005; 37(7):445-9. doi: 10.1055/s-2005-870237. PubMed PMID: 16034718.

[57] Fuhr U, Müller-Peltzer H, Kern R, Lopez-Rojas P, Jünemann M, Harder S, Staib AH. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 58(1):45-53. doi: 10.1007/s00228-002-0436-7. PubMed PMID: 11956673.

[58] Swiger KJ, Yousuf O, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Cigarette smoking and clopidogrel interaction. *Current Cardiology Reports*. 2013; 15(5):361. doi: 10.1007/s11886-013-0361-7. PubMed PMID: 23591705.

[59] 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 Mar;57(3):226-30. doi: 10.1136/thorax.57.3.226. PMID: 11867826; PMCID: PMC1746270.

[60] Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 64(1):17-24. doi: 10.1007/s00228-007-0389-y. PubMed PMID: 17955229.

- [61] Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999; 36(6):425-38. doi: 10.2165/00003088-199936060-00004. PubMed PMID: 10427467.
- [62] Hodis J. Nová fakta o paracetamolu, rizika předávkování, intoxikace a jejich zvládnání. *Praktické lékárenství*. 2015; 11(3):90-92. [cit. 14.11.2020]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2015/03/03.pdf> [Online]
- [63] Grech-Bélanger, O., Gilbert, M., Turgeon, J., & LeBlanc, P. P. (1985). Effect of cigarette smoking on mexiletine kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 37(6), 638-643.
- [64] Majcherczyk J, Kulza M, Senczuk-Przybyłowska M, Florek E, Jawien W, Piekoszewski W. Influence of tobacco smoke on the pharmacokinetics of citalopram and its enantiomers. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012; 63(1):95-100. PubMed PMID: 22460466.
- [65] Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. *Journal of Psychopharmacology*. 2011; 25(7):908-14. doi: 10.1177/02698811110370504. PubMed PMID: 20547595.
- [66] Perry PJ, Browne JL, Prince RA, Alexander B, Tsuang MT. Effects of smoking on nortriptyline plasma concentrations in depressed patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1986; 8(3):279-84. doi: 10.1097/00007691-198609000-00007. PubMed PMID: 3750370.
- [67] Chiolerio A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87(4):801-9. doi: 10.1093/ajcn/87.4.801. PubMed PMID: 18400700.

[68] Sivandzade F, Cucullo L. Anti-Diabetic Countermeasures Against Tobacco Smoke-Dependent Cerebrovascular Toxicity: Use and Effect of Rosiglitazone. *International Journal of Molecular Science*. 2019; 29;20(17):4225. doi: 10.3390/ijms20174225. PubMed PMID: 31470514

[69] Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(11):3619-24. doi: 10.1210/jcem.82.11.4351. PubMed PMID: 9360516.

[70] Mirfazaelian A, Jahanzad F, Tabatabaei-far M, Farsam H, Mahmoudian M. Effect of smoking on single dose pharmacokinetics of phenobarbital. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2001; 22(9):403-6. doi: 10.1002/bdd.284. PubMed PMID: 11870679.

[71] Walle T, Walle UK, Cowart TD, Conradi EC, Gaffney TE. Selective induction of propranolol metabolism by smoking: additional effects on renal clearance of metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1987; 241(3):928-33. PubMed PMID: 3598909.

[72] Poul H. Nová protidestičková léčiva – prasugrel, tikagrelor, kangrelor. *Praktické lékařství*. 2014; 10(5):161-165. [cit. 14.11.2020]. Dostupné z: https://www.praktickelekarenstvi.cz/artkey/lek2014050002_Nova_protidestickova_leciva-prasugrel_tikagrelor_kangrelor.php [Online]

[73] Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, Zaske DE, Haus E. Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 29(3):387-93. doi: 10.1038/clpt.1981.53. PubMed PMID: 7471609.

[74] ČLnK, Klinika kardiologie IKEM Praha. Warfarin – upozornění při užívání. [cit. 11.8.2020] Dostupné online z: <https://www.ikem.cz/cs/warfarin-upozorneni-pri-uzivani/a-2000/> [Online]

- [75] Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Australian Prescriber*. 2013; 36(3):102-104.
- [76] Cornel JH, Ohman EM, Neely B, Clemmensen P, Sritara P, Zamoryakhin D, et al. Impact of smoking status on platelet function and clinical outcomes with prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: Insights from the TRILOGY ACS trial. *American Heart Journal*. 2014; 168:76–87. PubMed PMID: 24952863.
- [77] Matthews AM, Wilson VB, Mitchell SH. The role of antipsychotics in smoking and smoking cessation. *CNS Drugs*. 2011; 25(4):299-315. doi: 10.2165/11588170-000000000-00000. PubMed PMID: 21425883.
- [78] Štěpánková L, Králíková E. Léčba závislosti na tabáku u pacientů s psychiatrickou komorbiditou. *Psychiatrie pro praxi*. 2010; 11 (2) [cit. 22.11.2020] Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/psy/2010/02/07.pdf> [Online]
- [79] Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M. Smoking and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2009; 21(3):371-75. PubMed PMID: 19794359.
- [80] Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards AL, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry*. 1985; 20(3):329-32. doi: 10.1016/0006-3223(85)90063-0. PubMed PMID: 3978165.
- [81] Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Noguchi T, Yokono A, Shibasaki M, Takahashi S. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1999; 21(3):293-6. doi: 10.1097/00007691-199906000-00006. PubMed PMID: 10365639.
- [82] Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999; 37(6):435-56. doi: 10.2165/00003088-199937060-00001. PubMed PMID: 10628896.

- [83] Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 1982; 31(4):533-8. doi: 10.1038/clpt.1982.72. PubMed PMID: 7060333.
- [84] Swett C Jr. Drowsiness due to chlorpromazine in relation to cigarette smoking. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Archives of General Psychiatry*. 1974; 31(2):211-4. doi: 10.1001/archpsyc.1974.01760140063010. PubMed PMID: 4851438.
- [85] Látalová K. Klozapin v léčbě bipolární afektivní poruchy. *Psychiatrie pro praxi*. 2017; 18(1):17-20. [cit. 14.11.2020]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/psy/2017/01/04.pdf> [Online]
- [86] Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*. 2001; 61(1):111-61. doi: 10.2165/00003495-200161010-00011. PubMed PMID: 11217867.
- [87] Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999; 37(3):177-93. doi: 10.2165/00003088-199937030-00001. PubMed PMID: 10511917.
- [88] Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 62(12):1049-53. doi: 10.1007/s00228-006-0209-9. PubMed PMID: 17089108.
- [89] Allen AM, Weinberger AH, Wetherill RR, Howe CL, McKee SA. Oral Contraceptives and Cigarette Smoking: A Review of the Literature and Future Directions. *Nicotine and Tobacco Research*. 2019; 17;21(5):592-601. doi: 10.1093/ntr/ntx258. PubMed PMID: 29165663.

- [90] Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94(6):668-77. doi: 10.1016/j.contraception.2016.07.010. PubMed PMID: 27444983.
- [91] Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, Whiteman MK. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65(4):1-66. doi: 10.15585/mmwr.rr6504a1. PubMed PMID: 27467319.
- [92] Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 79(5):480-8. doi: 10.1016/j.clpt.2006.01.008. PubMed PMID: 16678549.
- [93] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 168(11):1308-11. doi: 10.1164/rccm.200304-503OC. PubMed PMID: 12893649.
- [94] 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(3):226-30. doi: 10.1136/thorax.57.3.226. PubMed PMID: 11867826.
- [95] Ochs HR, Greenblatt DJ, Knüchel M. Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers. *Chest*. 1985; 87(2):223-6. doi: 10.1378/chest.87.2.223. PubMed PMID: 3155675.
- [96] Pfeifer HJ, Greenblatt DJ. Clinical toxicity of theophylline in relation to cigarette smoking. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Chest*. 1978; 73(4):455-9. doi: 10.1378/chest.73.4.455. PubMed PMID: 630961.
- [97] Lee BL, Benowitz NL, Jacob P 3rd. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106(4):553-5. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-553. PubMed PMID: 3826954.

[98] Ghanavatian S, Derian A. Tizanidine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020; PubMed PMID: 30137790

[99] Fialová D, Vlček J, Pelíšková D, Topinková E. Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. Praktické lékárenství. 2006; 2:76-80 [cit. 30.11.2020] Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2006/02/06.pdf> [Online]

[100] Vlček J, Fialová D. a kol. Klinická farmacie I. Grada Publishing. 2010; ISBN: 978-80-247-7033-2 [cit. 26.11.2020] Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/klinicka-farmacie-i-299057/#> [Online]

[101] Česká a slovenská farmacie. Koncepce oboru klinická farmacie. Časopis české farmaceutické společnosti a slovenské farmaceutické společnosti. 2016; [cit. 30.11.2020] Dostupné z: https://www.cfs-cls.cz/Sekce/Sekce-klinicke-farmacie/Koncepce-oboru/2016_csfa_supplementum.aspx [Online]