

Interazioni tra fumo di tabacco e farmaci

Interactions between tobacco smoke and drugs

Vincenzo Zagà, Marco Mura, Sonia Tripodi, Alberto Argiolas, Mario De Bernardi di Valserra

Riassunto

Il fumo di tabacco può modificare l'attività e la tossicità dei farmaci, attraverso interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche a vari livelli del metabolismo. La presente rassegna prende in esame le interazioni clinicamente significative. Il fumo infatti determina modificazioni della biodisponibilità sistemica e d'organo di molti farmaci, fra cui teofillina, insulina, propossifene, diazepam, propranololo e contraccettivi orali. Pertanto, in pazienti fumatori che fanno uso di questi farmaci i dosaggi vanno attentamente aggiustati e l'astensione dal fumo va particolarmente incoraggiata.

Parole chiave: fumo di tabacco, interazioni farmacologiche, farmacocinetica, farmacodinamica, citocromi.

Abstract

Tobacco smoke can modify the activity and toxicity of drugs through both pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions at different levels of the metabolism. In this review the clinically significant interactions are discussed. Tobacco smoke causes changes of systemic and organ-specific bioavailability of theophyllines, insulin, propoxyphene, diazepam, propranolol and oral contraceptives. Consequently, in smoker patients who use these drugs the dose should be carefully adjusted and abstention from smoke should be particularly encouraged.

Keywords: tobacco smoke, pharmacological interactions, pharmacokinetic, pharmacodynamics, cytochromes.

Introduzione

L'uso di tabacco, il consumo di bevande alcoliche e particolari abitudini alimentari possono modificare l'attività e la tossicità dei farmaci. Nella popolazione tabacco-dipendente occorre distinguere le interazioni tra organismo e farmaci da una parte e sostanze contenute nel fumo e medicinali dall'altra.

Le interazioni tra fumo di tabacco e farmaci possono rivestire una particolare importanza nei pazienti "polimedicali", specialmente nei soggetti con patologie cardiorespiratorie e psichiatriche. In particolare i pazienti psichiatrici, spesso in trattamento con più farmaci, sono notoriamente forti fumatori. Infatti, da uno studio statunitense, è emerso che in una

popolazione di pazienti seguiti ambulatorialmente con turbe psichiatriche, il 52% fumava rispetto al 30-33% di una popolazione generale di controllo (28). Tra questo 52%, i pazienti schizofrenici e con stato maniaco 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.

Meccanismi di 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 (29).

Il fumo di sigaretta può alterare la biodisponibilità del farmaco o modificare la risposta attesa del paziente al farmaco. Le interazioni che ne derivano possono ridurre l'efficacia della terapia e renderne più imprevedibili gli effetti.

Le interazioni farmacologiche possono essere farmacocinetiche o farmacodinamiche; i due tipi non si escludono a vicenda.

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

Vincenzo Zagà

Coordinatore Centri Antifumo, Presidio di Pneumotisiologia, Azienda USL Città di Bologna, SITAB

Marco Mura

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma "Tor Vergata"

Sonia Tripodi, Mario De Bernardi di Valserra

L.U.de.S. - Libera Università degli Studi di Scienze Umane e Tecnologiche Paradiso, Svizzera

Alberto Argiolas

Direttore Farmacia - AFM Bologna

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: 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 P_{450} 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.

1/ Effetti dei componenti del fumo di tabacco sulla farmacocinetica

I 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 di tali attività enzimatiche.

Il fumo di sigaretta è composto per il 95% da una fase *gassosa* contenente più di 500 composti (CO_2 , CO, acido cianidrico, ossido nitrico, benzene, ammoniaca, radicali liberi, polonio²¹⁰, etc.) e per il 5% da una fase *corporea* **costituita** da più di 3.500 composti (30, 31). **Tra questi ultimi vi sono** composti idrosolubili, **tra cui** nicotina e altri alcaloidi, **ed una** fase liposolubile o catrame contenente sostanze cancerogene, idrocarburi aromatici policiclici (PAH), N-nitrosamine, amine aromatiche e metalli pesanti (cadmio, nichel, piombo²¹⁰, cromo).

Idrocarburi aromatici policiclici

I PAH sono il prodotto della incompleta combustione di sostanze organiche,

come legno, carbone, oli non raffinati, benzina e tabacco. **Essi** sono abbondantemente presenti nel fumo di sigaretta, e sono potenti induttori degli enzimi epatici, agendo su alcune glucuronil-transferasi con modificazioni sia del metabolismo di farmaci, sia con produzione di sostanze cancerogene.

I PAH, fra i quali il benzopirene, l'antracene e il fenantrene, sono largamente responsabili dell'aumentato metabolismo dei farmaci, grazie all'induzione di enzimi microsomiali epatici e in modo particolare di citocromi quali: 1A1, 1A2, 2E1 e soprattutto P_{450} .

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 tacrina; di conseguenza nei fumatori sono spesso richiesti dosaggi più alti di questi farmaci, rispetto ai non fumatori, per ottenere lo stesso effetto.

La Nicotina

Gli effetti vasocostrittori della nicotina sono stati implicati nel ritardato assorbimento di farmaci somministrati per via transcutanea (31). La nicotina è principalmente metabolizzata in cotinina nel fegato, per azione del citocromo 2A6. Questo metabolismo è auto-inducibile. **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.

Ossido di carbonio

L'inibizione dei citocromi da parte dell'ossido di carbonio è stata dimostrata in studi *in vitro*. L'effetto è dose-dipendente, diretto e selettivo. L'ossido di carbonio non sembra invece inattivare i citocromi 1A2 e 2E1.

Metalli pesanti

Fra i metalli pesanti 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 importante nella patogenesi dell'enfisema, inibendo la produzione di procollagene da parte dei fibroblasti (34).

Alla base delle interazioni farmacologiche del fumo di tabacco vi è dunque soprattutto l'induzione dei citocromi epatici. Esiste comunque una variabilità inter-individuale d'origine genetica (esistono dei soggetti metabolizzatori lenti e rapidi). Alcune induzioni enzimatiche non sono state riscontrate con le gomme a base di nicotina.

La Tabella 1 illustra i componenti del fumo di tabacco identificati come induttori dei sistemi enzimatici.

COMPONENTI DEL FUMO DI SIGARETTA IN GRADO DI STIMOLARE I SISTEMI ENZIMATICI	
Rilevante effetto di induzione	Idrocarburi aromatici policiclici 3,4-benzopirene 3,4-benzofluorene antracene fluorantrene benzoantracene crisene
Minore effetto di induzione	nicotina cadmio alcuni pesticidi (soprattutto i polialogenati)

2/Tabacco e interazioni medicamentose

Le interazioni medicamentose farmacodinamiche **provocate dal fumo** sono spesso il frutto di osservazioni cliniche isolate o di inchieste epidemiologiche. Esse sono essenzialmente legate agli effetti della nicotina, in particolare cardiovascolari, in seguito all'attivazione centrale e periferica del sistema simpatico, con liberazione di catecolamine. Ciò ha per conseguenza un aumento del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa. Si osserva inoltre una vasocostrizione coronarica e cutanea, così come un aumento della vigilanza e delle secrezioni gastriche. A livello bronchiale, la nicotina è responsabile della prima fase di broncocostrizione. Gli studi effettuati da Hong, Hartiala, Matsumoto e Bonham, inizialmente su animali da esperimento come cani e topi, dimostrano infatti che la nicotina presente nella componente gassosa è il principale agente responsabile dell'innescare della I fase di risposta broncostruttiva al fumo di sigaretta.

Questa I fase è una fase rapida, indotta sia da un riflesso colinergico che da un rilascio di tachichinine, evocate dall'attivazione delle fibre C vagali broncopolmonari (35, 36,37,38). Un recente studio di Matsumoto e Coll. ha inoltre individuato nei radicali liberi idrossilici (OH) una potente agente broncostrutturatore per stimolazione colinergica sia delle

fibre non adrenergiche che non colinergiche (e-NANC) del sistema parasimpatico (39).

Quali interazioni fumo-farmaci sono clinicamente significative?

Solo una dozzina di queste interazioni tra fumo e farmaci si sono dimostrate, a

tutt'oggi, clinicamente significative (Tabella 2). Alcuni studi, infatti, hanno messo in evidenza una effettiva riduzione degli effetti del farmaco o la necessità di aumentare le dosi, legate all'aumento della clearance determinata dal fumo, mentre in altri la clearance risultava solo lievemente influenzata, o del tutto invariata.

TABELLA 2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE TRA FUMO E FARMACI (1)

Farmaco	Meccanismo	Effetto nei fumatori
Teofillina	induzione della CYP1A2	il fumo può condurre a ridotte concentrazioni sieriche di t. e a ridotti effetti clinici; l'eliminazione di t. è considerevolmente più rapida nei fumatori che nei non fumatori; siccome la teofillina ha un range terapeutico ridotto, la sua interazione col fumo è di moderata/elevata rilevanza clinica
Propranololo	aumentato rilascio di catecolamine nei fumatori	i fumatori che assumono p. possono avere un'aumentata pressione arteriosa e frequenza cardiaca rispetto ai non fumatori; il fumo può interferire nell'efficacia del p. nel trattamento dell'angina pectoris; il fumo inoltre può ridurre l'efficacia del p. nel prevenire l'ictus nei pazienti ipertesi
Mexiletina	induzione della CYP2D6	il fumo incrementa il ritmo di eliminazione della m.; aggiustamenti del dosaggio sono spesso necessari
Eparina	aumentato legame all'antitrombina III	i fumatori possono richiedere un dosaggio leggerm. più alto rispetto ai non fumatori; i fumatori hanno un'emivita più breve e una eliminazione più rapida dell'e. rispetto ai non fumatori
Tacrina	induzione della CYP1A2	l'efficacia della t. nei fumatori può essere ridotta; le concentrazioni medie della t. nei fumatori sono del 67% inferiori
Insulina	riduzione dell'assorbimento dell'i., che può legato alla vasocostrizione periferica	i diabetici insulino-dipendenti forti fumatori possono richiedere una dose superiore del 15-30% rispetto ai non fumatori
Flecainide	sconosciuto	il fumo di sigaretta può ridurre secondo una metanalisi le concentrazioni sieriche di f.; pazienti fumatori con contrazioni ventricolari premature, in uno studio, richiedevano dosaggi più alti rispetto ai non fumatori, sebbene il meccanismo di questa interazione sia sconosciuto, è possibile un aumento del metabolismo epatico della f.
Pentazocina	sconosciuto	il fumo può causare riduzione dell'effetto analgesico della p.; i fumatori possono richiedere un dosaggio maggiore del 40-50% per avere lo stesso effetto
Propossifene	sconosciuto	nei forti fumatori può essere necessario un dosaggio maggiore per ottenere lo stesso effetto analgesico
Antidepressivi triciclici	aumento del metabolismo epatico	secondo alcuni, ma non tutti gli studi, sono state rilevate nei fumatori concentrazioni sieriche di a.t. minori
Benzodiazepine	sconosciuto	i fumatori possono necessitare di dosaggi maggiori di b. per avere gli stessi effetti sedativi
Estradiolo	aumento del metabolismo verso metaboliti meno attivi	

Interazioni farmacocinetiche

Le interazioni farmacocinetiche riguardano quei farmaci 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 (1).

Antipirina

E' 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 (18).

Benzodiazepine e Clorpromazina

I forti fumatori mostrano una minore sedazione rispetto ai non fumatori, ma non è stato ancora definito se questo effetto sia dovuto ad una alterazione farmacocinetica o ad una alterata risposta d'organo (1). Nei fumatori, infatti, viene riscontrata un'aumentata clearance dell'alprazolam, lorazepam, oxazepam, diazepam e demetil-diazepam, una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della clorpromazina e clozapina, mentre il clordiazepossido non risulta influenzato dal fumo (2). Il fumo probabilmente agisce stimolando il sistema nervoso centrale, piuttosto che accelerando il metabolismo o riducendo le concentrazioni di questi farmaci nel cervello.

Ancora una volta il clinico dovrebbe comunque essere consapevole del fatto che possono essere richiesti maggiori dosaggi nei pazienti che fumano per ottenere gli stessi effetti sedativi dei pazienti non fumatori (1).

Antidepressivi e analettici

L'induzione degli enzimi epatici determina un aumento del metabolismo e una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di imipramina, clomipramina, fluvoxamina e trazodone. L'effetto del fumo sulle concentrazioni plasmatiche dell'amitriptilina e della nortriptilina è variabile. Il bupropione non mostra invece di essere influenzato dal fumo. Il fumo è associato inoltre ad un'aumentata clearance di tiotixene, flufenazina, aloperidolo e olanzapina (2).

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 attraverso varie vie, riducendo la concentrazione di farmaco attivo (6, 46).

Corticosteroidi

L'azione del fumo di tabacco sui corticosteroidi 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 (43).

Eparina

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 (4).

Estrogeni

Il fumo di tabacco porta ad un aumento della trasformazione ossidativa degli estrogeni nell'uomo; l'estradiolo viene così ossidato ad estrone. E' stato dimostrato che il fumo di tabacco accresce la 2-idrossilazione di circa il 50% (33). L'effetto antiprogesterinico del fumo può in parte spiegare la minore incidenza di cancro endometriale, l'aumentata osteoporosi e la più precoce menopausa osservata nelle fumatrici (6). In particolare il fumo di tabacco sembra annullare i benefici effetti del trattamento con estrogeni nelle donne in postmenopausa (47, 48). 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) (47).

Flecainide

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 (9). 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, mentre secondo Conrad e Ober l'assorbimento del farmaco sarebbe normale (10).

Fenacetina e Paracetamolo

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 (17).

Diuretici

E' stato dimostrato che il fumo inibisce la diuresi, interferendo sull'azione dei farmaci diuretici come la furosemide. Tale effetto è mediato dalla nicotina, che aumenta la secrezione di ormone anti-diuretico dalla ghiandola pituitaria posteriore (40).

H₂-antagonisti dell'istamina

Il fumo determina un ritardo di guarigione dell'ulcera duodenale, interferendo con la terapia medica antiulcerosa (41). I pazienti fumatori quindi possono così non avere tutti i benefici della terapia con H₂-antagonisti ed essere più esposti alle recidive (42).

Insulina

I pazienti insulino-dipendenti e fumatori, secondo uno studio clinico (11), 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 differenze significative nella glicemia e nella concentrazione di emoglobina A1c tra soggetti insulino-dipendenti fumatori e non fumatori (12). Nonostante questi equivoci risultati, 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 (1).

Mexilitina

La mexilitina è un agente antiaritmico di classe Ib 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 il tasso di eliminazione della mexilitina, inducendo l'attività del citocromo P₄₅₀ e CYP2D6 (8).

Pentazocina

In uno studio è stata dimostrata l'esistenza di una interazione tra pentazocina e fumo, visto che i pazienti fumatori richiedevano 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 (2).

Propranololo

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 all'aumentare dell'età.

Il fumo di sigaretta associato al propranololo è una combinazione azzardata, a causa della diminuzione della funzionalità cardiaca, dell'aumento della pressione arteriosa e dell'aumento delle resistenze periferiche causati del fumo (1).

Propossifene

In uno studio degli anni '70 fu dimostrata la minore efficacia analgesica del propossifene nei forti fumatori rispetto ai non fumatori (13).

In un altro studio, però, non sono state osservate differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche del farmaco tra fumatori e non fumatori (14). E' 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 (15). Può quindi essere appropriato evitarne l'uso nei fumatori.

Ropivacaina

Il fumo di tabacco aumenta l'escrezione della 3-OH-ropivacaina nelle urine, probabilmente a causa dell'induzione del citocromo CYP1A2, che ne media il metabolismo, e diminuisce l'escrezione del metabolita (S)-2-6-pipecoloxilidide, la cui formazione dipende dall'isoenzima CYP3A4. Tuttavia non sono state osservate differenze nella clearance plasmatica e nell'emivita del farmaco tra fumatori e non fumatori (16). Questi risultati sembrano però confermare l'ipotesi di un aumento selettivo del metabolismo dei farmaci da parte del fumo e dell'esistenza di una specificità nell'induzione dei diversi isoenzimi del citocromo P₄₅₀.

Tacrina

Il fumo di sigaretta può ridurre considerevolmente le concentrazioni plasmatiche della tacrina. In uno studio, nei fumatori la concentrazione dei metaboliti della tacrina nelle urine era circa 3 volte maggiore che nei 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 (1).

Tc^{99m}-DTPA

Nei fumatori senza significativa ostruzione delle vie aeree la clearance del Tc^{99m}-DTPA (dietilentriaminopentacetato), utilizzato nelle scintigrafie ventilatorie per lo studio della permeabilità alveolo-capillare, risulta aumentata, determinando una diminuzione dell'emivita, che si

normalizza con l'astensione dal fumo per almeno una settimana (19,20,21).

Anche la marcatura dei globuli rossi e delle proteine plasmatiche da parte del Tc^{99m} 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 (22).

Teofillina

Numerosi studi hanno dimostrato che la teofillina è eliminata più rapidamente nei fumatori che nei non-fumatori (1). Il fumo riduce l'emivita della teofillina e ne aumenta la clearance totale. Inoltre, come abbiamo già visto, il fumo determina un aumento della concentrazione dell'isoenzima CYP1A2, responsabile del metabolismo della teofillina. Di conseguenza, le concentrazioni ematiche della teofillina sono significativamente ridotte nei fumatori, a causa dell'aumento della clearance corporea.

Le teofillina, come noto, ha una finestra terapeutica ridotta (5-20 µg/ml), e quando si smette di fumare improvvisamente, può essere necessaria una riduzione dei dosaggi della teofillina per evitarne gli effetti tossici. Inoltre, dal momento che possono essere necessari da alcuni giorni a diverse settimane prima che gli effetti dell'induzione enzimatica siano scomparsi (a seconda del numero di sigarette che venivano fumate giornalmente), questo effetto può essere osservato diverso tempo dopo la cessazione del fumo.

In uno studio è stato dimostrato che le reazioni avverse alla teofillina erano meno frequenti nei moderati fumatori (11%) e nei forti fumatori (7%) che nei non-fumatori (13%), a causa delle ridotte concentrazioni ematiche di teofillina osservate 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 (1). 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 (6-7). 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. Anche il fumo passivo di tabacco, come dimostrato da Mayo, determina un aumento della clearance della teofillina in bambini asmatici esposti, rispetto al gruppo di controllo di non esposti (32).

Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche riguardano quei farmaci 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.

Le interazioni farmacodinamiche significative tra il fumo di sigaretta e i farmaci includono:

- un maggior rischio di eventi cardiaci nei fumatori con **ipertensione controllata**;
- una diminuzione degli effetti terapeutici di alcuni **farmaci antipertensivi** (β -bloccanti in particolare) e **antianginosi** (4); **in particolare**, secondo uno studio il propranololo nei fumatori, oltre che potenzialmente pericoloso, è meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa di un diuretico tiazidico (23); secondo un altro studio, gli antagonisti dell'enzima convertitore dell'angiotensina sono più efficaci dei β -bloccanti nel trattamento dei fumatori con ipertensione arteriosa (24);
- possibile interferenza del fumo negli effetti terapeutici del **propranololo** anche sull'angina pectoris; il meccanismo di questa interazione è sconosciuto, ma è possibile che i fumatori raggiungano concentrazioni di carbossiemoglobina del 5-13% (contro l'1-2% dei non fumatori), che possono di per sé aggravare l'angina (25); da ricordare anche l'interferenza riportata del fumo sull'efficacia dell'**atenololo** e soprattutto della **nifedipina** nel trattamento dell'angina (26);
- aumento delle concentrazioni sieriche delle **lipoproteine LDL** e del **colesterolo totale**;
- aumentato rischio di sviluppo e di recidiva di **ulcera peptica**, o diminuzione della risposta agli **antagonisti dei recettori H₂**; secondo Lam il sucralfato, che non risente degli effetti avversi del fumo, andrebbe quindi preferito nei fumatori (27). 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;
- aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi nelle donne che fumano e che assumono contemporaneamente **contraccettivi orali**, soprattutto nella popolazione tra i 35 e i 45 anni (44, 45);
- diminuzione della sedazione da parte delle **benzodiazepine**, diminuzione dell'analgesia da **oppioidi**, probabilmente a causa degli effetti stimolanti della nicotina;
- diminuzione dell'efficacia della **terapia antimalarica** nel Lupus cutaneo (46) e verosimilmente nel trattamento della patologia malarica.

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. Il catabolismo della **caffeina**, per esempio, è aumentato del 60-70% per induzione del citocromo 1A2 (30, 31). La caffeinemia può raddoppiare, a parità di consumo di caffè, quando si smette di fumare, e questo potrebbe in parte spiegare lo stato di nervosismo presente quando si smette di fumare. I soggetti fumatori, inoltre, pesano mediamente meno rispetto ai soggetti non fumatori, per cui è necessario assicurarsi che la posologia farmacologica sia stata adattata all'eventuale differente peso dell'ex-fumatore, rispetto a quando era fumatore. 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 tra i 35 e i 45 anni 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 età più giovani; tuttavia il grado di prevenzione di malattia **ischemica** ottenuto con la cessazione del tabagismo è notevolmente elevato (1).

3/ Conclusioni

Scopo di questa rassegna era rispondere al quesito se vi siano interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti col fumo di tabacco. La risposta è che, nella maggior parte delle situazioni cliniche considerate, c'è una evidenza, più o meno consistente a seconda dei farmaci considerati, di un rischio riconducibile all'interazione col fumo, in particolare con gli idrocarburi aromatici policiclici, che sono potenti induttori enzimatici. Le evidenze più significative riguardano le teofilline, l'insulina, il propossifene, il diazepam e il propranololo. Il fumo quindi può aumentare la clearance del farmaco, diminuirne l'assorbimento, determinare induzione della catena enzimatica dei citocromi, o talvolta una combinazione di tutti questi fattori. La ricaduta clinica nei fumatori consiste in un maggior rischio per i pazienti in trattamento per patologie cardiovascolari, bronchiali ostruttive, gastrico-ulcerose e per le donne che assumono contraccettivi orali. Molte potenziali interazioni restano da studiare. La difficoltà di valutazione nella pratica clinica risiede nel fatto che il comportamento individuale nei riguardi della sigaretta è molto vario. In pratica, in un paziente fumatore cronico un qualsiasi trattamento farmacologico può essere avviato in prima battuta con le posologie standard. L'adattamento posologico può poi rendersi necessario in quei pazienti con patologie a rischio (diabete, cardiopatie, broncopneumopatie ostruttive, uso di anticoncezionali, patologie psichiatriche), a causa delle interferenze del fumo di tabacco coi farmaci somministrati cronicamente. I professionisti della salute devono quindi prestare una attenzione particolare ai pazienti che fumano e sono portatori di queste malattie, incoraggiando la disassuefazione dal tabagismo.

Bibliografia

1. Schein R. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother* 1995;29:1139-48.
2. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15(6):469-94.
3. D'Arcy PF. Drug interactions and reactions update. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:302-7.
4. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(6):425-38.
5. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(5):500-15.
6. Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:90-108.
7. Hunt SN, Jusko WJ, Yurchak AM. Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:546-51.
8. Labbe L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexilitine. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(5):361-84.
9. Holtzman JL, Weeks CE, Kvam DC, Berry DA, Mottonen L, Ekholm BP 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* 1989;46:1-8.
10. Conrad GT, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol* 1984;53:41B-51B.
11. Madsbad S, McHair P, Christiansen MS. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:41-3.
12. Mathiensen ER, Segard U, Christiansen JS. Smoking and glycemic control in male insulin-dependent (type 1) diabetics. *Diabetes Res* 1984;1:155-7.
13. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and clordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med* 1973;288:277.
14. Murdock HR, Robillard NF. Use of smokers in bioavailability studies. *Clin Pharmacol Ther* 1979;24:23.
15. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharmaceut* 1978;6:7-39.
16. Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. Effect of rifampin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(4):344-50.
17. Dong SX, Ping ZZ, Xiao WZ, Shu CC, Bartoli A, Gatti G, D'Urso S, Perucca E. Effect of active and passive smoking on CYP1A2-mediated phenacetin disposition in Chinese subjects. *Ther Drug Monit* 1998;20(4):371-5.
18. 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* 1997;37(5):437-41.
19. Mason GR, Uszler JM, Effros RM, Reid E. Rapidly reversible alteration of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *Chest* 1983;83:6-11.
20. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crowley JCQ, Veall N. Increased alveolar permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;8:66-80.
21. Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BJR, Pare PD, Hogg JC. Increased airway mucosal permeability of smokers. Relationship to airway reactivity. *Am Rev Resp Dis* 1984;129:143-148.
22. Vidal MV, Gutfilem B, de 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* 1998;17(1):41-6.
23. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
24. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KE. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. *Ur J Clin Pharmacol* 1993;44:13-7.
25. Fox K, Jonathan A, Williams H, Selwyn A. Interaction between cigarettes and propranolol in treatment of angina pectoris. *Br Med J* 1980;1:91-3.
26. Deanfield J, Wright C, Krikler S, Ribeiro P, Fox K. Cigarette smoking and the treatment of angina with propranolol, atenolol, and nifedipine. *N Eng J Med* 1984;310:951-4.
27. Lam SK, Hui WM, Lau WY, Branicki FJ, Lai CL, Lok ASF. Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remission. *Gastroenterology* 1987;92:1193-201.
28. Soaf SE, Linnoila M. Interaction of ethanol and smoking on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medications. *Psychopharmacol Bulletin* 1991;4:577-95.
29. Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacol* 1995;29:1139-48.
30. Talbert M. Medicaments, alcool et tabac. *J Pharm Clin* 1992;11:23-7.
31. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999;6:425-38.
32. Mayo PR. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit* 2001;5:503-5.
33. Michnovicz JJ, Herschcopf 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 Eng J Med* 1986;315:1305-9.
34. Kraemer DF, Lucas JB, Pahren HR, Ryan JA, Kowal NE. Cadmium toxicity. *Lancet*. 1979;1(8128):1241-2.
35. Hong J-L, Rodger IW, Lee LY. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: cholinergic mechanisms, tachykinins, and cyclooxygenase products. *J Appl Physiol* 1995; 78(6):2260-66.
36. Hartiala J J, Mapp C, Mitchell R, Gold WM. Nicotine-induced respiratory effects of cigarette smoke in dogs. *J Appl Physiol* 1985;59(1):64-71.
37. Hong JL, Lee LY. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: causative agents and role of thromboxane receptors. *J Appl Physiol* 1996;81(5):2053-59.
38. Bonham AC, Chen CY, Mutoh T, Joad JP. Lung C-Fiber CNS Reflex: Role in the Respiratory Consequences of Extended Environmental Tobacco Smoke Exposure in Young Guinea Pigs. *Environmental Health Perspectives* 2001;109(4):573-8.
39. Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Koto H, Fukuyama S, Hara N. Effect of dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, on cigarette smoke-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000;1:403(1-2):157-61.
40. Taylor NBG, Walker JM. Antidiuretic substance in humane urine after smoking. *J Physiol* 1951;113:412-8.
41. Friedman GD, Sieghelaub AB, Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Eng J Med* 1974; 290: 469-73.
42. Lane MR, Lee SP. Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment. *Lancet* 1988;1: 1147-9.
43. Rose JQ, Yurchak AM, Meikle AW, Jusko WJ. Effect of smoking on prednisone, prednisolone, and dexamethasone pharmacokinetics. *J Pharmacol Biopharmaceut* 1981;9:1-14.
44. Vessey MP, Lawless M, Yates D. Oral contraceptives and stroke. Findings in a large prospective study. *Br Med J* 1984;289:530-1.
45. Pettiti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Rancharan S. Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979;242: 1150-4.
46. Rhaman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking Interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous Lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716-9.
47. Kiel DP et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med* 1992;116:716-21.
48. Komulainen M et al. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of five-year clinical TRIAL. *Osteoporos Int* 2000;11:211-8.