

# Utjecaj alkohola i duhanskog dima na metabolizam lijekova

---

Radan, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:148352>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Nikolina Radan**

**Utjecaj alkohola i duhanskog dima na  
metabolizam lijekova**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Biokemija lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Monike Barbarić.

# SADRŽAJ

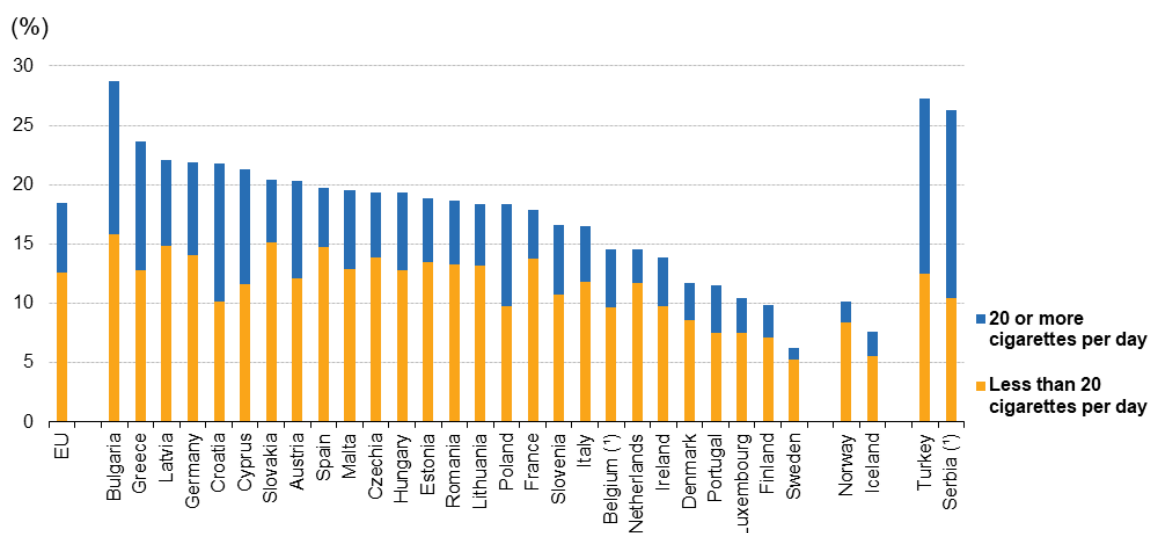
1. UVOD.....	1
1.1. Reakcije biotransformacije.....	2
1.2. Interakcije.....	3
1.2.1. Farmakokinetičke interakcije .....	3
1.2.2. Farmakodinamičke interakcije .....	5
1.2.3. Kombinirane interakcije .....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Etanol .....	9
4.1.1. Metabolizam etanola.....	10
4.1.2. Utjecaj etanola na metabolizam lijekova .....	13
4.1.2.1. Analgetici .....	18
4.1.2.2. Antagonisti H <sub>2</sub> receptora.....	20
4.1.2.3. Antidepresivi .....	21
4.1.2.4. Antidijabetici.....	22
4.1.2.5. Antihistaminici .....	23
4.1.2.6. Antikoagulansi.....	23
4.1.2.7. Antikonvulzivi.....	24
4.1.2.8. Antimikrobni lijekovi .....	24
4.1.2.10. Mišićni relaksansi.....	28
4.1.2.11. Vazodilatatori .....	29
4.1.2.12. Retinol.....	29
4.2. Duhanski dim.....	30

4.2.1. Metabolizam nikotina .....	35
4.2.2. Utjecaj duhanskog dima na metabolizam lijekova .....	38
4.2.2.1. Agonisti melatoninskih receptora.....	43
4.2.2.2. Analgetici .....	44
4.2.2.3. Antagonisti serotoninskih receptora .....	45
4.2.2.4. Antiastmatici .....	45
4.2.2.5. Antidepresivi .....	46
4.2.2.6. Antidijabetici.....	46
4.2.2.7. Antikoagulansi.....	46
4.2.2.8. Antipsihotici.....	47
4.2.2.9. Antitrombotici .....	48
4.2.2.10. Benzodiazepini .....	48
4.2.2.11. Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje .....	49
4.2.2.12. Citostatici .....	50
4.2.2.13. Hormoni .....	51
4.2.2.14. Inhalacijski kortikosteroidi .....	52
4.2.2.15. Kofein .....	52
4.2.2.16. Lijekovi za liječenje Alzheimerove bolesti.....	52
4.2.2.17. Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti .....	52
4.3. Interakcija etanola i duhanskog dima .....	53
5. ZAKLJUČCI.....	55
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	57
7. LITERATURA .....	59
8. SAŽETAK/SUMMARY .....	64
Temeljna dokumentacijska kartica .....	66

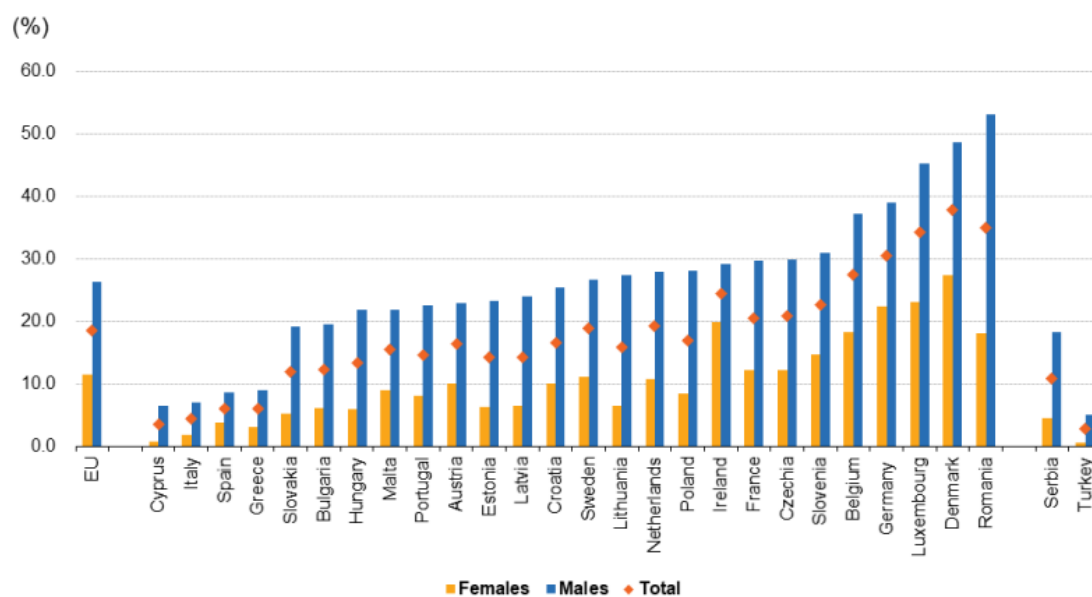
## 1. UVOD

Nikotin i alkohol, uz kofein, predstavljaju najčešće konzumirane psihoaktivne supstance. I nikotin i alkohol, prekomjernim konzumiranjem, mogu uzrokovati razvoj psihičke i fizičke ovisnosti. Prestankom pušenja cigareta ili konzumiranja alkohola, kod kroničnih konzumenata, dolazi do pojave apstinencijskog sindroma (Zorc, 2001).

Pušenje duhana i konzumacija alkohola odgovorni su za porast mortaliteta i morbiditeta te predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem (Zorc, 2001). Obzirom na laku dostupnost te učestalost pušenja i konzumacije alkohola (slika 1., slika 2.), bitno je razmotriti potencijalne interakcije duhanskog dima i etanola s lijekovima.



Slika 1. Udio svakodnevnih pušača cigareta među osobama u dobi od 15 i više godina, prema razini potrošnje, 2019. ([https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d6/Prevalence\\_of\\_heavy\\_episodic\\_drinking\\_at\\_least\\_once\\_a\\_month\\_among\\_alcohol\\_drinkers%2C\\_by\\_sex%2C\\_2019\\_%28%25%29\\_v1.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d6/Prevalence_of_heavy_episodic_drinking_at_least_once_a_month_among_alcohol_drinkers%2C_by_sex%2C_2019_%28%25%29_v1.png))



Slika 2. Prevalencija epizodnog opijanja najmanje jednom mjesečno među konzumentima alkohola, prema spolu, 2019. ([https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/7/79/Share\\_of\\_daily\\_smokers\\_of\\_cigarettes\\_among\\_persons\\_aged\\_15\\_and\\_over%2C\\_by\\_level\\_of\\_consumption%2C\\_2019\\_%28%25%29\\_HLTH2022.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/7/79/Share_of_daily_smokers_of_cigarettes_among_persons_aged_15_and_over%2C_by_level_of_consumption%2C_2019_%28%25%29_HLTH2022.png))

## 1.1. Reakcije biotransformacije

Biotransformacija je metabolički proces koji se uglavnom odvija u jetri i olakšava izlučivanje egzogenih i endogenih tvari. Nizom reakcija mijenja se kemijska struktura tih tvari. Enzimi koji kataliziraju te reakcije mogu utjecati na stvaranje aktivnog, neaktivnog ili čak toksičnog supstrata. Reakcije biotransformacije dijele se na fazu I, fazu II i fazu III. Ove reakcije mogu se pojaviti istovremeno ili uzastopno (Phang-Lyn i Llerena, 2023).

Reakcijama I. faze, uključujući oksidaciju citokromom P450 (najčešće), redukciju i hidrolizu, nastaje polarni, u vodi topljivi metabolit koji je često još aktivan. Mnogi od metabolita u ovoj fazi također mogu postati supstrati za fazu II (Phang-Lyn i Llerena, 2023).

Reakcije II. faze, uključujući metilaciju, glukuronidaciju (najčešće), acetilaciju, sulfokonjugaciju, konjugaciju s glutationom i konjugaciju s aminokiselinama (glicin, taurin i glutaminska kiselina), daju veliki polarni metabolit dodavanjem endogenih skupina kako bi se formirali neaktivni spojevi topljivi u vodi koje tijelo može izlučiti (Phang-Lyn i Llerena, 2023).

Lijek se u konačnici može podvrgnuti daljnjem metabolizmu reakcijama III. faze. U ovoj fazi, lijek se prenosi preko ABC transportera, što zahtijeva potrošnju energije (ATP-a) za aktivno istjecanje spoja s jedne strane stanične membrane na drugu. Osim toga, može se transportirati putem SLC transportera koji olakšava prolaz specifičnih otopljenih tvari kroz membranu i aktivno prenosi druge otopljene tvari nasuprot njihovom elektrokemijskom gradijentu (Phang-Lyn i Llerena, 2023).

Većina reakcija biotransformacije odvija se unutar jetre u stanicama zvanim hepatociti, a mogu se odvijati i u ekstrahepatičnim tkivima, kao što su masno tkivo, crijeva, bubrezi, pluća i koža. Proces transformacije odvija se kao rezultat interakcije između supstrata i enzima koji se primarno nalaze u citoplazmi tih stanica, endoplazmatskom retikulumu i mitohondrijima (Phang-Lyn i Llerena, 2023).

## **1.2. Interakcije**

Interakcija predstavlja promjenu, pojačanje ili smanjenje očekivanog učinka jednoga lijeka, kada se prije ili istodobno primijeni drugi lijek. Postoje i interakcije lijekova s hranom, s biljnim proizvodima te s kemikalijama. Interakcije mogu biti razlog nuspojava ili smanjenja terapijskog djelovanja. Dijele se na: farmakokinetičke, farmakodinamičke i kombinirane interakcije (Phang-Lyn i Llerena, 2023; Francetić i Huić, 2014).

### **1.2.1. Farmakokinetičke interakcije**

Farmakokinetičke interakcije nastaju kada jedan lijek utječe na apsorpciju drugoga, na njegovu raspodjelu, metabolizam ili izlučivanje te time mijenja aktivnost određenog lijeka (jače ili slabije djelovanje). Takve interakcije nije lako predvidjeti, a mnoge zahvaćaju samo neke bolesnike koji uzimaju određenu kombinaciju lijekova (Francetić i sur., 2015).



### *Utjecaj na apsorpciju*

Uzimanjem dvaju ili više lijekova (u nekim slučajevima i hrane) može doći do odgađanja ili smanjenja apsorpcije ukupne doze primijenjenog lijeka (Francetić i sur., 2015). Apсорpcija se može promijeniti istodobnom primjenom lijekova koji mijenjaju pH ili motilitet, kao što se vidi kod određenih antiulceroznih lijekova ili antidijaroika ili kada su lijekovi kelatori ili adsorbensi (tetraciklini i dvovalentni kationi; kolestiramin i anionski lijekovi) (Mozayani i Raymon, 2004). Odgađanje apсорpcije rijetko ima kliničko značenje osim kad je potrebna brza maksimalna koncentracija lijeka kao npr. u analgetika. Smanjenje ukupne apsorbirane doze lijeka svakako može rezultirati nedostatnom terapijom (Francetić i sur., 2015).

### *Promjene vezanja za proteine plazme*

Promjene raspodjele mogu biti rezultat kompeticije za vezanje na protein (sulfonamidni lijekovi i bilirubin – kompeticija za vezanje na albumin) ili istiskivanja s mjesta vezivanja u tkivima (digitalis i blokatori kalcijevih kanala ili kinidin) (Mozayani i Raymon, 2004). Najveći broj lijekova labavo je vezan uz proteine plazme, a mjesta vezanja su nespecifična te lijekovi mogu jedni druge istisnuti s tih mjesta i time dovesti do porasta udjela slobodnog lijeka koji je aktivan u plazmi. To postaje klinički značajno u slučaju kada se lijek veže više od 90% uz proteine plazme, ali se ipak očekuje prolazno povećanje aktivnosti lijeka jer se istodobno povećava izlučivanje takvoga lijeka (Francetić i sur., 2015).

### *Utjecaj na metabolizam*

Mnogi se lijekovi metaboliziraju u jetri. Indukcija hepatičkih mikrosomalnih enzima jednim lijekom može promijeniti metabolizam drugoga, odnosno rezultirati smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi i time smanjenom aktivnošću zahvaćenoga lijeka u običajnoj dozi. Pri naglome prekidu uzimanja lijeka koji je induktor mikrosomalnih enzima, može doći do porasta koncentracije drugoga lijeka do toksičnih razina u plazmi i time do značajnih kliničkih implikacija. Obrnuto, kada lijek inhibira metabolizam drugoga lijeka, dolazi do povišenja koncentracije drugoga lijeka u plazmi pa koncentracija može narasti i do toksične razine (Francetić i sur., 2015). Na razini metabolizma postoje: induktori mikrosomalnih enzima jetre (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin, rifabutin, policiklički aromatski ugljikovodici u dimu cigarete, troglitazon) i inhibitori mikrosomalnih enzima jetre (alopurinol, amiodaron, androgeni, cimetidin, ciprofloksacin, diltiazem, disulfiram, enoksacin, eritromicin,

flukonazol, fluoksetin, fluvoksamin, furanokumarini u soku grejpa, izoniazid, trakonazol, ketokonazol, kinidin, kloramfenikol, kotrimoksazol, metronidazol, meksiletin, mikonazol, omeprazol, paroksetin, ritonavir, sulfonamidi, verapamil, zafirlukast, zileuton) (Francetić i Huić, 2014).

### *Utjecaj na izlučivanje mokraćom*

Lijekovi se izlučuju i putem glomerularne filtracije i aktivnom tubularnom sekrecijom. Kompeticija nastaje kod onih lijekova koji dijele aktivni transporter u proksimalnom tubulu (npr. acetilsalicilna kiselina može istim mehanizmom povećati toksičnost metotreksata) (Francetić i sur., 2015). Izlučivanje se također može modificirati lijekovima koji mijenjaju pH urina, kao što to čine inhibitori karboanhidraze ili mijenjanjem puteva sekrecije i reapsorpcije, kao što to čini probenecid (Mozayani i Raymon, 2004).

### **1.2.2. Farmakodinamičke interakcije**

Farmakodinamičke interakcije pojavljuju se pri primjeni onih lijekova koji imaju isti ili antagonistički farmakološki učinak, zbog kompeticije za ista receptorska mjesta ili zbog djelovanja na isti fiziološki sustav (Francetić i sur., 2015). Farmakodinamičke interakcije uključuju aditivno ( $1+1=2$ ), potencirajuće ( $0+1=2$ ), sinergističko ( $1+1=3$ ) ili antagonističko ( $1+1=0$ ) djelovanje na razini receptora. Receptori su uglavnom proteini, kao što su enzimi (npr. acetilkolinesteraza, angiotenzin-konvertirajući enzim), transportni proteini (digitalis i  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza), strukturni proteini (kolhicin i tubulin) ili ionski kanali (antiaritmici klase I i natrijevi kanali ovisni o naponu) (Mozayani i Raymon, 2004). Ovakve interakcije najčešće se mogu predvidjeti na temelju poznavanja farmakodinamike određenog lijeka, a prisutne su u manjoj ili većoj mjeri kod većine bolesnika koji uzimaju kombinaciju ovakvih lijekova (Francetić i sur., 2015).

### **1.2.3. Kombinirane interakcije**

Kombinirane interakcije nastaju tijekom primjene dvaju ili više lijekova koji i sami mogu imati toksični učinak na isti organ. Primjerice, istodobna primjena dvaju nefrotoksičnih lijekova može uzrokovati oštećenje bubrega, iako su primijenjeni u dozi koja nije dostatna za izazivanje takvog oštećenja. Učestalost klinički značajnih interakcija, na sreću, iznosi samo 3-5%. Ta učestalost raste uz istodobno uzimanje više lijekova (npr. iznosi 20% prilikom uzimanja deset i više lijekova) (Francetić i Huić, 2014).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Duhan i alkohol predstavljaju najčešće korištene psihoaktivne tvari u cijelome svijetu.

Iako se konzumacija alkohola u nekim razvijenim zemljama smanjuje, u zemljama u razvoju je u porastu. Globalno, značajan udio mlade populacije konzumira ga u opasnoj količini. Alkohol je psihoaktivna tvar i njegova kronična konzumacija može dovesti do razvoja ovisnosti. U 2015. god. procijenjeno je da je globalno 18,4% odraslih osoba koji su teški konzumenti alkohola, a 63,5 milijuna njih su ovisnici o alkoholu. WHO procjenjuje da su svake godine 3 milijuna smrtnih slučajeva posljedica štetne upotrebe alkohola. To predstavlja 5,3% svih smrtnih slučajeva.

Unatoč nedvojbnoj štetnosti pušenja na opće zdravlje, pušenje je i dalje jedan od najčešće korištenih i široko dostupnih stimulansa i jedan od vodećih uzroka najvećeg broja preuranjenih smrti. Prema podacima WHO-a u 2015. godini procijenjeno je da oko 1,3 milijarde ljudi puši diljem svijeta.

Obzirom na laku dostupnost i učestalu primjenu alkohola i duhana, postoji mogućnost utjecaja na lijekove, bilo farmakokinetički ili farmakodinamički, prilikom primjene ovih supstanci. Cilj ovoga diplomskoga rada jest, pretraživanjem stručne i znanstvene literature, na jednome mjestu pregledno prikazati klinički značajne interakcije između receptnih i OTC lijekova s alkoholom i/ili duhanskim dimom.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovoga preglednog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura prikupljena pretraživanjem baza podataka *Web of Science*, *PubMed*, *Wiley Online Library*, *ResearchGate*, *Google Scholar* te stručne knjige. Korištena literatura pretražena je upisivanjem ključnih riječi i njihovih kombinacija poput: *alcohol*, *ethanol*, *drug*, *interaction*, *tobacco smoke*, *smoking*, *nicotine*, *metabolism*, *biotransformation* i dr. Osim navedenih baza podataka, u izradi diplomskog rada korišteni su podaci pronađeni na web stranicama *Drugs.com*, *Eurostat*, *Mediatel* i *World Health Organization*. Za crtanje svih struktura i reakcija upotrebljena je aplikacija *ChemSketch*.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Etanol

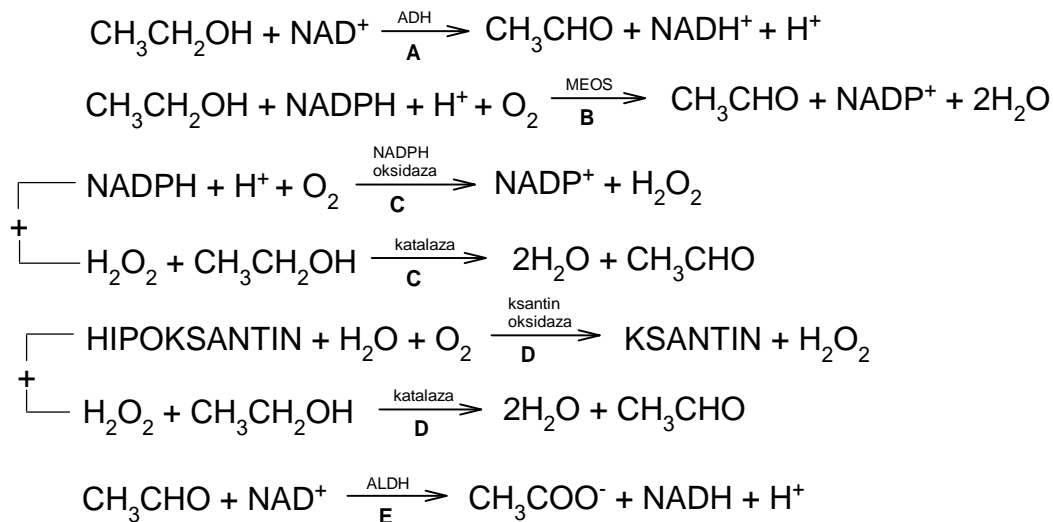
Alkohol konzumiran u umjerenim količinama relativno je bezopasan, dok prekomjerna konzumacija i zlouporaba uništavaju ljudske živote i predstavljaju veliki trošak zdravstvenom sustavu. Većina ljudi pije alkohol u umjerenim količinama, no za oko 10-15% populacije, posebno među muškarcima, alkohol je glavna neilegalna droga i odgovoran je za značajan morbiditet i mortalitet diljem svijeta. Kombinirani učinci etanola i lijekova predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem. Laka dostupnost alkohola i sve veća popularnost i uporaba rekreacijskih droga naglašavaju potrebu da se vrlo pažljivo razmotre rizici povezani s interakcijama droga i alkohola (Maideen, 2019a).

Konzumacija alkohola povezana je s rizikom razvoja različitih zdravstvenih stanja uključujući poremećaj konzumiranja alkohola (AUD – engl. *alcohol use disorder*), kardiovaskularne bolesti, rak, dijabetes, bolesti jetre i gušterače i dr. Učestalost AUD-a veća je u razvijenim zemaljama zbog niže cijene, lake dostupnosti i promicanja alkohola. AUD je čest psihijatrijski poremećaj i povezan je s povećanim brojem epizoda depresije, nesаницe, teške anksioznosti, suicidalnih misli i zlouporabe drugih lijekova (Maideen, 2019a).

Ovim radom obrađene su odabrane teme, uglavnom interakcije lijekova i etanola koje su od izravnog značaja za medicinu i toksikologiju. Pojedine studije izvješćuju o proturječnim rezultatima i čini se da mnogo toga ovisi o dizajnu eksperimenta, posebno o demografiji i odabiru subjekata, kao i o vremenu uzimanja etanola i lijekova u odnosu na unos hrane (Jones, 2004).

### 4.1.1. Metabolizam etanola

Više od 90% oralno unesenog etanola metabolizira se u jetri, 5-10% u želučanoj sluznici te približno 3-5% izlučuje se nepromijenjeno kroz pluća, kožu i bubrege. U želučanoj sluznici metabolizmom prvog prolaska alkohol se može metabolizirati različitim alkohol dehidrogenazama, što nije primijećeno u tankom crijevu. Ostatak etanola djelomično se metabolizira u jetri, dok se dio izlučuje nepromijenjen. Alkohol se u jetri metabolizira oksidacijom pomoću alkohol dehidrogenaze (ADH), CYP2E1 - ovisnog mikrosomalnog sustava oksidacije etanola (MEOS) te katalazom, što rezultira nastankom acetaldehida koji se dalje oksidira acetaldehid dehidrogenazom do acetata (Seitz i Mueller, 2012). Acetat potom u obliku acetil-CoA ulazi u ciklus limunske kiseline u perifernom tkivu, a krajnji produkti su CO<sub>2</sub> i voda (Jones, 2004).



Slika 3. Metabolizam etanola (preuzeto i prilagođeno – Seitz i Mueller, 2012)

#### *Metabolizam etanola preko ADH*

Glavni enzim zaslužan za oksidaciju etanola, ali i drugih niskomolekularnih alkohola, je alkohol dehidrogenaza klase 1. Alkohol dehidrogenaza nalazi se u citosolnoj frakciji hepatocita (Jones, 2004). Reakcija zahtijeva prisutnost nikotinamid adenin dinukleotida (NAD<sup>+</sup>) koji služi kao akceptor elektrona i atoma vodika iz etanola, čime se u konačnici reducira u NADH i H<sup>+</sup> (Cederbaum, 2012). ADH oksidira etanol do acetaldehida (A, slika 3.), nakon čega ALDH oksidira acetaldehid u acetat. Elektroni koji pri tome nastaju prenose se na

kisik nizom drugih prijenosnika u mitohondrijskom lancu transporta elektrona te se kisik reducira u vodu na terminalnom enzimu (citokrom oksidaza). Konačna oksidacija stvara energiju u obliku ATP-a. Ovaj intramitohondrijski prijenos elektrona može generirati reaktivne kisikove spojeve (ROS) ako se ne kontrolira na odgovarajući način. Mali dio kisika koji se reducira u mitohondrijima oslobađa se kao superoksid. Kao zaštita od generiranih ROS-a, mitohondriji posjeduju mangan superoksid dismutazu koja uništava superoksid (Seitz i Mueller, 2012).

Budući da postoji sedam izoformi ADH, a dvije od njih su polimorfne, metabolizam etanola znatno varira među pojedincima što rezultira stvaranjem različitih koncentracija acetaldehida. Kako je acetaldehid toksičan i kancerogen, stopa njegovog stvaranja i razgradnje određuje individualni rizik toksičnosti za organe te rizik razvoja karcinoma. Metabolizam etanola putem ADH ne može se povećati povećanjem koncentracije etanola niti kroničnom konzumacijom alkohola (Seitz i Mueller, 2012).

### *Metabolizam etanola preko CYP2E1*

Sustav oksidacije etanola (MEOS) lokaliziran je u endoplazmatskom retikulumu hepatocita. Za reakciju je potreban molekularni kisik i kofaktor NADPH (B, slika 3.). Glavne komponente MEOS-a su CYP2E1 i NADPH, citokrom c reduktaza i fosfolipidi. Reakcija se događa unutar glatkog endoplazmatskog retikuluma i uključuje P450 reduktazu koja prenosi elektrone na hem željezo CYP2E1 enzima nakon što ih prvo prihvati od kofaktora NADPH. Budući da se u ovoj reakciji koristi kisik, može doći do razvoja ROS-a što rezultira toksičnošću i oštećenjem DNA. CYP2E1 također katalizira stvaranje hidroksietil radikala izravno iz etanola. Metabolizam etanola preko CYP2E1 je kvantitativno manji. Međutim, CYP2E1 induciran je kroničnom konzumacijom alkohola stoga je metabolizam etanola putem CYP2E1 povećan kod kroničnih ovisnika o alkoholu (Seitz i Mueller, 2012).

### *Metabolizam etanola katalazom*

Katalaza koja se nalazi u peroksisomalnoj frakciji stanice, važan je antioksidativni enzim jer normalno katalizira uklanjanje  $H_2O_2$ , a također može oksidirati alkohol (C, D, slika 3.). Ovaj je put ograničen relativno niskim stopama stvaranja  $H_2O_2$  proizvedenog u fiziološkim uvjetima stanice stoga ovaj metabolički put nema značajniju ulogu u oksidaciji



alkohola u jetri (Cederbaum, 2012). Reakcija zahtjeva prisutnost NADH oksidaza ili ksantin oksidaza za proizvodnju  $H_2O_2$ , koji se oksidacijom etanola u acetat reducira u vodu (Seitz i Mueller, 2012).

### *Oksidacija acetaldehida preko ALDH*

Acetaldehid je produkt svih triju navedenih puteva biotransformacije etanola. Kod ljudi postoji razvijen sustav za izbacivanje toksičnog acetaldehida. Dvije su glavne izoforme ALDH za kontrolu koncentracije acetaldehida koji prolazi u perifernu cirkulaciju. Najvažniji oblik je ALDH2 koja se nalazi u mitohondrijima, a postoji i varijanta ALDH1 u citoplazmi. ALDH2 oksidira acetaldehid u acetat, a pritom se kofaktor  $NAD^+$  reducira do NADH (E, slika 3.) (Jones, 2004).

Poznata su dva glavna čimbenika koja reguliraju koncentracije acetaldehida proizvedenog u jetri tijekom oksidacije etanola. Prvi čimbenik je aktivnost jetrene ADH jer je najsporiji korak u ukupnoj reakciji oksidacije upravo pretvorba etanola u acetaldehid, a što se ta reakcija brže odvija, to se proizvodi više acetaldehida. Drugi čimbenik je brzina oksidacije acetaldehida u acetat pomoću ALDH stoga je ključan afinitet enzima za supstrat (Jones, 2004).

### *Metabolizam acetata*

Velik dio acetata proizveden oksidacijom acetaldehida, napušta jetru i cirkulira u periferna tkiva gdje se aktivira u acetil-CoA. Acetil-CoA ključan je metabolit koji se proizvodi iz svih glavnih hranjivih tvari: ugljikohidrata, masti i proteina. Dakle, atomi ugljika iz alkohola završavaju kao  $CO_2$ , masne kiseline, ketonska tijela i kolesterol, ovisno o energetsom stanju, prehranbenim i hormonalnim uvjetima (Cederbaum, 2012).

### 4.1.2. Utjecaj etanola na metabolizam lijekova

Interakcije između alkohola i lijekova mogu se pojaviti u različitim situacijama, ovisno o vremenu uzimanja alkohola i lijekova. Interakcije alkohola i lijekova svrstavaju se u dvije opće kategorije: farmakokinetičke i farmakodinamičke.

Farmakokinetičke interakcije su one u kojima prisutnost alkohola izravno ometa normalan metabolizam lijeka. Postoje dva uzroka takvim interakcijama.

1. Razgradnja i izlučivanje lijekova odgođeni su jer se lijekovi moraju natjecati s alkoholom za razgradnju pomoću citokroma P450. Ova vrsta interakcije opisana je uglavnom za metaboličke reakcije koje uključuju CYP2E1, a također može uključivati CYP3A4 i CYP1A2.
2. Ubrzava se metabolizam lijekova jer alkohol pojačava aktivnost citokroma koji metaboliziraju određene lijekove. Kada alkohol nije istovremeno prisutan kako bi se natjecao za enzime, povećana aktivnost enzima rezultira povećanom stopom eliminacije lijekova koje ovi enzimi metaboliziraju.

Farmakodinamičke interakcije alkohola i lijekova ne uključuju inhibiciju ili aktivaciju enzima, već se odnose na aditivan učinak alkohola i određenih lijekova. U ovoj vrsti interakcije, koja se najčešće događa u središnjem živčanom sustavu (CNS), alkohol mijenja učinke lijeka bez promjene koncentracije lijeka u krvi. Uz neke lijekove (npr. barbiturate i benzodiazepine) alkohol djeluje na iste molekule unutar stanice ili na njenoj površini kao i lijek. Takve interakcije mogu biti sinergističke, tj. učinci kombiniranih lijekova premašuju zbroj učinaka pojedinačnih lijekova. Uz druge lijekove (npr. antihistaminike i antidepresive) alkohol pojačava sedativne učinke tih lijekova, ali djeluje različitim mehanizmima od njih (Jones, 2004).

Receptor u mozgu zaslužan za opojni učinak etanola onaj je čiji je endogeni ligand inhibitorni neurotransmiter, tj.  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA), posebno GABA<sub>A</sub> receptor. Različiti spojevi izazivaju sedaciju i anesteziju, a djeluju tako što pojačavaju učinke GABA-e. Osim toga, etanol u mozgu djeluje i na receptor za glutamat, koji je dominantni ekscitacijski neurotransmiter. Čini se da etanol djeluje antagonistički na N-metil-D-aspartat glutamatni receptor (NMDA), što može objasniti neke od različitih učinaka povezanih s prekomjernom konzumacijom etanola. Aktivacija NMDA receptora također je predložena kao mehanizam za

objašnjenje nekih antisocijalnih i agresivnih ponašanja viđenih kod alkoholiziranih osoba (Jones, 2004).

Interakcija između etanola i lijekova putem CYP2E1 ovisi o tome je li primijenjena jedna akutna doza etanola nakon uzimanja lijeka ili je lijek primijenjen nakon razdoblja prekomjerne konzumacije alkohola tako da su enzimi CYP2E1 bili hiperaktivni. Ispijanje velike količine alkohola od strane osobe koja nedavno nije bila izložena alkoholu, rezultira kompeticijom s drugim lijekovima za oksidaciju pomoću CYP2E1 i sukladno tome produljenim terapijskim učinkom lijekova. Nasuprot tome, ako se lijek daje osobi s pojačanom aktivnošću mikrosomalnih enzima, lijek se učinkovitije pretvara u svoje metabolite što rezultira smanjenim terapijskim odgovorom. Ova situacija stvara problem ako su metaboliti lijeka vrlo reaktivni ili toksični kao u slučaju paracetamola (Jones, 2004).

Mnoge od farmakokinetičkih interakcija o kojima se ovdje govori, prvi put su otkrivene kod alkoholičara ili su proučavane na životinjama kojima su u prehrani davane velike doze alkohola. Iako potencijal za takve učinke sigurno postoji čak i nakon niske konzumacije alkohola, istraživači još nisu dokazali pojavu i važnost tih učinaka kod umjerenih konzumenata alkohola. Suprotno tome, farmakodinamičke interakcije mogu se pojaviti s povremenim konzumiranjem alkohola pa čak i nakon jedne epizode opijanja. Prema tome, te se interakcije jasno odnose na umjerene konzumente alkohola (Weathermon i Crabb, 1999).

Brojne skupine receptnih lijekova mogu stupiti u interakciju s alkoholom, uključujući antibiotike, antidepresive, antihistaminike, barbiturate, benzodiazepine, antagoniste histaminskih H<sub>2</sub> receptora, mišićne relaksanse, lijekove protiv bolova i protuupalna sredstva, opioide i varfarin. Osim toga, mnogi bezreceptni i biljni lijekovi mogu izazvati negativne učinke kada se konzumiraju uz alkohol (Weathermon i Crabb, 1999).

Tablica 1. Prikaz interakcija etanola i lijekova (preuzeto i prilagođeno - Weathermon i Crabb, 1999)

SKUPINA LIJEKOVA		NAZIV LIJEKA	UČINAK INTERAKCIJE
analgetici	NSAID	acetilsalicilna kiselina	↑ rizik od razvoja ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja
		diklofenak	
		ibuprofen	
		indometacin	
		ketoprofen	
		naproksen	
	ostali analgetici	paracetamol	indukcija CYP2E1 → ↑ stvaranje toksičnog metabolita → potencijalno oštećenje jetre
	opioidi	heroin	↑ rizik od štetnih učinaka opioida na CNS (sedacija, smanjene motoričke sposobnosti, depresija CNS-a te fatalno predoziranje)
		kodein	
		metadon	
morfin			
antagonisti H2 receptora		cimetidin	inhibicija ADH u želucu i ↑ pražnjenje želuca → ↓ metabolizam prvog prolaska etanola, ↑ koncentracije etanola u krvi
		famotidin	
		nizatidin	
		ranitidin	
antidepresivi	TCA	amitriptilin	↑ učinci sedacije i rizik od razvoja ortostatske hipotenzije; etanol ometa metabolizam prvog prolaska kroz jetru → ↑ koncentracije lijeka u plazmi (↑ rizik nuspojava)
		doksepin	
		maprotilin	
		trimipramin	

	MAO inhibitori	fenelzin	u kombinaciji s tiraminom iz crnog vina mogu uzrokovati ↑ krvnog tlaka
		tranilcipromin	
	atipični antidepresivi	nefazodon	↑ sedacija
		trazodon	
antidijabetici	derivati sulfonilureje	klorpropamid	etanol inhibira glukoneogenezu u jetri → ↑ rizik od nastanka hipoglikemije; „reakcija slična disulfiramu“
		tolbutamid	
		inzulin	etanol inhibira glukoneogenezu u jetri → ↑ rizik razvoja hipoglikemije
antihistaminici	antihistaminici 1. generacije	difenhidramin	↑ učinci ovih lijekova na CNS (pospanost, sedacija i smanjene motoričke sposobnosti)
		bromfeniramin	
		hidroksizin	
		klorfeniramin	
		klemastin	
		triprolidin	
	antihistaminici 2. generacije	cetirizin	
		ebastin	
		feksofenadin	
		loratadin	
antikoagulansi	varfarin	akutna konzumacija alkohola → ↓ metabolizam → ↑ antikoagulacija; kronična konzumacija alkohola → ↑ metabolizam → ↓ antikoagulacija	
antikonvulzivi	fenitoin	akutna konzumacija alkohola → može ↑ razinu fenitoina u plazmi; kronična konzumacija alkohola → može ↓ razine fenitoina u plazmi	

antimikrobni lijekovi	antibiotici	eritromicin	eritromicin može ↑ pražnjenje želuca → brža apsorpcija etanola u crijevima
		cefalosporini	„reakcija slična disulfiramu“
		izoniazid	„reakcija slična disulfiramu“; ↑ incidencija hepatotoksičnosti i periferne neuropatije
		kotrimoksazol	“reakcija slična disulfiramu“
		metronidazol	„reakcija slična disulfiramu“
	antimikotici	griseofulvin	„reakcija slična disulfiramu“
		ketokonazol	
barbiturati	amobarbital	akutna konzumacija alkohola → inhibicija CYP2E1 → ↓ metabolizam barbiturata;	
	fenobarbital	kronična konzumacija alkohola → indukcija CYP2E1 → ↑ metabolizam barbiturata;	
	heksobarbital	etanol ↑ sedativno i hipnotičko djelovanje barbiturata u CNS-u pogoršan učinak slabljenja pamćenja	
benzodiazepini	alprazolam	↑ učinci benzodiazepina na CNS (pospanost, sedacija i smanjene motoričke sposobnosti) pogoršan učinak slabljenja pamćenja	
	diazepam		
	flurazepam		
	lorazepam		
	midazolam		
mišićni relaksansi	baklofen	slabost, zbunjenost, euforija, uznemirenost, vrtoglavica	
	ciklobenzapirin		
	karisoprodol		

sedativ/hipnotik	kloral hidrat	metabolizam etanola ↑ redukciju kloral hidrata u trikloroetanol; etanol i trikloroetanol natječu se za vezanje na ADH → intenzivniji i dugotrajniji učinci trikloroetanola
vazodilatatori	nitroglicerina	↑ rizik ortostatske hipotenzije; „reakcije slične disulfiramu“
	izosorbid	
vitamini	retinol	etanol inhibira metabolizam retinola kompetitivnom inhibicijom → ↓ razine retinoične kiseline; kronična konzumacija alkohola → indukcija CYP2E1 → ↑ metabolizam retinala i retinoične kiseline → ↑ razine toksičnih metabolita

Legenda: ↑ - pojačanje/povišenje (pojačan učinak, povišena koncentracija, povećan rizik od nuspojava i sl.),

↓ - smanjenje (smanjen učinak, smanjena koncentracija, smanjen rizik od nuspojava i sl.),

→ - „rezultat čega je“, „iz čega proizlazi“, „dolazi do“

#### 4.1.2.1. Analgetici

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi*

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) široko su korišteni bezreceptni i receptni lijekovi za ublažavanje glavobolje, artritisa, raznih poremećaja mišića i kostiju i drugih manjih bolova. NSAID-i (npr. acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, naproksen, indometacin) povezani su s povećanim rizikom od razvoja ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja kod starijih osoba (tablica 1.). Alkohol može pogoršati taj rizik povećavajući sposobnost ovih lijekova da oštete sluznicu želuca (Weathermon i Crabb, 1999). Etanol je inhibitor stvaranja proagregacijskog, vazokonstriktorskog tromboksana A<sub>2</sub> tijekom zgrušavanja krvi (Toivanen i sur., 1984). Osim toga, studije su utvrdile povećane razine prostaciklina, snažnog vazodilatatora, primjenom etanola (Landolfi i Steiner, 1984), što potiče krvarenje, kao i aditivni učinak acetilsalicilne kiseline i etanola na protok krvi kroz gastrointestinalnu sluznicu, oksigenaciju i integritet sluznice (Chan i Anderson, 2014).

## *Paracetamol*

Paracetamol, poznati OTC anipiretik i analgetik, metabolizira se u jetri primarno reakcijama druge faze: konjugacijom s glukuronskom kiselinom (60%) i sulfatom (35%), a mali dio (5%) također prolazi proces oksidacije CYP enzimima uključujući CYP2E1 pi čemu nastaje reaktivni intermedijer N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI). U normalnim okolnostima metabolit NAPQI se ili reducira natrag u paracetamol ili se brzo inaktivira konjugacijom s hvatačem slobodnih radikala, glutationom, nakon čega se izlučuje urinom (Jones, 2004; Weathermon i Crabb, 1999).

Primjenom većih doza paracetamola, zalihe glutationa u jetri brzo se potroše i reaktivni međuprodukt NAPQI počinje se nakupljati u krvi i jetri. Ovaj visoko reaktivni intermedijer podvrgava se kovalentnom vezanju na vitalne stanične dijelove, uzrokujući oštećenje homeostaze kalcija, oksidativni stres i staničnu smrt, osobito u jetri gdje se toksin proizvodi (Jones, 2004; Weathermon i Crabb, 1999).

Poznato je da kronična konzumacija etanola povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola. Mehanizam prvenstveno uključuje indukciju CYP2E1 etanolom, što povećava količinu metabolita NAPQI (tablica 1.) (Chan i Anderson, 2014). Još jedna posljedica dugotrajne zlouporabe alkohola jest niži antioksidativni kapacitet jetre jer su zalihe glutationa iscrpljene, što alkoholičare čini još osjetljivijima na toksičnost paracetamola (Jones, 2004; Weathermon i Crabb, 1999).

Iako su ranije studije na životinjskim modelima pokazale da bi akutna primjena etanola mogla inhibirati aktivnosti CYP2E1 i vjerojatno imati zaštitni učinak na akutnu intoksikaciju paracetamolom, čini se da je ova interakcija složenija te su novije studije sugerirale da akutno uzimanje velike količine etanola također može povećati rizik od hepatotoksičnosti paracetamola (Chan i Anderson, 2014).

## *Opioidi*

Opioidi su sredstva s učincima sličnim opijumu (npr. sedacija, euforija, ublažavanje boli) koja se koriste kao lijekovi za ublažavanje umjerene do jake boli (Weathermon i Crabb, 1999). Opioidni lijekovi poput morfina, kodeina, metadona, heroina dobro su poznati po učincima na središnji živčani sustav, uključujući sedaciju i respiratornu depresiju. Mehanizam



interakcije između opioidnih analgetika i etanola farmakodinamičke je prirode. Etanol povećava rizik od štetnih učinaka opioida poput sedacije, smanjenja motoričkih sposobnosti i depresije CNS-a, a time i od fatalnog predoziranja (tablica 1.) (Singh, 2019). Predoziranje alkoholom i opioidima potencijalno je smrtonosno jer može smanjiti refleks kašlja i funkcije disanja, a kao rezultat toga pacijenti su u opasnosti da im hrana, tekućina ili drugi predmeti zaglave u dišnim putovima ili se pak potpuno onemogući disanje (Weathermon i Crabb, 1999).

Određeni opioidni lijekovi protiv bolova (npr. kodein, propoksifen i oksikodon) proizvode se kao kombinirani proizvodi koji sadrže paracetamol. Ovakve kombinacije lijekova mogu biti posebno štetne ako se konzumiraju zajedno s alkoholom jer sadrže "skriven" doze paracetamola. U tom slučaju konzumacija alkohola može rezultirati nakupljanjem toksičnih produkata razgradnje paracetamola (Weathermon i Crabb, 1999).

#### 4.1.2.2. Antagonisti H2 receptora

Antagonisti histaminskih H2 receptora (H2RA) (npr. cimetidin, ranitidin, nizatidin i famotidin), koji smanjuju lučenje želučane kiseline, koriste se u liječenju ulkusa i žgaravice. Dokazano je da ovi lijekovi *in vitro* smanjuju aktivnost ADH u želučanoj sluznici, a cimetidin također može povećati brzinu pražnjenja želuca. Stoga se alkohol konzumiran s cimetidinom podvrgava manjem metabolizmu prvog prolaza, što rezultira povećanjem koncentracije etanola u krvi (tablica 1.). Međutim, nemaju svi H2RA-i isti učinak na koncentraciju etanola u krvi kada se uzimaju s alkoholom. Cimetidin i ranitidin imaju najizraženiji učinak, nizatidin srednji učinak, a čini se da famotidin nema učinka (tj. da ne stupa u interakciju s alkoholom) (Weathermon i Crabb, 1999).

Trenutno je mišljenje da je učinak cimetidina na metabolizam etanola zanemariv i da se može uvelike objasniti velikim interindividualnim varijacijama u pražnjenju želuca. Brojne studije nisu uspjele dokazati utjecaj antagonista H2 receptora na apsorpciju i distribuciju etanola. Glavni zbunjujući čimbenici su brzina pražnjenja želuca i promjena protoka krvi u jetri izazvana hranom, kao i količina i sastav hrane unesene prije ispijanja etanola (Jones, 2004).

Veličina interakcije dodatno je ograničena vremenom konzumacije etanola, vrstom korištenog etanola, kvalitetom i količinom istovremenog unosa obroka i raznolikošću etničkog podrijetla ispitanika. Ukratko, unatoč implikaciji *in vitro* podataka, antagonisti H2 receptora

davani u tipičnim terapijskim dozama ne bi trebali dovesti do klinički značajnog povećanja koncentracije etanola nakon oralne primjene (Chan i Anderson, 2014).

### 4.1.2.3. Antidepresivi

Postoji nekoliko klasa antidepresiva, uključujući tricikličke antidepresive (TCA), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore monoamino oksidaze (MAO) i atipične antidepresive. Ove se klase razlikuju po mehanizmu djelovanja jer utječu na različite neurotransmitere u mozgu. Sve vrste antidepresiva imaju određeno sedativno, kao i određeno stimulativno djelovanje (Weathermon i Crabb, 1999).

TCA-i s višim omjerom sedativne i stimulativne aktivnosti (amitriptilin, doksepin, maprotilin i trimipramin) uzrokovat će najveću sedaciju. Alkohol pojačava sedativne učinke TCA-a te rizik ortostatske hipotenzije kroz farmakodinamičke interakcije (tablica 1.) (Weathermon i Crabb, 1999). Mehanizam interakcije vjerojatno je posredovan različitim putevima: amitriptilin uzrokuje sedaciju blokiranjem histaminskih H1 receptora u CNS-u, dok etanol vjerojatno pojačava mehanizam posredovan GABA-om (Chan i Anderson, 2014). Osim toga, konzumacija alkohola može uzrokovati farmakokinetičke interakcije s tricikličkim antidepresivima. Primjerice, čini se da alkohol ometa metabolizam prvog prolaska amitriptilina u jetri, što rezultira povećanjem razine amitriptilina u krvi (tablica 1.). Uz to, bolest jetre izazvana alkoholom dodatno otežava razgradnju amitriptilina i uzrokuje značajno povećane razine aktivnog lijeka u tijelu, tj. povećanu bioraspodivnost. Visoke razine TCA mogu dovesti do konvulzija i poremećaja srčanog ritma (Weathermon i Crabb, 1999).

SSRI (npr. fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin i sertralin) koji su trenutno najčešće korišteni antidepresivi, mnogo su manje sedativni od TCA. Osim toga, čini se da nema ozbiljnih interakcija kada se ti lijekovi konzumiraju s umjerenim dozama alkohola. Zapravo, SSRI imaju bolji sigurnosni profil od ostalih antidepresiva, čak i kada se kombiniraju s velikim količinama alkohola (npr. u situacijama samoubojstva i predoziranja) (Weathermon i Crabb, 1999).

Nasuprot tome, osobe koje uzimaju MAO inhibitore ili atipične antidepresive mogu doživjeti štetne posljedice pri istodobnom konzumiranju alkohola. Dakle, MAO inhibitori (npr. fenelzin i tranilcipromin) mogu izazvati opasno visok krvni tlak ako se konzumiraju zajedno sa

supstancom koja se zove tiramin, a koja je prisutna u crnom vinu (tablica 1.) (Weathermon i Crabb, 1999).

Atipični antidepresivi (tj. nefazodon i trazodon) mogu izazvati pojačanu sedaciju u kombinaciji s alkoholom (tablica 1.) (Weathermon i Crabb, 1999).

#### **4.1.2.4. Antidijabetici**

Konsumacija alkohola kod dijabetičara može rezultirati ili višim razinama glukoze u krvi od normalnih (tj. hiperglikemija) ili nižim razinama od normalnih (tj. hipoglikemija), ovisno o stanju uhranjenosti pacijenta. Stoga kronična konzumacija alkohola kod dobro uhranjenih dijabetičara može dovesti do hiperglikemije. Suprotno tome, konzumacija alkohola kod dijabetičara koji neko vrijeme nisu jeli i čije su zalihe glukoze iscrpljene, može izazvati hipoglikemiju. I hiperglikemija i hipoglikemija mogu imati ozbiljne zdravstvene posljedice (May i Schindler, 2016; Weathermon i Crabb, 1999).

Lijekovi za dijabetes koji zamjenjuju ili stimuliraju vlastitu proizvodnju inzulina u tijelu (npr. inzulin ili derivati sulfonilureje) također mogu dovesti do hipoglikemije. Glukoneogeneza, koja se odvija u jetri, zahtijeva određene spojeve čije razine regulira reducirani nikotinamid adenin dinukleotid (NADH). Metabolizam alkohola u jetri stvara prekomjerne razine NADH i tako smanjuje razine spojeva potrebnih za glukoneogenezu, pridonoseći daljnjem padu razine glukoze u krvi. Ova reakcija je posebno kritična kod dijabetičara koji uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati hipoglikemiju (tablica 1.). Posljedično, ovim bolesnicima treba savjetovati da piju alkohol samo uz ili neposredno nakon jela (May i Schindler, 2016; Weathermon i Crabb, 1999).

Derivati sulfonilureje kao što su klorpropamid i tolbutamid, koji se koriste za liječenje dijabetesa tipa 2 kod odraslih, stupaju u interakciju s enzimom ALDH. Natječu se s acetaldehidom za vezna mjesta na ALDH stoga je koncentracija acetaldehida u krvi veća nakon uzimanja ovih lijekova zajedno s etanolom. Takva interakcija može uzrokovati „reakciju sličnu disulfiramu“ (tablica 1.) (Maideen, 2019a; Jones, 2004).

#### 4.1.2.5. Antihistaminici

Antihistaminici su lijekovi koji su dostupni i na recept i bez recepta, a koriste se za liječenje alergija i prehlada (Weathermon i Crabb, 1999). Antihistaminici su klasificirani kao antihistaminici prve generacije, koji uključuju klorfeniramin, bromfeniramin, difenhidramin, triprolidin, hidroksizin i klemastin te antihistaminici druge generacije uključujući loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin, feksofenadin i ebastin. Antihistaminici mogu uzrokovati pospanost, sedaciju i nizak krvni tlak, tj. hipotenziju zbog sposobnosti prolaska krvno-moždane barijere (Maideen, 2019a). Farmakodinamičkom interakcijom alkohol može znatno pojačati sedativne učinke ovih lijekova i time povećati rizik osobe od pada ili umanjiti sposobnost osobe da vozi ili upravlja drugim vrstama strojeva (tablica 1.). Noviji antihistaminici (tj. cetirizin i loratadin) razvijeni su kako bi umanjili pospanost i sedaciju, a istovremeno učinkovito ublažavali alergije. Međutim, navedeni noviji lijekovi još uvijek mogu biti povezani s povećanim rizikom od hipotenzije i padova kod starijih osoba, osobito u kombinaciji s alkoholom (Weathermon i Crabb, 1999).

#### 4.1.2.6. Antikoagulansi

Antikoagulans varfarin koristi se za prevenciju nastanka krvnih ugrušaka kod bolesnika s nepravilnim srčanim ritmom ili umjetnim srčanim zaliscima. Također se koristi za liječenje ugrušaka koji se stvaraju u ekstremitetima kao što su noge, ruke ili ponekad pluća. Antikoagulantni učinak varfarina akutno se mijenja čak i prisutstvom malih količina alkohola. Kod ljudi koji uzimaju varfarin i piju nekoliko pića u jednom danu, učinci protiv zgrušavanja mogu biti jači nego što je potrebno u medicinske svrhe, stavljajući pacijente u opasnost od povećanog krvarenja. Ova prekomjerna aktivnost varfarina rezultat je alkoholom uzrokovane inhibicije metabolizma varfarina putem citokromom P450 u jetri (tablica 1.) (Weathermon i Crabb, 1999). Alkohol također može uzrokovati smanjenu sintezu faktora zgrušavanja ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Nasuprot tome, kod osoba koje kronično piju alkohol, dugotrajna konzumacija alkohola aktivira citokrom P450, a time i metabolizam varfarina. Kao rezultat toga, varfarin se razgrađuje brže nego što je normalno pa su potrebne veće doze varfarina da bi se postigao željeni učinak antikoagulansa te se povećava rizik za razvoj krvnog ugruška (tablica 1.). Stoga, konzumacija alkohola može dovesti do opasno visoke ili nedovoljne aktivnosti

varfarina, ovisno o pacijentovom obrascu pijenja. Zbog toga bi bolesnici koji uzimaju varfarin općenito trebali izbjegavati konzumaciju alkohola (Weathermon i Crabb, 1999).

#### **4.1.2.7. Antikonvulzivi**

Fenitoin se pretežno eliminira putem CYP2C9, a manje pomoću CYP2C19 te se minimalno izlučuje nepromijenjen (Chan i Anderson, 2014). Smatra se da akutna konzumacija alkohola može povećati razinu fenitoina u plazmi, a kronična konzumacija uzrokuje smanjenje razine fenitoina u plazmi (tablica 1.). Mehanizam ove interakcije povezan je s indukcijom metabolizma fenitoina etanolom tijekom kronične primjene. Etanol može na sličan način utjecati i na druge derivate hidantoina ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Međutim, učinak etanola na metabolizam fenitoina još uvijek nije u potpunosti razjašnjen s obzirom na ograničene i proturječne podatke studija (Chan i Anderson, 2014).

#### **4.1.2.8. Antimikrobni lijekovi**

##### **4.1.2.8.1. Antibiotici**

Za većinu antibiotika uputa o lijeku sadržava upozorenje za istodobnu konzumaciju s alkoholom. Međutim, čini se da samo nekoliko antibiotika stupa u interakciju s alkoholom.

Eritromicin može povećati apsorpciju etanola u crijevima ubrzavanjem pražnjenja želuca (tablica 1.). Vjeruje se da eritromicin djeluje kao agonist gastrointestinalnog peptida motilina i time potiče motilitet želuca (Jones, 2004). Međutim, osim ovih učinaka, umjerena konzumacija alkohola vjerojatno ne utječe na učinkovitost antibiotika (Weathermon i Crabb, 1999).

Upotreba alkohola ili proizvoda koji sadrže alkohol tijekom terapije metronidazolom može rezultirati „reakcijom sličnoj disulfiramu“ kod nekih bolesnika (tablica 1.). Postoji nekoliko izvješća o slučajevima koji su uključivali metronidazol, iako ukupni podaci nisu uvjerljivi. Pretpostavljeni mehanizam je inhibicija aldehid dehidrogenaze metronidazolom na način sličan disulfiramu. Nakon konzumacije alkohola, inhibicija ALDH rezultira povećanim koncentracijama acetaldehida, čije nakupljanje može proizvesti neugodan fiziološki odgovor

koji se naziva „reakcija slična disulfiramu“. Simptomi uključuju crvenilo, lupanje u glavi i vratu, pulsirajuću glavobolju, poteškoće s disanjem, mučninu, povraćanje, znojenje, žeđ, bol u prsima, palpitacije, dispneju, hiperventilaciju, tahikardiju, hipotenziju, sinkopu, slabost, vrtoglavicu, zamagljen vid i zbunjenost. Teške reakcije mogu rezultirati respiratornom depresijom, kardiovaskularnim kolapsom, aritmijom, infarktom miokarda, akutnim kongestivnim zatajenjem srca, nesvjesticom, konvulzijama i smrću. Ove teze nisu još sasvim razjašnjene obzirom da neke studije nisu uspjele povezati primjenu etanola i metronidazola s pojavom „reakcije slične disulfiramu“, stoga se i dalje ne preporuča konzumacija alkohola tijekom terapije metronidazolom ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)).

Kotrimoksazol je kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima koja se koristi za liječenje bakterijskih infekcija. Bolesnici koji primaju kotrimoksazol mogu razviti „reakciju sličnu disulfiramu“ nakupljanjem acetaldehida ukoliko istovremeno konzumiraju alkohol (tablica 1.) (Maideen, 2019a).

Cefalosporini poput cefotetana, cefoperazona, cefamandola i moksalaktama u kombinaciji s etanolom mogu povisiti koncentraciju acetaldehida inhibicijom enzima ALDH te izazvati „reakciju sličnu disulfiramu“ (tablica 1.) (Maideen, 2019a).

Pokazalo se da izoniazid, lijek protiv tuberkuloze, u kombinaciji s alkoholom može također uzrokovati „reakciju sličnu disulfiramu“ (Maideen, 2019a). Primjena izoniazida kod bolesnika koji svakodnevno konzumiraju alkohol može rezultirati povećanom incidencijom hepatotoksičnosti i periferne neuropatije (tablica 1.). Vjeruje se da je hepatotoksičnost povezana s izoniazidom uzrokovana nakupljanjem toksičnih metabolita. Izoniazid se metabolizira pomoću N-acetiltransferaze i CYP2E1 enzimom. Brzina acetilacije je genetski uvjetovana, no neke su studije pretpostavile da indukcija CYP2E1 posredovana alkoholom može igrati ulogu, budući da je ovaj enzim uključen u metabolizam izoniazida i može biti odgovoran za proizvodnju hepatotoksičnih metabolita. Istovremena svakodnevna primjena alkohola i izoniazida predstavlja faktor rizika za razvoj hepatitisa, no nisu sve studije potvrdile značajnu povezanost konzumacije alkohola i hepatotoksičnosti izazvane izoniazidom. Uz to, i izoniazid i alkohol povezani su s nedostatkom piridoksina (B6), što može povećati rizik od periferne neuropatije ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)).

#### 4.1.2.8.2. Antimikotici

Griseofulvin je lijek protiv gljivica, a primjena kod alkoholičara može izazvati „reakciju sličnu disulfiramu“ kao što su crvenilo, jaka mučnina, povraćanje, proljev i parestezije u svim ekstremitetima (tablica 1.) (Maideen, 2019a).

Bolesnici koji konzumiraju alkohol tijekom uzimanja ketokonazola također mogu doživjeti „reakciju sličnu disulfiramu“ (tablica 1.) (Maideen, 2019a).

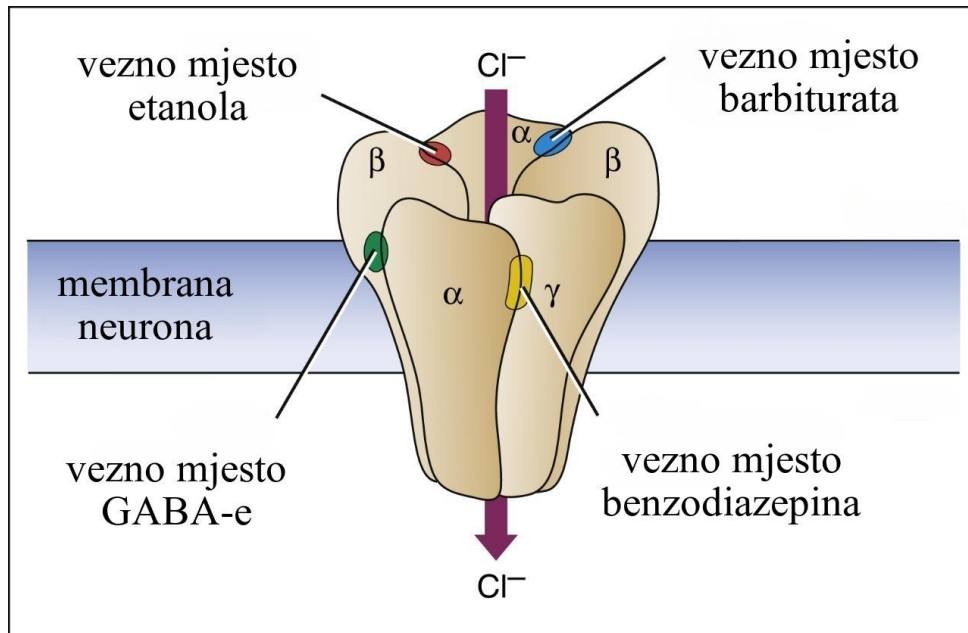
#### 4.1.2.9.1. Benzodiazepini

Benzodiazepini (npr. alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam) još se uvijek naširoko propisuju za liječenje stanja kao što su tjeskoba, mišićni spazam, odvikavanje od alkohola, epileptični napadaji i nesanica. Većina lijekova iz skupine benzodiazepina ima nizak jetreni klirens i snažno se vežu za proteine plazme što ih čini manje osjetljivima na metaboličku interakciju s etanolom putem CYP P450 enzima. Interakcija s etanolom pretežno je farmakodinamičke prirode. Lijekovi iz skupine benzodiazepina i barbiturata djeluju kao agonisti i stoga pojačavaju učinke GABA-e, što dovodi do umirujućeg učinka. Etanol također olakšava neurotransmisiju GABA-e i ovisno o dozi i koncentraciji koja doseže receptor, izaziva anksiolitička, antikonvulzivna i anestetička svojstva (Jones, 2004). Istodobna primjena benzodiazepina i alkohola dovodi do prekomjernog oštećenja motoričkih sposobnosti, sedacije i smanjenih sposobnosti upravljanja vozilom uslijed dodatnog depresornog djelovanja na CNS (tablica 1.) (Maideen, 2019a).

GABA<sub>A</sub> receptori smatraju se molekularnim ciljevima za djelovanje benzodiazepina, barbiturata i etanola (slika 4.).

Diazepam je agonist GABA<sub>A</sub> koji se čvrsto veže na određeno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptoru čime omogućuje protok kloridnih iona u stanicu. Etanol također djeluje na GABA<sub>A</sub> receptor, ali na drugom mjestu vezanja od diazepam (slika 4.), a kada se uzimaju zajedno s etanolom, ovi lijekovi međusobno djeluju na aditivni način smanjujući živčanu aktivnost u mozgu koja, između ostalog, dovodi do dublje sedacije (tablica 1.) (Jones, 2004).

Važno je napomenuti da i barbiturati i benzodiazepini, poput alkohola, mogu oslabiti pamćenje. Posljedično tome, kombinacija ovih lijekova s alkoholom pogoršala bi učinak slabljenja pamćenja (Weathermon i Crabb, 1999).



Slika 4. Receptorska mjesta za GABA-u, benzodiazepine, barbiturate i etanol na GABA<sub>A</sub> kloridnom ionskom kanalu. (<https://basicmedicalkey.com/sedative-hypnotic-and-anxiolytic-drugs-2/>)

#### 4.1.2.9.2. Barbiturati

Barbiturati (npr. heksobarbital, fenobarbital, amobarbital) su se obično propisivali za ublažavanje tjeskobe, izazivanje sedacije i spavanja, a također i kao antiepileptici, no danas su većinom zamijenjeni sigurnijim anksiolitičkim lijekovima (benzodiazepini, Z-lijekovi). Glavna klinička značajka predoziranja barbituratima jest duboka depresija CNS-a koja se pogoršava uzimanjem zajedno s velikom dozom etanola (Weathermon i Crabb, 1999).

Akutno konzumiranje alkohola inhibira mikrosomalne enzime u jetri zbog čega se smanjuje metabolizam barbiturata (tablica 1.) (Zorc, 2001). Kronična uporaba barbiturata uzrokuje indukciju CYP2E1, što rezultira bržim metabolizmom etanola. Slično tome, kronični unos etanola inducira CYP P450 tako da se barbiturati brže metaboliziraju kod alkoholičara (tablica 1.) (Jones, 2004).



Najozbiljnija interakcija između barbiturata i etanola njihovo je kombinirano djelovanje u CNS-u preko naponskih i ligandnih ionskih kanala koji kontroliraju aktivnost neurona. Glavno mjesto interakcije je receptor za inhibitorni neurotransmiter – GABA-u (Jones, 2004). Posljedično tome, konzumacija alkohola tijekom uzimanja barbiturata sinergistički pojačava sedativne i hipnotičke učinke lijeka (tablica 1.) (Weathermon i Crabb, 1999).

#### **4.1.2.9.3. Kloral hidrat**

Jedan od najstarijih sedativnih hipnotičkih lijekova je kloral hidrat (2,2,2-triklorethan 1-1-diol) koji s etanolom stupa u farmakokinetičku i farmakodinamičku interakciju. Nakon uzimanja lijek se brzo reducira u svoj farmakološki aktivni metabolit 2,2,2-trikloroetanol. Višak NADH u hepatocitima tijekom metabolizma etanola olakšava redukciju kloral hidrata u trikloroetanol (tablica 1.). Trikloroetanol se ili konjugira s glukuronskom kiselinom i zatim izlučuje urinom ili se pomoću ADH oksidira u neaktivni metabolit trikloroacetenu kiselinu. Reakcija putem ADH inhibirana je u prisutnosti etanola koji se natječe za vezna mjesta na enzimu pa su učinci trikloroetanova na pojedinca intenzivniji i dugotrajniji (tablica 1.) (Jones, 2004).

#### **4.1.2.10. Mišićni relaksansi**

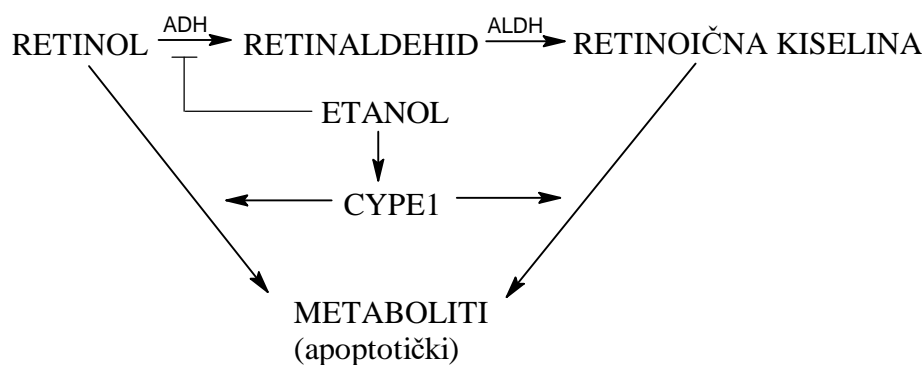
Nekoliko lijekova za opuštanje mišića (npr. karisoprodol, ciklobenzaprin i baklofen), uzeti zajedno s alkoholom, mogu izazvati određenu reakciju sličnu narkoticima koja uključuje ekstremnu slabost, vrtoglavicu, uznemirenost, euforiju i zbunjenost (tablica 1.). Primjerice karisoprodol je često zlorabljivan lijek koji se prodaje kao ulična droga. Njegova biotransformacija u jetri stvara metabolit meprobamat koji smanjuje tjeskobu. Mješavina karisoprodola s pivom popularna je među uličnim zlostavljačima za postizanje brzog stanja euforije (Weathermon i Crabb, 1999).

#### 4.1.2.11. Vazodilatatori

Nitrati, uključujući nitroglicerin i izosorbid, indicirani su za liječenje angine pektoris i hipertenzije (Maideen, 2019a). Poznato je da etanol može izazvati širenje površinskih krvnih žila što povećava rizik od ortostatske hipotenzije prilikom istodobne primjene nitrata i alkohola (tablica 1.) (Zorc, 2001.). Nitroglicerin djeluje kao supstrat za ALDH te se ova enzimska reakcija smatra mehanizmom koji pokreće oslobađanje slobodnog dušikovog oksida koji opušta vaskularne glatke mišiće (Jones, 2004). Činjenica da ALDH2 kod sisavaca funkcionira kao reduktaza nitroglicerina može objasniti inhibitorski učinak tog lijeka na aktivnost ALDH2. Nakupljanje acetaldehida može rezultirati „reakcijom sličnoj disulfiramu“ (tablica 1.) (Ferreira i Mochly-Rosen, 2012).

#### 4.1.2.12. Retinol

Metabolizam retinola u retinal i retinoičnu kiselinu inhibiran je etanolom zbog kompetitivne inhibicije ADH i ALDH (slika 5.). Rezultat toga su niske razine retinoične kiseline (tablica 1.). Osim toga, kronična konzumacija alkohola inducira CYP2E1 koji je uključen u metabolizam retinola i retinoične kiseline. Inducirano stanje CYP2E1 rezultira povećanim metabolizmom ova dva spoja stvarajući pritom apoptotičke metabolite (tablica 1.). Kao rezultat, razine retinola i retinoične kiseline se smanjuju, a razine apoptotičkih/toksičnih metabolita rastu (Seitz i Mueller, 2012).



Slika 5. Prikaz utjecaja etanola na metabolizam retinola (preuzeto i prilagođeno - Seitz i Mueller, 2012)

## 4.2. Duhanski dim

Duhan i duhanski dim sadrže složenu mješavinu preko 9 500 kemijskih spojeva od kojih su mnogi, od strane regulatornih agencija, prepoznati kao opasni za ljudsko zdravlje. Duhan i komponente duhanskog dima mogu se općenito podijeliti na: ugljikovodike (0,71%), komponente koje sadrže kisik (75,70%), komponente koje sadrže dušik (12,98%) i ostale komponente (10,61%) (Li i Hecht, 2022). Mnogi imaju štetna, toksična, kancerogena i teratogena svojstva (Hikisz i Jacenik, 2023).

Pušenje svih duhanskih proizvoda, uključujući i najpopularnije cigarete, uzrokuje razvoj mnogih poremećaja opasnih po zdravlje i život poput kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda), cerebrovaskularnih bolesti (moždani udar), periferno vaskularne bolesti (klaudikacije), KOPB-a, astme, seksualne disfunkcije kod muškaraca, malformacija fetusa, različitih vrsta raka i mnogih drugih bolesti (Hikisz i Jacenik, 2023; Maideen, 2019b).

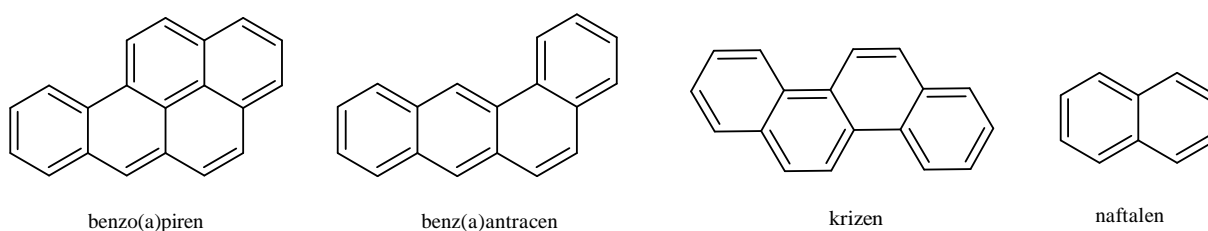
Osim nikotina, primarnog alkaloida zaslužnog za efekte duhana i učinak ovisnosti, široki spektar kancerogena i mutagena otkriven je u dimu cigareta uključujući ugljikov monoksid, vodikov cijanid, sumporni oksid, amonijak, formaldehid, akrolein, benzen, vinil klorid, teške metale kao što su olovo, nikal, toluidin, arsen, naftilamin, dimetilnitrozamin, dibenzoakridin, policiklički aromatski ugljikovodici (PAH) (Hikisz i Jacenik, 2023). Najčešće su istraživani kancerogeni duhanskog dima. Preciznija klasifikacija kancerogena duhanskog dima obuhvaća: ugljikovodike, amine, N-nitrozamine, etere, aldehide, halogenirane spojeve, nitro spojeve, fenolne spojeve, anorganske spojeve i razne druge spojeve (Li i Hecht, 2022).

Ovdje će biti kratko opisane samo neke sastavnice duhanskog dima s naglaskom na one koje uzrokuju interakcije duhanskog dima i lijekova.

## Policiklički aromatski ugljikovodici

Policiklički aromatski ugljikovodici su kemijski spojevi s dva ili više kondenziranih aromatskih i drugih cikličkih prstenova atoma ugljika i vodika (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). Stvaranje PAH-ova prvenstveno je rezultat nepotpunog izgaranja duhanskih komponenti tijekom pušenja. Prisutni su u relativno niskim razinama u neizgorenom duhanu. Od približno 510 PAH-ova prijavljenih u dimu cigareta IARC (engl. *International agency for research on cancer*) je klasificirala njih 16 kao kancerogene za ljude. Čini se da su naftalen, benz[a]antracen i krizen tri najzastupljenija među 16 kancerogenih PAH-ova u dimu cigareta (slika 6.). Benzo[a]piren je najopsežnije istražen spoj zbog svoje jake kancerogenosti, rane identifikacije i česte pojave kao produkt izgaranja (Li i Hecht, 2022).

PAH-ovi nastaju izgaranjem biološkog materijala, stoga su prisutni u dimu koji nastaje sagorijevanjem duhana. Čimbenici koji mogu utjecati na razine PAH-a u duhanskom dimu uključuju vrstu duhana i sadržaj nitrata. Faktori koji povećavaju sadržaj nitrata u duhanu smanjuju razine PAH-ova, ali mogu povećati razine duhan specifičnih nitrozamina (TSNA) u dimu cigarete (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

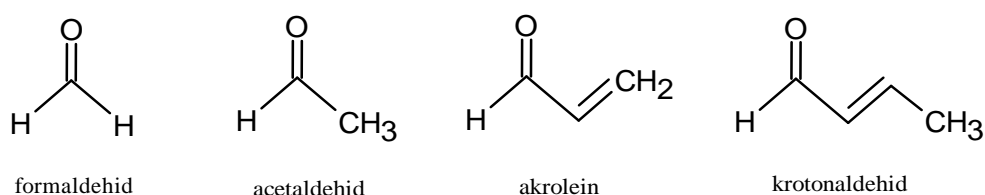


Slika 6. Primjeri policikličkih aromatskih ugljikovodika prisutnih u dimu cigarete (preuzeto i prilagođeno - Li i Hecht, 2022)

PAH-ovi duhanskog dima primarno su odgovorni za svojstva induciranja enzima. Pokazalo se da PAH-ovi primarno induciraju tri enzima - CYP1A1, CYP1A2 i CYP2E1, kao i UDP-glukuronoziltransferaze (Cone i sur., 2004).

## Aldehidi

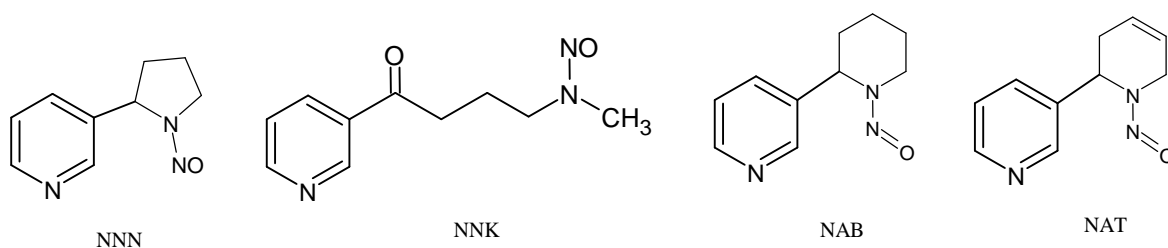
Aldehidi identificirani u duhanskom dimu koje je IARC klasificirala kao kancerogene od 2022. uključuju formaldehid, akrolein, acetaldehid i krotonaldehid (slika 7.). Općenito se javljaju u puno višim razinama od PAH-ova i TSNA-ova. Stvaranje aldehida prvenstveno je posljedica izgaranja i pirolize duhana, budući da su ti spojevi jedva otkriveni u neizgorenom duhanu. Razine aldehida u dimu cigareta ovise o sadržaju šećera i humektanata u duhanu (Li i Hecht, 2022).



Slika 7. Primjeri aldehida prisutnih u duhanskom dimu (preuzeto i prilagođeno - Li i Hecht, 2022)

## Nitrozamini specifični za duhan

N-nitrozamini su klasa kemijskih spojeva koji sadrže nitrozo skupinu vezanu na aminski dušik. Postoje dvije vrste nitrozamina u duhanu i duhanskom dimu: hlapljivi i nehlapljivi, uključujući TSNA. Nehlapljivi TSNA opsežno su ispitivani u duhanu i duhanskom dimu (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). N'-nitrozonornikotin (NNN), 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK), N'-nitrozoanabasin (NAB) i N'-nitrozoanatabin (NAT) pojavljuju se u relativno velikim količinama i u neizgorenom duhanu i u duhanskom dimu (slika 8.) (Li i Hecht, 2022).

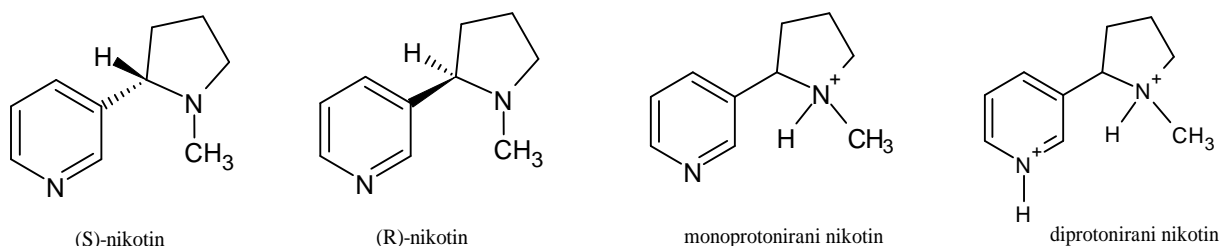


Slika 8. Primjeri nitrozamina prisutnih u duhanskom dimu (preuzeto i prilagođeno - U.S. Department of Health and Human Services, 2010)

Razine ovih spojeva u duhanu i duhanskom dimu koji nastaju tijekom obrade duhana, sušenja i skladištenja mogu se smanjiti uzgojem i odabirom linija duhana s manjom sklonošću stvaranju TSNA, ograničavanjem korištenja dušikovih gnojiva te kontrolom razine dušikovih oksida u atmosferi tijekom sušenja i vremenom skladištenja (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

### Nikotin

Nikotin je glavni alkaloid duhana koji se pojavljuje u količini od oko 1,5% težine duhana za komercijalne cigarete i čini oko 95% ukupnog sadržaja alkaloida. Duhan za oralno šmrkanje i duhan za lulu sadrže koncentracije nikotina slične duhanu za cigarete, dok cigare i duhan za žvakanje imaju samo oko polovicu koncentracije nikotina od duhana za cigarete. Nikotin u duhanu uglavnom je lijevorotirajući (S)-izomer, a samo 0,1-0,6% ukupnog sadržaja nikotina je (R)-izomer nikotina (Benowitz i sur., 2009.). Nikotin u dimu cigarete postoji u protoniranom ili neprotoniranom obliku (slika 9.), ovisno o nizu čimbenika uključujući prisutnost prirodnih kiselina i baza, mješavinu duhana te potrebu aditiva. Dizajn cigarete osigurava da dim ima dovoljno neprotoniranog nikotina za brz prijenos nikotina u tijelo, ali ne toliko da bi bio pregrub za nastavak pušenja (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).



Slika 9. Tri forme nikotina - neprotonirani (S i R konfiguracija), monoprotionirani i diprotonirani nikotin (preuzeto i prilagođeno - U.S. Department of Health and Human Services, 2010)

Nikotin pokazuje veliku sličnost s drugim drogama ovisnosti (posebice s onima koje poboljšavaju kognitivne funkcije) u molekularnom, neuroanatomskom i farmakološkom smislu (Tiwari i sur., 2020). Nikotin svoje djelovanje uglavnom ispoljava preko specifičnih nikotinskih acetilkolinških receptora koji se nalaze u mozgu, a čijom aktivacijom uzrokuje povećanje krvnog tlaka i frekvencije srca, izlučivanje adrenalina i povećanje tonusa te aktivnosti

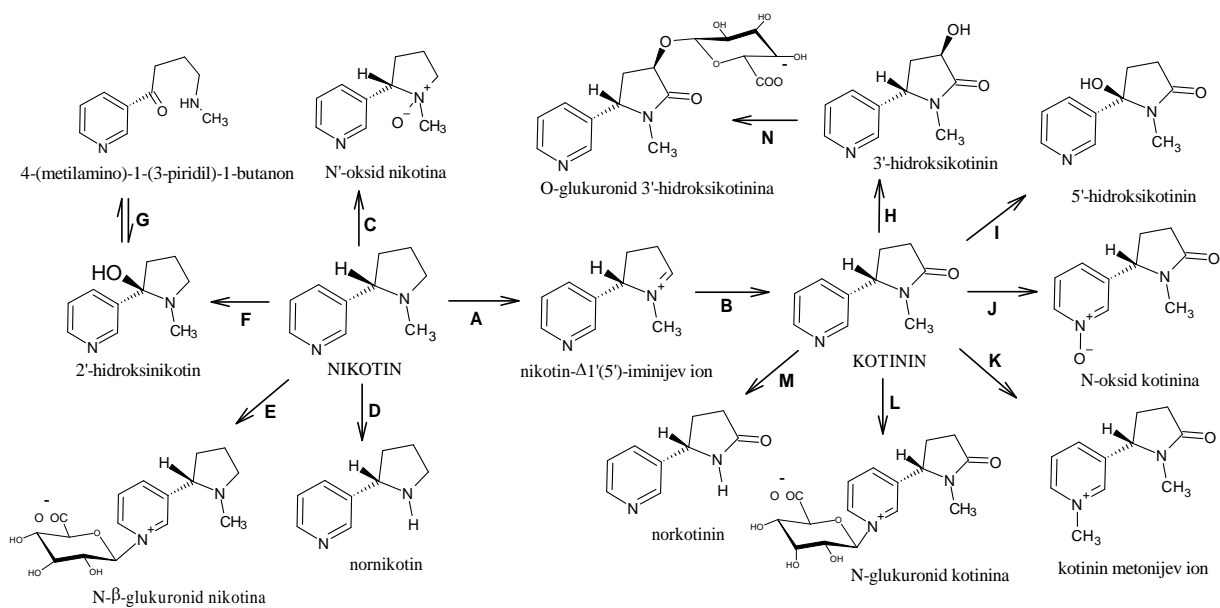
probavnog sustava (Zorc, 2001). Stimulira presinaptičke acetilkolinske receptore čime se pospješuje oslobađanje i metabolizam acetilkolina. Time se stimulira i dopaminergički sustav što rezultira povećanjem koncentracije dopamina u nucleus accumbensu. Ovo svojstvo nikotina, prema raznim istraživačima, odgovorno je za stvaranje ovisnosti o nikotinu. Razni su istraživači opisali neke nedopaminergičke sustave također uključene u proces nastanka nikotinske ovisnosti poput GABA-ergičkog, serotonergičkog, noradrenergičkog i kolinergičkog sustava (Tiwari i sur., 2020).

Sadržaj nikotina varira, među ostalim čimbenicima, ovisno o položaju lista na stabljici duhana te o mješavini ili vrsti lista koji se koristi u određenoj cigareti ili cigari (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

Osim nikotina, u duhanskom dimu prisutni su i drugi alkaloidi poput anatabina, nornikotina i anabasina. Male količine N'-metil derivata anatabina i anabasina pronađene su u duhanskom dimu (Benowitz i sur., 2009).

### 4.2.1. Metabolizam nikotina

Metabolizam nikotina odvija se pretežno u jetri. Relativno malo studija usmjereno je istraživanju metabolizma nikotina u drugim organima. Međutim, poznato je da se nikotin osim u jetri, barem u maloj mjeri metabolizira u bubrežima i plućima. Uloga mozga u metabolizmu nikotina nije još u potpunosti razjašnjena (Tutka i sur., 2005). Kod ljudi se nikotin metabolizira trima glavnim putevima: 5'-oksidacijom, N-glukuronidacijom te N'-oksidacijom (Murphy, 2021).



Slika 10. Metabolizam nikotina (preuzeto i prilagođeno - Hukkanen i sur., 2005)

#### Primarni metaboliti nikotina

U ljudskom organizmu približno 70-80% intravenski unesenog nikotina metabolizira se u kotinin. Proces pretvorbe nikotina u kotinin sastoji se od dva koraka. Prvi korak predstavlja oksidaciju nikotina u nikotin- $\Delta 1'(5')$ -imijev ion (A, slika 10.). Kod ljudi je 90% ove reakcije posredovano CYP2A6, dok manji doprinos imaju CYP2B6 i ostali CYP enzimi. CYP2A13 također može katalizirati reakciju C-oksidacije nikotina, no obzirom na ograničenu ekspresiju ovog enzima u jetri, vjerojatno ne pridonosi značajno pretvorbi nikotina u kotinin. *In vivo* studijama potvrđeno je da homozigoti za CYP2A6 delecijски alel imaju vrlo niske razine kotinina u plazmi nakon konzumacije nikotina i urinom izlučuju malu količinu kotinina



usporedno s osobama s funkcionalnim CYP2A6 genom. Također kemijski inhibitori CYP2A6, poput metoksalena, mogu značajno inhibirati prvi korak metabolizma nikotina u kotinin. Drugi korak u procesu nastanka kotinina predstavlja pretvorba nastalog nikotin- $\Delta 1'(5')$ -iminijevog iona u kotinin pomoću aldehyd oksidaze ili CYP2A6 (B, slika 10.) (Murphy, 2021; Zhu i Tyndale, 2012). U konačnici, krajnja koncentracija kotinina u mokraći iznosi samo 10-15% ukupne doze nikotina upravo zbog opsežnog metabolizma samog kotinina.

Kod ljudi se 4-7% doze unesenog nikotina metabolizira u N'-oksid nikotina pomoću flavin monooksigenaze 3 (C, slika 10.). N'-oksid nikotina bez daljnje se transformacije eliminira urinom.

Manje od 1% nikotina izluči se u obliku nornikotina (D, slika 10.). Dokazno je da glavni doprinos toj reakciji ima CYP2B6, a u manjoj mjeri CYP2A6 i CYP2A13 enzimi.

Još jedan od mogućih puteva biotransformacije nikotina jest N-glukuronidacija kojom nastaje N- $\beta$ -glukuronid prisutan u mokraći u udjelu od 3 do 4% (E, slika 10.). Kod pojedinaca kod kojih je reakcija C-oksidacije inhibirana, ovaj postotak može biti veći (Zhu i Tyndale, 2012). Reakciju glukuronidacije katalizira u najvećoj mjeri UGT2B10 te UGT1A4 (Murphy, 2021).

Drugi manje zastupljen metabolički put nikotina jest 2'-hidroksilacija nikotina u 4-(metilamino)-1-(3-piridil)-1-butanon uz 2'-hidroksinikotin kao međuprodukt reakcije (F, G, slika 10.). 4-(metilamino)-1-(3-piridil)-1-butanon potencijalno se može pretvoriti u kancerogene nitrozamine. Međutim, stvaranje nitrozamina nije put od posebne kliničke važnosti (Zhu i Tyndale, 2012).

### *Metaboliti kotinina*

Kotinin se, slično nikotinu, metabolizira trima glavnim putevima: 3'-oksidacijom, N-glukuronidacijom te N-oksidacijom (Murphy, 2021). Poznato je čak šest različitih metabolita kotinina: 3'-hidroksikotinin (H, slika 10.), 5'-hidroksikotinin (I, slika 10.), N-oksid kotinina (J, slika 10.), kotinin metonijev ion (K, slika 10.), N-glukuronid kotinina (L, slika 10.) i norkotinin (M, slika 10.) (Hukkanen i sur., 2005). Većina kotinina metabolizira se u 3'-hidroksikotinin pomoću CYP2A6. Čak 40-50% doze apsorbiranog nikotina izluči se urinom u obliku 3'-hidroksikotinina i njegovog glukuronida. Kod pojedinaca homozigota za CYP2A6 delecijски alel u mokraći nije pronađen 3'-hidroksikotinin. Drugi najzastupljeniji metabolit kotinina je N-

glukuronid kotinina koji se u ljudskoj mokraći izluči u udjelu od 16 do 17%. Studije su pokazale da je UGT2B10 najzaslužniji za nastanak tog metabolita povišene (Zhu i Tyndale, 2012).

### *Tercijarni metaboliti nikotina*

3'-hidroksikotinin također je podložan glukuronidaciji kataliziranoj enzimima UGT2B17, UGT2B7 te UGT1A9 (N, slika 10.). U ljudskom urinu detektirano je oko 8% O-glukuronida 3'-hidroksikotinina povišene (Zhu i Tyndale, 2012).

### *Utjecaj spola, dobi i etničke pripadnosti na metabolizam nikotina*

#### *Utjecaj spola na metabolizam nikotina*

Dokazano je da žene brže metaboliziraju nikotin i kotinin u usporedbi s muškim spolom. Obzirom da je kotinin lijek dugog vremena poluživota, njegov metabolizam jako ovisi o aktivnostima enzima, a manje o hepatičkom krvotoku. Prema tome, činjenica da žene imaju veći klirens kotinina i nikotina, sugerira da je to povećanje, barem djelomično, posljedica povećane aktivnosti CYP2A6 u usporedbi s muškarcima te da jetre žena imaju značajno više mRNA CYP2A6 u usporedbi s jetrama muškaraca. Ova razlika u aktivnosti CYP2A6 među spolovima vrlo je vjerojatno uzrokovana estrogenom koji potiče aktivnost CYP2A6, dok žene u menopauzi i postmenopauzi koje imaju nisku razinu estrogena, imaju sličan klirens nikotina i kotinina kao muškarci. Prema tome, klirens nikotina i kotinina veći je i kod trudnica kojima su razine ženskih spolnih hormona značajno povišene (Zhu i Tyndale, 2012).

#### *Utjecaj dobi na metabolizam nikotina*

Ne postoji razlika u metabolizmu nikotina povezana s dobi osim kod novorođenčadi i osoba starije životne dobi kod kojih je metabolizam nikotina usporen. Kod novorođenčadi nikotin ima duže vrijeme poluživota u usporedbi s odraslima, dok je vrijeme poluživota kotinina vrlo slično kao i razina CYP2A6 koja je samo malo snižena. Obzirom da je klirens kotinina manje ovisan o protoku krvi kroz jetru u usporedbi s nikotinom, usporeni metabolizam nikotina može se objasniti smanjenim protokom krvi kroz jetru kod novorođenčadi. Kod adolescenata i odraslih ne postoji korelacija između dobi i razine CYP2A6 proteina, stoga se aktivnost

CYP2A6 ne mijenja s godinama. Kod osoba starije životne dobi uzrok usporenog metabolizma nikotina je smanjen protok krvi kroz jetru, a ne smanjenje CYP2A6 aktivnosti (Zhu i Tyndale, 2012).

#### *Utjecaj etničke pripadnosti na metabolizam nikotina*

Uočene su važne genetske razlike među etničkim skupinama u enzimima koji metaboliziraju nikotin. Na primjer, CYP2A6 aleli odgovorni za gubitak/smanjenje funkcije CYP2A6 više su zastupljeni u Azijata, slijede ih Afroamerikaci, a potom pripadnici bijele rase. Pojedince s barem jednom kopijom alela za gubitak/smanjenje funkcije CYP2A6 čine 55% Japanaca, 47% Afroamerikanaca i 23% pripadnika bijele rase. Azijati i Afroamerikanci metaboliziraju nikotin i koinin sporije od pripadnika bijele rase (Zhu i Tyndale, 2012).

#### **4.2.2. Utjecaj duhanskog dima na metabolizam lijekova**

Interakcije duhanskog dima i lijekova, baš kao i etanola i lijekova, mogu se svrstati u dvije opće kategorije: farmakokinetičke i farmakodinamičke.

Farmakokinetičke interakcije nikotina i duhana s drugim lijekovima mogu se odvijati kroz izravne interakcije lijek-lijek ili posredno. Kinetičke promjene mogu biti posljedica promjena u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijeka. Do promjena u apsorpciji može doći zbog odgođenog pražnjenja želuca. Promjene u distribuciji mogu nastati zbog premještanja vezanja lijeka na proteine plazme nikotinom ili sastojcima duhana. Kada se lijek koji je visoko vezan za proteine istisne s mjesta vezanja, može doći do naglog povećanja koncentracije slobodnog lijeka što dovodi do promjena u distribuciji i mogućih toksičnih učinaka. Promjene metabolizma lijeka mogu se dogoditi kroz više mehanizama. Većina lijekova se metabolizira reakcijama oksidacije, redukcije, hidrolize i konjugacije. Nastali metabolit(i) obično je manje aktivan od ishodišnog spoja, ali povremeno metabolizam rezultira konverzijom lijeka u spoj s povećanom farmakološkom aktivnosti i povećanom mogućnosti toksičnosti. Metaboličkim promjenama lijek prelazi u molekulu koja je podložnija izlučivanju. Promjene u razini ili aktivnosti metaboličkih procesa mogu značajno povećati ili smanjiti razine lijeka i tkivne razine koje dovode do pojačanih, smanjenih ili čak toksičnih učinaka (Cone i sur., 2004).

Nikotin i sastojci duhana mogu utjecati na metaboličke stope indukcijom ili inhibicijom enzimskih sustava. Cigaretetni dim sadrži tisuće spojeva među kojima su policiklički aromatski ugljikovodici odgovorni za njegova svojstva induciranja enzima. Pokazalo se da PAH-ovi prvenstveno induciraju tri enzima - CYP1A1, CYP1A2 i CYP2E1, kao i glukuronoziltransferaze (Cone i sur., 2004). Indukcija CYP1A2 kod teških ili umjerenih pušača može biti veća nego kod laganih pušača (Rayej i sur., 2022).

Kada pušači prestanu pušiti ili su prisiljeni na prestanak pušenja, simptomi promjena u metabolizmu lijeka mogu se pojaviti unutar nekoliko dana te dolazi do povećanja koncentracije lijeka u serumu. Budući da je vrijeme cirkulacije CYP1A2 nešto kraće od 2 dana, značajan klinički učinak može se otkriti unutar tjedan dana nakon prestanka pušenja. Zbog toga, preporučeno je smanjenje dnevne doze supstrata CYP1A2 za 10% do četvrtog dana nakon prestanka pušenja. Učinak metabolizma lijeka može trajati tjednima do mjesec dana nakon prestanka pušenja. Stoga je potrebno neko vrijeme dok se enzimi CYP1A2 ne vrate na uobičajne vrijednosti. Dozu potencijalno toksičnih lijekova treba smanjiti kada teški pušači prestanu pušiti (Rayej i sur., 2022).

S druge strane, farmakodinamičke interakcije lijekova s duhanskim dimom uvelike su posljedica nikotina. Nikotin aktivira simpatički živčani sustav te se može suprotstaviti farmakološkom djelovanju određenih lijekova (Tirth, 2021). Farmakodinamičke interakcije mogu se dogoditi kompeticijom na receptorskom mjestu, promjenom receptora i aditivnim ili suprotnim farmakološkim učincima. Ovisno o lijeku interakcije mogu imati aditivni, sinergistički ili antagonistički učinak (Cone i sur., 2004).

Tablica 2. Prikaz interakcija duhanskog dima i lijekova

SKUPINA LIJEKOVA		NAZIV LIJEKA	UČINAK INTERAKCIJE
agonisti melatoninskih receptora		melatonin	indukcija CYP1A1 i CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracija lijeka u plazmi
		ramelteon	
		tasimelteon	
analgetici	NSAID	fenilbutazon	indukcija enzima PAH-ovima → ↓ vrijeme poluživota lijeka u plazmi
	opioidi	kodein	hiperalgezija zbog desenzibilizacije nikotinskih receptora → potrebne veće doze; indukcija CYP i UGT enzima PAH-ovima → ↓ koncentracije lijeka u plazmi; prestanak pušenja → toksičnost metadona → prilagodba doze metadona
		metadon	
		morfin	
		pentazocin	
		petidin	
		propoksifen	
	antimigrenici	zolmitriptan	indukcija CYP2A1 PAH-ovima → ↓ koncentracije lijeka u plazmi
		frovatriptan	
antagonisti serotoninских receptora		alose tron	PAH-ovi iz duhanskog dima uzrokuju indukciju metabolizma putem CYP1A2
antiaritmici		flekainid	↑ klirens lijeka, ↓ koncentracije lijeka u plazmi → potrebne ↑ doze lijeka
		lidokain	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↑ klirens lijeka
		meksiletin	

antiastmatici	teofilin	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracije lijeka u plazmi; prestanak pušenja → ↑ toksičnosti lijeka
	aminofilin	
antidepresivi	duloksetin	indukcija CYP1A2 i UGT → ↓ koncentracije lijeka u plazmi; prestanak pušenja → ↑ razine lijeka u plazmi → ↑ rizik nastanka nuspojava
	fluvoksamin	
	imipramin	
	mirtazapin	
	trazodon	
antidijabetici	inzulin	nikotin uzrokuje ↓ protoka krvi kroz kožne krvne žile → ↓ brzine apsorpcije inzulina; prestanak pušenja → može biti potrebna prilagodba doze lijeka
antikoagulansi	heparin	↓ vrijeme poluživota, ↑ stopa klirensa → može biti potrebno ↑ dozu lijeka
	varfarin	PAH-ovi uzrokuju indukciju enzima → ↓ učinkovitosti varfarina → mogu biti potrebne više doze; prestanak pušenja može ↑ učinak varfarina → pratiti INR
antipsihotici	klozapin	indukcija CYP1A2 i UGT PAH-ovima → ↓ koncentracije u plazmi; prestanak pušenja → može biti potrebno ↓ dozu lijeka
	olanzapin	
	haloperidol	
	klorpromazin	

antitrombotici	acetilsalicilna kiselina	paradoks pušenja → veći stupanj inhibicije trombocita u pušača → bolji klinički odgovor na terapiju
	klopidogrel	
	prasugrel	
benzodiazepini	alprazolam	oslabljena sedacija; prestanak pušenja → pretjerana depresija CNS-a
	diazepam	
	klordiazepoksid	
	lorazepam	
	oksazepam	
	temazepam	
	triazolam	
blokatori $\beta$ -adrenergičkih receptora	propranolol	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracija lijeka u plazmi → mogu biti potrebne ↑ doze lijeka; aktivacija CNS-a nikotinom → može ↓ učinak $\beta$ -blokatora
citostatici	erlotinib	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracija lijeka u plazmi
diuretici	furosemid	↑ ekstrarenalnog klirensa → ↑ klirens lijeka
	triamteren	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracije lijeka u plazmi
hormoni	hormonska nadomjesna terapija	pušenje uzrokuje ↑ jetrenog klirensa estrogena → ↓ terapijskoj učinka HNT
	kombinirani hormonski kontraceptivi	pušenje ↑ rizik od VTE, ishemijskog moždanog udara i infarkta miokarda

inhalacijski kortikosteroidi		nikotin uzrokuje upalu dišnih puteva → ↓ osjetljivost IK u pacijenata s astmom
kofein		indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ vremena poluživota; prestanak pušenja → ↑ razina kofeina u plazmi → ↑ rizik toksičnosti kofeina
lijekovi za liječenje Alzheimerove bolesti	takrin	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracija lijeka u plazmi
lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti	razagilin	indukcija CYP1A2 PAH-ovima → ↓ koncentracija lijeka u plazmi;
	ropinirol	prestanak pušenja → ↑ rizik nuspojava lijeka → potreba za prilagodbom doze
ostali antihipertenzivi	riocigvat	indukcija CYP1A1 PAH-ovima → ↓ koncentracije lijeka u plazmi → potrebne ↑ doze; prestanak pušenja → prilagodba doze

Legenda: ↑ - pojačanje/povišenje (pojačan učinak, povišena koncentracija, povećan rizik od nuspojava i sl.),

↓ - smanjenje (smanjen učinak, smanjena koncentracija, smanjen rizik od nuspojava i sl.),

→ - „rezultat čega je“, „iz čega proizlazi“, „dolazi do“

#### 4.2.2.1. Agonisti melatoninskih receptora

Melatonin je hormon koji regulira ciklus spavanja i budnosti, a proizvodi ga pinealna žlijezda. Egzogeni melatonin koristi se kao dodatak prehrani za liječenje poremećaja spavanja. Enzimi CYP1A2 i CYP1A1 uključeni su u metabolizam egzogenog melatonina. Koncentracije egzogenog melatonina u plazmi smanjene su kod pušača uslijed indukcije navedenih enzima PAH-ovima iz duhanskog dima (tablica 2.).

Ramelteon (liječenje nesаницe) i tasimelteon (liječenje poremećaja spavanja i budnosti koji ne traju 24 sata) agonisti su melatoninskih receptora. PAH-ovi duhanskog dima uzrokuju indukciju metabolizma CYP1A2 enzimom što dovodi do smanjenja razine ramelteona i tasimelteona u krvi (tablica 2.) (Maideen, 2019b).



#### 4.2.2.2. Analgetici

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi*

Pušenje može utjecati na metabolizam nesteroidnih protuupalnih lijekova. Studije su pokazale da je vrijeme poluživota fenilbutazona u plazmi bilo značajno skraćeno kod pušača cigareta u usporedbi s kontrolnom skupinom nepušača. Ova razlika u metabolizmu pripisana je indukciji jetrenih enzima (tablica 2.). Međutim, nema studija koje bi potvrdile slične učinke s drugim NSAID-ovima, uključujući acetilsalicilnu kiselinu, ibuprofen, naproksen i indometacin. Nadalje, nema podataka koji bi ukazivali na smanjenu analgetsku učinkovitost ili potrebu za višim dozama ovih lijekova među pušačima u usporedbi s nepušačima (Cone i sur., 2004).

##### *Opioidi*

Opioidi su lijekovi koji se koriste za liječenje umjerene do jake boli i djeluju na opioidne receptore. Pušenje je povezano s hiperalgezijom zbog desenzibilizacije nikotinskih receptora i primijećeno je da je ublažavanje boli koje pružaju opioidni analgetici bilo smanjeno kod pušača (tablica 2.) (Maideen, 2019b). Pušačima je trebalo davati veće doze kodeina, morfina, petidina i propoksifena za postizanje analgetskog učinka (Cone i sur., 2004).

Metadon je sintetski opioidni lijek koji se koristi za liječenje kronične boli. Metabolizira se uglavnom pomoću enzima CYP3A4 te u manjoj mjeri enzimima CYP1A2 i CYP2D6. PAH-ovi duhanskoga dima mogu inducirati metabolizam metadona posredovan CYP1A2 i smanjiti njegovu koncentraciju u plazmi (tablica 2.). Toksičnost metadona (hipoventilacija i promijenjen mentalni status) prijavljena je kod pacijenata koji su prestali pušiti dok su bili na dozi održavanja metadona za liječenje kronične boli u leđima (tablica 2.). Prevalencija pušenja veća je (85%-98%) kod bolesnika koji uzimaju metadon kao terapiju održavanja. Iz tog razloga potrebno je pratiti simptome toksičnosti metadona kada pacijenti prestanu pušiti te prilagoditi dozu metadona (Maideen, 2019b).

Duhanski dim uzrokuje indukciju metabolizma dekspropoksifena, meperidena i pentazocina. Pušenje cigareta blago je, ali značajno, induciralo glukuronidaciju kodeina enzimom UGT2B7, dok se O- i N-demetilacije, katalizirane CYP2D6 i CYP3A4, nisu značajno promijenile (tablica 2.) (Chidambaran i sur., 2017; Cone i sur., 2004).

### *Antimigrenici*

Zolmitriptan i frovatriptan lijekovi su koji se koriste u liječenju migrena, a čiji metabolizam katalizira CYP1A2. Stoga, PAH-ovi iz duhanskog dima mogu uzrokovati ubrzan metabolizam i smanjenu koncentraciju ovih lijekova u plazmi (tablica 2.) (Maiden, 2019.b).

#### **4.2.2.3. Antagonisti serotoninskih receptora**

Alosetron je snažan i selektivan blokator 5-HT<sub>3</sub> receptora i odobren je za liječenje žena sa sindromom iritabilnog crijeva koje imaju proljev kao dominantni simptom. Alosetron se metabolizira različitim CYP enzimima uključujući CYP1A2. Duhanski dim može potaknuti metabolizam alosetrona posredovan CYP1A2 (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

#### **4.2.2.4. Antiastmatici**

Teofilin je lijek koji se koristi kao dodatna terapija za liječenje bolesnika s bolestima dišnih putova kao što su astma i kronična opstruktivna plućna bolest koje su slabo kontrolirane bronhodilatatorima. Teofilin je učinkovit kao oralna terapija, a aminofilin je prikladan za intravensku primjenu. Poznato je da je CYP1A2 glavni enzim metabolizma teofilina i aminofilina. Razina teofilina u plazmi bila je niža kod pušača, budući da PAH-ovi duhanskog dima ubrzavaju metabolizam teofilina posredovan CYP1A2 (tablica 2.). Zabilježeno je da su koncentracije teofilina u plazmi također smanjene pasivnim pušenjem kod odraslih i djece. Pušačima će možda trebati veće doze teofilina kako bi se nadoknadila veća stopa klirensa, a prestanak pušenja kod pacijenata koji uzimaju teofilin, zbog njegovog uskog terapijskog indeksa, može dovesti do toksičnosti teofilina (tablica 2.). Bolesnike treba savjetovati da potraže liječničku pomoć ukoliko razviju simptome toksičnosti teofilina poput napadaja, hipotenzije, palpitacija, mučnine, povraćanja, proljeva i dr. (Maideen, 2019b).

#### **4.2.2.5. Antidepresivi**

PAH-ovi u duhanskom dimu uzrokuju smanjenje serumskih koncentracija fluvoksamina, duloksetina i imipramina inducirajući njihov metabolizam preko CYP1A2. Rezultati pokusa sa sertralinom, escitalopramom, citalopramom i bupropionom nisu pokazali utjecaj pušenja na njihovu farmakokinetiku (Rayej i sur., 2022).

Metabolizam mirtazapina, osim CYP (CYP3A4, CYP1A2 i CYP2D6) enzimima, kataliziran je i UGT enzimima. Serumske razine mirtazapina mogle bi biti smanjene kod pušača zbog indukcije metabolizma posredovanog enzimima CYP1A2 i UGT (Maideen, 2019b).

Ukratko, dostupni dokazi pokazuju smanjenje serumskih koncentracija fluvoksamina, duloksetina, trazodona, mirtazapina i imipramina kod pušača u usporedbi s nepušačima. Prestanak pušenja kod pušača koji uzimaju ove lijekove može dovesti do povećanja njihovih razina u serumu. Takvo povećanje može rezultirati nuspojavama koje prije nisu bile prisutne (tablica 2.) (Rayej i sur., 2022).

#### **4.2.2.6. Antidiijabetici**

Nikotin povećava nadbubrežno oslobađanje kateholamina i lokalno oslobađanje kateholamina iz vaskularnih živčanih završetaka. To rezultira suženjem nekih krvnih žila, uključujući kožne krvne žile. Zbog smanjenog protoka krvi kroz kožne krvne žile, brzina apsorpcije inzulina nakon subkutane injekcije je smanjena. Zbog toga može biti potrebna prilagodba doze inzulina nakon prestanka pušenja (tablica 2.) (Cone i sur., 2004).

#### **4.2.2.7. Antikoagulansi**

Pokazalo se da je farmakokinetika heparina promijenjena kod pušača u usporedbi s nepušačima. Pušenje uzrokuje značajno smanjenje vremena poluživota te bržu stopu klirensa heparina (Cone i sur., 2004). Zbog djelomične neutralizacije antikoagulacijskog učinka heparina, može biti potrebno povećati dozu heparina kod pušača (tablica 2.) (<https://mediately.co/hr>).

Varfarin predstavlja racemičnu mješavinu dva enantiomera uključujući R-varfarin i S-varfarin. Duhanski dim može potaknuti metabolizam R-varfarina posredovan CYP1A2 i smanjiti njegovu učinkovitost (Maideen, 2019b). Pušenje može povećati klirens varfarina te kod pušača mogu biti potrebne nešto više doze nego kod nepušača. S druge strane, prestanak pušenja može povećati učinke varfarina. Stoga je nužno pažljivo pratiti vrijednosti INR-a kada kronični pušač prestaje s pušenjem (tablica 2.) (<https://mediately.co/hr>).

#### 4.2.2.8. Antipsihotici

Pacijenti na terapiji antipsihoticima koji redovito puše cigarete mogu trebati veće doze antipsihotika nego nepušači. Razlog tome je indukcija aktivnosti CYP1A2 i CYP2B6 koji metaboliziraju nekoliko antipsihotika snižavajući njihove očekivane koncentracije u plazmi. Nasuprot tome, nakon prestanka pušenja pušačima može biti potrebno smanjenje doza antipsihotika (tablica 2.) (Aburamadan i sur., 2021).

Antipsihotici druge generacije ili atipični antipsihotici, poput klozapina i olanzapina, vrlo su korisni u liječenju shizofrenije u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Klozapin i olanzapin prvenstveno se metaboliziraju enzimom CYP1A2. Također je poznato da se klozapin metabolizira pomoću UGT1A1 i UGT1A4, dok se olanzapin metabolizira pomoću UGT1A4 (Rayej i sur., 2022; Maideen, 2019b).

Otprilike 70%-80% bolesnika sa shizofrenijom puši, a koncentracije klozapina i olanzapina u plazmi mogle bi biti niže u pušača jer PAH-ovi duhanskog dima pospješuju njihov metabolizam posredovan enzimima CYP1A2 i UGT (Rayej i sur., 2022; Maideen, 2019b).

Upotreba duhana može predstavljati pokušaj samoliječenja, ublažavanja nuspojava izazvanih lijekovima i poboljšanja kognitivnih nedostataka (Cone i sur., 2004). Prestanak pušenja može povećati rizik od toksičnosti kod bolesnika koji uzimaju klozapin i olanzapin.

Utvrđene koncentracije haloperidola u plazmi smanjene su kod pušača te se preporučuje praćenje bolesnika koji uzimaju haloperidol tijekom početka ili prestanka pušenja.

Klirens klorpromazina povećan je pušenjem cigareta, a nagli prestanak pušenja rezultirao je pogoršanjem nuspojava klorpromazina (Rayej i sur., 2022; Maideen, 2019b).

#### 4.2.2.9. Antitrombotici

Izoenzimi CYP (uključujući CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 i 2C9) pretvaraju klopidogrel i prasugrel u njihove aktivne metabolite koji se nepovratno vežu na receptore na trombocitima. Kako je poznato da pušenje pojačava aktivnost CYP1A2, teoretski bi moglo povećati antitrombotičnu učinkovitost ovih lijekova (Lucas i Martin, 2013).

Takozvani paradoks pušenja primijećen je u brojnim kliničkim ispitivanjima koja su pokazala poboljšani klinički odgovor i poboljšano postizanje krajnjih ciljeva terapije klopidogrelom kod pušača. Značajno veći stupanj inhibicije trombocita, mjeren izračunatom inhibicijom agregacije trombocita, također je primijećen kod pušača (tablica 2.). U ovom trenutku potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razumio mehanizam ove promatrane interakcije (Anderson i Chan, 2016).

Acetilsalicilna kiselina se preporučuje kao pomoćna terapija u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Pušenje uzrokuje aterosklerozu, a kod pušača se povećano stvara tromboksan A2 (TXA2). Čini se da je učinak pušenja na TXA2 povezan s nenikotinskom komponentom duhanskog dima. Studijama je pokazana značajno jača inhibicija kolagenom i ADP-om inducirana agregacija trombocita acetilsalicilnom kiselinom kod pušača u usporedbi s nepušačima. Ova se razlika dogodila u prisutnosti gotovo potpune inhibicije sinteze TXA2. Kapacitet trombocita za stvaranje TXA2 *in vitro* bio je značajno smanjen kod pušača, dok je izlučivanje TXA2 urinom bilo značajno povećano. Stoga je veća osjetljivost pušača na antiagregacijske učinke acetilsalicilne kiseline vrlo vjerojatno povezana s kroničnom promjenom TXA2 sustava izazvanom pušenjem (Cone i sur., 2004).

#### 4.2.2.10. Benzodiazepini

Nikotin potiče oslobađanje različitih neurotransmitera uključujući acetilkolin, dopamin, serotonin, glutamat i druge molekule vezanjem na presinaptičke nikotinske acetilkolinske receptore u mozgu. Oslabljena sedacija primijećena je kod bolesnika koji su uzimali benzodiazepine (alprazolam, klordiazepoksid, diazepam, lorazepam, temazepam, triazolam, oksazepam) i istodobno pušili. Pretjerana depresija središnjeg živčanog sustava može se pojaviti kada pacijenti prestanu pušiti dok uzimaju BZD-e (tablica 2.) (Maiden, 2019.b; Lucas i Martin, 2013).

Zbog proturječnih rezultata više studija ne može se sa sigurnošću utvrditi utjecaj duhanskog dima na farmakokinetiku BDZ-a (Cone i sur., 2004).

#### **4.2.2.11. Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje**

##### *Blokatori $\beta$ -adrenergičkih receptora*

PAH-ovi duhanskog dima uzrokuju indukciju oksidacije bočnog lanca propranolola bez učinka na oksidaciju aromatskog prstena. Pušenje je također izazvalo povećanje glukuronidacije propranolola (Cone i sur., 2004). Koncentracija propranolola u plazmi smanjena je kod pušača, ali je porasla kod pacijenata koji su prestali pušiti (Rayej i sur., 2022). Stoga, pušači mogu zahtijevati veće doze blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Iako je propranolol supstrat CYP1A2, aktivacija središnjeg živčanog sustava posredovana nikotinom može umanjiti učinak beta blokatora na krvni tlak i otkucaje srca (tablica 2.) (Lucas i Martin, 2013).

##### *Antiaritmici*

Također je zabilježeno povećanje klirensa nekih antiaritmika. Veće stope metaboličkog klirensa i niže koncentracije flekainida primijećene su kod pušača u usporedbi s nepušačima, što je rezultiralo potrebom za višim dozama flekainida za kontrolu aritmije (tablica 2.) (Cone i sur., 2004).

Zabilježeno je da je oralni klirens lidokaina i meksiletina povećan u pušača. Iako je mehanizam nepoznat, pojačani jetreni metabolizam indukcijom CYP1A2 PAH-ovima uzrokovan pušenjem vjerojatno je odgovoran za povećani klirens antiaritmika (tablica 2.) (Cone i sur., 2004).

##### *Diuretici*

Furosemid je snažan diuretik. Otkriveno je da pušenje duhana kod zdravih ispitanika utječe na diuretski odgovor na furosemid bez promjene kinetike. Pušenje duhana nije utjecalo na vezanje i distribuciju furosemida za proteine. Klirens furosemida bio je nešto viši kod pušača

u usporedbi s nepušačima, što je prvenstveno rezultat blagog povećanja ekstrarenalnog klirensa furosemida (tablica 2.). Dok prethodno navedeno sugerira da bi pušačima mogle biti potrebne veće doze furosemida kako bi se nadoknadili smanjeni učinci na diurezu, utvrđeno je da se razvija tolerancija učinaka nikotina na furosemid. Ovakav razvoj tolerancije sugerira da kronični pušači ne bi trebali mijenjati dozu furosemida, ali da može biti potrebna prilagodba doze među pacijentima koji koriste furosemid i koji počnu pušiti dok su na terapiji furosemidom (Cone i sur., 2004).

Triamteren je diuretik koji štedi kalij i odobren je za liječenje hipertenzije i edema. Triamteren se isključivo metabolizira enzimom CYP1A2. Pušenje cigareta može potaknuti metabolizam triamterena posredovan CYP1A2 i smanjiti njegovu koncentraciju u plazmi (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

### *Riocigvat*

Riocigvat je topljivi stimulator gvanilat ciklaze i koristan je za liječenje bolesnika s plućnom hipertenzijom. Koncentracija riocigvata u plazmi bila je smanjena kod pušača, budući da sadržaj PAH-ova u duhanskom dimu može inducirati metabolizam riocigvata posredovan CYP1A1. Pušačima će možda biti potrebne veće doze riocigvata te se preporučuje prilagoditi dozu riocigvata kod bolesnika koji su prestali pušiti (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

### **4.2.2.12. Citostatici**

Erlotinib je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta i odobren je za liječenje karcinoma pluća nemalih stanica. Metabolizam erlotiniba odvija se enzimima CYP3A4 i CYP1A2. Koncentracije erlotiniba u plazmi značajno su smanjene kod pušača što je rezultat pojačanog metabolizma erlotiniba posredovanog CYP1A2 (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

#### 4.2.2.13. Hormoni

Pušenje cigareta ima zaštitni učinak kod žena oboljelih od raka endometrija, ali može dovesti do ranije prirodne menopauze i povećanog rizika od osteoporoze. Ovaj antiestrogeni učinak može se objasniti povećanim jetrenim metabolizmom estradiola u 2-hidroksiestrogen, metabolit koji nema perifernu estrogenu aktivnost. Pojačani metabolizam 2-hidroksilacije dovodi do smanjene bioraspoloživosti u ciljnim tkivima estrogena (Cone i sur., 2004).

Duhanski dim može povećati jetreni klirens oralno primijenjenih estrogena i smanjiti terapijsku učinkovitost hormonske nadomjesne terapije (HNT) kao što je smanjenje valova vrućine, osteoporoze, urogenitalnih simptoma i kolesterola (tablica 2.). Ženama pušačima treba preporučiti transdermalni HNT koji zaobilazi jetreni metabolizam (Rayej i sur., 2022; Maideen, 2019b).

Kombinirani hormonski kontraceptivi sadrže i estrogen i progestin. Primjena KHK-a povezana je s povećanim rizikom od venske tromboembolije uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju te arterijskih bolesti uključujući infarkt miokarda i moždani udar. Žene koje koriste KHK koji sadrže levonorgestrel ili norgestimam imaju manji rizik od VTE u usporedbi s vršnjakinjama koje koriste KHK koji sadrži dezogestrel, ciproteron, gestoden ili drospirenon. Pušenje cigareta također je povezano s povećanim rizikom od arterijskih bolesti te pušenje može uzrokovati VTE putem nikotinom induciranog stvaranja trombina ovisnog o trombocitima. Pušenje duhana može potaknuti aterosklerotične promjene i hiperkoagulabilnost što rezultira nepovoljnim kardiovaskularnim događajima. Rizik od VTE, ishemijskog moždanog udara i infarkta miokarda povećan je kod žena pušača koje koriste KHK (tablica 2.). Primjena KHK-a kod žena starijih od 35 godina koje puše više od 15 cigareta dnevno, kontraindicirana je zbog povećanog rizika od arterijskih nuspojava (Maideen, 2019b). Studije nisu ukazale na uvjerljivu povezanost između kardiovaskularnih bolesti i tableta koje sadrže samo progestagen. Ako je prestanak pušenja neuspješan, prednost se daje nehormonskim kontraceptivima ili kontraceptivima koji sadrže samo progestagen uzimajući u obzir štetnost na kardiovaskularni sustav (Lucas i Martin, 2013).



#### **4.2.2.14. Inhalacijski kortikosteroidi**

Sadržaj nikotina u dimu cigarete može izazvati upalu dišnih putova i smanjiti osjetljivost inhalacijskih kortikosteroida kod pacijenata s astmom (tablica 2.). Bolesnike s kroničnom astmom i navikom redovitog pušenja treba savjetovati da prestanu pušiti ili im preporučiti primjenu drugih antiastmatika (Maideen, 2019b).

#### **4.2.2.15. Kofein**

Klirens kofeina povećava se pušenjem cigareta uslijed indukcije enzima CYP1A2 pomoću PAH-ova. Indukcija metabolizma rezultira kraćim vremenom poluživota kofeina tijekom pušenja. Posljedično tome, očekuje se da će prestanak pušenja rezultirati povećanjem razine kofeina čime se povećava rizik od toksičnosti kofeina (tablica 2.). Stoga, kada osoba prestane pušiti, metabolizam kofeina i klirens se usporavaju, vrijeme poluživota produljuje, a koncentracija kofeina u plazmi povećava (Cone i sur., 2004). Pušači obično konzumiraju veću količinu kave ili drugih napitaka s kofeinom zbog povećanog klirensa kofeina. Prestankom pušenja povećane razine kofeina u serumu mogu uzrokovati tjeskobu, razdražljivost, nemir, nesanicu, drhtanje, palpitacije i tahikardiju (Rayej i sur., 2022).

#### **4.2.2.16. Lijekovi za liječenje Alzheimerove bolesti**

Takrin je inhibitor kolinesteraze s centralnim djelovanjem i odobren je za liječenje Alzheimerove bolesti. Poznato je da se takrin metabolizira pomoću enzima CYP1A2. Serumske koncentracije takrina mogu biti smanjene kod pušača zbog indukcije metabolizma posredovanog CYP1A2 (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

#### **4.2.2.17. Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti**

Razagilin je snažan inhibitor monoaminooksidaze-B i indiciran je u liječenju Parkinsonove bolesti. Metabolizira se uglavnom pomoću enzima CYP1A2. Koncentracije

razagilina u plazmi mogle bi biti smanjene u teških pušača zbog PAH-ovima induciranog metabolizma posredovanim CYP1A2 (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

Ropinirol je agonist dopamina i odobren je za liječenje Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu. Ropinirol se uglavnom metabolizira enzimom CYP1A2, a koncentracije ropinirola u plazmi mogu biti smanjene kod pušača zbog pojačanog metabolizma posredovanog CYP1A2. Prestanak pušenja kod bolesnika koji su uzimali ropinirol rezultiralo je povećanom stopom nuspojava kao što su prekomjerno znojenje noću, poremećaj sna s češćim buđenjem. Stoga, prestankom pušenja može biti potrebna prilagodba doze ropinirola (tablica 2.) (Maideen, 2019b).

### **4.3. Interakcija etanola i duhanskog dima**

Dobro je poznato da su osobe koje konzumiraju alkohol često i teški pušači te da je konzumacija alkohola često u korelaciji s pušenjem cigareta. Također je sugerirano da bi pušenje duhana moglo poslužiti za ublažavanje sedativnih učinaka konzumiranja alkohola. Oba lijeka djeluju kroz zajedničke neurološke sustave. Učinci nikotina ili etanola na ponašanje povezani su s otpuštanjem dopamina iz mezolimbickih dopaminergičkih završetaka smještenih u nucleus accumbensu. U skladu s tim postoji hipoteza da duhan može smanjiti rizik od konzumacije alkohola za apstinentne alkoholičare. Međutim uloga pušenja u procesu recidiva alkohola je kontroverzna. Ako žudnja za alkoholom uključuje smanjenje dopamina ili endogenih opijata, stimulirajući učinci pušenja na te sustave mogu smanjiti žudnju. S druge strane, uporaba duhana može stimulirati uobičajene neurološke mehanizme povećavajući tako žudnju za alkoholom. Čini se dvojbenim u ovom trenutku da bi bilo koji povoljni učinci pušenja na oporavak od alkohola nadmašili dugoročne štetne učinke pušenja (Cone i sur., 2004).

Uočene su neke razlike između muškaraca i žena u subjektivnim odgovorima na kombiniranu primjenu alkohola i nikotina. Kod muškaraca je nikotin u kombinaciji s alkoholom smanjio vrtoglavicu, opuštenost i napetost, dok su učinci bili pojačani kod žena. Studije napravljene na pušačicama i nepušačicama koje su žvakale nikotinsku žvakaću gumu (2 mg) pokazale su da je nikotin pospješio pamćenje i motoričke funkcije, dok su oslabljujući učinci alkohola bili antagonizirani (Cone i sur., 2004).

Primjena etanola također utječe na metabolizam nikotina. Kada se akutno primijeni na laboratorijskim životinjama, etanol usporava stope metabolizma nikotina, dok kronična primjena etanola općenito ubrzava stope metabolizma nikotina (Cone i sur., 2004).

## 5. ZAKLJUČCI

Alkohol i duhanski dim uzrokuju farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije s brojnim lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije etanola temelje se na inhibiciji ili indukciji enzima koji kataliziraju pojedine reakcije biotransformacije lijekova. Klinički je značajna interakcija etanola s paracetamolom jer kod kroničnih konzumenata alkohola indukcijom CYP2E1 može doći do povećanja koncentracije toksičnog produkta, a time i povećanog rizika od hepatotoksičnosti lijeka. Osim paracetamola, etanol može utjecati na metabolizam barbiturata, fenitoina, kloral hidrata, retinola, tricikličkih antidepresiva i varfarina te na taj način smanjiti/pojačati učinke lijekova. Lijekovi koji inhibiraju ALDH, poput cefalosporina, sulfonamida, izoniazida, klotrimoksazola, određenih antimikotika, sulfonilureja i vazodilatatora, mogu u kombinaciji s etanolom uzrokovati „reakciju sličnu disulfiramu“, tj. dovesti do povećanog rizika od razvoja nuspojava (crvenilo, povraćanje, mučnina, tahikardija, hipotenzija itd.) uslijed porasta koncentracije acetaldehida. S druge strane, farmakodinamičke interakcije temelje se na aditivnom učinku alkohola i određenih lijekova. Veliki je oprez potreban prilikom istovremene konzumacije alkohola s opioidima, kloral hidratom, benzodiazepinima, barbituratima, antidepresivima i antihistaminicima jer navedene kombinacije dovode do pojačanog učinka na CNS (pojačana sedacija, smanjenje motoričkih sposobnosti i depresija CNS-a). Istovremenom primjenom etanola i NSAID-a može se povećati rizik gastrointestinalnih krvarenja, a primjenom s vazodilatatorima rizik nastanka ortostatske hipotenzije. Također je prepoznata pojava slabosti, zbuđenosti, euforije te vrtoglavice istovremenom konzumacijom etanola i određenih mišićnih relaksansa.

S druge strane, većina interakcija duhanskog dima s lijekovima temelji se uglavnom na utjecaju PAH-ova iz duhanskog dima na metabolizam lijekova. PAH-ovi uzrokuju indukciju CYP i UGT enzima koji su uključeni u metabolizam agonista melatoninskih receptora, fenilbutazona, opioida, antimigrenika, antagonista serotoninских receptora, antiaritmika, antiastmatika, antidepresiva, antikoagulansa, antipsihotika, blokatora  $\beta$ -adrenergičkih receptora, erlotiniba, diuretika, kofeina, takrina, razagilina, ropinirola i riocigvata. Mnogim pušačima, upravo zbog utjecaja duhanskog dima na metabolizam lijekova, potrebne su prilagodbe doze prilikom terapije, ali i u slučaju prestanka pušenja tijekom trajanja terapije

(zbog potencijalne toksičnosti lijeka). Farmakodinamičke interakcije duhanskog dima i lijekova koje su manje zastupljene, uglavnom su posljedica nikotina koji se aktivacijom simpatičkog živčanog sustava može suprotstaviti farmakološkom djelovanju određenih lijekova. Takve interakcije uključuju istovremenu konzumaciju duhana s benzodiazepinima, blokatorima  $\beta$ -adrenergičkih receptora, kombiniranim hormonskim kontraceptivima, opioidima te inhalacijskim kortikosteroidima.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

**5-HT** – (engl. *5-hydroxytryptamine*) 5-hidroksi triptamin tj. serotonin

**ABC** (transporter) – (engl. *ATP-binding cassette*) ATP-vezujući kazetni (transporter)

**ADH** – alkohol dehidrogenaza

**ALDH** – aldehid dehidrogenaza

**ATP** – (engl. *adenosine triphosphate*) adenzin trifosfat

**BZD** – benzodiazepini

**CNS** – (engl. *central nervous system*) središnji živčani sustav

**CoA** – (engl. *coenzyme A*) koenzim A

**CYP** – (engl. *cytochrome P450*) citokrom P450

**GABA** – (engl. *γ-aminobutyric acid*) γ-aminomaslačna kiselina

**H2RA** – (engl. *histamine type 2 receptor antagonists*) antagonist histaminskih H2 receptora

**HNT** – hormonska nadomjesna terapija

**IARC** – (engl. *International agency for research on cancer*) Međunarodna agencija za istraživanje raka

**IK** – inhalacijski kortikosteroidi

**INR** – (engl. *international normalised ration*) međunarodno normaliziran omjer

**KHK** – kombinirani hormonski kontraceptivi

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**MAO** – (engl. *monoamine oxidase*) monoaminooksidaza

**MEOS** – (engl. *microsomal ethanol oxidizing system*) mikrosomalni oksidacijski sustav etanola

**NAB** – (engl. *N'-nitrosoanabasine*) N'-nitrozoanabasin

**NAD** – (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide*) nikotinamid adenin dinukleotid

**NAPQI** – (engl. *N-acetyl-p-benzoquinone imine*) N-acetil-p-benzokinonimin

**NAT** – (engl. *N'-nitrosoanatabine*) N'-nitrozoanatabin

**NMDA** – (engl. *N-methyl-D-aspartate receptor*) N-metil-D-aspartatni (glutamatni) receptor

**NNK** – (engl. *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*) 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanon

**NSAID** – (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drug*) nesteroidni protuupalni lijek

**OTC** – (engl. *over-the-counter*) bezreceptni lijekovi

**PAH** – (engl. *polycyclic aromatic hydrocarbon*) policiklički aromatski ugljikovodik

**ROS** – (engl. *reactive oxygen species*) reaktivni kisikovi spojevi

**SLC** – (engl. *solute carrier*) prijenosnik otopljenih tvari

**SSRI** – (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*) selektivni inhibitor ponovne pohrane serotoninina

**TCA** – (engl. *tricyclic antidepressant*) triciklički antidepresiv

**TSNA** – (engl. *tobacco-specific nitrosamines*) duhan specifični nitrozamini

**TXA2** – (engl. *thromboxane A2*) tromboksan A2

**UGT** – (engl. *uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase*) UDP-glukuronoziltransferaza

**VTE** - venska tromboembolija

**WHO** – (engl. *World Health Organization*) Svjetska zdravstvena organizacija

## 7. LITERATURA

Aburamadan HAR, Sridhar SB, Tadross TM. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *J Adv Pharm Technol Res*, 2021, 12(1), 45-51.

Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. U: Nicotine Psychopharmacology. Hofmann FB, Henningfield JE, London ED, Pogun S, urednici, Berlin, Springer Berlin Heidelberg, 2009, str. 29–60.

Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(4), 667–685.

Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(12), 1115–1136.

Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*, 30(3), 349–356.

Cone EJ, Fant RV, Henningfield JE. Nicotine and Tobacco. U: Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. Mozayani A, Raymon LP, urednici, Totowa (NJ), Humana press, 2004, str. 463-492.

Drug Interaction Checker, <https://www.drugs.com/>, pristupljeno 10. travnja 2024.

Ferreira JCB, Mochly-Rosen D. Nitroglycerin use in myocardial infarction patients: Risks and benefits. *Circ J*, 2012, 76(1), 15–21.



Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Sedmo izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 832-833.

Francetić I, Huić M. Nuspojave i interakcije lijekova: Interakcije. U: Klinička farmakologija. Drugo promijenjeno i dopunjeno izdanje. Francetić I, Vitezić D, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 214-226.

Hikisz P, Jacenik D. The tobacco smoke component, acrolein, as a major culprit in lung diseases and respiratory cancers: Molecular mechanisms of Acrolein cytotoxic activity. *Cells*, 2023, 12(6), 879.

Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(1), 79-115.

Jones AW. Alcohol and Drug interactions. U: Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. Mozayani A, Raymon LP, urednici, Totowa (NJ), Humana press, 2004, str. 395-462.

Landolfi R, Steiner M. Ethanol raises prostacyclin in vivo and in vitro. *Blood*, 1984, 64(3), 679–682.

Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol*, 2022, 165:113179.

Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*, 2013, 36(3), 102–104.

Maideen NMP. Clinically Important and Pharmacologically Relevant Drug Interactions with Alcohol. *Am J Res Med Sci*, 2019a, 6(1), 1-7.

Maideen NMP. Tobacco smoking and its drug interactions with comedications involving CYP and UGT enzymes and nicotine. *World J Pharmacol*, 2019b, 8(2), 14–25.

May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(2), 69–83.

Mediatelly, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 5. travnja 2024.

Mozayani A, Raymon LP. Preface. U: Handbook of drug interactions. Totowa (NJ), Humana Press, 2004.

Murphy SE. Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100722.

Phang-Lyn S, Llerena VA. Biochemistry, Biotransformation. U: StatPearls (online). Treasure Island (FL), StatPearls Publishing LLC, 2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544353/>.

Prevalencija epizodnog opijanja najmanje jednom mjesečno među konzumentima alkohola, prema spolu, 2019., [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/7/79/Share\\_of\\_daily\\_smokers\\_of\\_cigarettes\\_among\\_persons\\_aged\\_15\\_and\\_over%2C\\_by\\_level\\_of\\_consumption%2C\\_2019\\_%28%25%29\\_HLTH2022.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/7/79/Share_of_daily_smokers_of_cigarettes_among_persons_aged_15_and_over%2C_by_level_of_consumption%2C_2019_%28%25%29_HLTH2022.png), pristupljeno 15. travnja 2024.

Rayej E, Ranjbar KJ, Pakravan D, Asl AS, Fathalipour M, Alizade H. Tobacco Use, The Missing Cause of Drug Interaction: A Narrative Literature review. *Tob Health*, 2022 1(2), 94–99.

Receptorska mjesta za GABA, benzodiazepine, barbiturate i etanol na GABA<sub>A</sub> kloridnom ionskom kanalu. <https://basicmedicalkey.com/sedative-hypnotic-and-anxiolytic-drugs-2/>, pristupljeno 15. ožujka, 2024.

Seitz HK, Mueller S. Metabolism of Alcohol and its Consequences. U: Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. Anzenbacher P, Zanger UM, urednici, Weinheim, Wiley VCH, 2012, str. 493-516.

Singh AK. Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid. *Biomedicines*, 2019, 7(1):16.

Tirth A, Tafadar N, Tandon V, Sudan S. Smoking and Drug Intraction : A Literature Review. *Chronicles of Dental Research*, 2021, 10.

Tiwari RK, Sharma V, Pandey RK, Shukla SS. Nicotine addiction: Neurobiology and mechanism. *J Pharmacopuncture*, 2020, 23(1), 1-7.

Toivanen J, Ylikorkala O, Viinikka L. Ethanol inhibits platelet thromboxane A<sub>2</sub> production but has no effect on lung prostacyclin synthesis in humans. *Thromb Res*, 33(1), 1-8.

Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep*, 57(2), 143–53.

U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco smoke causes disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.

Udio svakodnevnih pušača cigareta među osobama u dobi od 15 i više godina, prema razini potrošnje, 2019., [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d6/Prevalence\\_of\\_heavy\\_episodic\\_drinking\\_at\\_least\\_once\\_a\\_month\\_among\\_alcohol\\_drinkers%2C\\_by\\_sex%2C\\_2019\\_%28%25%29\\_v1.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/images/d/d6/Prevalence_of_heavy_episodic_drinking_at_least_once_a_month_among_alcohol_drinkers%2C_by_sex%2C_2019_%28%25%29_v1.png), pristupljeno 15. travnja 2024.

Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health*, 23(1), 40-54.

Zhu AZX, Tyndale RF. Nicotine Metabolism and its Implications. U: *Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics*. Anzenbacher P, Zanger UM, urednici, Weinheim, Wiley VCH, 2012, str. 465-492.

Zorc B. Farmaceutska kemija - odabrana poglavlja. Zagreb, Farmaceutsko - biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, str. 98-112.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Nikotin i alkohol, uz kofein, predstavljaju globalno najčešće konzumirane psihoaktivne supstance. Upravo zbog lake dostupnosti i široke primjene ovih supstanci, ovim diplomskim radom obrađene su klinički značajne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije etanola i duhanskog dima s lijekovima.

Alkohol svojim utjecajem na metabolizam stupa u farmakokinetičke interakcije s brojnim lijekovima poput široko primjenjivanog OTC analgetika – paracetamola što može rezultirati porastom rizika hepatotoksičnosti lijeka. Također je potrebno izbjegavati kombinacije etanola s određenim lijekovima poput metronidazola, izoniazida i cefalosporina jer takve interakcije mogu rezultirati razvojem „reakcije slične disulfiramu“ koja je popraćena brojnim nuspojavama. Posebnu pozornost treba obratiti prilikom istovremene primjene alkohola i benzodiazepina, barbiturata, opioida i antidepresiva zbog pojačanog depresornog učinka na CNS.

Farmakodinamičke interakcije duhanskog dima i lijekova uglavnom su posljedica djelovanja nikotina. Iako su manje zastupljene od farmakokinetičkih interakcija, potreban je oprez prilikom istovremene konzumacije duhana i nekih lijekova poput opioida i benzodiazepina. Većina interakcija farmakokinetičke je prirode, a uglavnom su uzrokovane indukcijom enzima PAH-ovima. Kombinacije duhanskog dima s opioidima, antidepresivima, antikoagulantima, antipsihoticima, kofeinom, teofilinom dovode do ubrzanog metabolizma i smanjenih učinaka takvih lijekova, stoga je često potrebna prilagodba doze lijekova tijekom njihove uporabe te nakon prestanka terapije.

Nicotine and alcohol, along with caffeine, represent the most commonly consumed psychoactive substances globally. Due to easy availability and wide use of these substances, this graduation thesis deals with clinically significant pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol and tobacco smoke.

Alcohol causes pharmacokinetic interactions by affecting metabolism of numerous drugs such as the widely applicable OTC analgesic - paracetamol, which can cause increased risk in hepatotoxicity of the drug. It is also necessary to avoid combinations of ethanol with certain medications such as metronidazole, isoniazid and cephalosporins because such interactions can result in the development of a "disulfiram-like reaction" which is accompanied by numerous side effects. Special attention is required while using alcohol alongside with benzodiazepines, barbiturates, opioids and antidepressants owing to the increased depressant effect on the CNS.

Pharmacodynamic drug interactions with tobacco smoke are largely due to nicotine. Although they are less common than pharmacokinetic interactions, caution is required when using tobacco and some medications, at the same time, such as opioids and benzodiazepines. Most of the interactions are of a pharmacokinetic nature, and are mainly caused by the induction of enzymes by PAHs. Combinations of tobacco smoke with opioids, antidepressants, anticoagulants, antipsychotics, caffeine, theophylline can lead to an accelerated metabolism and reduced effects of such drugs, so it is often necessary to adjust the dose of these medications during therapy and after stopping the use of these drugs.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku kemiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## UTJECAJ ALKOHOLA I DUHANSKOG DIMA NA METABOLIZAM LIJEKOVA

**Nikolina Radan**

### SAŽETAK

Nikotin i alkohol, uz kofein, predstavljaju globalno najčešće konzumirane psihoaktivne supstance. Upravo zbog lake dostupnosti i široke primjene ovih supstanci, ovim diplomskim radom obrađene su klinički značajne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije etanola i duhanskog dima s lijekovima.

Alkohol svojim utjecajem na metabolizam stupa u farmakokinetičke interakcije s brojnim lijekovima poput široko primjenjivanog OTC analgetika – paracetamola što može rezultirati porastom rizika hepatotoksičnosti lijeka. Također je potrebno izbjegavati kombinacije etanola s određenim lijekovima poput metronidazola, izoniazida i cefalosporina jer takve interakcije mogu rezultirati razvojem „reakcije slične disulfiramu“ koja je popraćena brojnim nuspojavama. Posebnu pozornost treba obratiti prilikom istovremene primjene alkohola i benzodiazepina, barbiturata, opioida i antidepresiva zbog pojačanog depresornog učinka na CNS.

Farmakodinamičke interakcije duhanskog dima i lijekova uglavnom su posljedica djelovanja nikotina. Iako su manje zastupljene od farmakokinetičkih interakcija, potreban je oprez prilikom istovremene konzumacije duhana i nekih lijekova poput opioida i benzodiazepina. Većina interakcija farmakokinetičke je prirode, a uglavnom su uzrokovane indukcijom enzima PAH-ovima. Kombinacije duhanskog dima s opioidima, antidepresivima, antikoagulantima, antipsihoticima, kofeinom, teofilinom dovode do ubrzanog metabolizma i smanjenih učinaka takvih lijekova, stoga je često potrebna prilagodba doze lijekova tijekom njihove uporabe te nakon prestanka terapije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 65 stranica, 10 grafičkih prikaza, 2 tablice i 37 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: alkohol, etanol, lijek, interakcija, duhanski dim, pušenje, nikotin, metabolizam, biotransformacija

Mentor: **Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Cvijeta Jakobić Brala**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Ana Karković Marković**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Medicinal Chemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# EFFECTS OF ALCOHOL AND TOBACCO SMOKE ON DRUG METABOLISM

**Nikolina Radan**

## SUMMARY

Nicotine and alcohol, along with caffeine, represent the most commonly consumed psychoactive substances globally. Due to easy availability and wide use of these substances, this graduation thesis deals with clinically significant pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol and tobacco smoke.

Alcohol causes pharmacokinetic interactions by affecting metabolism of numerous drugs such as the widely applicable OTC analgesic - paracetamol, which can cause increased risk in hepatotoxicity of the drug. It is also necessary to avoid combinations of ethanol with certain medications such as metronidazole, isoniazid and cephalosporins because such interactions can result in the development of a "disulfiram-like reaction" which is accompanied by numerous side effects. Special attention is required while using alcohol alongside with benzodiazepines, barbiturates, opioids and antidepressants owing to the increased depressant effect on the CNS.

Pharmacodynamic drug interactions with tobacco smoke are largely due to nicotine. Although they are less common than pharmacokinetic interactions, caution is required when using tobacco and some medications, at the same time, such as opioids and benzodiazepines. Most of the interactions are of a pharmacokinetic nature, and are mainly caused by the induction of enzymes by PAHs. Combinations of tobacco smoke with opioids, antidepressants, anticoagulants, antipsychotics, caffeine, theophylline can lead to an accelerated metabolism and reduced effects of such drugs, so it is often necessary to adjust the dose of these medications during therapy and after stopping the use of these drugs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 65 pages, 10 figures, 2 tables and 37 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Alcohol, ethanol, drug, interaction, tobacco smoke, smoking, nicotine, metabolism, biotransformation

Mentor: **Monika Barbarić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Monika Barbarić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Cvijeta Jakobušić Brala, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ana Karković Marković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2024.