

# TUPAKOINTI HEIKENTÄÄ lääkehoitojen tehoa

Tupakointi ja toisaalta tupakan sisältämä nikotiini heikentävät lääkehoitojen tehoa. Tupakoinnin lopettamisen yhteydessä on syytä tarkistaa käytössä olevien lääkehoitojen annostasot. Tupakoitsijaa saattaa motivoida lopettamiseen tieto siitä, että hänelle tärkeän lääkehoidon teho heikentyy tupakoinnin aikana.

Tupakointi vaikuttaa lääkeaineiden tehoon joko farmakokineettisillä tai farmakodynaamisilla mekanismeilla. Siksi on tärkeää, että tieto tupakoinnista, siinä tapahtuvista muutoksista ja sen vaikutuksista lääkehoitoihin välittyy potilaalta lääkärille ja päinvastoin. Riittävä tieto voi jopa motivoida tupakoitsijaa lopettamaan.

Farmakokineettisissä yhteisvaikutuksissa lääkeaineen pitoisuus muuttuu toisen samanaikaisesti käytetyn yhdisteen vaikutuksesta. Pitoisuuden muutos johtuu yleisimmin muutoksesta lääkeainemetaboliassa entsyymiestön tai -induktion seurauksena. Entsyymiestossa lääkeainepitoisuus suurenee sen metabolian estyessä joko kokonaan tai osittain. Entsyymi-induktiossa lääkeaineen vaikutus heikentyy sen pitoisuuden pienentyessä ja eliminaation nopeutuessa.

Farmakodynaamisissa interaktioissa lääkeaineen vaste muuttuu samanaikaisesti käytettyjen yhdisteiden vaikuttaessa samaan reseptoriin, elimeen, säätelyjärjestelmään tai toimintoon. Yhteisvaikutus voi tällöin olla vastakkainen (antagonistinen) tai lisääntyvä (additiivinen). Esimerkiksi astmaatikoilla tupakointi voi huonontaa inhaloitavien glukokortikoidien tehoa, ja paljon tupakoivilla hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä sydäninfarktin ja veritulpan riski suurenee. Lisäksi Crohnin tautia sairastavat tupakoitsijat tarvitsevat enemmän steroideja ja immunosuppressantteja.

## Vähäinenkin tupakointi aiheuttaa entsyymi-induktiota

Tupakansavussa on epätäydellisestä palamisesta syntyviä polysyklisiä aromaattisia hiilivetyjä (PAH-yhdisteitä), jotka indusoivat sytokromi P450 (CYP) -entsyymejä. PAH-yhdisteet indusoivat pääasiassa CYP1A2- ja jossain määrin CYP1A1-, 2E1- ja 2B6- entsyymejä sekä lisäksi

glukuronidaasia ja hydroksylaatioreaktioita. Tupakoitsijat tarvitsevat siten isompia annoksia sellaisia lääkkeitä, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja ja jotka metaboloituvat näiden entsyymien toiminnan vaikutuksesta.

Jo vähäinen päivittäinen tupakointi (alle viisi savuketta) aiheuttaa entsyymi-induktiota. Tupakointimäärän kasvaessa indusoiva vaikutus lisääntyy. Passiivinen tupakointi voi myös lisätä entsyymi-induktiota, erityisesti paljon tupakoivien (yli 20 savuketta päivässä) läsnä ollessa.

Kliinisesti merkittävimpiä yhteisvaikutuksia tupakoinnin yhteydessä on lääkeaineilla, joilla on kapea terapeutinen leveys, kuten klotsapiinilla (**taulukko 1**). Klotsapiini metaboloituu pääasiallisesti CYP1A2:n välityksellä, ja tupakoitsijat tarvitsevat lähes kaksinkertaisia klotsapiiniannoksia riittävän pitoisuuden saavuttamiseksi. Olantsapiini metaboloituu runsaasti N-glukuronisoitumisen kautta sekä jossain määrin CYP1A2:n välityksellä. Tupakoitsijoilta vakaan tilan olantsapiinipitoisuus on noin viidesosa ja puhdistuma 98 % suurempi tupakoimattomiin verrattuna. Merkittäviä yhteisvaikutuksia on todettu myös duloksetiin, agomelatiiniin ja flekainidiin kanssa (**taulukko 1**).

## Tupakoinnin aloituksella ja lopetuksella on väliä

Tupakointi ei estä lääkkeiden käyttöä, vaan olennaista on tietää, aloittaako tai lopettaako henkilö tupakoinnin lääkehoitojen aikana. Tupakoinnissa tapahtuvat muutokset ovat tärkeitä erityisesti niillä lääkkeillä, joilla on kapea terapeutinen leveys.

Kun tupakointi lopetetaan, CYP-entsyymiaktiivisuus vähenee ja saavuttaa uuden vakaan tilan noin viikon kuluttua. Tupakoinnin lopettamisen seurauksena

klotsapiinin ja olantsapiinin pitoisuudet suurentuvat noin 1,5-kertaisiksi muutaman viikon kuluessa. Tästä aiheutuu haittavaikutuksia, mikäli annosta ei muuteta vastaavasti. Eräs suositus onkin, että CYP1A2-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden annosta pienennetään 10 % vuorokaudessa 4:nä tupakoinnin lopettamista seuraavana päivänä.

## Nikotiinin ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset

Eläinkokeissa nikotiinin on havaittu indusoivan aivojen CYP-entsyymeitä, mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Nikotiinin yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat luonteeltaan farmakodynaamisia ja johtuvat sympaattisen hermoston toiminnan aktivoitumisesta ja katekoliamiinien, noradrenaliinin ja adrenaliinin, vapautumisesta.

Tupakoitsijoilla beetasalpaajien sykettä ja verenpainetta laskeva vaikutus on heikompi kuin tupakoimattomilla. Tämä johtuu nikotiinin vapauttaman noradrenaliinin aiheuttamasta sydämen sykkeen noususta.

Nikotiinin aiheuttama verisuonten supistuminen heikentää merkittävästi insuliinin imeytymistä ihon alta. Tupakoinnin lopettamisen jälkeen veren glukoosipitoisuus voi pienentyä insuliinin vaikutuksen tehostuessa, ja silloin insuliiniannoksia on säädettävä vastaavasti.

Nikotiinin katekoliamiinien vapautumista lisäävä vaikutus keskushermostossa heikentää bentsodiatsepiinien rauhoittavaa vaikutusta. Nikotiini muuntaa myös endogeenisen opioidijärjestelmän toimintaa. Paljon tupakoinnilla käytettävät metadoniannokset ovat suurempia, ja metadonin käyttö näyttää lisäävän tupakointia. ■

## Kirjallisuutta

Kroon L. *Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1917–21.

Lucas C, Martin J. *Smoking and drug interactions. Austr Prescr* 2013; 36: 102–4.

Rouhos A, Raaska K. *Tupakointi ja lääkeinteraktiot. Duodecim* 2012; 128: 1073–80.

**Taulukko 1.** Tupakoinnin yhteisvaikutuksia tavallisimmin käytettyjen lääkeaineiden kanssa.

LÄHDE: SFINX-TIETOKANTA LÄÄKEINTERAKTIOISTA.

Lääkeaine	Käyttöaihe	Mekanismi	SFINX-suositus*
Duloksetiini	Depressio	CYP1A2-induktio	C4
Klotsapiini	Skitsofrenia	CYP1A2-induktio	C4
Olantsapiini	Skitsofrenia	CYP1A2-induktio	C4
Agomelatiini	Depressio	CYP1A2-induktio	C3
Flekainidi	Rytmihäiriöt	CYP1A2-induktio	C3
Haloperidoli	Skitsofrenia	Ei täysin tiedossa	C3
Meloniini	Unettomuus	CYP1A2-induktio	C3
Propranololi	Useita, mm. verenpaine	Farmakodynaaminen, glukuronisaatio lisääntyy	C3
Teofylliini	Astma	CYP1A2-induktio	C3
Rasagiliini	Parkinsonin tauti	CYP1A2-induktio	C0
Fluvoksamiini	Masennus	Mahd. CYP1A2-induktio	B3
Klooripromatsiini	Psykoosit	Mahd. CYP1A2-induktio	B3
Kofeiini	Väsymys	CYP1A2-induktio	B3
Titsanidiini	Lihasspasmit, spastisuus	CYP1A2-induktio	B3
Metadoni	Krooninen kipu	Ei täysin tiedossa	B2
Varfariini	Antikoagulantti	Mahd. CYP1A2-induktio	B2

\* **Luokitus:** C = kliinisesti merkittävä interaktio, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla; B = interaktion kliiniset seuraukset ovat epäselvät ja/tai ne voivat vaihdella.

**Näytönaste:** 4 = interaktio on kuvattu kontrolloiduissa, relevanteilla potilasaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa; 3 = interaktio on kuvattu terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ja/tai potilailla tehdyissä pilottitutkimuksissa; 0 = yhteiskäytön seuraukset on päätelty samankaltaisilla lääkeaineilla tehtyjen tutkimusten perusteella; 2 = interaktio on kuvattu hyvin dokumentoiduissa tapausselostuksissa.