

Il trattamento integrato del paziente fumatore

The integrated cessation treatment of the smoker

Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Massimo Baraldo, Biagio Tinghino, Maria Sofia Cattaruzza

Riassunto

La diffusione pandemica del tabagismo (1,2 miliardi di fumatori nel mondo e più di 7 milioni di decessi tabacco-correlati) fa del fumo di tabacco la prima causa di morte evitabile nel mondo. Lungi dall'essere un semplice "vizio" o "abitudine", il tabagismo è riconosciuto dall'*International Classification of Diseases (ICD-10)* e dal *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM)* come una patologia da dipendenza. Esso infatti soddisfa i criteri psicobiologici per definire, come tutte le altre tossicodipendenze, uno stato di *addiction*. Inoltre, il tabagismo funge da *gateway* per altre droghe. Gli interventi di cessazione del fumo presuppongono oggi competenze integrate e devono diventare pratica comune di tutti gli operatori della salute. I punti fermi evidenziati scientificamente sono il *counselling*, il trattamento farmacologico con i farmaci di prima fascia come i sostituti nicotici in tutte le sue forme, il bupropione e la vareniclina (e citisina). La combinazione di questi trattamenti, non farmacologico e farmacologico risulta essere di maggiore validità per la cessazione del fumo di tabacco. In questa *review* si discute sui vari trattamenti alla luce delle linee guida internazionali e nazionali.

Parole chiave: dipendenza tabacco, *smoking cessation*, terapia farmacologica, terapia non farmacologica.

Abstract

The pandemic spread of smoking (1.2 billion smokers worldwide and more than 7 million tobacco related deaths) makes tobacco smoking the leading cause of avoidable death in the world. Far from being a simple "vice" or "habit", smoking is recognised by the International Classification of Diseases (ICD-10) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM) as an addictive pathology. In fact, it satisfies the psychobiological criteria to define, like all other drug addictions, a state of dependence. Furthermore, smoking acts as a gateway to other substance-related addictions. Smoking cessation interventions now require integrated skills and must become common practice for all health professionals. The scientifically highlighted points of reference are counselling, first choice pharmacological treatment such as with nicotine substitutes in all its forms, bupropion and varenicline (and cytisine). The combination of these treatments, non-pharmacological and pharmacological, appears to be of greater validity for the cessation of tobacco smoking. This review discusses the various treatments in light of international and national guidelines.

Keywords: tobacco addiction, *smoking cessation*, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy.

Introduzione

È con il termine di *tobacco epidemic* (ma sarebbe meglio scrivere *tobacco pandemic* per la sua capillare diffusione planetaria) che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica la diffusione pandemica del tabagismo (1,2 miliardi di fumatori nel mondo) e la conseguente ecatombe di vite umane causata dal fumo di tabacco (> 7 milioni/anno) [1].

Una vera e propria emergenza a livello mondiale il cui fattore eziologico, il fumo di tabacco, rappresenta la prima causa di morte evitabile, fra quelle non infettive. Come ci ricorda l'OMS, più della metà dell'oltre miliardo di fumatori nel mondo morirà per una patologia fumo-correlata se non s'interviene con efficaci programmi di prevenzione primaria e secondaria del tabagismo.

Il tabagismo è una patologia da dipendenza ad alto rischio per altre patologie, in quanto capace di generare, come una "bomba a grappolo", con un effetto domino, altre patologie a vari organi e apparati, seminando morti, lutti e sofferenze.

Nonostante questi fatti innegabili, l'idea di curare i tabagisti non è molto diffusa, perché si continua a pensare che sia sufficiente la semplice volontà degli individui per interrompere la dipendenza che è forte che con il "fai-da-te" solo l'1-3% dei casi ottiene una "guarigione spontanea".

Cosa è il tabagismo

Il tabagismo, lungi dall'essere un semplice "vizio" o "abitudine", è riconosciuto dall'*International Classification of Diseases* (ICD-10) dell'OMS e dal *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* dell'*American Psychiatric Association* (APA) [2], come una patologia da dipendenza, in cui la nicotina, sostanza neuro-psicotropa, scatena alterazioni neurochimiche, modifica la plasticità di alcune zone cerebrali e delle strutture recettoriali, inducendo cambiamenti comportamentali relativi alla memoria, alle emozioni e all'apprendimento, alla stessa stregua di altre sostanze psicotrope. Il tabagismo, infatti,

soddisfa tutti i criteri clinici e psicobiologici per definire uno stato di dipendenza, analogamente agli altri tipi di tossicodipendenze.

Inoltre, la dipendenza da uso di tabacco, oltre a produrre malattia e morte prematura, comporta un costo economico notevolissimo per le economie nazionali.

Ma questo non è tutto, perché il tabagismo è come se avesse una marcia in più rispetto alle altre sostanze psicotrope, in quanto, con modificazioni biologiche e molecolari, funziona da gateway per altre droghe, cioè predispone all'uso di altre sostanze psicoattive. In sostanza, il tabagismo, come "patologia psichiatrica da nicotina", è capace di predisporre all'uso di altre droghe come ampiamente dimostrato dal Premio Nobel Eric Kandel [3].

Smoking cessation: i trattamenti

Gli interventi di *smoking cessation*, materia complessa che richiede competenze integrate e provenienti da diverse aree formative, anche se con livelli di intervento variabili, devono diventare pratica comune di tutti coloro che lavorano per la salute. In quest'ottica la Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) ha inaugurato nel 2019 la Scuola Nazionale di Tabaccologia Medica e ha curato le edizioni italiane delle linee guida (LG) europee per il trattamento del tabagismo dello European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP) di cui la SITAB è partner [4].

Nel frattempo SITAB è impegnata alla stesura delle LG italiane sul trattamento del tabagismo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Obiettivo principale delle raccomandazioni emanate dalle LG è quello che i medici raccomandino fortemente l'uso di trattamenti medici e di *counselling* efficaci nel trattamento della dipendenza da tabacco a tutti quei pazienti che consumano tabacco. Dalle LG si evince che pur concordando che non esiste ancora il *gold standard*, inteso come trattamento con efficacia assoluta della disassuefazione dal fumo di tabacco, tuttavia esistono alcuni tratti comuni e punti fermi per

tutte le metodologie impiegate in questo campo e che cominciano ad avere solida validazione scientifica:

a) perché una metodologia abbia un'efficacia significativa non può prescindere da un'azione di *counselling*, indipendentemente dalla sua intensità e articolazione, individuale o di gruppo (terapia non farmacologia);
b) i trattamenti farmacologici rappresentati a oggi dai sostituti nicotinici (NRT), bupropione, vareniclina (VAR) e citisina sono supporti terapeutici efficaci e sicuri che consentono di avere una marcia in più nel difficile campo della disassuefazione, specie quando combinate fra loro (terapia farmacologia) con il *counselling* (terapia non farmacologia) sotto ogni forma di declinazione.

La dipendenza dal tabacco (tabagismo) è caratterizzata da una dipendenza fisica da nicotina e dall'instaurarsi di un'abitudine condizionata comportamentale di consumare il tabacco. Quindi, per la massima efficacia, come raccomandato dalle LG sulla pratica clinica degli Stati Uniti, il trattamento della dipendenza dal tabacco prevede un approccio multidisciplinare. La dipendenza fisica può essere trattata con farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per smettere di fumare; l'abitudine comportamentale può essere trattata attraverso il *counselling* e la promozione di programmi di cambiamento del comportamento anche attraverso interventi politici di creare ambienti senza fumo [5].

Terapia non farmacologia

La terapia non farmacologia è sostanzialmente rappresentata dal *counselling* in tutte le sue forme e declinazioni (individuale, di gruppo, telefonico, breve, intensivo).

Consiglio breve per la cessazione

Con 7 consumatori di tabacco su 10 che vedono un operatore sanitario in un dato anno, esistono opportunità di un breve consiglio clinico per la cessazione. Il trattamento del fumo è importante per tutte le aree della Medicina e le prove a sostegno di un breve consiglio clinico di cessazione sono robu-

ste. La US Preventive Services Task Force fornisce una raccomandazione di "grado A" per brevi interventi di disassuefazione dal tabagismo forniti dal medico. Anche il *counselling* da parte di operatori sanitari non medici, inclusi infermieri, professionisti della salute orale e farmacisti, aumenta i tassi di cessazione [6].

Il *counselling* è un importante strumento relazionale nell'ambito dell'attività clinica, è un processo di dialogo e reciprocità tra due persone mediante il quale un "consulente" aiuta chi lo consulta a prendere delle decisioni, ad agire in rapporto a queste e a fornire un'accurata e attenta informazione, con adeguato sostegno, anche di tipo psicologico. Nell'ambito del *counselling* non si verifica solo uno scambio di informazioni ma anche un processo di empatia. Da vari studi [5,7] è emerso che:

a) maggiore è la durata del primo colloquio e maggiore sarà il numero di coloro che smetteranno di fumare; b) l'efficacia aumenta anche quando il *counselling* è più intensivo e prolungato nel tempo.

La maggior parte dei fumatori cerca di smettere di fumare senza alcun aiuto e senza utilizzare specifici trattamenti, riducendo il numero di sigarette oppure, in maniera più drastica, astenendosi dal fumare da un giorno all'altro [8].

Il consiglio breve

L'applicazione invece di un approccio sistematico e semplice per identificare, consigliare e sostenere tutti i pazienti che fumano, può migliorare considerevolmente i tassi di abbandono del tabacco, migliorando, nel contempo, l'efficacia di altre eventuali terapie concomitanti. Questo tipo di aiuto lo può dare in prima istanza il medico generalista o specialista con una formazione di primo livello e in seconda battuta i professionisti tabaccologi dei Centri Antifumo. La tecnica dell'intervento clinico minimo (*very brief advice* e *brief counselling*), raccomandato dalle principali LG prodotte da organismi nazionali di diversi Paesi europei ed extraeuropei, è noto con la sigla delle 5A: *ask, advi-*

se, assess, assist, arrange che costituisce il *gold standard* per i consigli brevi per la cessazione del National Cancer Institute (NCI) [9]. In queste, le prime 2A (*ask* e *advice*) fanno parte di un approccio breve (*minimal advice* o *brief advice*). Le successive tre A (*assess, assist, arrange*) sono ovviamente parte di un eventuale percorso di terapia. In particolare la terza A (valuta) ha significato solo in vista della continuazione del trattamento.

Le prime 2A possono essere invece equiparate a un *minimal* o *brief advice*. Le 5A non hanno un'identità a sé stante, ma possono essere assimilate a un "trattamento individuale: farmaco + supporto comportamentale" [10].

Una versione semplificata delle 5A ce la danno le LG neozelandesi con ABC [11]. Queste LG sono state strutturate attorno a una nuova – e più agile – memoria di aiuto: ABC appunto. A = *ask*, chiedere al paziente se fuma o non fuma; B = *brief advice*, sta per fornire con un avviso minimo aiuto a tutti i fumatori; C = *cessation support*, cioè dare al fumatore un supporto a smettere più o meno intensivo, con o senza farmaci.

Il counselling intensivo

Le LG di pratica clinica raccomandano un *counselling* intensivo per la cessazione offerta di persona, individualmente o in gruppo, in contesti clinici, comportamentali o comunitari per il trattamento del fumo [5].

Una revisione sistematica di 49 studi randomizzati con circa 19.000 partecipanti ha concluso che il solo *counselling* intensivo (senza farmaci) fornito da un *counsellor* per la cessazione su base individuale era più efficace del contatto minimo (cioè, brevi consigli e materiali di auto-aiuto) e ha avuto effetti maggiori se combinato con farmaci per la cessazione [12].

Le linee telefoniche per la cessazione del tabacco

Le linee telefoniche per la cessazione del tabacco sono gestite da consulenti o facilitatori qualificati che forniscono informazioni, consulenza individuale, segnalazioni locali, materiali di auto-aiuto e, in alcuni casi,

scorte limitate di farmaci gratuiti per la cessazione. L'efficacia di queste linee per la cessazione del tabacco è ben dimostrata [13].

Tecnologie su smartphone: Internet, SMS e social

Le tecnologie su *smartphone*, come gli interventi tramite Internet, la posta elettronica, le linee *chat* e gli SMS, vengono sfruttate per la promozione della salute a basso costo, con un ampio potenziale e con prove di efficacia. I *social media* possono fornire vari gradi di anonimato, il che può essere attraente. Con i siti di *social media* che sono in gran parte non curati o moderati da esperti, tuttavia, gli utenti dovrebbero essere avvisati che potrebbero essere pubblicate informazioni imprecise. Per esempio, le comunità *online* possono incoraggiare l'uso di trattamenti non basati sull'evidenza [6].

Incentivi monetari

Gli incentivi monetari che premiano il risultato (per esempio, smettere di fumare) o il coinvolgimento (per esempio, partecipazione al trattamento) sono stati valutati in 33 studi, con una metanalisi che ha trovato prove di un aumento dell'astinenza che persisteva dopo la cessazione degli incentivi [14]. Un riassunto di nove studi con fumatrici in gravidanza ha riportato probabilità di astinenza più che raddoppiate alla valutazione del *follow-up* più lungo (fino a 24 settimane dopo il parto). I risultati sono particolarmente importanti visti i notevoli danni alla salute del fumo per la madre e il bambino e che, attualmente, non esiste un altro intervento efficace per smettere di fumare per le fumatrici incinte [6].

Terapia farmacologia

Il fumo di tabacco determina uno stato di dipendenza, di tipo psicologico e farmacologico [2] detto tabagismo. La dipendenza farmacologica è, in maggior misura, determinata dagli effetti esercitati dalla nicotina sul sistema nervoso centrale. Pertanto la terapia farmacologica nella terapia del tabagismo agisce su questo versante chimico. La dipendenza chimica può essere misurata tramite il test di valutazione della dipenden-

za nicotinic (test di Fagerström).

Ci sono tre meccanismi principali attraverso i quali i farmaci possono facilitare la cessazione del fumo:

1) riduzione dei sintomi di astinenza da nicotina;

2) riduzione degli effetti gratificanti della nicotina dal fumo bloccando o desensibilizzando i recettori della nicotina;

3) fornire una fonte alternativa di nicotina con l'effetto farmacologico desiderato precedentemente fornito dalla nicotina delle sigarette [6].

Abbiamo a disposizione tre farmaci di "prima linea" sicuri ed efficaci che sono capaci di aumentare, anche a lungo termine i tassi di astinenza da fumo di tabacco: NRT (nicotina gomma, inalatore di nicotina, nicotina compresse, nicotina cerotti e nicotina spray nasale), bupropione SR e VAR. Una *new entry* per il trattamento ma non ancora ufficialmente entrata nella prima linea è la citisina.

Terapia sostitutiva con nicotina

La terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT) è senz'altro l'approccio più utilizzato nella disassuefazione dal fumo di sigaretta, riducendo i sintomi legati alla sindrome da astinenza (umore disforico o depresso, insonnia, irritabilità, frustrazione, rabbia, ansia, difficoltà di concentrazione, iperattività, irritabilità, incremento di appetito e di peso) e diminuendo il desiderio di ricominciare a fumare. I pazienti in trattamento con NRT non dovrebbero contemporaneamente fumare per evitare sovradosaggi che porterebbero, inevitabilmente, alla comparsa di effetti collaterali. Le diverse formulazioni della NRT (nicotina gomma, inalatore di nicotina, nicotina compresse, nicotina cerotti e nicotina spray nasale) possono essere associate fra loro. La combinazione di una NRT a breve durata d'azione (gomma, pastiglia, spray o inalatore) con una NRT a lunga durata d'azione (cerotto alla nicotina) produce tassi di cessazione superiori rispetto a qualsiasi prodotto NRT da solo ed è raccomandata come trattamento di prima linea.

I prodotti NRT sono commercializzati in diversi dosaggi, con dosi più

elevate raccomandate per i fumatori più dipendenti in base al numero di sigarette fumate al giorno o al tempo alla prima sigaretta al risveglio. Una revisione Cochrane del 2019 ha concluso che la gomma da 4 mg è più efficace della gomma da 2 mg nei fumatori più dipendenti e che il cerotto da 21 mg è più efficace del cerotto da 14 mg in generale [15].

Ciascuna modalità di somministrazione differisce per la cinetica, per il tempo di raggiungimento del picco ematico e per efficacia. Negli ultimi 3 decenni sono state pubblicate diverse metanalisi e studi che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia sostitutiva con nicotina (cerotti, *chewing-gum*, compresse, inalatore o spray nasale) [15-20].

Il cerotto alla nicotina fornisce il tasso di interruzione di 2 o 3 volte maggiore rispetto al placebo [21]. La terapia sostitutiva con nicotina utilizzata da sola, a seconda dei vari studi e dei dosaggi di nicotina usati, ha ottenuto risultati di astensione statisticamente significativi a 6 mesi (12,5-33,6%) e a 1 anno (27,5%). Altri Autori invece, come Fiore e coll. [22] e Kozak e coll. [23], hanno evidenziato che interventi comportamentali come una breve azione di *counselling*, singola o di gruppo, combinati alla terapia nicotinic sostitutiva aumentano il successo di tale trattamento rispetto a quello conseguito con la sola terapia sostitutiva nicotinic; va comunque specificato che il cerotto si è rivelato più efficace della gomma da masticare [16] e il test di Fagerström dovrebbe guidare, in base al grado di dipendenza nicotinic, il dosaggio nicotinic transdermico iniziale. Kozak e coll. [23] invece utilizzando cerotti ad alto dosaggio (da 20 a 30 mg a seconda del test di Fagerström) per 3 mesi ed un supporto psicoterapeutico ha riscontrato a 12 mesi un ottimo 48% di astensione dal fumo. La gomma da masticare impiega, generalmente, circa 30 minuti per raggiungere il picco plasmatico, è consigliabile la somministrazione di una gomma ogni ora fino a un massimo di 12 durante tutta la giornata. È necessario insegnare ai pazienti la corretta assunzione della gomma; in-

fatti, per trarne la massima efficacia, va masticata lentamente e dopo 5-10 atti masticatori (quando cioè si inizia ad avvertire il sapore della nicotina), deve essere trattenuta nel cavo orale senza masticarla per poi, successivamente, continuare a masticare al fine di far rilasciare ulteriore nicotina.

Ogni gomma, disponibile in dosaggi da 2 e 4 mg, deve essere masticata per 20-30 minuti circa. Da evitare in presenza di protesi dentarie e di gastropatie. I cerotti a cessione transdermica di nicotina sono più maneggevoli ed efficaci rispetto alle gomme, contengono dai 5 ai 30 mg di nicotina e possono essere applicati per 16 o 24 ore, consentendo di mantenere concentrazioni plasmatiche di nicotina stabili per tutta la durata dell'utilizzo. Da evitare in caso di dermatopatie e allergia al collante.

Gli inalatori di nicotina hanno la forma di bocchino nel cui interno è alloggiata una cartuccia contenente un filtro poroso imbevuto di nicotina mentolata. Le cartucce contengono 10 mg di nicotina, rilasciata in seguito all'inalazione effettuata dal paziente. In particolare di questi 10 mg vengono inalati 4 mg e assorbiti 2 mg. È consigliabile spiegare ai pazienti, soprattutto asmatici e pazienti BPCO, di inalare molto lentamente dal bocchino per evitare tosse, utilizzando, nelle fasi iniziali della disassuefazione, da un minimo di 4 a un massimo di 10 capsule giornaliere.

La compressa sublinguale di nicotina ha caratteristiche farmacocinetiche molto simili alla gomma da masticare. Il dosaggio è di 2 mg e raggiunge il picco ematico in circa 20 minuti. La compressa va sciolta lentamente sotto la lingua senza masticare né deglutire. Anche questa formulazione da evitare in pazienti gastropatici. Gli spray nasali di nicotina non sono in commercio in Italia. Una singola erogazione dello spray fornisce 0,5 mg di nicotina ed è possibile effettuarne un massimo di 40 inalazioni al giorno. Lo spray nasale consente di raggiungere un livello ematico di nicotina più rapido con una maggiore efficacia rispetto alle altre forme di NRT [6,15,18].

Bupropione

Un altro tassello efficace nel mosaico dei presidi terapeutici del tabagismo è il bupropione, un farmaco ad azione antidepressiva. La vera difficoltà a mantenere nel tempo una iniziale cessazione tabagica sta non solo nella dipendenza da nicotina, ma anche da fattori neuropsicologici che sono alla base della motivazione a smettere. Infatti, data l'alta prevalenza di disturbi dell'umore o di sintomi depressivi nel fumatore, che si accentuano durante i tentativi di cessazione e che tendono a favorire la recidiva, l'introduzione di terapie antidepressive nei programmi di cessazione sembrano avere una base razionale. Dopo lo studio sulla nortriptilina che ha dato risultati positivi anche se limitati è stato sperimentato con successo il bupropione. Si tratta di un farmaco antidepressivo che, agendo su due neurotrasmettitori, dopamina e noradrenalina, combatte i sintomi di astinenza dalla nicotina. Nei controlli a 1 anno, utilizzato da solo per un mese, ha dato il 33% di successi di abbandono del fumo, contro il 21% di chi usava i cerotti alla nicotina. I due metodi, pillola e cerotti, usati contemporaneamente sono risultati più efficaci raggiungendo quota 38% vs placebo (18%). Analoghi sono i risultati di uno studio controllato e in doppio cieco di Jorenby dell'Università del Wisconsin [24] sull'efficacia del bupropione a rilascio lento (244 soggetti), della nicotina transdermica (244 soggetti) e della combinazione fra i due sistemi (245 soggetti) rispetto al placebo (160 soggetti). Il tasso di astinenza dal fumo a 12 mesi era del 15,6% per il placebo, 16,4% per la nicotina transdermica, 30,3% per il bupropione e 35,5% per la terapia combinata senza differenze statisticamente significative per quest'ultima rispetto al solo bupropione. Il farmaco viene utilizzato alla dose di 150 mg/die per 8-10 giorni per passare a 150 BID contemporaneamente allo stop totale del fumo. Controindicazioni/precauzioni: storia di convulsioni; storia di disturbi alimentari (bulimia e anoressia). Effetti collaterali possibili: crisi convulsive, insonnia, secchezza delle fauci.

Il bupropione è commercializzato come farmaco per smettere di fumare come preparazione a rilascio prolungato. Il farmaco funziona sia nei fumatori depressi che in quelli non depressi. La durata abituale del trattamento con bupropione è di 12 settimane, ma la terapia prolungata per un anno riduce le ricadute e aumenta i tassi di cessazione a lungo termine. Con tassi di cessazione più bassi, il bupropione è considerato di seconda linea, dopo la combinazione NRT e VAR [6].

Vareniclina

La VAR è un agonista parziale del recettore nicotino $\alpha 4\beta 2$, il principale recettore che media la dipendenza da nicotina. La VAR si attiva (circa il 50% dell'effetto massimo della nicotina) e blocca gli effetti della nicotina sul recettore $\alpha 4\beta 2$. L'effetto agonista serve a ridurre i sintomi di astinenza, mentre gli effetti antagonisti riducono gli effetti gratificanti della nicotina dal fumo di sigaretta. Il trattamento con VAR prima di smettere di fumare è spesso associato a una riduzione del fumo, presumibilmente perché il fumo è meno soddisfacente, un effetto che può favorire la cessazione successiva. Negli studi clinici, la VAR è più efficace del bupropione o dei cerotti alla nicotina nel promuovere la cessazione del fumo come la combinazione di più formulazioni di NRT [25].

VAR è il primo di una classe di farmaci per smettere di fumare, gli agonisti parziali dei recettori nicotino $\alpha 4\beta 2$. La VAR è una molecola scoperta e sviluppata dalla Pfizer Inc., approvata dalla FDA nel 2006 e autorizzata in Europa dall'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) nel settembre 2006 con il nome commerciale di Chantix® (USA) - Champix® (EU). Il farmaco viene utilizzato per via orale e la dose raccomandata a regime è 1 mg due volte al giorno (BID). Il protocollo posologico prevede d'iniziare con 0,5 mg una volta al giorno per 3 giorni, 0,5 mg due volte al giorno da 4 a 7 giorni e 1 mg due volte al giorno dall'ottavo giorno. Il trattamento inizia 7 giorni prima della sospensione totale del fumo di tabacco e deve durare almeno 12 settimane. La

VAR si lega ai recettori nicotino neuronali dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ con elevata affinità e selettività.

Presenta un duplice meccanismo d'azione:

1) effetto agonista (parziale) con stimolazione dei recettori nicotino in misura significativamente inferiore alla nicotina;

2) effetto antagonista con blocco della capacità della nicotina di attivare i recettori $\alpha 4\beta 2$ e quindi di stimolare il sistema mesolimbico dopaminergico soprattutto nel *nucleus accumbens*. La VAR si somministra per via orale e ha un assorbimento quasi completo con biodisponibilità (F) sistemica elevata. Questa non è modificata dal cibo o dal momento della somministrazione. Presenta una cinetica lineare e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è raggiunta entro 3-4 ore dalla somministrazione orale. La VAR ha un basso legame con le proteine plasmatiche. L'eliminazione è renale, principalmente attraverso filtrazione glomerulare insieme a secrezione tubulare attiva. Ha una emivita media di 24 ore e la concentrazione in stato stazionario (CSS) è raggiunta entro 4 giorni. Il farmaco è controindicato in soggetti con insufficienza renale moderata e grave (clearance della creatinina < 50 ml/min). I trial clinici condotti hanno dato risultati incoraggianti, come anche l'esperienza clinica, sull'efficacia di questo farmaco. La VAR è risultata più efficace del placebo, degli NRT, a 6 mesi e del bupropione SR. In più la VAR riduce il *craving* e la sindrome d'astinenza [26]. Di certo, come ha scritto Klesges e coll. [27] in un editoriale su JAMA, la VAR non è la panacea per smettere di fumare ma sicuramente un'arma efficace da sfruttare nella terapia del tabagismo.

Citisinga

La citisinga è un alcaloide estratto dai semi di *Cytisus laburnum*, comunemente noto come "catena d'oro" o "pioggia dorata", una pianta da giardino comune nell'Europa centrale e meridionale. La citisinga è stata utilizzata per smettere di fumare nei Paesi dell'Europa centrale e orientale da oltre 50 anni. La citisinga, come la

VAR, è un agonista parziale del nA-ChR- $\alpha 4\beta 2$. Pertanto, ha effetti simili alla nicotina, mentre allo stesso tempo desensibilizza e/o blocca gli effetti della nicotina del tabacco sul nA-ChR- $\alpha 4\beta 2$. Il regime di trattamento raccomandato prevede la riduzione delle dosi nell'arco di 25 giorni, un ciclo di trattamento più breve delle 12 settimane raccomandate per la maggior parte degli altri farmaci per smettere di fumare, con effetti significativi rispetto al placebo (metanalisi; RR, 1,74; 95% CI 1,38-2,19). Il costo della citisina in Europa è molte volte inferiore a quello di altri farmaci per smettere di fumare. Il farmaco è ben tollerato e gli effetti collaterali più comuni sono nausea, vomito, dispepsia e secchezza delle fauci [6].

Farmacoterapia di combinazione

La NRT combinata con il cerotto e un prodotto ad azione più immediata si traduce in tassi di smettere di fumare più elevati rispetto alla singola NRT [metanalisi Cochrane: rapporto di rischio (RR), 1,34; 95% CI 1,18-1,48] [15].

La combinazione di VAR e cerotto alla nicotina è stata valutata con risultati contrastanti [28].

Il meccanismo per cui la NRT dovrebbe aumentare gli effetti della VAR non è chiaro, ma la combinazione sembra essere sicura. La combinazione può essere presa in considerazione in un fumatore che non smette con la doppia NRT o con la sola VAR. Il bupropione in combinazione con il cerotto alla nicotina o la doppia NRT aumenta i tassi di cessazione del fumo rispetto agli stessi farmaci somministrati da soli. Uno studio con la combinazione di VAR e bupropione ha riportato risultati promettenti, sebbene gli effetti avversi neuropsichiatrici fossero maggiori nelle prime 2 settimane rispetto alla sola VAR [29].

Farmacoterapia di pre-cessazione

Molti fumatori vorrebbero smettere, ma non sono disposti a impegnarsi stabilendo subito una data di cessazione durante la visita con un operatore sanitario. Iniziare la farmacoterapia mentre il fumatore sta ancora fumando con l'aspettativa che sarà più faci-

le smettere in un secondo momento è stato studiato con l'uso di cerotti alla nicotina (NRT) e la VAR. La base farmacologica di questo approccio è che la NRT, desensibilizzando i recettori nicotinici e riducendo i sintomi di astinenza tra le sigarette, e la VAR, antagonizzando gli effetti della nicotina dalle sigarette e fornendo anche sollievo dai sintomi di astinenza, ridurranno la soddisfazione dal fumo e diminuiranno il numero di sigarette fumate al giorno.

Prove di farmacoterapia di pre-cessazione con cerotti alla nicotina hanno mostrato benefici contrastanti quando si smette di fumare con un effetto complessivo debole, sebbene alcuni studi abbiano mostrato grandi effetti benefici [30]. Gli studi sulla VAR hanno mostrato benefici con una data di cessazione flessibile e questo approccio è approvato dalla FDA [31].

Il beneficio della farmacoterapia di precessione è che il medico può ora avvicinare ogni paziente che fuma, indipendentemente dal fatto che sia disposto a smettere al momento della visita, con un intervento farmacologico insieme alla comunicazione che questo aiuterà a smettere di fumare in tempo, come il medico consiglierebbe a ogni paziente iperteso di assumere farmaci per prevenire malattie future. A questo proposito, un piccolo studio che ha coinvolto forti fumatori con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), che inizialmente non erano preparati a smettere, ha prescritto VAR per tutto il tempo che volevano, senza una data fissa per smettere, ed entro 18 mesi la maggior parte aveva smesso [32].

Conclusione

Pur non esistendo ancora il *gold standard* della disassuefazione dal fumo di tabacco, tuttavia esistono alcuni tratti comuni e punti fermi per tutte le metodologie impiegate in questo campo nelle LG nazionali e internazionali:

- non si può prescindere da un'azione di *counselling* indipendentemente dalla sua durata, intensità e articolazione;
- gli NRT, bupropione, VAR (e citisi-

na), al momento rappresentano la prima linea della farmacoterapia nella *smoking cessation* e consentono di avere una marcia in più in questo campo, specie se combinate fra loro;

- *counselling* e farmacoterapia, se associati, migliorano i risultati a breve e a lungo termine.

A monte comunque tutti i medici dovrebbero sistematicamente individuare e registrare il tabagismo nei pazienti come un nuovo segno vitale. A questo punto si può offrire un aiuto rapido (metodo delle 5A o dell'ABC) da 1° livello (con eventuale utilizzo anche di farmaci) o un aiuto più sistematico e organico inviando il paziente al più intensivo Centro di 2° livello (Centro Antifumo).

Esistono, infatti, diverse metodologie di disassuefazione dal fumo di tabacco ma solo alcune si sono dimostrate realmente efficaci e, quindi, raccomandate dalle più recenti linee guida sulla *smoking cessation*.

[*Tabaccologia* 2021; XIX(3):20-26]
<https://doi.org/10.53127/tblg-2021-A021>

Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB); Medico Pneumologo, Bologna; Giornalista medico-scientifico
✉ caporedattore@tabaccologia.it

Daniel L. Amram

Dirigente Medico della Prevenzione, Ambulatorio Tabaccologico Consultorio ASL Toscana Nord Ovest Zona Valdera Pontedera (PI)

Massimo Baraldo

S.O.C. Istituto di Farmacologia Clinica, Centro Servizi e Laboratori, A.S.U. Friuli Centrale; Farmacologia Clinica e Tossicologia, Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine

Biagio Tinghino

Centro per il Trattamento del Tabagismo, ASST di Vimercate
Direttore Scientifico National School of Medical Tobaccology

Maria Sofia Cattaruzza

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, La Sapienza Università di Roma; Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Disease, 10th. World Health Organization Geneva, 2011.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn. American Psychiatric Association Washington, 1994.
3. Kandel ER, Kandel DB. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med* 2014;371:932-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1405092>
4. Tinghino B (a cura di). Guida al trattamento del tabagismo. Società Italiana di Tabaccologia, 2011. http://www.tabaccologia.it/fil-edirectory/PDF/4_2010/Tabaccologia_4-2010.pdf
5. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Rockville, 2008.
6. Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: nicotine addiction. *Sci Adv* 2019;5:eaay9763. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9763>
7. Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub2>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults – United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1121-4.
9. Quinn VP, Hollis JF, Smith KS, Rigotti NA, Solberg LI, Hu W, et al. Effectiveness of the 5-As tobacco cessation treatments in nine HMOs. *J Gen Intern Med* 2009;24:149-54. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0865-9>
10. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP), Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), Istituto di ricerche farmacologiche “Mario Negri” IRCCS. Linee guida per la dipendenza da tabacco. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP) Brussels, 2020.
11. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser T; New Zealand Guidelines Group. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008;121:57-70.
12. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001292.pub3>
13. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002850.pub3>
14. Notley C, Gentry S, Livingstone-Banks J, Bauld L, Perera R, Hartmann-Boyce J. Incentives for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD004307. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004307.pub6>
15. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
16. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-7.
17. Sylagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994;343:139-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90933-4)
18. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006;15:280-5. <https://doi.org/10.1136/tc.2005.015487>
19. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:515-23. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001>
20. Pack QR, Priya A, Lagu TC, Pekow PS, Atreya A, Rigotti NA, et al. Short-term safety of nicotine replacement in smokers hospitalized with coronary heart disease. *JAMA* 2018;7:e009424. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009424>
21. Pierce JP, Gilpin E, Farkas AJ. Nicotine patch use in the general population: results from the 1993 California Tobacco Survey. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:87-93. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.2.87>
22. Fiore MC, Shi FY, Jorenby DE. Fumo e interruzione del fumo. In: Moshy Year Book. *Pneumologia* 1996. Doyma Italia Srl Milano, 1997.
23. Kozak J, Fagerstrom KO, Sawe U. High-dose treatment with the nicotine patch. *International Journal of Smoking Cessation* 1995;4:26-8.
24. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400903>
25. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
26. Fagerström K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:353-63. <https://doi.org/10.2147/NDT.S927>
27. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006;296:94-5. <https://doi.org/10.1001/jama.296.1.94>
28. Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* 2015;15:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2055-0>
29. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub4>
30. Carpenter MJ, Jardin BF, Burris JL, Mathew AR, Schnoll RA, Rigotti NA, et al. Clinical strategies to enhance the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a review of the literature. *Drugs* 2013;73:407-26. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0038-y>
31. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al.; Flexible Quit Date Study Group. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res* 2012;14:343-50. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr220>
32. Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Arellano-Rocha R, Noé-Díaz V, García-Gómez L, Pérez Bautista O, et al. Use of varenicline for more than 12 months for smoking cessation in heavy chronic obstructive pulmonary disease smokers unmotivated to quit: a pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:383-90. <https://doi.org/10.1177/1753465816654823>



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>