

Influenza del fumo di tabacco sui trattamenti farmacologici

Influence of tobacco smoking on pharmacological medication

Vincenzo Zagà, Charilaos Lygidakis, Paolo Pozzi, Roberto Boffi

Riassunto

Il fumo di tabacco, che contiene più di 4.000 sostanze, può modificare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, attraverso complesse interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche a vari livelli del loro metabolismo. Il fumo, e in particolare gli idrocarburi aromatici policiclici, la nicotina, il monossido di carbonio e i metalli pesanti, potenti induttori enzimatici, determina infatti modificazioni della biodisponibilità sistemica e d'organo di molti farmaci. Pertanto, in pazienti fumatori che fanno uso di farmaci per varie comorbidità, i dosaggi vanno attentamente aggiustati e rimodulati tenendo presente la possibile interferenza del fumo nel fumatore che inizia un nuovo farmaco così come nel fumatore che si accinge a smettere di fumare. Scopo di questa rassegna è di esaminare le principali interazioni farmacologiche col fumo di tabacco clinicamente rilevanti che possono rivestire una particolare importanza soprattutto nei pazienti con comorbidità che necessitano normalmente di terapie multiple, specialmente nei soggetti con patologie respiratorie, cardiovascolari, oncologiche e psichiatriche.

Parole chiave: sigaretta, fumo di tabacco, interazioni farmacologiche, effetti collaterali.

Introduzione

Il fumo di tabacco, che notoriamente contiene più di 4.000 sostanze [1], può modificare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, attraverso interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche a vari livelli del loro metabolismo. Il fumo infatti determina modificazioni della biodisponibilità sistemica e d'organo di molti farmaci. Pertanto, in pazienti fumatori che fanno uso di farmaci per varie comorbidità, i dosaggi vanno attentamente aggiustati e rimodulati tenendo presente la possibile interferenza del fumo nel fumatore che inizia un nuovo farmaco come nel fumatore che si accinge a smettere di fumare. Il fumo infatti può aumentare la clearance del farmaco, diminuirne l'assorbimento, determinare induzione della catena enzimatica dei citocromi, o talvolta agire con una combinazione di tutti questi meccanismi. Le interazioni tra fumo di tabacco e farmaci possono rivestire una particolare importanza soprattutto nei pazienti con co-morbidità che

Summary

Cigarette smoke, that contains more than 4.000 substances, may directly or indirectly influence the efficacy and the tolerability of many medications through complex pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. In fact, cigarette smoke, and in particular polycyclic aromatic hydrocarbons, nicotine, carbon monoxide and heavy metals, powerful enzymatic inducers, determines modifications of the systemic and local bioavailability of several drugs.

Therefore, in patients who are currently assuming any therapy, the clinicians should consider adjustments of dosages either when a smoker patient starts a new drug or when he quits smoking.

The purpose of this review is to examine the main drug interactions with tobacco smoke clinically relevant that can be of particular importance especially in patients with multiple comorbidities, with a closer look on those who developed respiratory, cardiovascular, oncologic or psychiatric diseases.

Keywords: cigarette, tobacco smoke, drug interaction, side effects.

necessitano normalmente di terapie multiple, specialmente nei soggetti con patologie respiratorie, cardiovascolari e psichiatriche.

Interazione fumo-farmaci

Un'interazione farmacologica si verifica quando gli effetti farmacologici di un farmaco sono modificati, nell'intensità o nella durata, dalla precedente o concomitante somministrazione di un altro xenobiotico, che può essere rappresentato da un solvente organico, da un metallo pesante, da un altro farmaco o dal fumo di tabacco [2].

Il fumo di sigaretta, soprattutto con alcuni suoi componenti, può alterare la biodisponibilità del farmaco e modificare la risposta attesa al farmaco per il paziente. Le interazioni che ne derivano possono alterare l'efficacia della terapia e renderne più imprevedibili gli effetti.

Le interazioni farmacologiche possono essere farmacocinetiche e/o farmacodinamiche in quanto questi due

tipi di interazioni possono coesistere contemporaneamente.

La **farmacocinetica** studia le variazioni nel tempo di un farmaco nei vari compartimenti dell'organismo: la cinetica di un farmaco è quindi la sorte che esso subisce nell'organismo per intervento di diversi processi quali: l'assorbimento, la diffusione, il metabolismo e l'eliminazione.

Ciascun processo può apportare delle modificazioni che si misurano mediante parametri specifici, tra cui: l'emivita ($T_{1/2}$) e la concentrazione massima (C_{max}). Queste modificazioni hanno talora delle conseguenze terapeutiche importanti. I fattori suscettibili di influenzare la cinetica dei farmaci sono possono essere varie: il pH e la velocità di transito per l'assorbimento, le variazioni del volume di distribuzione, la concentrazione delle proteine plasmatiche, l'attività dei citocromi P450 sul metabolismo e la funzionalità renale.

La **farmacodinamica** studia invece il meccanismo d'azione dei farmaci nell'organismo e gli effetti, desiderabili o indesiderabili. Le modificazioni farmacodinamiche sono legate agli effetti propri delle molecole [3].

Le interazioni clinicamente evidenti tra fumo di sigaretta e farmaci possono essere interazioni di tipo farmacocinetico oppure di tipo farmacodinamico.

Sostanze del fumo di tabacco che interferiscono sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci

Il fumo di tabacco è composto da due fasi: una gassosa ed una corpuscolata. La fase gassosa rappresenta il 95% del fumo di tabacco e contiene più di 500 composti (CO_2 , CO , acido cianidrico, ossido nitrico, benzene, ammoniaca, radicali liberi, piombo e polonio 210, etc.); quella corpuscolata rappresenta il restante 5% ed è costituita da più di 3.500 composti [4,5].

Tra questi ultimi vi sono composti idrosolubili, come nicotina e altri alcaloidi e radicali liberi come chinoni e semichinoni, ed una fase liposolubile rappresentata da quella che viene indicata come catrame, contenente sostanze cancerogene fra cui idrocarburi aromatici policiclici (PAH), N-nitrosamine, amine aromatiche e metalli pesanti (cadmio, nichel, piombo 210, cromo). Molti componenti del fumo di sigaretta sono suscettibili d'interagire con l'attività enzimatica responsabile del metabolismo dei farmaci. Una parte del fumo di tabacco è infatti assorbito e si ritrova nel sangue e nel fegato, sede quest'ultimo delle principali attività enzimatiche.

Idrocarburi aromatici policiclici

Gli Idrocarburi aromatici policiclici (PAH), prodotti della incompleta combustione di sostanze organiche come legno, carbone, oli non raffinati, benzina e tabacco, sono alcuni dei maggiori carcinogeni presenti nel fumo di tabacco [4].

Fra questi il benzo(a)pirene è uno degli oltre 60 cancerogeni presenti nel fumo di tabacco [6,7].

Il benzo(a)pirene come tutti i PAH, abbondantemente presenti nel fumo di sigaretta, per svolgere i suoi effetti cancerogeni deve essere attivato attraverso l'aryl hydrocarbon hydroxylases e l'induzione degli enzimi epatici, agendo su alcune glucuronil-transferasi con modificazioni sia del metabolismo di farmaci, sia con produzione di sostanze cancerogene [8].

I PAH, fra i quali oltre al benzopirene, anche l'antrace e il fenantrene, sono largamente responsabili dell'aumentato metabolismo dei farmaci, grazie all'induzione di enzimi microsomiali epatici e in modo particolare degli isoenzimi 1A1, 1A2, e verosimilmente 2E1 del citocromo (CYP) P450 [4,9].

Il CYP 1A1 è principalmente un isoenzima extraepatico che si ritrova nel polmone e nella placenta. Ci sono polimorfismi genetici nella indicibilità del CYP1A1, con qualche evidenza che alta inducibilità è più comune in pazienti con tumore polmonare.

Il fumo di sigaretta, inoltre, determina un aumento della concentrazione dell'isoenzima CYP1A2, responsabile dell'attivazione di alcuni agenti cancerogeni e del metabolismo di molti farmaci, tra cui la teofillina e la taurina. Il CYP1A2 è un isoenzima epatico responsabile del metabolismo di un certo numero di farmaci e dell'attivazione di alcuni procarcinogeni [4].

Nicotina

La nicotina, una sostanza naturale psicotropa presente nelle piante di tabacco, è la maggior componente della fase corpuscolata [10].

Essa rappresenta l'1,5% del peso totale di una sigaretta commerciale ed è il principale alcaloide presente nella pianta di tabacco. La nicotina è principalmente metabolizzata in cotinina nel fegato, per azione del citocromo 2A6. Questo metabolismo è auto-inducibile.

Molte interazioni farmacodinamiche col fumo di tabacco sono dovute alla nicotina per attivazione del sistema nervoso simpatico [11].

Negli animali di laboratorio (ratti) è stato ugualmente dimostrato un effetto induttore della nicotina sui citocromi 2B1/2B2, e 2A1/2A2, ma in maniera meno intensa. Gli effetti vasocostrittori della nicotina sono stati implicati nel ritardato assorbimento di farmaci somministrati per via transcutanea [4].

Ossido di carbonio

L'ossido di carbonio determina l'inibizione dei citocromi, come dimostrato da studi in vitro. L'effetto è dose-dipendente, diretto e selettivo. L'ossido di carbonio non sembra invece inattivare i citocromi 1A2 e 2E1 [3,12].

Metalli pesanti

Fra i metalli pesanti (cadmio, nichel, piombo 210, cromo) sono state studiate soprattutto le interazioni del cadmio, che inibirebbe il citocromo 2E1 ma sarebbe senza effetto sul 3A4. Il cadmio, inoltre, può svolgere un ruolo impor-

tante nella patogenesi dell'enfisema, inibendo la produzione di procollagene da parte dei fibroblasti [13].

Alla base delle interazioni farmacologiche del fumo di tabacco vi è dunque soprattutto l'induzione dei citocromi epatici e in particolare degli isoenzimi del citocromo P450.

Il citocromo P450 e i suoi isoenzimi

Negli ultimi anni l'interesse del mondo scientifico verso gli isoenzimi del citocromo P450 è aumentato notevolmente, mentre si veniva progressivamente chiarendo il loro ruolo nelle interazioni farmacologiche, nella tossicità dei farmaci e nella formazione di metaboliti carcinogeni. In particolare, l'attenzione nei confronti delle interazioni farmacologiche, che coinvolgono gli isoenzimi del citocromo P450. Il sistema epatico del citocromo P450, è costituito da una serie di isoenzimi localizzati sulle membrane microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio principalmente a livello epatico e/o in tessuti extraepatici, quali il tratto gastrointestinale, i reni, i polmoni, la cute ed il sistema nervoso centrale [14, 15].

Negli ultimi anni sono stati identificati circa 30 CYPs, 7 dei quali svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2E1) [16].

Gli isoenzimi del citocromo P450 sono stati suddivisi in famiglie e sottofamiglie, in base alla somiglianza strutturale nella sequenza aminoacidica, ed indicati con il prefisso CYP seguito da un primo numero indicante la famiglia, una lettera indicante la sottofamiglia ed un secondo numero indicante il singolo isoenzima [17].

Esiste una marcata variabilità, sia interindividuale che interetnica nella capacità di metabolizzare i farmaci. Tale variabilità metabolica rende parzialmente conto delle differenti risposte (il cui range può variare dalla mancanza di effetti clinici alla comparsa di gravi effetti tossici) alla stessa dose di farmaco quotidianamente osservate nella pratica clinica [18].

A determinare tale variabilità concorrono fattori di natura diversa: fisiologici (età, sesso), patologici (es. malattie epatiche o renali), ambientali (es. interazioni tra farmaci o altri composti chimici), genetici. Tutte le isoforme enzimatiche del citocromo P450 sono proteine contenenti un gruppo eme, inizialmente identificate come pigmenti rossi (P) che producevano una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a 450 nM [19].

Tra i molteplici fattori responsabili di questa variabilità interindividuale nel contenuto e nell'attività dei diversi enzimi del citocromo P450. Il polimorfismo genetico è sicuramente il più importante. Il polimorfismo genetico relativo agli enzimi metabolizzanti i farmaci determina nella popolazione l'esistenza di almeno due distinti sottogruppi o fenotipi con differente capacità metabolica: metabolizzatori lenti (PM) e metabolizzatori rapidi (EM). I PM sono esposti al rischio di raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco, e di sviluppare quindi effetti collaterali concentrazione-dipendenti. Al contrario i soggetti

EM (e ancora più alcuni soggetti identificati come metabolizzatori ultra rapidi, UR) rischiano di non beneficiare degli effetti terapeutici attesi [20].

Vi sono situazioni clinico-patologiche, quali ad esempio l'ipertensione, l'insufficienza cardiaca, la chemioterapia antitumorale, molte malattie psichiatriche, nelle quali l'uso di un farmaco risulta efficace solo in una piccola percentuale di pazienti, per cui la polifarmacoterapia è una pratica ormai accettata e in molti casi necessaria. In questi casi a livello delle isoforme del citocromo P450, si possono verificare i fenomeni di inibizione o induzione enzimatica [21].

L'inibizione si verifica quando due o più farmaci vengono metabolizzati dallo stesso enzima. Si viene in tal caso a determinare una competizione di legame per lo stesso sito enzimatico con conseguente diminuzione del grado di metabolismo del farmaco con minore affinità [22].

Alcuni farmaci (es. fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina,) e alcuni xenobiotici (es. fumo di sigaretta [4] ed etanolo [23]) sono invece in grado di indurre, sia a livello epatico che extraepatico, diversi CYPs, tra cui il CYP 1A1, 1A2, 2C9, 2E1, 3A4 [24-27].

A differenza dell'inibizione, che rappresenta una risposta quasi immediata, l'induzione è un processo regolatorio lento, che può ridurre la concentrazione plasmatica di un farmaco, e di conseguenza comprometterne l'efficacia, in maniera tempo-dipendente.

Interazioni fumo/farmaci clinicamente significative

Vari studi hanno messo in evidenza, nei fumatori, una effettiva riduzione degli effetti di alcuni farmaci con la conseguente necessità di rimodularne le dosi, a causa di interazioni farmacocinetiche legate all'aumento della clearance epatica determinata dal fumo di tabacco e di interazioni farmacodinamiche. Le interazioni farmacocinetiche riguardano quei farmaci o sostanze estranee all'organismo, come il fumo di tabacco, che alterano l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'eliminazione di altri farmaci, potendo causare un'alterata risposta. Le interazioni farmacocinetiche comprendono quindi cambiamenti nell'assorbimento gastrointestinale, nel legame alle proteine plasmatiche, nel metabolismo e nell'escrezione urinaria [2].

Le interazioni farmacodinamiche riguardano quei farmaci e xenobiotici che alterano la risposta attesa o l'azione di altri farmaci. Tali interazioni possono coinvolgere farmaci direttamente in competizione per recettori specifici o farmaci che causano cambiamenti nei meccanismi fisiologici di altri farmaci. In particolare, nell'interpretazione della letteratura riguardante le interazioni tra fumo e farmaci è sempre bene tenere in mente che i fumatori rappresentano una popolazione differente dai non fumatori, in quanto essi tendono a consumare maggiori quantità di caffè, alcol, analgesici, lassativi e ipnotici rispetto ai non fumatori [4, 28].

Farmaci psicotropi

I pazienti neuro-psichiatrici richiedono spesso un trattamento con più farmaci e sono notoriamente forti fumatori. Infatti, da uno studio statunitense, è emerso che in una popolazione di pazienti con turbe psichiatriche seguiti ambulatorialmente, il 52% fumava rispetto al 30-33% di una popolazione generale di controllo. Tra questo 52%, i pazienti schizofrenici e con stato maniacale fumavano rispettivamente nell'88% e nel 70% dei casi; la stessa elevatissima prevalenza veniva rilevata indipendentemente dall'età, sesso e stato socio-economico di questi pazienti [29].

Il fumo di tabacco è uno dei fattori inquinanti che contribuisce a variazioni interindividuali nella somministrazione di farmaci psicotropi. È stata dimostrata induzione di enzimi epatici nei pazienti fumatori con aumento del metabolismo e diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di imipramina, clomipramina, fluvoxamina e trazodone. L'effetto del fumo sulle concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e nortriptilina è variabile mentre l'amfebutamone (bupropione) non sembra essere influenzato dal fumo di sigaretta. Nell'ambito dei farmaci psicotropi il fumo di tabacco è associato ad aumento della clearance del tiotixene, flufenazina, aloperidolo e olanzapina. Anche le concentrazioni plasmatiche di clorpromazina e clozapina sono ridotte dal fumo di sigaretta. Aumento della clearance delle benzodiazepine alprazolam, lorazepam, oxazepam, diazepam e demetil-diazepam si trova nei fumatori di sigarette, mentre il Clordiazepossido non sembra essere influenzata dal fumo [30].

Clinicamente, si riscontra una ridotta sonnolenza nei fumatori che assumono clorpromazina e benzodiazepine, rispetto ai non fumatori. La carbamazepina sembra essere solo minimamente influenzata dal fumo di sigaretta [31].

Clozapina

È un farmaco antipsicotico atipico, con un ristretto range terapeutico, metabolizzato dal CYP1A2 ma anche dal CYP2C19 e verosimilmente anche dal CYP3A4 [32, 33].

Haring et al. hanno riscontrato, a parità di dose, livelli plasmatici di clozapina dell'81,8% nei fumatori rispetto ai non fumatori ($p = 0,022$), con una differenza di genere data da un più marcato calo nei fumatori maschi [34]. Inoltre alla dose di 100 mg/die, la riduzione dei livelli ematici di clozapina risultano più marcati nei forti fumatori (30 o più sigarette/die) rispetto ai non-forti-fumatori (32% vs 19%, $p = 0,03$) senza differenze tra fumatori e non fumatori per dosaggi da 300 a 600 mg/die [33].

Diazepam

È un farmaco ansiolitico il cui substrato metabolico è rappresentato dal CYP1A2 e dal CYP2C19. Il fumo aumenta la clearance di almeno 3 volte [35].

Il fumo di tabacco accelera il metabolismo del principale metabolita attivo del diazepam da N-desmetildiazepam a oxazepam [36]. Gli studi non consigliano specifici aggiu-

stamenti del dosaggio in pazienti che stanno smettendo di fumare, anche se gli effetti clinici andrebbero monitorati specialmente nei pazienti anziani.

Olanzapina

È un antipsicotico atipico estensivamente metabolizzato direttamente dalla N-glucuronidazione con un intervento metabolico minore del CYP 1A2 e del CYP 2D6 [37]. I cui livelli plasmatici vengono ridotti soprattutto nei forti fumatori [38, 39].

I fumatori allo steady state hanno livelli plasmatici di circa cinque volte più bassi dei non fumatori [39].

Un altro studio ha dimostrato livelli più bassi del 12% nei fumatori rispetto ai non fumatori con una clearance aumentata del 98% nei fumatori [40]. Pertanto significative variazioni nel numero di sigarette fumate al giorno possono necessitare un aumento del monitoraggio ed un possibile aggiustamento posologico [41].

Fluvoxamina

È un farmaco metabolizzato dal CYP1A2 e dal polimorfico CYP2D6 ed è un potente inibitore del CYP1A2 [42, 43]. È un antidepressivo che risente del fumo di tabacco ma non in maniera univoca. Infatti se in alcuni studi si osservano cali del 31-39% nei fumatori [42, 44], in altri non si osservano differenze tra fumatori e non fumatori. Possibili spiegazioni possono risiedere in possibile saturazione del CYP1A2 nei fumatori e in genotipi differenti del CYP2D6 [43]. Pertanto, in questo caso, non è raccomandata una riduzione routinaria del dosaggio nei fumatori che invece andrebbero monitorati dal punto di vista clinico-laboratoristico.

Clorpromazina

La clorpromazina è un principio attivo neurolettico, appartenente al gruppo delle Fenotiazine, impiegato nel trattamento della schizofrenia. Il fumo di sigaretta ne determina un più accelerato metabolismo come evidenziato dal lavoro di Swet che ha esaminato comparando l'incidenza della sonnolenza, attribuita alla somministrazione orale della chlorpromazine hydrochloride, in 130 non fumatori, 201 "light" fumatori e 72 "heavy" fumatori di sigarette. L'incidenza della sonnolenza interviene rispettivamente nel 16%, 11%, e 3% [45].

Tacrina

La Tacrina, un farmaco attualmente poco usato nel trattamento dell'Alzheimer, interagisce in maniera significativa col fumo di tabacco. Il fumo di sigaretta può ridurre considerevolmente le concentrazioni plasmatiche della tacrina. In uno studio, la concentrazione dei metaboliti della tacrina nelle urine dei fumatori era circa 3 volte maggiore che in quelle dei non fumatori, mentre le concentrazioni plasmatiche del farmaco erano circa un terzo di quelle nei non fumatori e l'emivita era del 50% più breve. I fumatori possono quindi necessitare di dosaggi maggiori di tacrina rispetto ai non fumatori [2, 46].

Bupropione

Il bupropione (denominato anche amfebutamone) è un antidepressivo utilizzato nella terapia di disassuefazione dal fumo di tabacco. Il farmaco inibisce la ricaptazione neuronale e potenzia gli effetti della noradrenalina e della dopamina. Il suo meccanismo d'azione abbraccia probabilmente l'inibizione della ricaptazione neuronale della noradrenalina e della dopamina ed il blocco di recettori acetilcolinici nicotinici. L'efficacia e la sicurezza dell'amfebutamone può cambiare in modo significativo durante il periodo di transizione verso la sospensione del fumo. Pertanto è importante determinare l'effetto del fumo sulla sua farmacocinetica e metabolismo. Studi in vitro con microsomi epatici umani indicano che è il CYP2B6 il principale isoenzima che converte l'amfebutamone nei suoi metaboliti idrossi [47]. Contributi minori si verificano con i CYP1A2, 3A4, 2A6, 2C9 e 2E1. Nello studio di Hsyu non si sono rilevate differenze significative dei parametri farmacocinetici del bupropione e dei suoi metaboliti tra fumatori e non fumatori [47]. Pertanto in base a questi risultati non c'è alcuna ragione di modulare la posologia in rapporto allo status di fumatore del paziente (Tab. 1).

Farmaci respiratori

L'alta prevalenza di fumo di sigaretta nei pazienti con patologie respiratorie li mette a rischio di sviluppare interazioni farmacologiche clinicamente importanti. Il fumo di sigaretta riduce la risposta terapeutica ad alcuni farmaci come teofillina e corticosteroidi inalanti nei pazienti con asma e BPCO che dovrebbero essere incoraggiati a smettere [48].

Le interazioni farmacologiche del fumo con farmaci respiratori, al momento, quelle conosciute, sono con la teofillina e con i corticosteroidi inalatori.

Teofillina

La Teofillina, farmaco broncodilatatore con meccanismo d'azione di inibizione delle fosfodiesterasi, è eliminata dal circolo ematico più rapidamente nei fumatori che nei non-fumatori. Il fumo riduce l'emivita della teofillina del 58-100% e ne aumenta la clearance totale del 63% a causa di un'alta metabolizzazione da parte del CYP1A2 [2, 4].

Una settimana dopo che un paziente ha smesso di fumare, la teofillinemia decresce del 38% e l'emivita si riduce del 36% [49]. Dopo solo 24-36 ore di smoking cessation, la farmacocinetica della teofillinemia non è ancora significativamente cambiata [50] anche se Faber e Fuhr hanno riscontrato una riduzione dell'attività del CYP1A2 del 20% già solo dopo due giorni di smoking cessation [51].

Dal punto di vista clinico, la teofillinemia, avendo una finestra terapeutica ridotta (5-20 µg/ml), va monitorata nel paziente che inizia a fumare, nel fumatore abituale e nel fumatore che inizia a smettere, al fine di rimodulare la posologia del farmaco. Dal momento che possono essere necessari da pochi giorni a diverse settimane prima che gli effetti dell'induzione enzimatica siano scomparsi, la sinto-

matologia da iperteofillinemia può essere osservata anche diverso tempo dopo la cessazione del fumo.

Anche il fumo passivo di tabacco, come dimostrato da Mayo, determina un aumento della clearance della teofillina in bambini asmatici esposti, che aumenta di ben il 51% in esposti al fumo passivo di genitori fumatori di 20 sigarette/die, rispetto al gruppo di controllo di non esposti [52].

Curiosamente ne consegue anche che nei fumatori le reazioni avverse da sovradosaggi di teofillina sono meno frequenti nei fumatori. Infatti è stato dimostrato che le reazioni avverse alla teofillina sono meno frequenti nei moderati fumatori (11%) e nei forti fumatori (7%) che nei non-fumatori (13%), a causa delle ridotte concentrazioni ematiche di teofillina che si osservano nei soggetti fumatori. Questo fenomeno era più evidente nei soggetti fumatori giovani, probabilmente perché nei soggetti anziani il sistema enzimatico epatico ha una efficienza ridotta e una completa induzione enzimatica non è possibile [2].

L'incremento delle dosi di teofillina necessarie nei fumatori è variabile, ma secondo Miller e Hunt i soggetti giovani richiedono il doppio della dose, ed una riduzione di 1/3 o 1/4 della dose durante l'astinenza [53, 54]. Miller ha anche osservato che le gomme alla nicotina non hanno effetto sulla clearance della teofillina, suggerendo ancora una volta che i principali induttori enzimatici sono i PAH [54].

Corticosteroidi inalati

I corticosteroidi per via inalatoria (ICS) rappresentano il trattamento di elezione dell'asma bronchiale. In pazienti non adeguatamente controllati dai soli ICS le linee guida raccomandano come prima scelta il passaggio a combinazioni precostituite di ICS/Broncodilatatori a lunga durata d'azione [55].

Nei pazienti fumatori l'efficacia dei corticosteroidi inalati può essere ridotta diventando, il fumo di sigaretta, un fattore di rischio per scarso controllo dell'asma a causa di una ridotta sensibilizzazione dei recettori bronchiali dei glucocorticoidi e di una ridotta attività dell'histone deacetilasi [56-58].

In pazienti con asma di media gravità che assumevano 1000 mg/die di fluticasone (2 puffs bis in die) l'aumento del picco espiratorio (PEF) era, dopo 3 mesi, significativamente più alto nei non fumatori (27/L/min) rispetto al calo di 5L/min nei fumatori ($p = 0.006$) [59].

Differenze analoghe, tra asmatici fumatori e non, sono state riscontrate in un altro studio con beclometasone dipropionato ($p = 0.019$) [60]. Pertanto i medici nella gestione della terapia antiasmatica dovrebbero tenere presente che i pazienti fumatori con asma bronchiale possono essere meno responsivi al corticosteroide inalato e necessitare di una rimodulazione della terapia ma soprattutto di essere inseriti in un percorso prioritario di smoking cessation.

Ma la minore risposta ai corticosteroidi inalati può essere dovuta anche a problemi di interazione farmacodinamica.

Un interessante studio di Invernizzi e coll. [61] dimostra che il profilo aerodinamico delle particelle di polvere di fluticasone può essere modificato dall'interazione con le particelle di fumo di tabacco, attivo e passivo, con un incremento di circa il 15% di quelle di dimensioni \geq di 3.00 μm , limite oltre il quale esse non sono efficaci. Questo potrebbe rappresentare un altro meccanismo alla base della resistenza agli steroidi inalatori nei pazienti asmatici e bronchitici fumatori o sottoposti a fumo passivo. Nondimeno, l'interazione tra le particelle micronizzate di beclometasone e le particelle del fumo di tabacco avviene con estrema facilità portando alla formazione di particelle di dimensioni maggiori, in funzione della temperatura, carica elettrica e forma delle particelle; questo favorirebbe un'anomala distribuzione del farmaco antiasmatico nei compartimenti respiratori, a detrimento dell'efficacia della terapia stessa [62]. Tale interazione potrebbe avvenire non solo con le particelle di ETS presenti nel polmone di un non-fumatore dopo l'esposizione ad un ambiente contaminato da fumo di tabacco, ma anche con le particelle presenti a più alta concentrazione pochi minuti dopo aver fumato [63].

Sebbene l'impatto clinico di queste interazioni debba essere ancora valutato con ulteriori studi, tuttavia i fumatori con BPCO e asma dovrebbero essere avvisati sulla importanza di assumere ICS dopo un periodo di tempo ragionevole (almeno 20 minuti) dall'aver fumato una sigaretta e, anche per i non fumatori, in un ambiente privo di contaminazione da fumo di tabacco. Questi suggerimenti potrebbero essere applicati anche per l'inquinamento indoor diverso dal fumo di tabacco.

Corticosteroidi per via sistemica

L'azione del fumo di tabacco sui corticosteroidi per os o per via sistemica, quali desametasone, prednisone e prednisolone è stata fatta oggetto ancora di pochi studi. Al momento non sono state rilevate alterazioni significative della biodisponibilità sistemica e della clearance dei corticosteroidi nei fumatori rispetto ai non fumatori [64].

Farmaci cardiovascolari

Molti sono i farmaci cardiovascolari che presentano una interazione farmacologia col fumo di tabacco fra cui beta-bloccanti, nifedipina e amlodipina, furosemide, flecainide, eparine, clopidogrel e warfarin.

Propranololo, Atenololo

Il propranololo è un farmaco beta-bloccante. I livelli allo steady state del farmaco sono inferiori nei fumatori rispetto ai non fumatori. La clearance del farmaco, infatti, è significativamente maggiore nei fumatori; la differenza decresce però con l'aumentare dell'età. Con la cessazione del fumo si ha un decremento della clearance del propranololo del 77% [4].

Il fumo di sigaretta associato al propranololo è una combinazione azzardata e rischiosa per la salute, a causa della diminuzione della funzionalità cardiaca, dell'aumento

della pressione arteriosa e dell'aumento delle resistenze periferiche causate del fumo [2, 65].

Il fumo interferisce anche con l'efficacia dell'atenololo [66, 67].

Nifedipina, Amlodipina e Verapamil

Il fumo, attraverso l'attivazione del metabolismo del CYP1A2, interferisce anche con l'efficacia di tre farmaci calcio-antagonisti come nifedipina [66], amlodipina [68] e verapamil. Per quest'ultimo è stata registrata una riduzione della clearance di otto volte dopo smoking cessation [69].

Flecainide

La flecainide è un farmaco antiaritmico. Sulla base di una metanalisi di 7 studi farmacocinetici e 5 trial multicentrici è stato dimostrato che il fumo di sigaretta può ridurre le concentrazioni sieriche della flecainide [70]. Il fumo infatti aumenta la clearance plasmatica della flecainide, essendo perciò necessari maggiori dosaggi del farmaco per raggiungere la stessa concentrazione plasmatica allo steady state. Sono pertanto richiesti dosaggi più elevati per stabilire una soppressione ottimale delle contrazioni ventricolari premature. Anche se il meccanismo di questa interazione è sconosciuto, un aumento del metabolismo epatico è possibile non essendoci, secondo Conrad e Ober, una alterazione dell'assorbimento gastrointestinale del farmaco [71].

Mexilitina

La mexilitina è un agente antiaritmico di classe I^ob rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale, con una biodisponibilità del 90% circa. Per il 70% è legata alle proteine plasmatiche e viene eliminata lentamente nell'uomo, con una emivita di 10 ore. Il fumo di sigaretta, come la rifampicina e la fenitoina, aumenta significativamente la concentrazione di mexilitina, inducendo l'attività del citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2D6) con selettiva coniugazione della mexilitina con l'acido glucuronico [72, 73].

Clopidogrel

Clopidogrel è un farmaco antiaggregante indicato nella prevenzione di eventi aterotrombotici (IMA, ictus ischemico, sindrome coronarica acuta, arteriopatia periferica). È metabolicamente attivato da diversi isoenzimi epatici del citocromo P450 tra cui il CYP1A2. Il fumo di tabacco induce l'isoforma favorendo la conversione di Clopidogrel nel metabolita attivo.

Vari studi hanno dimostrato, nei fumatori, un aumento della inibizione piastrinica e una più bassa capacità di aggregazione [74-76].

In contrasto con questi studi, altri non hanno supportato la teoria dell'interazione stringente tra fumo e clopidogrel [77].

Il fumo quindi, considerando vari studi, sembra determinare una non univoca bensì variabile risposta al Clopi-

Effetto del fumo su farmaci cardiovascolari	
Propranololo, Atenololo [2, 4, 65-67]	<ul style="list-style-type: none"> • La concentrazione di propranololo nello stato stazionario è più bassa nei fumatori, come la sua clearance è significativamente maggiore in loro; la differenza, tuttavia, diminuisce con l'età. • Dopo la cessazione, la clearance di propranololo può essere ridotta fino al 77%. • L'efficacia di atenololo è anch'essa alterata.
Nifedipina, Amlodipina, Verapamil [66, 68, 69]	<ul style="list-style-type: none"> • C'è un effetto significativo dovuto all'attivazione del metabolismo del CYP1A2. • Può verificarsi una riduzione di otto volte della clearance di verapamil, dopo la cessazione del fumo.
Flecainide [70, 71]	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento della clearance, riduzione della concentrazione plasmatica.
Mexiletina [72, 73]	<ul style="list-style-type: none"> • Il fumo aumenta la sua concentrazione significativamente inducendo l'attività del P450 (CYP1A2 e CYP2D6).
Clopidogrel [74-79]	<ul style="list-style-type: none"> • L'induzione del CYP1A2 dal fumo comporta la conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo. • Aumento di inibizione piastrinica e una attività di aggregazione inferiore nei fumatori.
Prasugrel [80]	<ul style="list-style-type: none"> • Inibizione dell'aggregazione piastrinica più alta e più potente, rispetto al clopidogrel sia nei fumatori sia nei non fumatori.
Eparina [4]	<ul style="list-style-type: none"> • Clearance superiore probabilmente dovuta all'attivazione di attività trombotica e aumentato legame di eparina con antitrombina III.
Warfarin [81-83]	<ul style="list-style-type: none"> • È stato osservato un aumento in INR indicando che una riduzione del dosaggio del 14-23% sarebbe necessaria per chi smette di fumare.
Furosemide [84]	<ul style="list-style-type: none"> • Il fumo inibisce la diuresi, interferendo sull'azione della furosemide. L'effetto è mediato dalla nicotina, che aumenta la secrezione di ormone antidiuretico dalla ghiandola pituitaria posteriore.

dogrel, verosimilmente condizionata dal numero di sigarette [78].

Infatti un impatto significativo del fumo sull'aggregazione piastrinica, nello studio di Desai et al, sarebbe stata riscontrata soltanto in pazienti fumatori di > 10 sigarette/die [79].

Un nuovo antiaggregante, il Prasugrel, sembra invece poter "tenere a bada" la reattività piastrinica meglio del clopidogrel, indipendentemente dal fatto che il paziente fumi o no. Lo rivela un recente studio di farmacodinamica, lo studio PARADOX, presentato al Congresso di Miami 2012 (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics-TCT). Infatti, in questo studio, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica è risultata più alta con questo nuovo agente, più potente, rispetto a clopidogrel sia nei fumatori sia nei non fumatori, in cui i fumatori hanno mostrato un'inibizione piastrinica superiore dell'8% rispetto ai non fumatori (P = 0,043) [80].

Eparina

L'Eparina, un glicosaminoglicano solfato, è ampiamente utilizzato come farmaco iniettabile anticoagulante. Il fumo di sigaretta è causa di una clearance più rapida dell'eparina, probabilmente dovuta ad un'attivazione fumo-indotta dei processi trombotici con aumentato legame dell'eparina all'antitrombina III. Tale effetto può determinare la necessità di un modesto incremento del dosaggio di eparina nei pazienti fumatori e una rimodulazione nei pazienti che smettono di fumare [4].

Warfarin

Il warfarin è un farmaco anticoagulante cumarinico. Nel 1979 uno studio di Bachmann et al. riportava che smet-

tere di fumare non incideva sul tempo di protrombina nei forti fumatori che assumevano warfarin. Questo studio riportava un aumento del 13% del livello medio dello steady-state del warfarin con una diminuzione del 13% della clearance del warfarin quando i fumatori smettevano di fumare [81]. Alcuni studi dei primi anni 2000 [82, 83] invece hanno riportato un allungamento dell'INR con la necessità di ridurre la dose di warfarin del 14-23% in pazienti, precedentemente stabilizzati con la loro dose di warfarin, che smettono di fumare.

Diuretici

La furosemide è un diuretico dell'ansa, strutturalmente correlato ai diuretici tiazidici. È stato dimostrato che il fumo inibisce la diuresi, interferendo sull'azione della furosemide e della diuresi in generale. Tale effetto è mediato dalla nicotina, che aumenta la secrezione di ormone antidiuretico dalla ghiandola pituitaria posteriore [84]. Nei pazienti fumatori e in quelli che iniziano a smettere la posologia va quindi modulata in base al quadro clinico.

Terapie oncologiche

Di recente acquisizione sono le interazioni del fumo con le terapie oncologiche, chemioterapia (CT) e radioterapia (RT).

Chemioterapia

Il carico di fumo, misurato in Pack Years (PY), del paziente oncologico sembra condizionare la risposta alla chemioterapia (CT) con platino nei pazienti con tumore polmonare. Uno studio retrospettivo condotto a Rio de Janeiro su 285 pazienti con tumore polmonare (62,8% fumatori correnti) tutti in CT a base di Platino, di cui 155 avevano ricevuto

anche RT, quelli con un carico di fumo pari o superiore a 40 PY avevano una peggiore risposta alla CT con Platino vs i pazienti con un carico fumo inferiore, risultando questa la principale variabile negativa indipendente [85].

Anche l'Erlotinib, antitumorale del NSCLC, subisce un'interferenza metabolica negativa da parte del fumo di tabacco ed è utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime terapeutico. È un farmaco inibitore della tirosina chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano (EGFR) coinvolto nella regolazione della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Somministrato per via orale, erlotinib raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo circa 4 ore e viene metabolizzato nel fegato dal sistema microsomiale epatico, soprattutto dal CYP3A4 e in minor misura dal CYP1A2 [86].

La farmacocinetica di questo chemioterapico risulta differente nei fumatori correnti e nei non fumatori. In particolare è stato riscontrato un aumento della clearance metabolica dell'erlotinib nei fumatori correnti [87]. Anche pazienti fumatori trattati con l'antitumorale irinotecan, farmaco d'uso nei protocolli di trattamento del microcitoma polmonare, mostrano curve di concentrazione plasmatica minori rispetto ai non fumatori [88].

È stato ipotizzato che i tumori polmonari nei fumatori, correnti o ex, acquisiscano una certa chemioresistenza. Uno studio di Eckhardt et al. [89] condotto su 88 pazienti (stage III and IV lung cancer), ha mostrato un trend per una più lunga sopravvivenza e un più lento accrescimento statisticamente significativo in coloro che hanno fumato raramente o mai. Pertanto gli autori hanno concluso che "smoking appears to be an independent risk factor for poor response to chemotherapy in patients with NSCLC." Volm et al, ha utilizzato un test per chemioresistenza che ha predetto in maniera significativa la resistenza clinica alla chemioterapia in pazienti precedentemente mai trattati per tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) [90].

Con quale meccanismo eventuale si verificherebbe la chemioresistenza dei tumori polmonari nei fumatori? Si sa che i Carcinogeni, fra cui i PAH e metalli pesanti (Pb e Po-210), hanno la capacità di bloccare l'apoptosi potendo così indurre sviluppo di tumore e resistenza alla terapia. Poco si sa di altri agenti del fumo che inibiscono l'apoptosi come la nicotina. Zhang J et al. della Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA-USA [91] hanno dimostrato in vitro che la Nicotina, attraverso la modulazione del segnale mitocondriale:

- riusciva a prevenire l'apoptosi chemio-indotta,
- aumentava la sopravvivenza delle cellule cancerose e
- causava un modesto aumento di sintesi del DNA.

Radioterapia

Fumare durante RT ha un effetto negativo significativo sul controllo loco-regionale delle lesioni primitive e metastatiche in pazienti con NSCLC [92].

Tale evenienza sembra accadere anche nei pazienti fumatori affetti da neoplasie del tratto testa-collo, ove lo stato di fumatore impatta sulla risposta ai trattamenti e sulla minore sopravvivenza [88].

Quale il possibile meccanismo d'azione? Tenendo presente che il CO inalato da una sigaretta in media è tra 10-23 mg [93] l'ipossiemia tissutale presente nel fumatore, favorita e mantenuta dall'intossicazione cronica da CO, potrebbe contribuire ad una minore efficacia della RT, in aggiunta al possibile instaurarsi di chemio-resistenza [94].

In conclusione, è verosimile che il fumo di tabacco incida negativamente anche sull'efficacia della radioterapia e chemioterapia per tumori di altri organi e apparati, come per esempio per il cancro anale [95]. Purtroppo, a tutt'oggi, la letteratura disponibile su fumo e terapie oncologiche è piuttosto scarsa mentre si ravvisa la necessità di disporre di maggiori studi prospettici. Comunque, anche se i dati disponibili non sono numerosi, tuttavia sono comunque interessanti e importanti per portare ad una maggiore sensibilizzazione degli specialisti oncologi al problema tabagismo in un'ottica educativa e motivazionale per portare il fumatore, che si sottopone a queste terapie, di intraprendere un percorso di disassuefazione dal fumo [96].

Analgesici e Miorilassanti

Antipirina

L'antipirina (1-Fenil-2,3-dimetil-pirazolone) è un derivato del pirazolone ad azione analgesica e antipiretica. È stato studiato l'effetto del fumo di sigaretta sulla farmacocinetica dell'antipirina in 63 donne sane: si è osservata in effetti una riduzione significativa dell'emivita e un aumento della clearance del farmaco nelle fumatrici che non fanno uso di contraccettivi, rispetto ai controlli, mentre l'effetto del fumo viene antagonizzato ed annullato dal contemporaneo uso di contraccettivi, che riporta l'emivita e la clearance ai valori dei controlli [97].

Fenacetina e Paracetamolo

La fenacetina (p-etossiacetanilide), è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo dotato della stessa attività analgesica, antinfiammatoria e antipiretica dell'acido acetilsalicilico.

In uno studio effettuato su 36 soggetti fumatori sani, il fumo ha dimostrato di aumentare significativamente la clearance della fenacetina somministrata per via orale, agendo sull'isoenzima CYP1A2. I soggetti esposti al fumo passivo mostravano poi una clearance intermedia tra quella dei controlli non fumatori e dei soggetti fumatori [98].

L'effetto del fumo sul paracetamolo (acetaminophene), farmaco analgesico e antipiretico, è risultato invece variabile e non sembra essere clinicamente significativo [54].

Pentazocina

La pentazocina cloridrato è un farmaco di sintesi appartenente alla classe degli analgesici, con azione simile alla morfina. È stata dimostrata l'esistenza di una interazione tra pentazocina e fumo, visto che i pazienti fumatori ri-

chiedevano dosaggi più alti del farmaco per ottenere lo stesso effetto analgesico. Tuttavia nell'uso clinico del farmaco questa interazione è passata inosservata e sarebbe quindi clinicamente non significativa [99].

Propossifene

In uno studio degli anni '70 fu dimostrata la minore efficacia analgesica del propossifene nei forti fumatori rispetto ai non fumatori [100]. In un altro studio, però, non sono state osservate differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche del farmaco tra fumatori e non fumatori [101].

È anche possibile che i fumatori presentino una diminuita tolleranza al dolore, mentre Jusko ha suggerito che il meccanismo responsabile della minore efficacia del propossifene nei fumatori sia l'aumentata biotrasformazione [102]. Può quindi essere appropriato evitarne l'uso nei fumatori.

Tizanidina

La Tizanidina cloridrato è un farmaco utilizzato negli spasmi muscolari dolorosi con azione short-acting. Il fumo ha un effetto significativo sulla farmacocinetica della Tizanidina con una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e dell'efficacia miorelaxante del farmaco per induzione del citocromo P1A2 [103].

Altri farmaci

Caffeina

La caffeina è metabolizzata per >99% dal CYP1A2 e spesso utilizzata in studi come marker per l'attività del CYP1A2. La clearance della caffeina è aumentata del 56% nei fumatori per induzione del citocromo 1A2 [4, 104].

La caffeinemia, quando si smette di fumare, a parità di consumo di caffè, è più alta di due/tre volte rispetto a prima [105]. Ciò potrebbe in parte spiegare lo stato di maggiore irritabilità e insonnia presente quando si smette di fumare e non si riducono le quantità di caffè, andando ad amplificare la sintomatologia da astinenza di nicotina. [9]. Utile pertanto spiegare al paziente fumatore il perché della necessità di una riduzione del numero di caffè nel programma di smoking cessation. È evidenza comune che il fumatore è un forte consumatore di caffè.

Pertanto smettendo di fumare il metabolismo della caffeina tende a rallentare con un raddoppiamento della caffeinemia, a parità di consumo di caffè. Ciò potrebbe complicare la pur attenuata, da parte dei farmaci, sindrome di astinenza come nervosismo e facile irritabilità.

Clorochina

Questo farmaco antimalarico, come dimostrato da studi sperimentali in vitro ed in vivo, è metabolizzato attraverso sistemi enzimatici che utilizzano il citocromo P450. Il fumo di tabacco, mediante l'azione del benzopirene, cadmio e CO, può interferire col metabolismo della clorochina, riducendo la concentrazione di farmaco attivo [54, 106]. Si

può quindi verificare una diminuzione dell'efficacia della terapia antimalarica nel Lupus cutaneo [106] e verosimilmente nel trattamento della patologia malarica.

Estrogeni e contraccettivi orali

L'uso di contraccettivi orali mette è particolarmente pericoloso per eventi cardiovascolari di tipo tromboembolico. [107, 108, 109].

Il fumo di tabacco porta ad un aumento di questo rischio.

Il fumo determina la trasformazione ossidativa degli estrogeni nell'uomo; l'estradiolo viene così ossidato ad estrone. È stato dimostrato che il fumo di tabacco accresce la 2-idrossilazione di circa il 50% [110].

Nelle fumatrici l'effetto antiprogesterinico del fumo può in parte spiegare la minore incidenza di cancro endometriale, l'aumentata osteoporosi e la più precoce menopausa osservata [54].

In particolare il fumo di tabacco sembra annullare i benefici effetti del trattamento con estrogeni nelle donne in postmenopausa [111, 112].

In uno studio multicentrico condotto su 2.873 donne (età media 62 anni), l'uso di estrogeni non è stato in grado di proteggere dalle fratture d'anca le donne che fumavano (rapporto di rischio con l'uso di estrogeni: 1,26; limiti confidenziali 95% 0,29-5,45), ma ha svolto invece un effetto protettivo nelle non fumatrici (rapporto di rischio corretto per l'uso attuale o in passato di estrogeni: 0,37; limiti confidenziali 95% 0,19-0,75) [112].

Da ultimo, è ancora una volta particolarmente importante sottolineare la necessità da parte del clinico di prevenire o far cessare l'abitudine al fumo nelle donne di età pari o superiore ai 35 anni che fumano e che fanno uso di contraccettivi orali, le quali sono particolarmente a rischio di infarto miocardico, ictus e trombosi. In questa popolazione l'abitudine al fumo è spesso particolarmente ben radicata, e le forti fumatrici sono almeno il doppio rispetto alle più giovani; tuttavia il grado di prevenzione di malattia ischemica ottenuto con la cessazione del tabagismo è notevolmente elevato [2, 113].

H2-antagonisti dell'istamina

Gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, chiamati anche H2 antagonisti, sono una classe di farmaci utilizzati per bloccare l'azione dell'istamina sulle cellule parietali dello stomaco, diminuendo in questo modo il rilascio di acido cloridrico. Il primo H2 antagonista prodotto è stata la cimetidina. Vengono utilizzati per la cura della gastrite, dell'ulcera gastrica e della dispepsia, sebbene siano stati superati dagli inibitori della pompa protonica.

Il fumo di tabacco oltre che determinare un aumento del rischio di sviluppo e recidiva di ulcera peptica, è responsabile di una diminuzione della risposta agli antagonisti dei recettori H2. Il fumo determina un ritardo di guarigione dell'ulcera duodenale, interferendo con la terapia medica antiulcerosa [114].

I pazienti fumatori quindi possono così non avere tutti i benefici della terapia con H2-antagonisti ed essere più esposti alle recidive [115]. Secondo Lam il sucralfato, che non risente degli effetti avversi del fumo, andrebbe quindi preferito nei fumatori [116]. Questo studio, peraltro, è stato severamente criticato in quanto non effettuato in doppio cieco, né controllato l'effetto placebo; altri studi hanno fallito nel dimostrare un effetto superiore del sucralfato sugli altri farmaci anti-ulcera.

Insulina

L'insulina è un ormone proteico dalle proprietà anaboliche, prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas. La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

I pazienti insulino-dipendenti e fumatori, secondo uno studio clinico [117] possono necessitare di dosi più alte di insulina, pari al 15-30% in più rispetto ai soggetti non fumatori. Ciò può essere dovuto alla vasocostrizione periferica indotta dalla nicotina, che nei soggetti sani può durare da pochi minuti a oltre un'ora. Tuttavia, benché la vasocostrizione possa rallentare l'assorbimento dopo somministrazione sottocutanea, essa non dovrebbe ridurre la quantità totale assorbita, in quanto l'insulina ha una biodisponibilità del 100%. Il meccanismo sottostante all'aumentato fabbisogno di insulina nei fumatori non è quindi ancora chiaro. In un altro studio effettuato su 96 pazienti diabetici non furono trovate invece differenze significative nella glicemia e nella concentrazione di emoglobina A1c tra soggetti insulino-dipendenti fumatori e non fumatori [118]. Nonostante questi risultati contrastanti, il clinico dovrebbe comunque tenere in considerazione il fumo come un fattore di instabilità metabolica nei pazienti suscettibili, tale da rendere necessari aggiustamenti nel dosaggio della insulina [2].

Ropivacaina

La ropivacaina cloridrato è anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione. Il fumo di tabacco aumenta (31%) l'escrezione della 3-OH-ropivacaina nelle urine, probabilmente a causa dell'induzione dell'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450, che ne media il metabolismo, e diminuisce (62%) l'escrezione del metabolita (S)-2-6-pipecoloxilidide, la cui formazione dipende dall'isoenzima CYP3A4.

Tuttavia non sono state osservate differenze statisticamente significative nella clearance plasmatica e nell'emivita del farmaco tra fumatori e non fumatori [119].

Tc99m-DTPA

Nei fumatori, senza significativa ostruzione delle vie aeree, la clearance del Tc99m-DTPA (dietilentriaminopentacetato), utilizzato nelle scintigrafie ventilatorie per lo studio della permeabilità alveolocapillare, risulta aumentata, de-

terminando una diminuzione dell'emivita, che si normalizza con l'astensione dal fumo per almeno una settimana [120-122].

Anche la marcatura dei globuli rossi e delle proteine plasmatiche da parte del Tc99m può essere ridotta dal fumo di sigaretta. L'effetto del fumo di tabacco su questo radiofarmaco può essere diretto o indiretto e può essere dovuto ad ossidazione dello ione stagno, a possibili danni causati nella membrana plasmatica, od ad una possibile azione chelante sugli ioni stagno e/o pertecnectato [123].

Discussione

È evidente che lo smettere di fumare può avere un effetto sul metabolismo di alcuni farmaci da parte degli isoenzimi del citocromo P450 ed in particolare del CYP 1A2. Sebbene la ricerca non abbia ancora documentato e definito appropriati cambiamenti posologici post-smoking cessation per molti di questi farmaci, tuttavia, interazioni farmacologiche clinicamente significative possono essere previste e anticipate basandosi sulle conoscenze farmacocinetiche disponibili [124]: "The absence of evidence is not evidence of absence" [125]. Questo delle interazioni fumo/farmaci è certamente un campo che necessita di ulteriori ricerche.

I cambiamenti metabolici correlati con la cessazione del fumo potrebbero essere particolarmente importanti in specifiche categorie di pazienti come i cardiopatici, i diabetici, gli psichiatri e i respiratori che molto spesso hanno necessità di assumere più farmaci per una stessa patologia o per più patologie. Pertanto è importante che in un setting di cura più o meno acuto in regime di opedalizzazione o di assistenza domiciliare, determinare lo status preciso del fumatore ed avere a disposizione la lista della terapia corrente. Immediate riduzioni delle dosi dovrebbero essere effettuate in caso di cessazione del fumo in quei pazienti che assumono farmaci che sono metabolizzati soprattutto dal CYP1A2 come anti-psicotici (olanzapina, clozapina), anti-depressivi (fluvoxamina), ansiolitici (diazepam), broncodilatatori (teofillina), beta-bloccanti (propranololo, atenololo), calcioantagonisti (Nifedipina, Amlodipina, verapamil), antiaritmici (mexiletina, flecainide).

Prudenza con aggiustamento posologico (riduzione dal 14 al 23%) è richiesta per il warfarin in fumatori che smettono.

La popolazione di donne di età = o > 35 anni che fumano 15 o più sigarette rappresentano una popolazione a rischio per eventi avversi arteriosi (stroke ischemico, IMA, tromboembolie) per cui dovrebbero essere fatte oggetto di una particolare azione educativa da parte dei medici e consigliare una eventuale alternativa forma di contraccettione non ormonale.

Conclusioni

Sebbene alcune interazioni fumo/farmaci vanno ancora approfondite mentre molte altre potenziali interazioni restano da studiare per altri farmaci non ancora presi in considerazione a tutt'oggi dalla ricerca, è indubbio che

l'interazione tra fumo di tabacco e terapia farmacologica è una realtà spesso misconosciuta quando addirittura ignorata dalla classe medica. Pertanto accanto ad un problema culturale-scientifico sull'argomento esiste una oggettiva difficoltà di valutazione nella pratica clinica che risiede nel fatto che il comportamento individuale nei riguardi della fumo di tabacco è molto vario e diverso da fumatore a fumatore. Pertanto in pratica, in un paziente fumatore cronico, un qualsiasi trattamento farmacologico può essere avviato in prima battuta con le posologie standard. La

modulazione posologica andrebbe poi effettuata nel giro di pochi giorni, se necessaria, in base alle risultanze cliniche soprattutto in quei pazienti con patologie a rischio (diabete, cardiopatie, broncopneumopatie ostruttive, patologie psichiatriche) per cui devono assumere politerapie specifiche. Quando invece il paziente inizia a smettere di fumare, la buona pratica clinica imporrebbe una rivalutazione posologica dei farmaci assunti dal paziente, con una decisa azione educativa soprattutto nei pazienti oncologici in trattamento chemio-radioterapico. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart BW, Kleihues P, International Agency for Research on Cancer. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother*. Nov 1995;29(11):1139-1148.
3. Zagà V, Mura M, Tripodi S, Argiolas A, De Bernardi di Valserra M. Interazioni tra fumo di tabacco e farmaci/Interactions between tobacco smoke and drugs. *Tabaccologia*. 2005;28-34.
4. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. Jun 1999;36(6):425-438.
5. National Cancer Institute (U.S.). Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. Bethesda, MD: The Institute; 2001.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs programme on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 83. Lyon: IARC; 2004:171-172.
7. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol*. Aug 2002;3(8):461-469.
8. Cooper C, Grover P, Sims P. The metabolism and activation of benzo[a]pyrene. In: Bridge JW CL, ed. *Progress in drug metabolism*. 7th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1983:295-396.
9. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1917-1921.
10. Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. Mar 2005;57(1):79-115.
11. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med*. Jul-Aug 1997;26(4):412-417.
12. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm*. Feb 1978;6(1):7-39.
13. Kraemer DF, Lucas JB, Pahren HR, Ryan JA, Kowal NE. Cadmium toxicity. *Lancet*. Jun 9 1979;1(8128):1241-1242.
14. Parke DV. Cytochrome P450 metabolic and toxicological aspects, 2nd ed. Costas Ioannides, 1999.
15. Philpot RM. Characterization of cytochrome P450 in extrahepatic tissues. *Methods Enzymol*. 1991;206:623-631.
16. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 346-352.
17. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol*. Jan-Feb 1993;12(1):1-51.
18. Parkinson A. An overview of current cytochrome P450 technology for assessing the safety and efficacy of new materials. *Toxicol Pathol*. Jan-Feb 1996;24(1):48-57.
19. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. *Arch Biochem Biophys*. Oct 1958;77(2):493-509.
20. Meyer UA. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 15 1994;91(6):1983-1984.
21. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. Nov 1998;35(5):361-390.
22. Halpert JR. Structural basis of selective cytochrome P450 inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:29-53.
23. Loguercio C, Piscopo P, Guerriero C, De Girolamo V, Disalvo D, Del Vecchio Blanco C. Effect of alcohol abuse and glutathione administration on the circulating levels of glutathione and on antipyrine metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*. Aug 1996;56(5):441-447.
24. Ortiz de Montellano PR. *Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry*. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1995.
25. Okey AB. Enzyme induction in the cytochrome P-450 system. *Pharmacol Ther*. 1990;45(2):241-298.
26. Tindberg N, Ingelman-Sundberg M. Expression, catalytic activity, and inducibility of cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) in the rat central nervous system. *J Neurochem*. Nov 1996;67(5):2066-2073.
27. Von Bahr C, Steiner E, Koike Y, Gabriellson J. Time course of enzyme induction in humans: effect of pentobarbital on nortriptyline metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. Jul 1998;64(1):18-26.
28. Berg MJ. Drugs and smoking. *J Gen Specif Med*. Mar-Apr 1999;2(2):27-30.
29. Shoaf SE, Linnoila M. Interaction of ethanol and smoking on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medications. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(4):577-594.
30. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med*. Feb 8 1973;288(6):277-280.
31. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001;15(6):469-494.
32. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. Aug 2001;21(4):398-407.
33. Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res*. Jan 1 2005;72(2-3):131-135.
34. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99 Suppl:538-40.
35. *Clinical Pharmacology*. Gold Standard Inc, Elsevier Health Sciences; 2008: www.clinicalpharmacology.com.
36. Hansten P, Horn J. *Cytochrome P450 Enzymes and Drug Interactions, Table of Cytochrome P450 Substrates, Inhibitors, Inducers and P-glycoprotein, with Footnotes. Top 100 Drug Interactions - A guide to Patient Management*. Freeland: H&H Publications; 2008.
37. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizzaio S, Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. Apr 2003;23(2):119-127.
38. Chiu CC, Lu ML, Huang MC, Chen KP. Heavy smoking, reduced olanzapine levels, and treatment effects: a case report. *Ther Drug Monit*. Oct 2004;26(5):579-581.
39. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*. 2003; 25:46-53.
40. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*. Feb 1997;53(2):281-298.
41. Arnoldi J, Repking N. Olanzapine-induced parkinsonism associated with smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm*. Mar 1 2011;68(5):399-401.

42. Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on flvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 1995;58(4):399-403.
43. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Effects of the CYP 2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of flvoxamine and its major metabolite flvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit.* Aug 2003;25(4):463-468.
44. Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J, Eto S, Matsushita M. Interaction between flvoxamine and cotinine or caffeine. *Neuropsychobiology.* 2002;45(1):32-35.
45. Swett C, Jr. Drowsiness due to chlorpromazine in relation to cigarette smoking. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Gen Psychiatry.* Aug 1974;31(2):211-214.
46. Cognex (tacrine) package insert. Morris Plains, NJ: Parke-Davis; 1998 Sep.
47. Hsu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol.* Aug 1997;37(8):737-743.
48. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis.* Apr 2008;2(2):95-107.
49. Lee BL, Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. *Ann Intern Med.* Apr 1987;106(4):553-555.
50. Eldon MA, Luecker PW, MacGee J, Ritschel WA. Lack of effect of withdrawal from cigarette smoking on theophylline pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* Mar 1987;27(3):221-225.
51. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther.* Aug 2004;76(2):178-184.
52. Mayo PR. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit.* Oct 2001;23(5):503-505.
53. Hunt SN, Jusko WJ, Yurchak AM. Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther.* May 1976;19(5 Pt 1):546-551.
54. Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* Aug 1989;17(2):90-108.
55. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA); 2011: <http://www.ginasthma.org/>.
56. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 15 2007;175(8):783-790.
57. Bellido Casado J. [Asthma and smoking: an unfortunate combination]. *Arch Bronconeumol.* Jun 2007;43(6):340-345.
58. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med.* Jan 2009;15(1):39-45.
59. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002; 57:226-30
60. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* Apr 2005;60(4):282-287.
61. Invernizzi G, Ruprecht A, Paredi P, Mazza R, De Marco C, Boffi R. European Respiratory Society Monograph 2008; 42: 100-105; DOI: 10.1183/1025448x.0004201.
62. Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boffi R. *Respiratory Research.* 2009; 10:48.
63. Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Paredi P, Boffi R. Residual tobacco smoke: measurement of its washout time in the lung and of its contribution to environmental tobacco smoke. *Tob Control* 2007; 16: 29–33.
64. Rose JQ, Yurchak AM, Meikle AW, Jusko WJ. Effect of smoking on prednisone, prednisolone, and dexamethasone pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm.* Feb 1981;9(1):1-14.
65. Fox K, Jonathan A, Williams H, Selwyn A. Interaction between cigarettes and propranolol in treatment of angina pectoris. *Br Med J.* Jul 19 1980;281(6234):191-193.
66. Deanfield J, Wright C, Krikler S, Ribeiro P, Fox K. Cigarette smoking and the treatment of angina with propranolol, atenolol, and nifedipine. *N Engl J Med.* Apr 12 1984;310(15):951-954.
67. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KE. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(1):13-17.
68. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Shimada K. Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness. *Hypertens Res.* Aug 2005;28(8):631-638.
69. Fuhr U, Muller-Peltzer H, Kern R, et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol.* Apr 2002;58(1):45-53.
70. Holtzman JL, Weeks CE, Kvam DC, et al. Identification of drug interactions by meta-analysis of premarketing trials: the effect of smoking on the pharmacokinetics and dosage requirements for flecainide acetate. *Clin Pharmacol Ther.* Jul 1989;46(1):1-8.
71. Conrad GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol.* Feb 27 1984;53(5):41B-51B.
72. Labbe L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clin Pharmacokinet.* Nov 1999;37(5):361-384.
73. Grech-Belanger O, Gilbert M, Turgeon J, LeBlanc PP. Effect of cigarette smoking on mexiletine kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* Jun 1985;37(6):638-643.
74. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* May 15 2009;103(10):1339-1343.
75. Bellemain-Appaix A, Montalescot G, Silvain J, et al. Slow response to clopidogrel predicts low response. *J Am Coll Cardiol.* Feb 23 2010;55(8):815-822.
76. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Smoking promotes clopidogrel-mediated platelet inhibition in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Thromb Res.* Nov 2009;124(5):588-591.
77. Cho JH, Jeong YH, Ahn YJ, et al. The impact of smoking on post-clopidogrel platelet reactivity in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ J.* Mar 2010;40(3):119-124.
78. Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J.* Sep 2011;162(3):518-526 e515.
79. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* Apr 14 2009;53(15):1273-1278.
80. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, et al. The Influence of Smoking Status on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel and Prasugrel: The PARADOX Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 16. pii: S0735-1097(13)01478-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.037. [Epub ahead of print]
81. Bachmann K, Shapiro R, Fulton R, Carroll FT, Sullivan TJ. Smoking and warfarin disposition. *Clin Pharmacol Ther.* Mar 1979;25(3):309-315.
82. Colucci VJ, Knapp JF. Increase in international normalized ratio associated with smoking cessation. *Ann Pharmacother.* Mar 2001;35(3):385-386.
83. Evans M, Lewis GM. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy.* Nov 2005;25(11):1656-1659.
84. Taylor NBC, Walker JM. Antidiuretic substance in humane urine after smoking. *J Physiol* 1951; 113: 412-8
85. Duarte RL, Luiz RR, Paschoal ME. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer.* Aug 2008;61(2):244-254.
86. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Jul 14 2005;353(2):123-132.
87. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* Apr 1 2006;12(7 Pt 1):2166-2171.
88. Mazza R, Lina M, Boffi R, Invernizzi G, De Marco C, Pierotti M. *Annals of Oncology.* 2010. doi:10.1093/annonc/mdp599.
89. Eckhardt S, Pulte D, Hilsenbeck S, DD VH, Eckardt J. Response to chemotherapy in smoking and nonsmoking patients with non-small cell lung cancer (Meeting abstract). *ASCO Annual Meeting* 1995.
90. Volm M, Samsel B, Mattern J. Relationship between chemoresistance of lung tumours and cigarette smoking. *Br J Cancer.* Aug 1990;62(2):255-256.
91. Zhang J, Kamdar O, Le W, Rosen GD, Upadhyay D. Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Feb 2009;40(2):135-146.
92. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell

lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15 2008;71(4):1134-1142.

93. Stratton KR. Clearing the smoke : assessing the science base for tobacco harm reduction. Washington, D.C.: Institute of Medicine, National Academy Press; 2001.

94. Matthews NE, Adams MA, Maxwell LR, Gofton TE, Graham CH. Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* Dec 19 2001;93(24):1879-1885.

95. Mai SK, Welzel G, Haeghele V, Wenz F. The influence of smoking and other risk factors on the outcome after radiochemotherapy for anal cancer. *Radiat Oncol.* 2007;2:30.

96. Dresler CM. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used? *Lung Cancer.* Feb 2003;39(2):119-124.

97. Scavone JM, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Luna BG, Harmatz JS, Shader RI. Influence of oral contraceptive use and cigarette smoking, alone and together, on antipyrine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* May 1997;37(5):437-441.

98. Dong SX, Ping ZZ, Xiao WZ, et al. Effect of active and passive cigarette smoking on CYP1A2-mediated phenacetin disposition in Chinese subjects. *Ther Drug Monit.* Aug 1998;20(4):371-375.

99. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15(6):469-94

100. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreased clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther.* Mar-Apr 1973;14(2):259

101. Murdock HR, Robillard NF. Use of smokers in bioavailability studies. *Clin Pharmacol Ther* 1979;24:23

102. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharmaceut* 1978;6:7-39

103. Backman JT, Schroder MT, Neuvonen PJ. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *Eur J Clin Pharmacol.* Jan 2008;64(1):17-24.

104. Talbert M. Medicaments, alcool et tabac. *J Pharm Clin* 1992;11:23-7.

105. De Leon J, Diaz FJ, Rogers T, et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Feb 2003;27(1):165-171.

106. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol.* Sep 1999;25(9):1716-1719.

107. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* Mar 15 1998;128(6):467-477.

108. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1999;180(1 Pt 1):241-249.

109. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* Apr 23 2001;161(8):1065-1070.

110. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med.* Nov 20 1986;315(21):1305-1309.

111. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Honkanen R, Saarikoski S. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):211-218.

112. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, Hannan MT, Felson DT. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med.* May 1 1992;116(9):716-721.

113. Schiff I, Bell WR, Davis V, et al. Oral contraceptives and smoking, current considerations: recommendations of a consensus panel. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1999;180(6 Pt 2):S383-384.

114. Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Engl J Med.* Feb 28 1974;290(9):469-473.

115. Lane MR, Lee SP. Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment. *Lancet.* May 21 1988;1(8595):1147-1149.

116. Lam SK, Hui WM, Lau WY, et al. Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remission. *Gastroenterology.* May 1987;92(5 Pt 1):1193-1201.

117. Madsbad S, McNair P, Christensen MS, et al. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Jan-Feb 1980;3(1):41-43.

118. Mathiensen ER, Segard U, Christiansen JS. Smoking and glycemic control in male insulin-dependent (type 1) diabetics. *Diabetes Res* 1984;1:155-7

119. Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. Effect of rifampin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 2001;70(4):344-350.

120. Mason GR, Uszler JM, Effros RM, Reid E. Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest.* Jan 1983;83(1):6-11.

121. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet.* Jan 12 1980;1(8159):66-68.

122. Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BJ, Pare PD, Hogg JC. Increased airway mucosal permeability of smokers. Relationship to airway reactivity. *Am Rev Respir Dis.* Jan 1984;129(1):143-148.

123. Vidal MV, Gutfilen B, da Fonseca LM, Bernardo-Filho M. Influence of tobacco on the labelling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. *J Exp Clin Cancer Res.* Mar 1998;17(1):41-46.

124. Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *J Clin Nurs.* Jun 2009;18(11):1533-1540.

125. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics.* May-Jun 2005;46(3):262-273.



**Clinica, Ricerca, Organizzazione:
la centralità della persona
in Pneumologia**

Verona 2013
27/30 Novembre
Centro Congressi Veronaflere - Palaexpo

Segreteria Organizzativa



Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. 02/36590364 | Fax 02/67382337

www.uip2013.it
uip2013@aiporicerche.it