



Konrad Jurczakowski,
lekarz w trakcie specjalizacji
z psychiatrii, absolwent
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego.
Doświadczenie w leczeniu
zaburzeń psychicznych
zdobywa zarówno
w warunkach szpitalnych, jak
i ambulatoryjnych. Interesuje
się psychofarmakologią oraz
zaburzeniami afektywnymi.
Poza medycyną jego pasją są
sport, motoryzacja i sztuka.

Wpływ palenia papierosów na metabolizm duloksetyny. Opis przypadku

Effect of cigarette smoking on duloxetine metabolism. Case study

Konrad Jurczakowski

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule zaprezentowano przypadek pacjentki, który obrazuje, jakie interakcje zachodzą między paleniem papierosów a metabolizmem duloksetyny i w jaki sposób ta zależność może mieć wpływ na skuteczność leczenia.

Słowa kluczowe: palenie papierosów, nikotyna, duloksetyna, metabolizm, depresja

ABSTRACT

This article presents a case of a patient, which shows that there is an interaction between cigarette smoking and duloxetine metabolism and how this connection can affect treatment efficacy.

Key words: cigarette smoking, nicotine, duloxetine, metabolism, depression

NAJWAŻNIEJSZE

Palenie papierosów wpływa na stężenie duloksetyny.

HIGHLIGHTS

Smoking cigarettes interferes with duloxetine level.

WSTĘP

Jedna czwarta populacji ogólnej, 40–50% osób z depresją oraz 70–80% osób z rozpoznaniem schizofrenii pali papierosy. Jednocześnie szacuje się, że 10% osób na świecie cierpi z powodu depresji. Zbieżność obu zjawisk jest nieuchronna [1].

Pierwsze dwie generacje leków przeciwdepresyjnych (trójcykliczne i inhibitory monoaminooksydazy) wykazywały szereg działań niepożądanych. Na przełomie lat 80. i 90. XX w. zostały wprowadzone leki antydepresyjne kolejnych generacji: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), a także inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), jak również inne, np.: mirtazapina, trazodon, agomelatyna. Wszystkie je łączył lepszy profil bezpieczeństwa – mniej działań niepożądanych – w porównaniu z pierwszymi dwiema generacjami leków przeciwdepresyjnych z lat 60. Ryzyko niekorzystnych interakcji jest jednak nadal wysokie [1].

WPŁYW NIKOTYNY NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY. DLACZEGO NIKOTYNA UZALEŻNIA?

Nikotyna pozwala na domknięcie bramek informacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zwłaszcza w hipokampie; to część teorii tzw. filtra informacyjnego [2]. Filtrowanie bodźców zachodzi na poziomie potencjałów P50, z udziałem receptorów nikotynowych, głównie α_7 i $\alpha_4\beta_2$. W wyniku oddziaływania na poziomie receptorowym OUN zmniejszeniu ulega poczucie przebodźcowania informacjami, budowany jest dystans do problemów, uzyskuje się spadek napięcia emocjonalnego. Przywrócone zostaje poczucie kompetencji w działaniu, następuje krótkotrwała euforyzacja oraz wzmocniony jest efekt prokognitywny. Dochodzi więc do typowego pozytywnego sprzężenia zwrotnego, na skutek którego osoba paląca podlega procesowi uzależnienia na poziomach emocjonalnym, poznawczym oraz społecznym. Im bardziej nasilone są zaburzenia psychiczne, a co za tym idzie – deficyty kompetencji, tym większa jest skłonność pacjentów do tego typu autoterapii.

Ważną częścią potencjału uzależniającego w paleniu papierosów jest swoisty rytuał behawioralny. Palenie pozwala na uczestniczenie w ważnych sytuacjach społecznych, stanowi część kodów kulturowych, w konsekwencji zmniejsza poczucie wyizolowania, zjawisko często spotykane u osób leczonych psychiatrycznie. Uniemożliwienie palaczowi dostępu do świata pozytywnych wzmocnień może utrudniać

skuteczną terapię. To także wyjaśnia, dlaczego rosnącą popularność zdobywają produkty, które wpisują się w schemat palenia papierosów, takie jak nowatorskie wyroby tytoniowe, podgrzewacze tytoniu (IQOS) oraz papierosy elektroniczne. Wyroby mające na celu jedynie suplementację nikotyną (plastry, gumy) nie są wystarczająco skuteczne [2].

OPIS PRZYPADKU

54-letnia pacjentka została hospitalizowana z powodu zaburzeń depresyjnych. Prowadzi własną firmę od 25 lat (biuro turystyczne). Ma wykształcenie wyższe. Jest bezdzietna, mieszka sama, pozostawała przez kilka lat w nieformalnych związkach. W wolnym czasie lubi grać w szachy, czytać książki oraz wyjeżdżać na wycieczki rowerowe. Jest osobą pedantyczną, dobrze zorganizowaną.

Pacjentka jest jedynaczką. Jej ojciec zmarł 3 lata temu, w wieku 80 lat (zawał serca). Matka zmarła przed 5 laty, w wieku 75 lat, chorowała na cukrzycę oraz nowotwór piersi. Rodzice pacjentki troszczyli się o siebie nawzajem, byli wobec siebie bardzo uczuciowi oraz lojalni. Byli również – jak sama ocenia – dobrymi rodzicami, wspierali swoją córkę w trudnych momentach, otaczali ją miłością i opieką. Opisywana chora ma dwie przyjaciółki jeszcze z czasów szkoły średniej, z którymi utrzymuje regularny kontakt.

Urodziła się o czasie, poród naturalny, 10 pkt w skali Apgar. Jako dziecko rozwijała się prawidłowo – brak deficytów edukacyjnych, kontakt z rówieśnikami prawidłowy. Skończyła studia wyższe (kierunek zarządzanie, zdobyła tytuł magistra). Krótko po skończeniu studiów rozpoczęła własną działalność gospodarczą, otworzyła biuro turystyczne, które prowadzi do dzisiaj. Firma do tej pory rozwijała się szybko, przynosząc duże przychody. Pacjentka jest przyzwyczajona do wysokiego standardu życia.

Do tej pory nie była leczona psychiatrycznie. Podczas pierwszego badania na oddziale zgłaszała głębokie obniżenie nastroju, które utrzymywało się od 2, 3 miesięcy. Dodatkowo pojawiły się zaburzenia snu oraz apetytu. Opisywała wewnętrzny niepokój, utratę energii i chęci do działania. Zwykle czynności życia codziennego, jak prysznic czy ubieranie się, wymagały od niej znacznego wysiłku. Obecne były anhedonia oraz myśli rezygnacyjne. Pacjentka częściowo łączy pogorszenie swojego stanu psychicznego z wybuchem pandemii koronawirusa. Praktycznie z dnia na dzień straciła wszelkie dochody. Martwi się o swoją sytuację finansową, ponieważ spłaca duży kredyt hipoteczny oraz leasing na samochód. Nie wie, kiedy odzyska dochody

i czy firma będzie prosperować tak dobrze, jak przed wybuchem pandemii.

Pacjentka bez chorób somatycznych, BMI 18,5. Negowała spożywanie alkoholu i palenie papierosów. Nikt z jej rodziny nie chorował ani nie leczył się psychiatrycznie. W badaniu fizykalnym oraz neurologicznym bez odchyłań od normy.

Zastosowano duloksetynę, stopniowo zwiększano dawkę do 60 mg/24 h. Po 3 tygodniach od przyjęcia na oddział zaobserwowano znaczną poprawę stanu psychicznego, cofnięcie się objawów zespołu depresyjnego. W drugiej połowie hospitalizacji pacjentka zaczęła dbać o higienę i wygląd, coraz chętniej nawiązywała kontakty z innymi pacjentami. Została wypisana do domu w stanie poprawy, z zaleceniem dalszego leczenia w trybie ambulatoryjnym.

Po miesiącu od wypisu, podczas pierwszej wizyty kontrolnej, nie zgłaszała żadnych skarg, czuła się dobrze. Miesiąc później, na drugiej wizycie, zgłosiła znaczne pogorszenie stanu psychicznego. Powróciła większość objawów depresyjnych, które pacjentka relacjonowała podczas hospitalizacji. Zbierając wywiad, lekarz się dowiedział, że pacjentka zaczęła palić papierosy w liczbie ok. 20 sztuk dziennie.

JAK NIKOTYNA DZIAŁA NA METABOLIZM DULOKSETYNY?

Aktywacja współczulna za pośrednictwem nikotyny wpływa na wiele interakcji farmakodynamicznych powodowanych przez dym papierosowy. Za opisaną interakcję farmakokinetyczną odpowiadają wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, produkty niepełnego spalania. Terapia zastępująca nikotynę nie powoduje wzrostu stężenia leków. Induktory enzymów CYP stymulują transkrypcję genów w ciągu kilku godzin od ekspozycji, osiągają maksymalną aktywność transkrypcyjną po 10–12 godzinach. Wraz ze wzrostem transkrypcji stężenie mRNA CYP stale rośnie. Wraz ze wzrostem stężenia enzymu CYP zwiększa się metabolizm substratu. Po odstawieniu induktora transkrypcja powraca do wartości wyjściowej w ciągu 18 godzin. Jednak degradacja enzymów CYP jest procesem pierwszego rzędu i zależy od szybkości obrotu (lub okresu półtrwania) enzymu, którego dotyczy. Podobnie jak w przypadku procesów kinetycznych pierwszego rzędu oczekiwany spadek aktywności CYP po odstawieniu induktora będzie wymagał czterech–pięciu okresów półtrwania do osiągnięcia wartości wyjściowej.

Korzyści zdrowotne wynikające z zaprzestania palenia są bezsporne. Ważne jednak jest, aby uwzględnić wpływ re-

zygnacji z palenia na metabolizm leków psychiatrycznych, aby utrzymać terapeutyczną dawkę leku, a co za tym idzie – uniknąć potencjalnych działań niepożądanych wynikających z opisanych powyżej interakcji. Wielopierścieniowe aromatyczne węglowodory obecne w dymie papierosowym są dobrze znanymi induktorami cytochromu P450 (CYP), w szczególności indukują enzym CYP1A2. Duloksetyna jest metabolizowana z udziałem enzymów CYP2D6 i CYP1A2; jest także umiarkowanie silnym inhibitorem CYP2D6.

Pod wpływem palenia papierosów CYP1A2 zwiększa klirens metaboliczny substratów tego enzymu, w związku z czym do osiągnięcia skuteczności terapeutycznej w leczeniu psychiatrycznym konieczne są wyższe dawki leku. Podobnie zaprzestanie palenia powoduje zmniejszenie aktywności CYP1A2, w wyniku czego aktywność enzymatyczna powraca do poziomów wyjściowych. Spadek aktywności enzymatycznej powoduje wzrost stężenia substratu (leku) w osoczu proporcjonalnie do początkowego zmniejszenia. Wpływ palenia na substraty CYP1A2, takie jak duloksetyna, jest dobrze udokumentowany, o czym świadczą badania retrospektywne i populacyjne, w których stwierdzono nawet o 53% niższe stężenie leku w osoczu palaczy [3].

Tłumaczy to opisaną sytuację. Pacjentka zastosowała jedną ze strategii samoradzenia sobie z dyskomfortem psychicznym – rozpoczęła palenie papierosów. Efekt indukcji cytochromów wątrobowych spowodował katabolizm leku przeciwdepresyjnego. Oczywiście najlepiej byłoby zaprzestać palenia – co rekomendowano pacjentce – jednak na to się nie zgodziła. Poprawę należało więc osiągnąć poprzez ustalenie nowej równowagi metabolicznej za pomocą zmienionych dawek duloksetyny.

PODSUMOWANIE

1. Lekarz zbierający wywiad psychiatryczny powinien uzyskać dokładne informacje na temat przyjmowanych leków, spożycia alkoholu, palenia papierosów oraz stosowania innych substancji psychoaktywnych, a także poinformować pacjenta zarówno o możliwych działaniach niepożądanych wprowadzanego leczenia, jak i interakcji palenia papierosów ze stosowanym lekiem, co skutkuje zmianą (zwykle spadkiem) stężenia farmaceutyku.
2. Opisany przypadek pokazuje wpływ palenia papierosów na skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego. Wzrost stężenia nikotyny doprowadził do zmniejszenia stężenia dawki leku w surowicy, tym samym

minimalizując efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia.

3. Podczas wizyty ambulatoryjnej, wzięwszy pod uwagę nikotynizm pacjentki, podniesiono dawkę duloksetyny do 90 mg/24 h. Po 4 tygodniach od modyfikacji leczenia zaobserwowano redukcję objawów depresyjnych. Po 3 miesiącach pacjentka, stosująca dawkę 90 mg/24 h oraz nadal paląca papierosy, ponownie osiągnęła remisję kliniczną.

Adres do korespondencji:

Konrad Jurczakowski
Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-353 Warszawa, ul. Szczęśliwicka 36
e-mail: konrad.jurczakowski@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H et al. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16(1): 17.
2. Łoza B, Jahnz-Różyk K, Karkowska D et al. Możliwości realizacji programu redukcji szkód u osób palących tytoń. Stan aktualny i rekomendacje. *Neuropsychiatria*. 2019; 11(3-4): 41-50.
3. Tancredi N, Kohli N. Smoking cessation and duloxetine toxicity: A case report. *J Am Pharm Assoc*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.01.003>.