

Riassunto del rapporto di ricerca - Studi clinici, genetici e farmacogenetici sulla disassuefazione dal tabacco

Il tabagismo può avere conseguenze importanti sull'effetto di alcuni medicinali. Gli idrocarburi aromatici policiclici prodotti durante la combustione del tabacco e della carta delle sigarette inducono l'attività di alcune proteine, tra cui un'isoforma appartenente alla famiglia dei citocromi P450(CYP), il CYP1A2. Questa induzione può ridurre i valori plasmatici dei medicinali metabolizzati da tale isoforma e di conseguenza diminuire la loro efficacia. Al contrario, con la cessazione del consumo di tabacco, la concentrazione plasmatica di questi medicinali può a volte raggiungere dei valori tossici che rendono necessaria la riduzione della dose somministrata. Pertanto, la generalizzazione del «divieto di fumo» negli ospedali crea una nuova sfida nell'ambito della presa a carico di pazienti trattati con medicinali che dipendono principalmente dal CYP1A2 per la loro metabolizzazione (come la clozapina, l'olanzapina, la teofillina, ecc.). Le scarse informazioni attualmente disponibili in materia portano a supporre l'esistenza di un'elevata variabilità interindividuale per quanto riguarda l'induzione di CYP1A2 causata dal fumo della sigaretta. Il nostro studio si è proposto di esaminare la variazione dell'attività del CYP1A2 in un ampio gruppo di fumatori prima e dopo la cessazione del consumo di tabacco, nonché di determinare i fattori clinici e genetici che potrebbero spiegare tale variabilità.

A tal fine sono stati inclusi nella ricerca 194 fumatori intenzionati a smettere di fumare e a partecipare a un programma di disintossicazione dal tabacco. Abbiamo misurato l'attività del CYP1A2 in tutti i partecipanti prima dell'inizio del programma e sui soggetti in astinenza quattro settimane dopo la cessazione del consumo di tabacco. Abbiamo utilizzato un test di fenotipizzazione alla caffeina, che costituisce un marcatore valido dell'attività del CYP1A2.

Dai risultati ottenuti emerge che nei fumatori l'attività del CYP1A2 è più elevata del 60 per cento circa rispetto ai non fumatori, ma con una forte variabilità interindividuale. Mentre in alcune persone il fatto di fumare o di astenersi non modifica per nulla o solo di poco l'attività del CYP1A2, in altre può comportare una differenza d'attività del 700 per cento. Concretamente, nei pazienti a cui sono stati somministrati dei medicinali metabolizzati da questo enzima, il fatto di fumare o di smettere di fumare potrebbe dunque diminuire o aumentare fortemente i tassi di questi medicinali nel sangue (potenzialmente fino a una differenza del 700 %!), causando conseguenze cliniche importanti (inefficacia del farmaco per i fumatori, intossicazione nei pazienti che smettono di fumare). È quindi necessario procedere a un controllo clinico successivo approfondito di questi pazienti, possibilmente con una misurazione dei tassi del medicamento in questione nel sangue e, se del caso, un conseguente adeguamento della dose somministrata. Tra i fattori descritti, certi polimorfismi del gene CYP1A2 influenzano l'attività dell'enzima allo stadio indotto o non indotto, ma non è stato riscontrato nessun effetto sull'inducibilità del CYP1A2. Sono dunque necessarie analisi supplementari per rilevare altri fattori che possano contribuire a questa variabilità.