

Курение и анестезия: фармакологические последствия*

Б. П. Суини¹, М. Грейлинг²

¹ Анестезиолог-консультант, больница Пула и Королевская больница Борнмута, Борнмут, Великобритания;

² Анестезиолог-консультант, отделение Королевской Национальной Службы Здравоохранения Девона и Эксета, Эксетер, Великобритания

Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications

B. P. Sweeney¹, M. Grayling²

¹ Consultant Anaesthetist, Poole and Royal Bournemouth Hospitals, Bournemouth, UK;

² Consultant Anaesthetist, Royal Devon & Exeter NHS Trust, Exeter, UK

Анестезиологи обычно весьма поверхностно осведомлены о периоперационном воздействии табакокурения. Хотя существует некоторое количество публикаций, в которых хоть в какой-то мере отражается взаимовлияние фармакологических препаратов и никотина, специфические нюансы подобного взаимовлияния при анестезии известны еще меньше. В данном обзоре представлены аспекты, имеющие клиническую значимость для анестезиолога, а также и попытки их объяснить. Недавние достижения в понимании биотрансформации лекарств, включая и создание оптимальной классификации печеночных энзимов, позволяют лучше понять взаимодействие лекарств и составляющих табачного дыма, а также предсказать подобное взаимодействие никотина с вновь появляющимися препаратами.

Сигаретный дым представляет собой сложную комплексную смесь вазоактивных субстанций, включающую никотин и обильное количество токсических углеводородов, часть из которых являются сильными раздражителями и канцерогенами. Периоперационное влияние курения описано в некоторых обзорах, достаточно хорошо знакомых анестезиологам [1, 2]. Хотя сигаретный дым состоит из большого количества компонентов, литературные данные о фармакологических последствиях курения в основном рассматривают

только влияние никотина [3]. Недавние научные открытия пролили свет на биотрансформацию множества компонентов сигаретного дыма и объяснили механизмы их взаимодействия с лекарственными препаратами, многие из которых имеют отношение к анестезии. В данном обзоре представлены последние данные литературы о прямом и непрямом влиянии курения на анестезию.

Хотя большое число правительств стремится к уменьшению потребления табака, привязанность к никотину остается одной из самых значимых причин заболеваемости как в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии, так и в других странах. В 2005 г. в США курили 24 % мужчин и 18 % женщин [4], а в Соединенном Королевстве в 2006 г. – 23 % мужчин и 21 % женщин [5]. Количество курильщиков за последние 30 лет снизилось. Однако в некоторых социальных группах (школьники) оно выросло на 35 % [6].

Несмотря на уменьшение количества курильщиков и увеличение количества некурящих зон в Соединенном Королевстве, пассивное курение является причиной 1/5 всей смертности людей в возрасте от 20 до 64 лет. От пассивного курения умирает около 8000 человек старше 65 лет [7]. В США каждый год от связанных с курением заболеваний умирает 440 000 человек [8]. Заболевания, которые связаны с курением,

* Впервые эта статья была опубликована в журнале «Anaesthesia» (2009; 64: 179–186). Редакция журнала «Регионарная анестезия и лечение острой боли» посчитала необходимой публикацию перевода данной статьи как материала, предвещающего последующие статьи наших коллег о взаимосвязи курения и осложнений нейроаксиальных методов анестезии.

являются мультифакторными и возникают из-за действия большого количества вдыхаемых химических агентов. Детальное изучение характеристик составляющих табачного дыма наряду с исчерпывающей современной реклассификацией метаболических энзимов печени позволили пролить свет на механизмы влияния курения на широкий спектр препаратов. В данном обзоре отображены варианты взаимодействия составляющих табачного дыма с энзимами печени, а также и другие необъяснимые ранее взаимодействия, например, влияние этих составляющих на фармакокинетику миорелаксантов.

Составляющие табачного дыма

В табачном дыме выделено около 4800 индивидуальных составляющих [9, 10]. Наряду с известными никотином и окисью углерода, чье фармакологическое влияние хорошо известно, существуют оксиды азота, летучие альдегиды, эфиры, токсичные цианиды водорода (табл. 1). Также известно, что конденсат сигаретного дыма содержит широкий спектр канцерогенных субстанций, которые сами по себе обладают известными интересными фармакологическими свойствами. Эти субстанции известны как полициклические

ароматические углеводороды (ПАУ) и являются продуктами неполного сгорания органического материала, такого как древесина, нефть, табак и уголь. Примерами данных субстанций служат нафтален, фенантрен, антрацен, бензантрацен, пирен, бензпирен, бензофлуорантен (табл. 2).

За последние годы исследователи обратили свой пристальный взор именно на ПАУ вследствие их канцерогенного потенциала и сильного воздействия на печеночный цитохром P450 [11]. Данная система энзимов является первой линией защиты от инородных субстанций, которые могут быть весьма вредными.

Биотрансформация ксенобиотиков

Все инородные субстанции, которые попадают в дыхательные пути или ЖКТ, включая лекарственные препараты и составляющие еды (ксенобиотики), метаболизируются энзимами. Они распределяются преимущественно в печени и делают вышеописанные субстанции более водорастворимыми. Такие энзимы делятся на энзимы Фазы 1 и Фазы 2. Энзимы Фазы 1 представляют собой энзимы цитохрома P450, превращающие эти субстанции в водорастворимые. Изоэнзимы цитохрома P450 (CYP) – семейство гемопротеинов,

Таблица 1. Некоторые составляющие сигаретного дыма

Газовая составляющая	Составляющая из взвешенных частиц	
Альдегиды	Кислоты	Инсектициды
Аммиак	Спирты	Лактамы
Мышьяк	Альдегиды	Лактоны
Бензин	Амиды	Никотин
Окись углерода	Коричневые пигменты	Нитрозамины
Цианид водорода	Кадмий	ПАУ
Окись азота	Углеводороды	Полифенолы
Двуокись азота	Сложный эфир	Пиридины
Толуэн	Имидазолы	Хлористый винил
Толуидин	Имиды	

Таблица 2. Некоторые из полициклических ароматических углеводородов, содержащиеся в сигаретном дыме

Хризен	Коронен
Флуорантен	Бензофлуорантен
Нафтален	Дибензаантрацен
Пирен	Овален
Бензоперилен	Фенантрен
Бензпирен	Антрацен
Бензфлуорантен	Бензантрацен

являющихся конечными оксидазами смешанной системы оксидазы на мембране эндоплазматического ретикулаума [12].

Настоящая система номенклатуры для различных СYP-изоэнзимов представляет собой трехуровневую классификацию. Число и заглавная буква обозначают порядок аминокислот, а последнее число означает индивидуальный энзим, например CYP3A4 [13]. Буквы курсивом означают ген, который кодирует энзим. В животном мире выделено более 270 семейств СYP [14]. У человека выделяют 43 подсемейства и 57 индивидуальных энзимов, каждый из которых кодируется своим собственным геном.

Мультиэнзимная система цитохрома P450 расценивается как адаптационный ответ на влияние токсических и нетоксических субстанций, приводящий к выработке конкретной реакции на специфический токсин. В большинстве случаев это полезная реакция, но она может привести к формированию фармакологически активной и даже канцерогенной субстанции.

У человека выделяют около 30 СYP-энзимов, отвечающих за метаболизм препаратов. Они относятся к семействам 1–4. Было подсчитано, что 90% окисления препаратов обеспечивается 6 основными энзимами: CYP 1A2, 2C9, 2C19, AD6, 2E1, 3A4 [15]. CYP3A4 находится не только в печени, но и в стенке кишечника, что обеспечивает первичную защиту. Препараты, которые действуют на ЦНС, за исключением летучих препаратов, метаболизируются этими энзимами. Сигаретный дым влияет на CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1.

Семейство CYP1A состоит из двух энзимов – 1A1 и 1A2. CYP1A1 вырабатывается печенью не в полном объеме. Его также обнаруживают в легких, молочных железах, плаценте и лимфоцитах. Он инактивирует проканцерогены и стимулируется ПАУ [16]. Существует связь между активностью CYP1A1 и риском развития рака легких [17].

Процесс водорастворения ингалированных ксенобиотиков продолжается во II фазу метаболизма. Этот процесс объединяет реакции сопряжения, которые возникают в цитозоле клеток (часть цитоплазмы за пределами оргanelл). Хотя считается, что фаза I предшествует фазе II, это происходит не всегда. Реакции II фазы могут предшествовать фазе I, если в них участвуют диаметрально противоположные субстраты [18]. Соединение полярных составляющих возникает вследствие ряда реакций, в которые входят сульфотрансферазы (SULT),

N-ацетилтрансферазы (NAT-1/2), метилтрансферазы, такие как тиопуринметилтрансфераза (TPMT), глутатионтрансфераза (GST), и наиболее часто – глюкуроназилтрансферазы.

Индукция энзима и сигаретный дым

Молекулярный механизм индукции энзима химическим веществом изучен достаточно хорошо [16, 19]. ПАУ являются сильными индукторами CYP1A1 и 1A2. Индукция CYP1A1 включает в себя взаимодействие химического элемента или лиганда, в данном случае ароматический углеводород, с гидрофобным цитозольным рецептором, который называется рецептор Ah (ароматический углеводород), и транслокацию комплекса лиганд-рецептор в ядро. В ядре данный комплекс связывается с ядерным транслокатором рецептора Ah (Arnt). Комплекс AhR-Arnt действует как фактор транскрипции, который связывается со специфическим ксенобиотическим элементом ответа (XREs). Данный элемент формирует часть последовательности действия гена, который кодирует энзим. Дальше синтез нового протеина регулируется через транскрипцию мРНК [20]. Новый СYP полностью формируется при связи с гемом. Действие ПАУ на печень очень быстрое и возникает в течение 3–6 ч, достигая максимального эффекта через 24 ч. Индукция энзима зависит от возраста, типа сигарет, метода курения. У курильщиков со стажем наиболее выраженная индукция энзимов [21].

CYP1A1 вырабатывается преимущественно печенью. Его выработка индуцируется при курении, а также при употреблении некоторых продуктов, таких как крестоцветные овощи (кабачок, брюссельская и белокачанная капуста), а также барбекю [22]. К препаратам, которые метаболизируются CYP1A2, относятся теофиллин, имипрамин, парацетамол и фенацетин [23]. Изменение активности CYP1A2, например при курении, могут вызывать нарушения в потребности теофиллина у астматиков [24] и галоперидола у психиатрических больных [25]. Курение также влияет на метаболизм кофеина, что объясняет повышение толерантности курильщиков к кофеину [26]. CYP2E1 индуцируется ПАУ и никотином [27].

UGT является мембраносвязывающим гликопротеином, который располагается преимущественно в эндоплазматическом ретикулауме. Несколько факторов окружающей среды также влияют на активность UGT. Контроль индивидуальных генов возникает посредством взаимодействия лиганда или субстрата и определенного

количества внутриклеточных рецепторов [28]. К настоящему времени выделено 24 гена UGT [29]. Они вовлечены в глюкуронизацию нескольких физиологически важных субстанций, таких как стероидные гормоны, желчная кислота, ретиноиды, жирные кислоты, а также в некоторые распространенные препараты: темазепам, амитриптилин, НПВП и зидовудин [30]. Недавно было показано, что одна из важных подгрупп (UGT2B7) может быть индуцирована ПАУ сигаретного дыма. Это может оказывать влияние на метаболизм морфина и кодеина, которые частично метаболизируются этим ферментом [31–33].

Препараты, относящиеся к анестезиологии

Действие препаратов, которые часто используются в анестезии, у курильщиков изменяется. К таким препаратам относятся миорелаксанты,

опиоиды, седативные лекарства (табл. 3). Если говорить о летучих препаратах, то здесь нет четкой информации. Но в некоторых ситуациях усиливается метаболизм, что может приводить к повышению уровня потенциально токсических метаболитов.

Опиоиды

Известно, что в послеоперационном периоде у курильщиков повышается потребность в опиоидах. При исследовании применения морфина после холецистэктомии J. C. Glasson и соавт. обнаружили, что и курение, и алкоголь значительно влияют на потребность в петидине и морфине [34]. Однако механизм данного феномена плохо изучен. Возможно, что вместе с повышением метаболизма в данном механизме задействованы и другие факторы. Например, может меняться болевой порог или могут происходить фармакологические

Таблица 3. Влияние курения на действие препаратов, применяемых в анестезии

Препарат	Участвующий фермент	Механизм	Эффект	Литература
Морфин	UDP GT	Механизм не ясен	Потребность в повышении дозы	[34]
Пентазоцин	CYP1A2	Возможно, индукция фермента	Потребность в повышении дозы, повышенный клиренс	[38, 39]
Декстропропоксифен	Очевидно, CYP1A2	Возможно, индукция фермента	Потребность в повышении дозы	[40, 41]
Кодеин	UGT CYP2D6 CYP3A4	Индукция фермента	Повышенный клиренс, повышенная глюкуронизация	[42, 43]
Фенилбутазон	CYP1A2	Индукция фермента	Повышенный клиренс	[51]
Фентанил	CYP3A4	Механизм не ясен	Потребность в повышенной дозе, усиление побочных эффектов	[47]
Суфентанил	CYP3A4	Механизм не ясен	Большее поглощение легкими	[48]
Парацетамол	CYP1A2/CYP2E1	Индукция фермента	Результаты не убедительны	[49, 50]
Атракуриум	Замедление хоффмановской элиминации	Эффект никотина на NMJ	Разницы нет, но при перерыве в курении свыше 10 часов уменьшается потребность в препарате	[55]
Векуроний	CYP1A1/2, возможно CYP3A4	Механизм не ясен	Потребность в повышении дозы	[52]
Рокуроний	CYP1A1/2, возможно CYP3A4	Механизм не ясен	Потребность в повышении дозы	[53]
Ропивакаин	CYP1A1/2	Индукция фермента	Усиление метаболизма	[56]
Лидокаин	CYP3A4/CYP1A2	Индукция фермента	Нет значительного влияния на метаболизм	(57)
Теofilлин	CYP1A1/2	Индукция фермента	Потребность в повышении дозы	[58]
Галотан	CYP2E1	Индукция фермента	Возможно, повышает риск повреждения печени	[67]

изменения. В случае морфина усиленный метаболизм вследствие индукции фермента UGT вряд ли обладает положительным действием на биодоступность морфина, т. к. его печеночный клиренс первично зависит от кровотока.

Метаболизм морфина является сложным процессом, и его метаболиты вызывают ряд вопросов. У человека выделяют 2 основных метаболита морфина: морфин-3-глюкоронид (М3G) и морфин-6-глюкоронид (М6G) [35]. Индукция UGT 2B7 повышает количество М6G [36]. Анальгетические свойства М6G были открыты в 1970-е гг. Он в 50 раз сильнее, чем морфин. Недавние исследования показывают, что М6G значительно влияет на опиоидную анальгезию после введения морфина. Это было продемонстрировано R. T. Penso и соавт., которые показали более высокую корреляцию между концентрацией М6G и анальгезией, чем между концентрацией морфина и анальгезией [37]. Курение влияет также и на другие опиоиды. Пациентам требуется больше пентазоцина в пери- [38] и послеоперационном [39] периоде. То же самое можно сказать и о декстропропоксифене [40, 41].

Сigaretный дым незначительно влияет на метаболизм кодеина. Хотя J. F. Rogers и соавт. обнаружили, что в группе курильщиков при введении стандартной дозы 60 мг кодеина отмечался его повышенный клиренс [42]. Это совпадает с данными Q. Y. Yue [43]. CYP3A4, который индуцируется некоторыми распространенными препаратами, расщепляет кодеин до неактивного N-метил метаболита [44]. Было высказано предположение, что анальгетический эффект кодеина возникает в I фазе (CYP2D6) деметилиции в морфин. T. B. Vree считает, что среди активных метаболитов выделяется кодеин-6-глюкуронид [45]. Метаболизм осуществляется в основном за счет UGT и частично в I фазу превращения фермента CYP3A4 в норморфин [46].

Существует небольшое количество исследований о влиянии курения на новые синтетические опиоиды. T. H. Stanley и соавт. обнаружили, что у курильщиков, которые переносят артериальное шунтирование, наблюдается повышенная потребность в фентаниле, совместно с усилением побочных эффектов, таких как усиление ригидности грудной клетки и гипертензия [47]. Суфентанил значительно поглощается легкими ($\leq 60\%$). F. Voe и соавт. показали, что при исследовании пациентов, которые переносят сердечно-легочное шунтирование, у курильщиков наблюдается значительная секвестрация суфентанила легкими (64,6

против 38,5%) через 10 мин после введения препарата. Такая высокая концентрация остается надолго. Считалось, что суфентанил секвестрируется в липидно-макрофагальном компоненте легких. Это и наблюдается у курильщиков. Авторы отмечают, что рециркуляция может быть выше у курильщиков [48].

Парацетамол и НПВП

Доказательств того, что курение влияет на клинический эффект парацетамола, нет [49]. В одном исследовании описано увеличение глюкуроновых метаболитов [50]. То же самое можно сказать и про НПВП. Однако S. K. Garg и соавт. показали, что клиренс фенилбутона плазмы был быстрее, а период полураспада короче [51].

Миорелаксанты

Два исследования показали, что курение уменьшает силу действия аминостероидных миорелаксантов. В 1996 г. S. K. Teiria и соавт. показали, что доза требуемого векурония у курильщиков была на 25% выше, чем у некурящих пациентов [52]. Те же результаты были показаны при исследовании рокурония [53], хотя недавние исследования не подтвердили эти данные [54]. Четкого объяснения этих результатов пока нет. Индукция ферментов печени полностью не объясняет процесс, т. к. рокуроний выделяется практически без изменений, а векуроний метаболизируется CYP3A4, на который сигаретный дым не влияет. A. I. Riura и соавт. не обнаружили разницы в блоке при применении атракурония, если последняя сигарета была выкурена за 3 ч до анестезии. Однако если период воздержания от курения превышал 10 ч, то наблюдалось усиление блока. Они сделали вывод, что чувствительность нейромышечной проводимости зависит от хронического злоупотребления табаком. Разница может быть достигнута при использовании трансдермального антиникотинового пластыря [55]. Возможно, что влияние на характеристики нейромышечных рецепторов для стероидных релаксантов могут быть другими. Необходимы дополнительные исследования для определения влияния курения на фармакокинетику миорелаксантов.

Местные анестетики

Доказательств влияния табака на данную группу препаратов нет. Однако ропивакаин потенциально может расщепляться под воздействием

CYP1A2 и CYP3A4 [56]. Хотя и CYP1A2 и CYP3A4 играют роль в расщеплении лидокаина, мало вероятно, что индукция энзима или курение оказывают клинически значимый эффект на метаболизм лидокаина [57].

Теофиллин

Метаболизм теофиллина зависит от CYP1A2, и считается, что сигаретный дым оказывает на него определенный эффект. При исследовании, включавшем 28 пациентов, R. J. Powell и коллеги показали, что курильщикам требуется доза теофиллина на 50 % выше, чем для некурящих пациентов, вследствие выраженного уменьшения периода полураспада (8,3 против 5,4 ч) [58]. Токсичность теофиллина наблюдается меньше в группе курильщиков, что связывается с усилением его метаболизма [59]. Хотя специальных исследований по воздействию на фармакокинетику аминофиллина не проводилось, их схожий метаболизм предполагает и схожие выводы.

Метаболизм летучих анестетиков

Семейство CYP2E содержит только один энзим – CYP2E1 (ранее известный как диметилнитрозамин N-деметилаза). Этот энзим отвечает за метаболизм галогенных анестетиков: галотан, энфлуран, диэтил эфир, трихлорэтилен, хлороформ, изофлуран и метоксифлуран [60, 61]. Он также отвечает за расщепление множества токсинов и канцерогенов с низкой молекулярной массой, многие из которых используются в производстве очистительной индустрии: бензин, стирен, ацетон, винил хлорид, N-нитрозамины.

Некоторые из этих веществ являются проканцерогенами, которые активируются CYP2E1. Существуют половые особенности в экспрессии энзима. Ожирение также может влиять на его активность [62]. Существуют доказательства, что CYP2E1 может служить ключевым фактором в патогенезе алкогольной болезни печени [63]. Энзим вырабатывается и алкоголем, и никотином [64].

Галотан

Галотан проходит биотрансформацию в печени с формированием трифлюороацетиловой кислоты (TFA), бромида и промежуточных реактивов, которые могут ацетилировать белки печени. Эти метаболиты могут влиять на антигенную

структуру клеточных мембран печени, что вызывает иммунный ответ, который ведет к повреждению печени и печеночной недостаточности [65]. Цитохром CYP2E1 является основной формой P450 и катализирует этот процесс. На основании CYP2E1-заболевания E. D. Kharasch и соавт. подтвердили гипотезу о том, что специфический блокатор CYP2E1 дисульфирам может ослаблять метаболизм галотана в TFA [66]. Более того, было показано, что специфическая индукция CYP2E1 с использованием изониазида приводит к повышению экспрессии микросомальных протеинов печени [67]. Было высказано предположение, что баланс между метаболической активацией CYP2E1 и детоксикацией реактивных метаболитов может быть важным фактором риска в развитии галотанового гепатита [68]. Алкоголь также является индуктором P4502E1. Потребление алкоголя приводит к ускоренному метаболизму субстратов CYP2E1, включая галогенные анестетики, что оказывает схожее влияние на действие препарата [69]. Можно логически предположить, что индукция CYP2E1 способна усиливать риск развития заболеваний печени.

Другие летучие препараты

Биотрансформация других часто применяемых летучих препаратов первично осуществляется CYP2E1. Описываются случаи молниеносной печеночной недостаточности после применения изофлурана [70]. Также есть доказательства того, что применение энфлурана может быть связано с синдромом галотаноподобного гепатита, что связано с действием антител на клетки печени [71]. Этому может предшествовать предварительная сенсibilизация после применения галотана или энфлурана [72]. Метаболизм метоксифлурана зависит от CYP2E1 и приводит к высвобождению неорганического флуорида, который ведет к почечной недостаточности [73]. Количество выделяемого флуорида зависит от продолжительности действия, концентрации препарата и степени метаболизма. Индукция энзима значительно повышает пиковый уровень флуорида [74]. Степень почечной и печеночной недостаточности, в свою очередь, зависит от степени индукции энзима [75]. Предсказать, когда степень риска начнет повышаться, очень трудно вследствие отсутствия полных знаний о галотановом гепатите. Применение летучего препарата энфлурана у курильщиков связано с повышением

уровня неорганических флуоридов, хотя данный уровень недостаточно высок, чтобы привести к патологии почек [76].

Алкоголь и курение

Существует синергизм между приемом алкоголя и курением. Хотя алкоголь первично метаболизируется алкогольдегидрогеназой, CYP2E1 расщепляет его в количестве 20 % [77]. У животных никотин повышает экскрецию алкоголя [78]. Повышенный уровень CYP2E1 во время приема алкоголя может объяснить повышение чувствительности людей, употребляющих алкоголь, к вредным эффектам некоторых токсинов печени, таких как парацетамол, чья предшествующая биотрансформация необходима для приобретения токсичности. Синергетический эффект никотина и алкоголя в индукции CYP2E1 печени также объясняет усиленное выделение этанола у курильщиков и высокий процент курильщиков среди алкоголиков [79]. Некоторые эффекты могут идти и на пользу, как результат повышения активности CYP2E1 у пациентов, которым прописывают никотин, или при заместительной никотиновой терапии, или как часть лечения при язвенном колите, болезнях Альцгеймера и Паркинсона [64].

Литература

1. Beckers S., Camu F. The anesthetic risk of tobacco smoking // *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 1991; 42: 45–56.
2. Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia // *Anesthesia Progress*. 2000; 47: 143–150.
3. Benowitz N. L. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine // *New England Journal of Medicine*. 1988; 319: 1318–1330.
4. CDC: tobacco use among adults-United States // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005; 55: 1145–1148.
5. Available at: <http://www.statistics.gov.uk/ssd/surveys/general-household-survey.asp>
6. Hoffman D., Hoffman I., El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. A tribute to Ernest L. Wynder // *Chemical Research in Toxicology*. 2001; 14: 767–790.
7. Jamrozik K. Estimate of deaths attributable to passive smoking among UK adults: database analysis // *British Medical Journal*. 2005; 330: 812.
8. CDC: annual smoking attributable mortality, years of potential life lost and productivity losses-United States, 1997–2001 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005; 54: 625–628.
9. Severson R. E., Snook M. E., Arrendale R. E., Chortyk O. T. Gas chromatographic quantitation of polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco smoke // *Analytical Chemistry*. 1976; 48: 1866–1872.
10. Schumacher J. N., Green C. R., Best F. W., Newell M. P. Smoke composition. An extensive investigation of the water-soluble portion of cigarette smoke // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1977; 25: 310–320.
11. Wolf C. R., Mahmood A., Henderson C. J. et al. Modulation of the cytochrome P450 system as a mechanism of chemoprotection // *International Agency for Research on Cancer Scientific Publications*. 1996; 139: 165–173.
12. Chang G. W. M., Kam P. C. A. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes // *Anaesthesia*. 1999; 54: 42–50.
13. Nelson D. R., Koymans L., Kamataki T. et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature // *Pharmacogenetics*. 1996; 6: 1–42.
14. Nebert D. W., Russell D. W. Clinical importance of the cytochromes P450 // *Lancet*. 2002; 360: 1155–1162.
15. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1998; 23: 403–416.
16. Conney A. H. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Research*. 1982; 42: 4875–4917.
17. Kawajiri K., Watanabe J., Eguchi H. Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and lung cancer susceptibility // *Pharmacogenetics*. 1995; 5: S70–73.

Курение и послеоперационные тошнота и рвота (ПОТР)

Курение предотвращает ПОТР [80]. Этому есть разные объяснения, включая повышенный метаболизм летучих веществ посредством CYP2E1.

Курение и другие препараты

Существует большое количество данных о взаимодействии курения и ряда препаратов, которые напрямую не связаны с анестезией. Имеется несколько печатных работ [16, 19, 21, 49, 82].

Заключение

Хотя уровень курильщиков снижается, этой пагубной привычкой страдает около 1/5 жителей Земли. Различные компоненты сигаретного дыма обладают индивидуальными фармакологическими свойствами и оказывают влияние на организм в целом и на некоторые анестетики в частности. Несмотря на улучшение понимания механизма взаимодействия, существует ряд препаратов (опиоиды, миорелаксанты), чьи механизмы взаимодействия до конца не объяснены. Изменение фармакокинетики препаратов вследствие индукции энзима объясняет эти взаимодействия не до конца.

18. Yang C. S., Brady J. F., Hong J. Y. Dietary effects on cytochromes P450, xenobiotic metabolism and toxicity // *FASEB Journal*. 1992; 6: 737–744.
19. Park B. K., Kitteringham N. R., Pirmohamed M. et al. Relevance of induction of human drug metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications // *Clinical Pharmacology*. 1996; 41: 477–491.
20. Park B. K., Breckenridge A. M. Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition // *Clinical Pharmacokinetics*. 1981; 6: 1–24.
21. Jusko J. W. Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man // *Drug Metabolism Reviews*. 1979; 9: 221–236.
22. Vistisen K., Loft S., Poulsen H. E. Cytochrome P4501A2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli and exercise // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1991; 283: 407–411.
23. Meyer U. A. Overview of enzymes of drug metabolism // *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1996; 24: 449–459.
24. Lee B. I., Benowitz N. L., Jacob P. Cigarette abstinence, nicotine gum and theophylline disposition // *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106: 553–559.
25. Santos J. L., Calabranes J. A., Almoquera I. et al. Clinical implications of determination of plasma haloperidol levels // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1989; 79: 348–354.
26. Kalow B. K., Tank B. K. Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1992; 50: 508–519.
27. Zevin S., Benowitz N. L. Drug interactions with tobacco smoking // *Clinical Pharmacokinetics*. 1999; 36: 425–438.
28. Zhou J., Zhang J., Xie W. Xenobiotic nuclear-receptormediated regulation of UDP-glucuronosyl-transferase // *Current Drug Metabolism*. 2005; 6: 289–298.
29. Mackenzie P. L., Miners J. O., McKinnon R. A. Polymorphisms in UDP glucuronosyl transferase genes: functional consequences and clinical relevance // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2000; 38: 889–892.
30. Cofman B. L., King C. D., Rios G. R. et al. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y and UGT2B7H // *Drug Metabolism and Disposition*. 1998; 26: 73–77.
31. Cofman B. L., Rios G. R., King C. D. et al. Human UGT2B7 catalyses morphine glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition*. 1997; 25: 1–4.
32. Bock K., Gschneidmeier H., Heel H. et al. AH receptor controlled transcriptional regulation and function of rat and human UDP-glucuronosyl transferase isoforms // *Advances in Enzyme Regulation*. 1998; 38: 207.
33. Mackenzie P. I., Bock K. W., Burchell B. et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005; 15: 677–685.
34. Glasson J. C., Sawyer T., Lindley C. M. et al. Patient specific factors affecting patient-controlled analgesia dosing // *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2002; 16: 5–21.
35. Christrup L. L. Morphine metabolites // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997; 41: 116–122.
36. Armstrong S. C., Cozza K. L. Pharmacokinetics and drug interactions of morphine, codeine and their derivatives: theory and clinical reality // *Psychosomatics*. 2003; 42: 71.
37. Penson R. T., Joel S. P., Gloyne A. et al. Morphine analgesia in cancer pain: role of the glucuronides // *Journal of Opioid Management*. 2005; 1: 83–90.
38. Vaughan D. P., Beckett A. H. The influence of smoking on the intersubject variation in pentazocine elimination // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1976; 3: 279–283.
39. Keeri-Szanto M., Pomeroy J. R. Atmospheric pollution and pentazocine metabolism // *Lancet*. 1971; 1: 947–949.
40. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreased clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1973; 14: 259–263.
41. Jick H. Smoking and clinical drug effects // *Medical Clinics of North America*. 1974; 58: 1143–1149.
42. Rogers J. F., Findlay J., Hull J. H. et al. Codeine disposition in smokers and non-smokers // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1982; 32: 218–227.
43. Yue Q. Y., Tomson T., Sawe J. Carbamazepine and cigarette smoking induce differentially the metabolism of codeine in man // *Pharmacogenetics*. 1994; 4: 193–198.
44. Caraco Y., Sheller J., Wood A. J. Pharmacogenetic determinants of codeine induction by rifampicin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and mitotic effects // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; 281: 330–336.
45. Vree T. B., van Dongen R. T., Koopman-Kimenai P. M. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine // *International Journal of Clinical Practice*. 2000; 54: 395–398.
46. Projean D., Morin P. E., Tu T. M. et al. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450s responsible for morphine n-demethylation in human liver // *Xenobiotica*. 2003; 33: 841–854.
47. Stanley T. H., de Lange S. The effects of population habits on side effects and narcotic requirements during high-dose fentanyl anaesthesia // *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1984; 4: 368–376.
48. Boer F., Olofson E., Bovill J. G. et al. Pulmonary uptake of sufentanil during and after constant rate infusion // *British Journal of Anaesthesia*. 1996; 76: 203–208.
49. Miller L. G. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics // *Clinical Pharmacokinetics*. 1989; 17: 90–108.
50. Bock K. W., Wiltfang J., Blume R. et al. Paracetamol as a test drug to determine glucuronide formation in man. Effects of inducers and of smoking // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1987; 31: 677–683.
51. Garg S.K., Ravi-kiran T. N. Effect of smoking on phenylbutazone disposition // *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1982; 20: 289–290.
52. Teiria H., Rautoma P., Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium // *British Journal of Anaesthesia*. 1996; 76: 154–155.
53. Rautoma P., Vartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium // *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1998; 45: 651–654.
54. Latorre F., de Almeida M. C., Stanek A. et al. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium // *Anaesthesist*. 1997; 46: 493–495.
55. Puura A. I., Rorarius M. G., Laippala P. et al. Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence atracurium-induced neuromuscular block? // *Anesthesia and Analgesia*. 1998; 87: 430–433.
56. Jokinen M. J., Olkola K. T., Ahonen J., Neuvonen P. J. Effect of rifampicin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 70: 344–350.

57. Wang J. S., Backman J. T., Taavitsainen P. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans // *Drug Metabolism and Disposition*. 2000; 28: 959–965.
58. Powell R. J., Thiercelin F. F., Vozeh S., Riegelman S. The Influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition // *American Review of Respiratory Disease*. 1977; 116: 17–23.
59. Pfeifer H. F., Greenblat D. J. Clinical toxicity of theophylline in relation to cigarette smoking // *Chest*. 1978; 73: 455–459.
60. Spracklin D. K., Hankins D. C., Fisher J. M. Cytochrome P4502E1 is the principle catalyst of human oxidative halothane metabolism in vitro // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; 281: 400–411.
61. Kharasch E. D., Thummel K. E. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalysing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane // *Anesthesiology*. 1993; 79: 795–807.
62. O'Shea D., Davis S. N., Kim R. B. et al. Effects of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1992; 56: 359–367.
63. Jarvelainen H. A., Fang C., Ingelman-Sundberg M. Kupffer cell inactivation alleviates ethanol induced steatosis and CYP2E1 induction but not inflammatory responses in rat liver // *Journal of Hepatology*. 2000; 32: 900–910.
64. Howard L. A., Micu A. L., Sellers E. M. et al. Low doses of nicotine and ethanol induce CYP2E1 and chlorzoxazone metabolism in rat liver // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001; 299: 542–550.
65. Gut J., Christen U., Huwyler J. Mechanisms of halothane toxicity: novel insights // *Pharmacology and Therapeutics*. 1993; 58: 133–135.
66. Kharasch E. D., Hankins D., Mautz D. et al. Identification of the enzyme for oxidative halothane metabolism: implication for the prevention of halothane hepatitis // *Lancet*. 1996; 18: 1367–1371.
67. Kenna J. G., Martin J. L., Satoh H. et al. Factors affecting the expression of trifluoroacetylated microsomal protein neoantigens in rats treated with halothane // *Drug Metabolism and Disposition*. 1990; 18: 788–793.
68. Eliasson E., Gardner I., Hume-Smith H. et al. Interindividual variability in P450 dependent generation of neoantigens in halothane hepatitis // *Chemical-Biological Interactions*. 1998; 116: 123–124.
69. Klotz U., Ammon E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 54: 7–12.
70. Turner G. B., O'Rourke D., Scott G. O. et al. Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: a case report and review of the literature // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 12: 955–959.
71. Van der Reis L., Askin S. J., Frecker G. N. et al. Hepatic necrosis after enflurane anaesthesia // *Journal of the American Medical Association*. 1974; 227: 76.
72. Christ D. D., Satoh H., Kenna J. G. et al. Potential metabolic basis for enflurane hepatitis and the apparent cross sensitization between enflurane and halothane // *Drug Metabolism and Disposition*. 1988; 16: 135–140.
73. Mazze R. I., Trudel J. R., Cousins M. J. Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction // *Anesthesiology*. 1971; 35: 247–252.
74. Mazze R. I., Woodruff R. E., Heerdt M. E. Isoniazid induced defluorination in humans // *Anesthesiology*. 1979; 50: 213–217.
75. Kharasch E. D., Hankins D. C., Thummel K. E. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity // *Anesthesiology*. 1995; 82: 689–699.
76. Laisalmi M., Soikkeli A., Kokki H. et al. Fluoride metabolism in smokers and non-smokers following enflurane anaesthesia // *British Journal of Anaesthesia*. 2003; 91: 800–804.
77. Lieber C. S. Cytochrome P450 2E1: Its physiological and pathological role // *Physiological Reviews*. 1997; 77: 517–544.
78. Chen W. J., Parnell S. E., West J. R. et al. Nicotine decreases blood alcohol concentration in neonatal rats // *Alcoholism, Clinical Experimental Research*. 2001; 25: 1072–1077.
79. Batel P., Pessione F., Maitre C., Rueff B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke // *Addiction*. 1995; 90: 977–980.
80. Chimbira W., Sweeney B. P. The effect of smoking on post-operative nausea and vomiting // *Anaesthesia*. 2000; 55: 540–545.
81. Sweeney B. P. Why are smokers protected against PONV? // *British Journal Anaesthesia*. 2002; 89: 1–4.
82. Kroon L. A. Drug interactions with smoking // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007; 64: 1917–1921.