

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И КУРЕНИЕ ТАБАКА: ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Е. Ю. Лемина, В. В. Чурюканов¹

Изложены виды и механизмы взаимодействия лекарственных веществ и компонентов табачного дыма. Возможно фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие. Фармакокинетическое взаимодействие осуществляется, главным образом, с полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), фармакодинамическое — с алкалоидом никотином. Клинически результаты фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств и компонентов табачного дыма расценивают как несовместимость.

Ключевые слова: лекарственные средства; курение табака; фармакокинетика; фармакодинамика; механизмы взаимодействия; несовместимость.

Курение табака — широко распространенная вредная привычка жителей многих стран, в том числе России. По данным ВОЗ около трети взрослого мужского населения мира курят табак. Согласно данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации (2009 г.) распространенность табакокурения составляет более 39 %. Табачный дым содержит несколько тысяч химических соединений в газообразной и твердой форме, включая алкалоиды (главный из них — никотин, обуславливающий формирование зависимости), углеводороды, металлы и другие органические и неорганические вещества.

Компоненты табачного дыма после всасывания из дыхательных путей могут вступать во взаимодействие с лекарственными средствами (ЛС), которые принимает курильщик для предупреждения или лечения того или иного заболевания. Это взаимодействие относят к фармакологическому, поскольку оно происходит в организме пациента. Фармакологическое взаимодействие может развиваться по фармакокинетическому или фармакодинамическому типу. При взаимодействии ЛС с компонентами табачного дыма возможны оба типа.

Фармакокинетическое взаимодействие

При фармакокинетическом взаимодействии под влиянием компонентов табачного дыма изменяется фармакокинетика ЛС, включающая всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформацию) и выведение ЛС из организма. Как следствие, изменяется концентрация вещества в крови и органе-мишени и, соответственно, его эффект. Из перечисленных выше элементов фармакокинетики ЛС продукты неполного

сгорания табака, содержащиеся в табачном дыме, влияют, главным образом, на метаболизм ЛС. Лишь в отдельных случаях изменяется всасывание (абсорбция) ЛС. Примером может служить нарушение никотином всасывания введенного подкожно инсулина. Это происходит потому, что никотин ухудшает кровоток в коже и подкожных тканях, что приводит к уменьшению всасывания инсулина в кровь и снижает его гипогликемизирующий эффект. Следует, однако, отметить, что в уменьшение действия инсулина вносит вклад и его фармакодинамическое взаимодействие с никотином (см. далее).

Фармакокинетическое взаимодействие компонентов табачного дыма и ЛС происходит преимущественно на этапе метаболизма (биотрансформации), которому подвергается большинство препаратов. Основным органом, осуществляющим биотрансформацию ЛС, является печень. Выделяют 2 фазы биотрансформации: метаболическую трансформацию (I фаза) и конъюгацию (II фаза). В процессе метаболической трансформации химические превращения веществ происходят, главным образом, за счет окисления, реже — восстановления и гидролиза, при конъюгации — за счет биосинтетических процессов присоединения к ЛС или его метаболитам различных химических группировок (метилирование, ацетилирование, глюкуронирование, присоединение глутатиона, сульфата и др.). В результате биотрансформации в подавляющем большинстве случаев образуются менее активные и более гидрофильные соединения. Последние легче выводятся из организма почками, т.к. не подвергаются обратному всасыванию в кровь из почечных канальцев. Данная направленность процессов биотрансформации (снижение активности, токсичности и повышение гидрофильности) универсальна, поскольку большинство ЛС являются для организма чужеродными агентами — ксенобиотиками.

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4.

Основными ферментами I фазы биотрансформации являются системы цитохрома P450 (монооксидазы CYP). Ферменты CYP450 осуществляют различные типы окислительных реакций, которым подвергаются ЛС. Существует множество изоферментов CYP450 (CYP1A2, CYP1A1, CYP3A, CYP2C, CYP2D и др.). Для них характерна субстратная специфичность, то есть метаболическую трансформацию разных ЛС осуществляют разные изоферменты. В процессах конъюгации наиболее важную роль играют трансферазы. Показано, что описанные ферменты могут находиться не только в печени, но и в других тканях и органах.

Компоненты табачного дыма могут изменять активность ферментов биотрансформации (главным образом CYP), приводя к изменениям метаболизма ЛС. Подобное действие оказывают полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), являющиеся продуктами неполного сгорания табака. ПАУ повышают активность некоторых изоферментов цитохрома P450, преимущественно CYP1A2 и CYP1A1. Из 2 указанных изоферментов CYP1A2 находится, в основном, в печени, составляя примерно 15 % общего количества печеночных ферментов системы цитохрома P450. CYP1A1, напротив, характеризуется как “внепеченочный” фермент, который в невысоких концентрациях находится в легких, ЖКТ, почках. Механизм повышения активности (индукции) этих изоферментов под влиянием ПАУ заключается в следующем. ПАУ являются лигандами специфических рецепторов ароматических углеводородов (AhR). После взаимодействия их с рецептором высвобождаются связанные с рецептором белки, в частности, белки теплового шока. Последние обладают разными функциями, в том числе транспортными, и совместно со специфическим белком-переносчиком перемещают комплекс рецептор — ПАУ в ядро клетки, где происходит индукция ферментов. Повышается их синтез и биологическая активность. В этих условиях биотрансформация ЛС, являющихся субстратами “индуцированных” ферментов, будет происходить более интенсивно.

Если такое ЛС назначается курильщику, возможны изменения параметров его фармакокинетики, свидетельствующие об активации метаболизма препарата (изменения концентрации в крови, клиренса и др.). При определенной выраженности этих изменений могут уменьшаться фармакологические эффекты препарата, что в ряде случаев потребует увеличения дозы ЛС с тем, чтобы достичь желаемого терапевтического эффекта.

CYP1A2 (и тем более “внепеченочный” CYP1A1) не относятся к изоферментам, осуществляющим метаболическую трансформацию большинства ЛС. Существует, однако, достаточное количество препаратов, являющихся их субстратами. Показатели их фармакокинетики могут изменяться на фоне индукции, вызванной ПАУ (прежде всего, индукции CYP1A2, так как большинство ЛС метаболизируется в печени). В

частности, показано уменьшение концентрации в плазме и/или повышение клиренса кофеина, антипсихотических средств — хлорпромазина, галоперидола, клозапина, оланзапина; анксиолитика диазепам; антидепрессантов флувоксамина, amitриптилина; опиоидного анальгетика пропоксифена; центрального миорелаксанта тизанидина; противопаркинсонических средств ропинирола и разагилина; мелатонина и синтетического агониста мелатониновых рецепторов рамелтеона; средства для лечения мигрени наратриптана. Среди препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему, указанные изменения показателей фармакокинетики отмечены для противоаритмических средств мексилетина и флекаинида; бета-адреноблокатора пропранолола. Аналогичные данные получены для антиагреганта клопидогрела, бронхолитика теофиллина. Применительно к некоторым из перечисленных препаратов отмечены и другие изменения показателей их фармакокинетики, свидетельствующие об интенсификации метаболизма ПАУ табачного дыма. Так, отмечено снижение периода полувыведения мексилетина, теофиллина, клопидогрела; уменьшение площади под кривой концентрация — время (*AUC*) для флувоксамина, хлорпромазина, тизанидина, верапамила, свидетельствующее об уменьшении биодоступности препаратов.

Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие ЛС и компонентов табачного дыма обусловлено прежде всего индукцией ПАУ определенных ферментов метаболической трансформации, приводящей к ускорению метаболизма ЛС. В ряде случаев это может быть клинически значимо и требовать увеличения дозы препарата. В связи с этим возникает иной аспект рассматриваемой проблемы. Так, если курильщик (речь идет прежде всего о так называемых “тяжелых” курильщиках) внезапно прекращает курение табака, то назначенная ему ранее на фоне курения доза ЛС может оказаться в новой ситуации завышенной, поскольку индукция ферментов в течение нескольких дней уменьшается и биотрансформация ЛС становится менее интенсивной. Прежние дозы, подобранные на фоне курения табака, могут стать чрезмерными из-за повышения концентрации неизменного ЛС в крови. В подобной ситуации возможно усиление побочного или токсического действия препарата. В частности, описано возникновение выраженного седативного эффекта и слабости, сопровождавшихся повышением концентрации препарата в крови, на фоне клозапина после отказа от курения. В аналогичной ситуации проявлялись симптомы лекарственного паркинсонизма при лечении оланзапином, побочное действие ропинирола в виде профузного пота. В последнее время уделяется все больше внимания оценке целесообразности изменения режима дозирования ЛС после прекращения курения. В первую очередь, это касается препаратов — субстратов CYP1A2, которые обладают малой терапевтической широтой. В ряде случаев определяют

изменения фармакокинетики ЛС. Результаты подобного рода исследований свидетельствуют об однотипной направленности изученных процессов, после прекращения курения метаболизм ЛС становится менее интенсивным. Так, повышается концентрация в плазме противомигренозного средства наратриптана, уменьшается клиренс антихолинэстеразного средства ривастигмина, бронхолитика теофиллина, повышается площадь под кривой “концентрация — время” (*AUC*) антидепрессанта флувоксамина. В связи с этим рекомендован тщательный контроль фармакологических эффектов (выраженность терапевтического и побочного действия) и дозировок таких ЛС, как наратриптан, флувоксамин, диазепам, пропранолол, а также возможное снижение ранее подобранных доз варфарина, мексилетина, флекаинида, клозапина, ривастигмина, в том числе в связи небольшой шириотой терапевтического действия. Следует отметить, что назначение с целью облегчения отвыкания от курения лекарственных препаратов, содержащих никотин, не устраняет описанных проявлений и нежелательных эффектов ЛС после прекращения курения, так как никотин не влияет на активность ферментов метаболической трансформации.

Таковы возможные изменения метаболизма ЛС на фоне курения табака и при его прекращении. Что касается влияния лекарственных препаратов на фармакокинетику такого компонента табачного дыма, как никотин, то имеются только отдельные наблюдения. Фармакокинетика никотина изучена довольно подробно. После всасывания в кровь никотин подвергается интенсивной биотрансформации в печени. Главным элементом системы цитохром Р450, осуществляющим метаболическую трансформацию никотина, является изофермент СУР2А6, значительно меньшую роль играют СУР2В6 и СУР2Е1. Основной метаболит никотина — котинин, в дальнейшем он либо соединяется с остатком глюкуроновой кислоты (конъюгация), либо окисляется СУР2А6. Метаболиты и конъюгаты никотина выводятся почками. Примером изменения фармакокинетики никотина ЛС может быть уменьшение скорости метаболизма никотина под влиянием противопаркинсонического препарата селегилина, ингибитора СУР2А6. Сходным действием обладает другой ингибитор СУР2А6 — транилципромин, относящийся к группе фотосенсибилизирующих средств. Однако практическая значимость результатов подобного взаимодействия не выяснена.

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с компонентами табачного дыма основано на особенностях их фармакодинамики (механизмы и локализация действия, фармакологические эффекты и т.д.). В отличие от фармакокинетического, при фармакодинамическом взаимодействии не изменяется концентрация лекарственного препарата в крови и органах-мишенях. Основ-

ным компонентом, участвующим в фармакодинамическом взаимодействии с ЛС, является никотин. В организме он возбуждает специфические никотиночувствительные рецепторы (н-ХР). н-ХР нейронального типа находятся в симпатических и парасимпатических ганглиях, мозговом веществе надпочечников и в ЦНС; н-ХР мышечного типа — в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц. При стимуляции рецепторов нейронального типа усиливается передача в симпатических и парасимпатических ганглиях, повышается выделение в кровь адреналина из надпочечников. Это может приводить, прежде всего, к изменению функций сердечно-сосудистой системы: повышению тонуса сосудов, артериального давления, частоты сердечных сокращений и, соответственно, сказываться на эффектах ЛС. Так, возможно ослабление действия бета-адреноблокаторов и уменьшение их антиангинального и антигипертензивного действия. Увеличивая уровень циркулирующего в крови адреналина, никотин может способствовать повышению содержания глюкозы в крови. В связи с этим возможно ослабление гипогликемического эффекта противодиабетических средств разного механизма действия: инсулина, глипизида и аналогичных препаратов, метформина, пиоглитазона и розиглитазона, натеглинида и репаглинида. Следует иметь в виду фармакодинамическое взаимодействие никотина и гормональных противозачаточных средств. При использовании последних возможны побочные эффекты, связанные с повышением свертывания крови. Прием препаратов может приводить к тромбозам различной локализации, в том числе — к инсульту и инфаркту. Никотин, повышая тонус сосудов, увеличивает риск развития этих осложнений, особенно у немолодых пациенток, выкуривающих большое количество сигарет в день. Таким женщинам безопаснее использовать иные методы контрацепции. Стимулирующее влияние никотина на н-ХР, расположенные в ЦНС, может приводить к изменению фармакологического эффекта некоторых препаратов центрального действия. Так, никотин ослабляет седативно-снотворный эффект бензодиазепинов. Как проявление фармакодинамического взаимодействия расценивают ослабление никотином эффекта ингаляционных глюкокортикостероидов, по-видимому, за счет того, что никотин ухудшает функцию внешнего дыхания. Описанные случаи ослабления терапевтических эффектов ЛС при взаимодействии с никотином могут потребовать повышения доз препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакологическое взаимодействие между ЛС и компонентами табачного дыма может осуществляться по фармакокинетическому и фармакодинамическому типу. В фармакокинетическом взаимодействии основное значение имеют ПАУ, в фармакодинамическом — алкалоид табака никотин. И фармакокинетическое, и фармакодинамическое взаимодей-

ствии приводят к неблагоприятным последствиям: нежелательное изменение терапевтических эффектов препаратов, усиление их побочного или токсического действия. В связи с этим взаимодействие между ЛС и компонентами табачного дыма расценивают как несовместимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Пальцев, В. Г. Кукес, В. П. Фисенко (ред.), *Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств*, АстраФармСервис, Москва (2004).
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 12-е изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2017).
3. G. D. Anderson, L-N. Chan, *Drugs Ther. Perspect.*, **33**(7), 339 – 344 (2017).
4. G. D. Anderson, L-N. Chan, *Clin. Pharmacokinet.*, **55**(11), 1353 – 1368 (2016).
5. G. Chen, N. E. Giambone, P. Lazarus, *Pharmacogenet. Genomics.*, **22**(3), 183 – 190 (2012).
6. M. E. Elsherbiny, D. R. Brocks, *Drug Metab. Rev.*, **43**(4), 457 – 475 (2011).
7. K. H. Kim, S. A. Jahan, E. Kabir, *Environ. Int.*, **60**, 71 – 80 (2013).
8. L. A. Kroon, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **64**(15), 1917 – 1921 (2007).
9. S. D. Schaffer, S. Yoon, I. Zadezensky, *J. Clin. Nursing*, **18**(11), 1533 – 1540 (2009).
10. E. C. Sui, R. F. Tyndale, *J. Pharmacol. Exp.*, **324**(3), 992 – 999 (2008).
11. A. M. Yousef, T. Arafat, N. R. Bulatova, et al., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **33**(4), 439 – 449 (2010).
12. S. F. Zhou, E. Chan, Z. W. Zhou, et al., *Cur. Drug. Metabol.*, **10**(7), 713 – 729 (2009).

Поступила 12.09.17

DRUGS AND TOBACCO SMOKING: INTERACTION PROBLEMS

E. Yu. Lemina and V. V. Churyukanov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Bolshaya Pirogovskaya 2/4, Moscow, 119991 Russia

The types and mechanisms of tobacco smoking – drug interactions are described. Both the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions are possible. The pharmacokinetic interaction mostly involves polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), while alkaloid nicotine is the main agent of pharmacodynamic interaction with drugs. The results of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of drugs with tobacco smoke components are clinically regarded as incompatibility.

Keywords: drugs; tobacco smoking; pharmacokinetics; pharmacodynamics; mechanisms of interaction; drug – tobacco smoking incompatibility.