



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2015, 3, 13-20
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

NAŁÓG PALENIA PAPIEROSÓW KLASYCZNYCH I ELEKTRONICZNYCH A RYZYKO SKUTECZNEJ FARMAKOTERAPII

Paulina Brewczyńska¹, Justyna Makowska¹, Dorota Skrajnowska^{2*},
Marta Teryks¹, Andrzej Tokarz²

¹ Studenckie Koło Naukowe „Bromatos” przy Zakładzie Bromatologii

² Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

* autorka korespondująca, tel. +48 22 5720 785, e-mail: dorota.skrajnowska@wum.edu.pl

Otrzymany 14.01.2015, zaakceptowany 10.03.2015, zamieszczony 14.04.2015

STRESZCZENIE

Palenie tytoniu wiąże się z wieloma interakcjami farmakokinetycznymi. Spośród składników dymu tytoniowego m. in. policykliczne węglowodory aromatyczne i nikotyna mogą indukować enzymy wątrobowe systemu cytochromu P450 - głównie CYP1A2, a także CYP2A6, CYP2B6 i CYP2D6, które są odpowiedzialne za metabolizm wielu rodzajów leków. Wskutek nasilenia i przyspieszenia biotransformacji leków będących substratami dla tych enzymów, policykliczne węglowodory aromatyczne mogą u palaczy obniżyć ich działanie farmakologiczne. Przyspieszony metabolizm i szybszy klirens leków sprawiają, że aby osiągnąć efekt terapeutyczny, dawki leków muszą być zwiększone. Gdy pacjenci-palacze rezygnują z nałogu, zmienione poziomy enzymu powracają do normy i ta zmiana, przy zachowaniu dawki, może generować toksyczne stężenie leków. Nikotyna zawarta w tytoniu silnie uzależnia i powoduje interakcje typu farmakodynamicznego, modyfikując odpowiedź ze strony innych leków. Interakcje dotyczą na przykład kobiet palących papierosy i stosujących tabletki antykoncepcyjne. Elektroniczne papierosy, znane jako e-papierosy, są urządzeniami naśladującymi regularne papierosy, dostarczającymi nikotynę przez inhalację z zewnętrznego źródła. Wg części doniesień, dostarczają one tylko nikotynę bez innych toksycznych substancji. Niektórzy dystrybutorzy e-papierosów promują produkt jako całkowicie wolny od szkodliwych substancji. Obecnie nie ma jednak wystarczających naukowych dowodów na brak albo obecność toksycznych substancji chemicznych w parze wytworzonej przez e-papierosy i wdychanej przez ich użytkowników. Wpływ palenia papierosów należy rozważać przy planowaniu i ocenianiu odpowiedzi na terapię farmakologiczną. Ryzyko palenia papierosów powinno być uwzględniane w testach klinicznych nowych leków. Pracownicy ochrony zdrowia powinni uwzględniać wpływ palenia papierosów przy planowaniu terapii.

SŁOWA KLUCZOWE: palenie papierosów, leki, interakcje, e-papierosy

ABSTRACT

ADDICTION TO CONVENTIONAL AND ELECTRONIC CIGARETTES AND THE RISKS OF PHARMACOTHERAPY IN SMOKERS.

Tobacco smoking is associated with multiple drug interactions. Polycyclic aromatic hydrocarbons and other components of tobacco smoke can induce enzymes of the hepatic cytochrome P450 system - primarily CYP1A2 but also CYP2A6, CYP2B6 and CYP2D6, which are responsible for metabolizing many different types of drugs. As a consequence of the augmented metabolism of drugs that are substrates of these enzymes, polycyclic aromatic hydrocarbons may decrease the pharmacological effect of drugs. Accelerated metabolism and faster clearance of drugs require higher drug doses to achieve the desired therapeutic effect. When patients cease smoking, the altered levels of enzymes return to their normal values, which may result in toxic drug concentrations if the dose is maintained. Nicotine, a component of tobacco, is highly addictive and causes pharmacodynamic interactions that alter the response to other drugs. An example of such interactions is provided by women who smoke and use oral contraceptives. Electronic cigarettes, also known as e-cigarettes, are devices designed to imitate regular cigarettes and deliver nicotine *via* inhalation from an external reservoir. They are purported to deliver nicotine without other toxicants. Some distributors of e-cigarettes promote the product as completely free of harmful substances. Currently, there is a lack of sufficient scientific evidence on the absence or presence of toxic chemicals in the vapour generated by e-cigarettes and inhaled by their users. The impact of cigarette smoking needs to be considered in planning and assessing responses to drug therapy. In particular, the risks associated with cigarette smoking should be taken into account in clinical trials of new drugs. Health care professionals should incorporate the effects of smoking into any therapeutic plans.

KEYWORDS: cigarette smoking, drugs, interactions, e-cigarettes

1. Wprowadzenie

Istotnym problemem medycznym są niepożądane interakcje pomiędzy przyjmowanymi lekami, suplementami oraz składnikami diety. W wielu przypadkach informacje dotyczące tego typu interakcji umieszczone są w ulotce leku, ewentualnie przekazywane w formie ustnej przez lekarza podczas wizyty. Natomiast nie zwraca się uwagi na bardzo istotny czynnik ryzyka interakcji dla pacjenta leczonego farmakologicznie, jakim jest palenie papierosów, chociaż istnieją doniesienia o tego typu oddziaływaniu [1-8]. Palenie papierosów może istotnie zmieniać metabolizm wielu leków, poprzez wpływ na aktywność enzymów odpowiedzialnych za ich metabolizm w wątrobie, głównie CYP1A2. W efekcie, palacze mają wyższy klirens (objętość krwi oczyszczona z danej substancji) niektórych leków i wymagają wyższych dawek, aby osiągnąć zamierzony skutek kliniczny. Z kolei rezygnacja z nałogu może generować toksyczne stężenie leków w ich organizmie, przy zachowaniu dotychczas stosowanej farmakoterapii. Dostępne informacje o ewentualnych interakcjach leków z paleniem tytoniu opierają się na stosunkowo niewielkiej liczbie prac naukowych, nie obejmujących wystarczająco szerokiej grupy leków, oraz na jednostkowych przypadkach pacjentów z praktyki lekarskiej. Warto podkreślić, że problem ten dotyczy dużej grupy palących pacjentów, u których należy ściśle monitorować farmakoterapię, aby uzyskać najbardziej optymalne stężenie leku w organizmie. Konieczne wydaje się wdrożenie obowiązkowych badań diagnostycznych, oceniających skuteczność terapii danym lekiem w odniesieniu do stanu zdrowia palącego pacjenta.

Z sondażu przeprowadzonego przez CBOS, opublikowanego w 2012 r. wynika, że co trzeci Polak deklaruje palenie tytoniu i około 100 tys. zgonów rocznie w Polsce ma związek z negatywnymi skutkami tego nałogu [9]. Jak podaje CBOS, obowiązujący od 15 listopada 2010 roku zakaz palenia w miejscach publicznych nie wpłynął na spadek liczby palaczy. Od pięciu lat liczba palących osób w Polsce nie ulega zmianie: w 2008 r. paliło 32% Polaków; w 2010 r. - 30%; w 2011 i 2012 r. - 30%, a w 2013r - 29% [9,10]. Spadek liczby palaczy o 7 punktów procentowych zaobserwowano w stosunku do pierwszego pomiaru CBOS z 1997 roku.

Szkodliwość palenia tytoniu wynika z toksycznego działania dymu tytoniowego, w którym oprócz alkaloidów pirydynowych (nikotyny, nornikotyny, anabazyny, anatabiny i kotyniny) znaleźć można prawie 5000 innych związków chemicznych, z których 69 uznano za kancerogenne [1]. Należą do nich między innymi: policykliczne węglowodory aromatyczne (PAHs - polycyclic aromatic hydrocarbons), N-nitrozoaminy, aminy aromatyczne, reaktywne rodniki CH[•], a także metale ciężkie: ołów, antymon, bizmut, tellur, kadm, chrom, nikiel, rtęć, arsen, polon [11]. Duża liczba substancji zawartych w dymie tytoniowym oraz ich różnorodność chemiczna powoduje, że ustalenie wzajemnego oddziaływania nie jest jednoznaczne. Jednak na podstawie dotychczasowych badań uznaje się, że głównym składnikiem odpowiedzialnym za interakcje z lekami w sposób pośredni są policykliczne węglowodory aromatyczne (PAHs) oraz nikotyna.

PAHs są induktorami trzech izoenzymów cytochromu P450: CYP1A1, CYP1A2 i prawdopodobnie CYP2E1 [5,12,13]. Wymienione izoenzymy odgrywają istotną rolę w biotransformacji wielu leków. Najbardziej istotna jest in-

dukacja izoenzymu CYP1A2, który bierze udział w I fazie metabolizmu leków, katalizując reakcje hydroksylacji i demetylacji [12]. W skutek nasilenia i przyspieszenia biotransformacji leków będących substratami dla CYP1A2, PAHs mogą u palaczy istotnie obniżyć ich działanie farmakologiczne [5,12,13]. Dla przykładu izoenzym CYP1A2 uczestniczy w przemianach chemicznych w wątrobie: propranololu, paracetamolu, teofiliny, trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych, oraz katalizuje reakcje utleniania związków kancerogennych o budowie amin aromatycznych. Z kolei drugi izoenzym CYP1A1 bierze udział w powstawaniu metabolitów estrogenów i ich pochodnych. Zauważono, że obecność mutacji m2 u kobiet po menopauzie warunkuje zwiększenie stężenia estrogenów w tkankach i ryzyka wystąpienia raka sutka i endometrium. Palenie papierosów dodatkowo powodowało nawet 5-krotne zwiększenie ryzyka raka sutka u kobiet nosicielek mutacji m2 [14]. Trzeci wymieniony izoenzym CYP2E1 występuje w wątrobie, a także w mózgu, płucach oraz w komórkach nabłonka przetyku. CYP2E1 bierze udział w aktywowaniu związków prokancerogennych, zwłaszcza o budowie nitrozoamin, przekształcając je w metabolity hepatotoksyczne i kancerogenne [15], a także paracetamolu oraz anestetyków wziewnych [2]. PAHs odgrywają też rolę w indukowaniu UDP-glukuronozylotransferaz (UGTs), odpowiedzialnych za glukuronidację nie tylko trucizn, ale także niektórych leków, a co za tym idzie szybszą ich eliminację z organizmu. Efekt taki zaobserwowano dla meksyletyny, propranololu, oksazepamu i kodeiny [16].

Istotne jest, że interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego mogą dotyczyć również palaczy biernych, czyli osób przebywających jedynie w atmosferze dymu tytoniowego [17]. Z kolei osoby uzależnione i rzucające nagle palenie papierosów powinny być ostrzeżone o ewentualnych konsekwencjach w zmianie farmakokinetyki niektórych przyjmowanych leków. Z klinicznego punktu widzenia problem ten jest szczególnie istotny u pacjentów hospitalizowanych w nagłych przypadkach, którzy gwałtownie przestali palić. Dlatego, aby uniknąć komplikacji, szczególnie w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym zalecana jest redukcja dziennej dawki leków będących substratami dla CYP1A2 nawet o 10% do czwartego dnia po odstawieniu palenia. Konsekwentnie, dawkę leku należy zwiększyć u pacjentów powracających do nałogu. Oczywiście należy podkreślić, że problem ten dotyczy bardzo aktywnych palaczy i trudno określić jego skalę w przypadku ludzi palących tytoń incydentalnie [12].

Drugim składnikiem dymu tytoniowego, w istotnym stopniu zaburzającym metabolizm leków, jest alkaloid pirydynowy - nikotyna. Jeden papieros zawiera 8-20 mg nikotyny. Nikotyna wykazuje własną aktywność farmakologiczną zależną od dawki, czyli można przypisać jej głównie typ interakcji farmakodynamicznych. Biodostępność zależy od rodzaju produktu (tabaka, papieros, żucie tytoniu czy gumy nikotynowe, e-papieros). W metabolizmie nikotyny biorą udział głównie dwa izoenzymy cytochromu P450: CYP2A6 i CYP2D6, utleniające nikotynę do kotyniny, wydalanej przez nerki [18]. Badania na zwierzętach wykazały wpływ nikotyny w mózgu szczurów na izoenzymy CYP2A1/2A2 oraz CYP2E1, będącej w niektórych strukturach mózgu ich induktorem lub inhibitorem [1]. Farmakologiczny efekt nikotyny może modyfikować skuteczność wielu

leków, a także wpływać na wzrost szybkości pracy serca i podwyższenie ciśnienia [3]. Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ) zapoczątkowana w czasie hospitalizacji pacjenta, także zwiększa stężenie nikotyny we krwi, ale maksymalnie do 75% poziomu występującego w wyniku klasycznego palenia papierosów [3,19]. Tym samym zastosowanie transdermalnego plastra nikotynowego może wywoływać mniej ostre konsekwencje dla tętna i ciśnienia krwi pacjenta i słabszą interakcję z przyjmowanymi lekami. [20].

Generalnie interakcje składników dymu tytoniowego z lekami mogą zachodzić zarówno w fazie farmakokinetycznej jak i farmakodynamicznej [17], przy czym przez te interakcje rozumie się:

- Interakcje w fazie farmakokinetycznej - dotyczą wpływu jednego leku, ksenobiotyku, żywności, używki na losy drugiego leku w organizmie na etapach wchłaniania, transportu, dystrybucji, biotransformacji i wydalania. Interakcje w tej fazie spowodowane są głównie przez policykliczne węglowodory aromatyczne.
- Interakcje w fazie farmakodynamicznej - polegają na zmianie czasu, siły i działania leku pod wpływem działania farmakodynamicznego drugiego jednocześnie podanego leku, ksenobiotyku, żywności, używki. Interakcje w tej fazie dotyczą kobiet palących papierosy i stosujących tabletki antykoncepcyjne oraz osób przyjmujących wziewne kortykosteroidy, jednakże mechanizm nasilających się działań niepożądanych nie jest do końca wyjaśniony.

2. Przegląd danych z piśmiennictwa dotyczących konkretnych grup leków wchodzących w interakcje ze składnikami dymu tytoniowego

Kofeina stanowi istotny czynnik ryzyka dla osób palących, przy czym jest bardzo popularna (jest składnikiem m.in. kawy, yerba mate, herbaty z guaraną, Coca Coli, napojów energetyzujących, wielu leków OTC - dostępnych bez recepty lekarskiej i suplementów diety). U palaczy klirens kofeiny wzrasta nawet o 56%, a stężenie w surowicy jest 2-3 razy niższe niż u niepalących (indukcja CYP1A2) [2,6,21]. Lekarz razem z pacjentem rzucającym palenie powinien ocenić całkowite pobranie kofeiny ze wszystkich źródeł, następnie zalecić redukcję przyjmowanej dawki kofeiny. Dalsze postępowanie farmakologiczne należy uzależnić od obserwowanych objawów ubocznych typu drażliwość, nerwowość, bezsenność, drżenia i mdłości [1,2,7].

Leki rozszerzające oskrzela (teofilina, aminofilina) stosowane między innymi w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), stanów zapalnych oskrzeli z odczynem spastycznym. Są to pochodne metyloksantyny, metabolizowane przez CYP1A2. U palaczy wzrasta klirens teofiliny (o 56-100%) i zmniejsza się okres jej półtrwania $t_{1/2}$ do 63% ($t_{1/2}$ - czas, po którym stężenie leku zmniejsza się do połowy wartości początkowej, po uprzednim rozmieszczeniu leku w organizmie) w wyniku indukcji w/w enzymów [22,23]. Interakcja ta pojawia się także u biernych palaczy, dlatego jest szczególnie istotna, np. u dzieci narażonych na dym tytoniowy, których rodzice palili ponad 20 papierosów dziennie, współczynnik eliminacji teofiliny wzrasta o 50%. Należy monitorować poziom teofiliny rutynowo, zarówno u czynnych (intensywni palacze mogą wymagać nawet podwojonej dawki leku), jak i u biernych palaczy, a pacjentom rzucającym palenie należy

przypominać o wizycie u lekarza - konieczna będzie redukcja dawki leku (o 25-33%) [2,4] ze względu na jego wąski współczynnik terapeutyczny (5-20 μ g/ml) [5,21] i gwałtowny wzrost poziomu teofiliny we krwi, zwłaszcza powyżej 20 μ g/ml, który może być toksyczny dla pacjenta [1,6,21].

Leki nasenne, uspokajające, antypsychotyczne. Generalnie w przypadku atypowych leków antypsychotycznych następuje redukcja stężenia leków w surowicy w wyniku zwiększonego metabolizmu, a więc palacze będą wymagać większych dawek.

Klozapina metabolizowana jest głównie przez CYP1A2, ma wąski indeks terapeutyczny [8,24,25]. U palących jej poziom w surowicy stanowi ok. 68% poziomu osiąganego u niepalących i to może być przyczyną braku skuteczności terapii [1,26]. Z kolei po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę, zwłaszcza jeśli nasila się działania uboczne jak niedociśnienie, senność czy pozapiramidowy efekt uboczny (EPS).

Olanzapina to neuroleptyk, który jest metabolizowany przez CYP 1A2 i CYP2D6 [23,27]. U palaczy stężenie leku w stanie stacjonarnym (stan, w którym szybkość wprowadzania leku do ustroju jest równa szybkości jego eliminacji) jest 5 razy niższe [7,17], a klirens wzrasta nawet do 98% [23,28]. Zaleca się, aby u pacjentów palących, którzy przyjmują klozapinę lub olanzapinę stosować przez 2-4 tygodnie współczynnik korygujący zapisaną dawkę leku wynoszący 1,5 [28,29]. U pacjentów, którzy nagle odstawili palenie należy monitorować stężenie tych leków we krwi. Co ciekawe, nie wykazano interakcji z innym popularnym lekiem antypsychotycznym kwetiapiną [30].

Chloropromazyna to neuroleptyk klasyczny, a także lek przeciwwymiotny. Metabolizowana jest głównie przez CYP2D6, w mniejszym stopniu przez CYP1A2 i CYP3A4. U palaczy zachodzi obniżenie C_{max} leku we krwi do 24% i wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) do 36%, co powoduje mniejszą skuteczność lub brak skuteczności terapii przy klasycznym dawkowaniu [1,3,6]. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku.

Fluwoksamina, lek antydepresyjny z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, metabolizowany jest przez CYP1A2 oraz CYP2D6 [6]. U palaczy następuje obniżenie C_{max} (32%) i AUC (31%) oraz stężenia w stanie stacjonarnym (39%). Pomimo niejednoznacznych wyników w przedstawianych pracach postuluje się stosowanie wyższych dawek leku w terapii osób palących [1,5,7].

Haloperidol u palaczy ma wyższy klirens (44%) i niższe o około 20% stężenie w surowicy krwi [1, 5] w wyniku indukcji enzymów metabolizujących, głównie CYP2D6 i CYP3A4 oraz CYP1A2 [3]. Palacze wymagają stosowania wyższych dawek i monitorowania poziomu leku po zaprzestaniu palenia, aby nie dopuścić do działań niepożądanych, jak w przypadku klozapiny. Przy czym warto podkreślić, że CYP2D6 cechuje genetyczny polimorfizm, warunkujący wpływ palenia na stężenie haloperidolu, wskutek czego niektórzy wykazują wzmożony metabolizm, natomiast u innych nie ma różnic pomiędzy palaczami i niepalącymi.

Zolpidem, lek nasenny, ze względu na zwiększony klirens u palaczy wywołany indukcją enzymów metabolizujących, może mieć o 30% krótszy $t_{1/2}$, co wiąże się z niższym stężeniem w surowicy. Możliwy jest również u tzw. „cięż-

kich” palaczy słabszy efekt nasenny ze względu na stymulację centralnego układu nerwowego. Podobny efekt obserwowano dla innego preparatu - zolpiklonu [5].

Leki antydepresyjne - amitriptylina, klomipramina, imipramina, nortryptylina, mitrazepina. Palenie papierosów może zwiększać ich klirens poprzez indukcję CYP1A2, co wywołuje obniżenie stężenia w osoczu [1]. W przypadku **duloksetyny** może nastąpić nawet 50%-owe obniżenie stężenia leku w osoczu [31].

Benzodiazepiny, leki psychotropowe o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym, rozluźniającym mięśnie szkieletowe [1,6,7]: **alprazolam, lorazepam, oksazepam, diazepam, nitrazepam, temazepam.** U palaczy występuje znaczny wzrost wartości klirensu tych leków i obniżenie biologicznego okresu półtrwania, a co za tym idzie zmniejszenie ich stężeń w surowicy. W konsekwencji obserwuje się mniejszą skuteczność lub brak skuteczności terapii. Palacze wymagają stosowania większych dawek. Dla przykładu, przyjmowanie popularnego Xanaxu (alprazolam) u niektórych palących pacjentów powodowało 50%-owe obniżenie stężenia leku w surowicy i redukcję $t_{1/2}$ o 35% [1] w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Bez względu należy też pamiętać o zastosowaniu wyższych dawek leków po zaprzestaniu palenia lub po NTZ [31]. Ponadto u palaczy, po lekach zawierających diazepam, może nastąpić obniżenie efektu uspokajającego i nasennego, prawdopodobnie wywołane nikotynową stymulacją centralnego układu nerwowego.

Leki stosowane w demencji. Takryna to jeden z pierwszych leków stosowanych w chorobie Alzheimera, obecnie wycofany ze względu na działanie hepatotoksyczne, metabolizowany głównie przez CYP1A2. U palaczy występowało obniżenie $t_{1/2}$ leku do 50%, przez co stężenie leku w surowicy było trzykrotnie niższe. Palacze wymagali zastosowania wyższych dawek tego leku [1,3,6,7]. Obecnie w przypadku leków nowej generacji stosowanych w terapii Alzheimera takich jak **donepezyl, galantamina i rywastygmina** (inhibitory acetylocholinoesterazy) nie znane są doniesienia o klinicznie istotnych efektach interakcji z nikotyną, zarówno w trakcie palenia, jak i po gwałtownym jego zaprzestaniu. Tymczasem dla innego leku z tej grupy, **memantyny**, nikotyna stanowi czynnik ryzyka interakcji i zaleca się zwiększenie dawki po zaprzestaniu palenia, również przy obniżaniu dawek w NTZ [5].

Leki stosowane w chorobie Parkinsona. Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych, metabolizowany głównie przez CYP1A2. U palaczy ma miejsce szybszy metabolizm i zachodzi konieczność stosowania wyższych dawek leku [31].

Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina. W większości doniesień stwierdza się jedynie łagodne obniżenie poziomu leku w osoczu palaczy lub brak efektu, pomimo, że wymienione leki są także metabolizowane przez CYP1A2 [5,31].

Leki moczopędne. W przypadku **furosemidu** efekt diuretyczny u pacjentów palących może być obniżony w wyniku inhibującego diurezę działania nikotyny [31].

Leki antydiuretyczne. W przypadku **wazopresyny** występowały pojedyncze przypadki ostrej hipotensji i bradykardii u pacjentów, którzy stosowali transdermalne systemy terapeutyczne z nikotyną [5].

Leki antyarytmiczne, flekainid oraz meksyletyna, są metabolizowane głównie przez CYP2D6 i w mniejszym stopniu przez CYP1A2 [3]. Palenie papierosów zwiększa klirens tych leków o odpowiednio 61% i 25%, co skutkuje spadkiem ich stężenia i $t_{1/2}$ w surowicy [3,32]. Ponieważ flekainid ma wąski indeks terapeutyczny, poziom leku musi być kontrolowany. Proponuje się podwyższenie dawki o 17%, natomiast po zakończeniu palenia nie rekomenduje się zmiany dawki, należy jednak monitorować stan pacjenta i ewentualnie zmniejszyć dawkę [1,2,4,5,31,32]. Podobnie postępuje się w przypadku **amiodaronu** [3,31].

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mają trwale miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego (**atenolol, betaksolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol pindolol, propranolol, sotalol, timolol, oksyprenolol, celiprolol**). Palenie osłabia korzystny efekt obniżenia ciśnienia krwi i tętna serca na skutek nikotynowej aktywacji układu sympatycznego. Palacze wymagają stosowania wyższych dawek leku [2,3,4,31,32]. Przykładowo dla **propranololu** klirens wzrasta o 77% [2,4].

Leki przeciwzakrzepowe (warfaryna). Silniej działający izomer S-warfaryny jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, podczas gdy R-warfaryna głównie przez CYP1A2 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4 i CYP2C19 [33]. Z tego względu palacze mogą wymagać wyższych dawek, aby osiągnąć właściwy efekt antykoagulacyjny. Należy dokładnie monitorować wskaźnik INR (znormalizowany czas protrombinowy) i wymagane jest obniżenie dawki u palaczy hospitalizowanych po zaprzestaniu palenia o 14-23% [2-4]. Ze względu na wąski indeks terapeutyczny, w czasie terapii konieczny jest dokładny monitoring czasu protrombinowego. Zmieniona kinetyka **heparyny** u palaczy objawia się skróceniem $t_{1/2}$ i szybszą eliminacją z ustroju, a więc koniecznością stosowania wyższych dawek leku [2-4]. Mechanizm nie jest znany, być może wiąże się z protrombinowym efektem palenia. Uważa się, że dawka heparyny musi być dostosowana indywidualnie do pacjenta zgodnie z międzynarodowym znormalizowanym współczynnikiem INR [31].

Leki przeciwcukrzycowe. W przypadku **insuliny** podawanej wziewnie (**Exubera**) u palaczy występuje 2-5 razy wyższe stężenie leku we krwi na skutek szybszego wchłaniania i wolniejszej eliminacji z ustroju. Ta postać insuliny jest przeciwwskazana u osób palących, jak i tych pacjentów, którzy zaprzestali palenia przed upływem 6 miesięcy. W przypadku palaczy z płuc wchłanianie jest znacznie większe ilości insuliny, co może prowadzić do wystąpienia hipoglikemii [1,34,35]. Ilość zaabsorbowanej insuliny w ciągu pierwszych 6 godzin od podania leku jest znacznie większa u osób palących: C_{max} leku jest wyższe przy jednoczesnym niższym t_{max} , gdyż dochodzi do zwiększenia przepuszczalności bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w tkance płucnej. Odbywa się to wielotorowo przez zwiększoną perfuzję krwi, zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego, zaburzenia funkcji surfaktantu i zmniejszenie zawartości antyoksydantów w surfaktancie płuc. Jeśli pacjent zacznie palić lub powróci do palenia podczas przyjmowania preparatu **Exubera**, musi niezwłocznie zacząć przyjmować leki przeciwcukrzycowe innego typu.

Z kolei insulina podawana podskórną u palaczy wchłanianie się w mniejszym stopniu na skutek skurczu naczyń obwodowych, ponadto palenie może powodować uwalnianie się substancji endogennych wywołujących oporność na

insulinę. Zaleca się wówczas stosowanie wyższych dawek o 15-30% [5,31]. U osób palących dochodzi także do zwiększenia się ogólnej oporności na leczenie insuliną [6,34,35]. Należy ściśle monitorować poziom glukozy we krwi.

Antagoniści receptora H₂: cymetydyna, ranitydyna. Stwierdzono, że łączne podawanie nikotyny z w/w lekami obniża o ok. 30% klirens nikotyny, co może przyczynić się do wystąpienia efektów toksycznych związanych z przedawkowaniem nikotyny, takich jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha. Prawdopodobnie mechanizm tej interakcji polega na spowolnieniu metabolizmu nikotyny. Ponadto palenie może redukować poziom leków w surowicy i tym samym osłabiać efekt terapeutyczny. W tym przypadku czynnikiem ryzyka prawdopodobnie są obecne w papierosach PAHs [5,31].

Leki przeciwnowotworowe. Irinotekan to lek przeciwnowotworowy, będący specyficznym inhibitorem topozomerazy I DNA. U palaczy jego AUC jest nawet do 40% mniejsze. Prawdopodobna przyczyna takiego stanu rzeczy to szybsza glukuronizacja i wydalanie leku z ustroju [36].

Leki przeciwbólowe z grupy opioidów (propoksyfen, pentazocyna, metadon). Palenie doprowadza do wzmożonego metabolizmu propoksyfenu o 15-20%, a pentazocyny o 40%. Mechanizm procesu nie jest znany. Palacze wymagają stosowania wyższych dawek, aby znieść odczucie bólu [1,3,23,31,32]. Dla przykładu, u osób palących występuje obniżenie działania przeciwbólowego pentazocyny nawet do 50% [5]. Zwłaszcza u hospitalizowanych palaczy powinno się kontrolować skuteczność efektu analgetycznego przy zwiększonej dawce leku.

Leki blokujące przekazywanie nerwowo-mięśniowe. Opublikowane są sprzeczne dane dotyczące dawkowania tych leków u palaczy. Przy podawaniu **atrakurium** dawki u palaczy powinny być niższe o 25%, natomiast w przypadku **wekuronium** dawki powinny być wyższe o 25%. Jeśli chodzi o stosowanie **rokuronium**, dawki mogą być takie same u osób wypalających ponad 10 papierosów dziennie, jak u niepalących [5].

Adenozyne to naturalny endogenne nukleozyd purynowy, stosowany w napadach częstoskurczach nadkomorowych. Nikotyna powoduje zwiększenie efektów działania adenozyne - dochodzi do wzrostu częstości akcji serca i do równoczesnego, niewielkiego obniżenia ciśnienia krwi [5].

Hormonalne środki antykoncepcyjne. W przypadku tych leków interakcje ze składnikami dymu tytoniowego należą do najbardziej znanych - dochodzi do znacznego wzrostu ryzyka działań niepożądanych ze strony układu krążenia, np. udaru, zawału serca, głębokiej zakrzepicy żył i zatoru płucnego [37,38]. Dawniej stosowane doustne środki antykoncepcyjne zawierały znacznie większe ilości estrogenu i progestinu niż obecnie. Jednak połączenie terapii z paleniem tytoniu, zwłaszcza u starszych kobiet będących nałogowymi palaczkami sprawia, że ryzyko powikłań krążeniowych znacznie wzrasta. Dlatego stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane u kobiet powyżej 35 roku życia, które wypalają więcej niż 15 papierosów dziennie [39,40]. Alternatywę może stanowić stosowanie środków antykoncepcyjnych z samym progestinem [41].

Glikokortykosteroidy. U palaczy obniżona jest skuteczność sterydów stosowanych wzięwnie w leczeniu astmy (brak jest znaczącej poprawy przepływu powietrza na

szczyt wdechu) [42,43]. Mechanizm oporności kortykosterydowej u astmatyków palaczy jest słabo wyjaśniony [44]. Palacze, którzy mają chroniczną astmę, muszą otrzymywać wyższe dawki kortykosterydów albo wprowadzić dodatkowe terapie. Żadna z tych ewentualności nie jest korzystna w czasie długotrwałej terapii, toteż celem nadrzędnym pacjenta powinno być zaprzestanie palenia tytoniu [45].

3. E-papierosy - definicja, stan prawny, zagrożenia

Już w latach 60. XX w. rozpoczęły się prace nad prototypami dzisiejszych e-papierosów: koncern tytoniowy Philip Morris zrealizował projekt „Premiere”, potem „Acord”. Stworzony wówczas papieros charakteryzował się smakiem tytoniu bez obecności popiołu, dymu i wytwarzał o 83% mniej rakotwórczych związków niż tradycyjne wyroby, nadal jednak emitował tlenek węgla i zawierał nikotynę. W 2003 r. chiński farmaceuta opracował współczesny e-papieros. Podobno prace nad nim rozpoczął po tym, jak jego ojciec (palacz) zmarł na raka płuc [46]. W Polsce e-papierosy pojawiły się w 2006 r., boom na nie nastąpił w latach 2008 -2009. Papieros elektroniczny przedstawia się jako bezpieczną alternatywę dla klasycznych papierosów wyprodukowanych na bazie tytoniu. Zasilany jest baterią, zawiera nikotynę i jako dodatki glicerynę lub glikol propylenowy oraz substancje zapachowo-smakowe (dostępnych jest już około 100 różnych produktów). Składa się z następujących części:

- wymiennego pojemnika (tzw. kartridż) na płyn w wielu smakach i o różnej zawartości nikotyny (także beznikotynowy),
- atomizera (parownika), będącego grzałką, podgrzewającą płyn aż do stanu pary; jego cząsteczki zmieszane z powietrzem są wdychane przez użytkownika,
- źródła zasilania - zazwyczaj jest to akumulator, ewentualnie możliwe jest bezpośrednie podłączenie do gniazdka ściennego lub USB,
- diody (opcjonalnie), która imituje żarzenie się papierosa [46].

W czasie palenia może pojawiać się mgła, naśladująca dym papierosowy.

Niewątpliwie stosowanie e-papierosów stanowi bezpieczniejszą postać nałogu, choćby ze względu na brak innych substancji niebezpiecznych, oprócz nikotyny. Ale problem stanowią mogą nawet te nieliczne substancje zawarte w e-papierosach i podgrzane do temperatury 200°C. Mogą pojawić się śladowe ilości rakotwórczego formaldehydu i akroleiny [46]. Ponadto, może zaistnieć innego rodzaju zagrożenie - osoby dotychczas niepalące (młodzież) zaczną stosować e-papierosy, zawierające nikotynę. Z badania przeprowadzonego w Polsce w 2012 r. na grupie ponad 20 tys. osób w wieku 15-24 lata wynika, że ok. 20% używało e-papierosa kiedykolwiek w życiu, a ok. 7% stosowało go w ciągu ostatnich 30 dni. Wśród badanych, którzy nigdy nie palili tradycyjnych papierosów, 3,2% choć raz użyło e-papierosa [47]. Z kolei wśród 26,5 tys. Europejczyków w wieku powyżej 15 lat, po e-papierosa sięgnięto 1,1% osób, które nigdy nie paliły tradycyjnych papierosów [48].

WHO uznała [47], że jeśli nie będzie wykonanych kompleksowych badań dotyczących e-papierosów, nie można kwalifikować ich jako skutecznych środków nikotynowej

terapii zastępczej. Zwłaszcza, że nie ma na razie dowodów potwierdzających skuteczność e-palenia w walce z nałogiem nikotynowym, bowiem ciągle dostarcza się do organizmu nikotynę. Potencjalnie stosowanie e-papierosów może stanowić etap przejściowy wspomagający rzucenie palenia. Z drugiej strony, brak regulacji prawnych dotyczących tych wyrobów sprawia, że nie ma kontroli nad jakością ich produkcji, bezpieczeństwem - choćby sanitarnym - użytych półproduktów, czy wreszcie limitem maksymalnej ilości zastosowanej nikotyny. Bowiem e-papierosy nie zostały zakwalifikowane jako produkty tytoniowe, tym samym nie ma podstaw ku temu, by straż miejska interweniowała w sytuacji, gdy posiadacz „e-fajki” używa jej w lokalu, na ulicy, przystanku autobusowym, bądź innym miejscu publicznym. W stosunku do klasycznych papierosów zakaz obowiązuje z dniem 15.11.2010 r., gdy weszły w życie przepisy ustawy z dn. 08.04.2010 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz.U. Nr 81, poz. 529).

E-papierosy nie zostały również zakwalifikowane jako wyroby medyczne, lecz tylko jako produkty zawierające nikotynę, i - co istotne - mogą być legalnie sprzedawane wszystkim nabywcom, także dzieciom i młodzieży. Aktualnie w Polsce e-papieros nie podlega żadnym obostrzeniom prawnym - import, sprzedaż i używanie jest dozwolone bez ograniczeń. Jednak w niektórych miejscach publicznych jego używanie jest zabronione. Od stycznia 2013 r. uchwałą Rady Warszawy wprowadzono regulamin, który zabrania używania e-papierosów w pojazdach lokalnego transportu zbiorowego, na stacjach metra oraz na przystankach transportu miejskiego. Poza Warszawą podobne regulacje wprowadzono w Łodzi i w Poznaniu, a także w Płocku.

Sprzedaż e-papierosów na świecie wygląda różnie [48]. Dla przykładu - zakazana jest w Australii, Brazylii i Finlandii. W Czechach sprzedaż, reklamowanie i używanie nie jest ograniczone żadnymi przepisami. Na Łotwie sprzedaż jest dozwolona jedynie osobom, które ukończyły 18 lat. Najbardziej restrykcyjne prawo obowiązuje w Hongkongu, gdzie nie można nie tylko ich kupić, ale nawet posiadać. Nieco bardziej złożone przepisy stosuje się w Holandii i na Kostaryce (można kupić i używać, ale nie można reklamować), a także w Austrii, Malezji i Nowej Zelandii - w tych krajach elektroniczne papierosy traktuje się jako urządzenia medyczne i dostępne są one na receptę.

W dniu 3 kwietnia 2014 roku przyjęta została nowa dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady Europejskiej 2014/40/UE w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich w sprawie produkcji, prezentowania i sprzedaży wyrobów tytoniowych i powiązanych wyrobów oraz uchylająca dyrektywę 2001/37/WE (DZ. Urz. UE z 29.4.2014 L 127). Jest to tzw. „Nowa Dyrektywa Tytoniowa” (Tobacco Products Directive - TPD) [49]. Nowa Dyrektywa Tytoniowa wprowadza obowiązek wdrożenia przez państwa członkowskie Unii Europejskiej przyjętych w niej rozwiązań do 20 maja 2016 roku. Dyrektywa dotyczy tradycyjnych wyrobów tytoniowych oraz e-papierosów, które zawierają w swoim składzie nikotynę [49]. Zgodnie z dyrektywą opakowanie e-papierosa powinno zawierać następujące informacje: nazwę i dane kontaktowe producenta, opis wszystkich składników w porządku malejącym wg masy, zawartość nikotyny

w wyrobie i jej ilości w przyjmowanej dawce, ostrzeżenie zdrowotne, ostrzeżenie dotyczące ochrony przed dziećmi, opis procesu produkcji, w tym czy jest to produkcja seryjna, i oświadczenie, że proces produkcji zapewnia zgodność z wymogami charakteryzowanego artykułu, a także oświadczenie, że producent lub importer ponoszą pełną odpowiedzialność za jakość i bezpieczeństwo wyrobu wprowadzonego do obrotu i wykorzystywanego w normalnych lub racjonalnie przewidywalnych warunkach. Ponadto, pojemność kartridża nie może przekraczać 10 ml, a jednorazowych e-papierosów 2 ml. Zawartość nikotyny w płynie nie może przekraczać 20 mg/ml. Zgodnie z Dyrektywą nie można promować e-papierosów w mediach (prasa, radio, przekazy audiowizualne) i na różnych publicznych czy sponsorowanych imprezach. Ich prezentacja nie powinna prowadzić do propagowania spożywania tytoniu i utożsamiania ich z wyrobami tytoniowymi. Co istotne, państwa członkowskie Unii Europejskiej zostaną też upoważnione do wprowadzenia zakazu transgranicznej sprzedaży papierosów elektronicznych i ich komponentów konsumentom na odległość (cross-border distance sales of electronic cigarettes) lub nałożenia na punkty sprzedaży oferujące taki towar określonych wymogów prawnych, jak np. nakaz dokonania rejestracji punktu sprzedaży, czy wdrożenie systemu sprawdzania wieku nabywającego produkty. Tak więc w najbliższej przyszłości stan prawny dotyczący e-papierosów zostanie dokładnie zdefiniowany. Należy podkreślić, że Dyrektywa nie reguluje kwestii sprzedaży e-papierosów nieletnim, zezwalając na swobodnie wprowadzanie przepisów w tym zakresie przez poszczególne państwa UE.

W opisanych regulacjach prawnych i mającej miejsce dyskusji na temat elektronicznych papierosów całkowicie pomija się trudny do przecenienia - ze względu na dynamiczny rozwój i dostępność rynku e-papierosów - wpływ zawartej w nich nikotyny na farmakoterapię.

4. Podsumowanie

Przedstawiono przegląd wybranych leków, wchodzących w interakcje ze składnikami dymu tytoniowego. Problem modyfikacji farmakoterapii w przypadku palaczy niewątpliwie wymaga nagłośnienia i dalszej szerokiej dyskusji. Należy także zwrócić uwagę na konieczność informowania pacjentów o tym zagadnieniu.

Wspomniane interakcje wynikają głównie z indukcji enzymów metabolizujących leki w wyniku działania nikotyny i policyklicznych węglowodorów aromatycznych. Pacjent palący nałogowo papierosy, zarówno tradycyjne jak i elektroniczne zawierające nikotynę, powinien przyjmować inną niż powszechnie zalecana dawkę leku, aby osiągnąć odpowiedni efekt terapeutyczny. Co równie istotne, po zaprzestaniu palenia powinien mieć świadomość konieczności korekty tej dawki, aby nie wystąpiło stężenie toksyczne leku, zwłaszcza w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

W większości przypadków w ulotce leku brakuje informacji dotyczącej interakcji z paleniem papierosów. Konieczne jest indywidualne podejście lekarza do palących pacjentów. Istotna jest również informacyjna rola farmaceuty w aptece.

5. Wykaz skrótów i objaśnienia

CYP1A1	izoenzymy cytochromu P-450
CYP1A2	
CYP2E1	
CYP2A6	
CYP2A2	
CYP2D6	
CYP2C9	
CYP3A4	
CYP2C19	
klirens leku	objętość osocza krwi w mililitrach, która w ciągu minuty została całkowicie oczyszczona z leku w wyniku wydalniczej czynności nerek, wątroby, płuc oraz innych narządów.
CBOS	Centrum Badania Opinii Społecznej
PAHs	Polycyclic aromatic hydrocarbons (Poli-cykliczne węglowodory aromatyczne)
UGTs	UDP-glucuronosyltransferases, uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases (urydy-no - 5'-difosforano - glukuronylosyltransfe-razy)
NTZ	Nikotynowa terapia zastępcza
OTC	Over-the-counter drugs (leki dostępne bez recepty lekarskiej)
INR	International Normalized Ratio (wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
$t_{1/2}$	okres półtrwania; jest to czas, w którym stężenie leku ulega zmniejszeniu do połowy wartości wyjściowej, po uprzednim rozmieszczeniu danego leku w organizmie
C_{maks}	największe stężenie leku obserwowane we krwi natychmiast po dożylnym podaniu lub po pewnym czasie, po podaniu pozanaczyniowym.
AUC	Area under the curve (pole pod krzywą stężeń) - miara ilości leku, jaka dociera do krążenia ogólnego, obliczona metoda trapezów, w przedziale czasu od zera do nieskończoności

6. Bibliografia

- Kroon L.A. Drug interactions with smoking. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2007, 64 (18), 1917-1921.
- Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinetic.* 1999, 36, 425-438.
- Kroon L.A. Drug interactions and smoking: raising awareness for acute and critical care providers. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2006, 18, 53-62.
- Schaffer S.D., Yoon S., Zadezensky I. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *J. Clin. Nurs.* 2009, 18(11), 1533-1540.
- Stańczak A., Lewgoud W. Interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego Cz. II. *Brom. Chem. Toksykol.* 2009, XLII (1), 97-103.
- Stańczak A., Lewgoud W. Interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego Cz. I. *Brom. Chem. Toksykol.* 2008, XLI (4), 1030-1036.
- Mańka M. Niepożądane reakcje lekowe u palaczy tytoniu. *Puls Medycyny.* 2012, 14(253) (www.kodekswalkizrakiem.pl/download/pdf/20121022_Puls_Medycyny.pdf)
- Fankhauser M. Drug interactions with tobacco smoke: implications for patient care. *Current Psychiatry*, 2013, 12(1), 12-16.
- Komunikat z badań BS/107/2012; Postawy wobec palenia papierosów CBOS, Warszawa, sierpień 2012 (www.cbos.pl/SPI-SKOM.POL/2012/K_107_12.PDF)
- Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu (pssekoszalin.pis.gov.pl/plikijednostki/.../file/.../GiS_Raport_2013.pdf)
- Seńczuk W. Toksykologia Współczesna, PZWL, Warszawa, 2005
- Faber M.S., Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76(2), 178-184.
- McKinnon R.A., Evans A.M. Cytochrome P450. Clinically Significant Drug Interactions. *Aust. J Hosp Pharm.*, 2000, 30, 146.
- Ambrosone C.B. Freudenheim J.L. Graham S., Marshall J.R., Vena J.E., Brasure J.R., Laughlin R, Nemoto T., Michalek A.M., Harrington A. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Res*, 1995, 55(16), 3483-3485.
- Moon Y.J. Wang X., Morris M.E. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol. in Vitro.* 2006, 20(2), 187-210.
- Stockley's, Drug Interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 2008, The Pharmaceutical Press, London, Eight Edition. Edited by Karen Baxter (www.stockley-drug-interaction-2008.pdf)
- Mayo P.R. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *The Drug Monit.* 2001, 23(5), 503-505.
- Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006.
- Hukkanen J., Jakob P 3rd, Benowitz N.L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005, 57(1), 79-115.
- Perkins K.A., Lerman C., Keenan J., Fonte C., Coddington S. Rate of nicotine onset from nicotine replacement therapy and acute responses in smokers. *Nicotine Tob. Res.* 2004, 6(3), 501-507.
- Kostka-Trąbka E., Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL Warszawa 2011 (Wydanie II uaktualnione).
- Eldon M.A., Luecker P.W., MacGee J., Ritschel W.A. Lack of effect withdrawal from cigarette smoking on theophylline pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 27(3), 221-225.
- Gex-Fabry M., Balant-Gorgia A.E., Balant L.P. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking and comedication. *Ther. Drug Monit.* 2003, 25(1), 46-53.
- Diaz F.J., de Leon J., Josiassen R.C., Cooper T.B., Simpson G.M. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in long-term study. *Schizophr Res.* 2005, 72(2-3), 131-135.
- Ozdemir V., Kalow W., Posner P., Collins E.J., Kennedy J.L., Tang B.K., Albers L.J., Reist C., Roy R., Walkes W., Afra P. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patient with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21(4), 398-407.
- Haring C., Meise U., Humpel C, Saria A., Fleischhacker W.W., Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine; influence of smoking, behaviour sex and age. *Psychopharmacology.* 1989, 99 (supl.), 38-40.
- Carrillo J.A., Herraiz A.G., Ramos S.I., Gervasini G., Vizcaino S., Benitez J. Role of smoking - induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady- state concentration of olanzapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003, 23(2), 119-27.
- B. Fulton, K.L. Goa, Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*, 1997, 53(2), 281-98.
- de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr. Serv.* 2004, 55(5), 491-3.
- Nemeroff C.B., Kinkead B., Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions and dosing. *J. Clin. Psychiatry.* 2002, 63, 13, 5-11.
- Smoking and drug interactions 2007, Medicines Information Centre Pharmacy Department, UK Medicines Information, prepared by The Medicines Information Team, Pharmacy Department, Mersey Care NHS Trust (www.merseycare.nhs.uk/Library/.../Smoking_Interactions.pdf)
- Schein J.R. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann. Pharmacother.* 1995, 29 (11), 1139-48.
- Wittkowsky A.K. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2001, 12(1), 67 -71.
- Himmelman A., Jendle J., Mellen A., Petersen A.H., Dahl U.L., Wollmer P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care*, 2003, 26(3), 677-82.

35. Wang. Z., Hall S.D., Maya J.F., Asghar A., Gorski J.C. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 55, 77 - 85.
36. Bol J., Mathijssen R.H.J., Loos W.J., Friberg LE., Schaik R.H.N., de Jonge M.J.A., Planting A.S.Th., Verweij J., Sparreboom A., de Jong F.A. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J. Clin. Onc.* 2007, 25(19), 2719-26.
37. Burkman R., Schlesselman J.J., Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004.190(4), S5-22.
38. Seibert C., Barbouche E., Fagan J., Myint E., Wetterneck T., Wittemyer M. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann. Intern. Med.* 2003;138(1):54-64.
39. Schiff I., Bell W.R., Davis V., Kessler C.M., Meyers C., Nakajima S., Sexton B.J. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 180(6), S383-384.
40. World Health Organization. Low dose combined oral contraceptives. In: *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 3rd edition. Geneva (Switzerland). 7 World Health Organization; 2004., 1-24. (<http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf>.)
41. Heinemann L.A., Assmann A., DoMinh T., Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational study on Oral Contraceptives and Health of Young Woman. *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care.* 1999, 4(2), 67-73.
42. Chalmers G.W., MacLeod K.J., Little S.A., Thomson L.J., McSharry C.P., Thomson N.C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, 2002, 57(3), 226-230.
43. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D., Thomson L., Borland W., Thomson N.C. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 168(11),1308-1311.
44. Thomson N.C., Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 5(1),57-63.
45. Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R., Thompson J.M., Wood S.F., Thomson N.C. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*, 2005, 60, 282-287.
46. Etter J.F., Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction.* 2011,106(11), 2017-2028.
47. Goniewicz M.Ł., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J., Prokopowicz A., Jablonska-Czapla M., Rosik-Dulewska C, Havel Ch., Benowitz Jacop P., Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes, *Tob. Control*, 2013, 0, 1-7.
48. Vardavas C.I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G.N., Behrakis P.K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette. *Chest.* 2012, 141, 1400-1406. E-Cigarette Laws Worldwide. (www.ecigarette-politics.com/electronic-cigarettes-global-legal-status.html).
49. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/40/UE z dnia 3 kwietnia 2014 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich w sprawie produkcji, prezentowania i sprzedaży wyrobów tytoniowych i powiązanych wyrobów oraz uchylająca dyrektywę 2001/37/WE (www.polbi.pl/pl/eurlex.spr?id=1705650).