



**Le informazioni contenute nel sito possono generare situazioni di pericolo e danni.
I dati presenti hanno un fine illustrativo e in nessun caso esortano né spingono ad atti avversi alla salute psicofisica del lettore.**

NICOTINA

Nicotina.....	1
Che cosa fumiamo.....	2
Sistema sigaretta	3
Come agisce la nicotina	3
Effetti ricercati e generali.....	3
La dipendenza	4
Conseguenze mediche.....	5
L'astinenza.....	6
Differenza di genere.....	6
Aspetti genetici	7
Terapia sostitutiva con nicotina	7
Bupropione.....	8
Vareniclina.....	9
Tabella 1.: Farmacoterapia di prima scelta	10
Tabella 2.: Farmacoterapia di seconda scelta.....	11
Bibliografia di riferimento	11

Nicotina

è una droga legale

....Una mattina aprendo la porta del bagno per farmi la doccia mi investì il panico all'idea di smettere di fumare.

Mi dissi: non posso. Se levo le sigarette mi crolla il mondo ed io con esso. Io non riuscirei a controllare il mio rapporto con la realtà. Impazzirei.

Fu una reazione interna molto violenta. *Mi sembrò impossibile smettere di fumare.*

Non ricordo quanto tempo passò da quel giorno. Una mattina, visto che non ero mai convinta di voler smettere di fumare, mi dissi: se aspetto di avere voglia, o di essere convinta di voler smettere di fumare, io non smetterò mai.

Non nascondo che il gioco mi divertiva anche.

Ero ottimista sulla possibilità di farcela.

Poi arrivò una telefonata attesa. Ma quello di cui mi informava non era il risultato atteso.

La delusione fu cocente. Troppo: bruciò la farmacia!

Così - era lo scorso anno - *ripresi a fumare e non ho più provato a smettere....*

Carla Caterina Rocchi

La nicotina è il composto principale della pianta del tabacco "*nicotina tabacum*", il nome deriva da Jean Nicot, ambasciatore francese in Portogallo. Essa è presente in tutte le parti della pianta ma è particolarmente concentrata nelle foglie che vengono essiccate, trattate e invecchiate prima che dell'aggiunta di molti altri tipi di ingredienti.

La nicotina è una potente neurotossina con una particolare specificità per gli insetti e quindi, in passato, è stata usata nella formulazione di vari insetticidi.

A basse concentrazioni ha nei mammiferi un effetto stimolante ed è uno dei principali fattori responsabili della dipendenza dal fumo di tabacco.

Oggi, dopo il caffè, il tabacco è la sostanza psicoattiva legale più usata al mondo; la prevalenza a livello mondiale dei fumatori è pari circa al 18% della popolazione adulta.

Che cosa fumiamo

Il fumo di tabacco contiene più di 5000 composti chimici.

Molti di questi sono dei veleni altamente tossici ed almeno 43 di loro sono cancerogeni.

I componenti chimici del tabacco che danno maggiori preoccupazioni sono 4:

- **la nicotina** è inalata tramite il fumo in piccole dosi (la maggior parte della sostanza è distrutta dal calore), con un effetto stimolante a livello del SNC.
Benché la quantità di nicotina sia piuttosto piccola è comunque sufficiente a creare dipendenza assieme a tanti altri danni (in 1 sigaretta vi sono 10-20 mg di nicotina e di questi ne viene assorbito il 10%);
- **il catrame**, il costituente più importante della parte corpuscolata del fumo, viene prodotto durante la combustione del tabacco ed è composto da centinaia di sostanze ad effetto cancerogeno sull'apparato respiratorio, sul cavo orale, sulla gola, sulle corde vocali e anche sull'apparato digerente e urinario. L'effetto immediato del catrame è il colore giallo dei denti, il gusto di amaro in bocca e l'irritazione alle vie respiratorie.
In 1 sigaretta normale si sviluppano circa 15 mg di catrame; 7 mg in 1 sigaretta leggera;
- **il monossido di carbonio** è una sostanza gassosa, senza colore né odore, che si forma per combustione incompleta del tabacco. E' un gas velenoso e costituisce il 4% del fumo di una sigaretta. Una volta ispirato il monossido di carbonio passa nel sangue e si lega all'emoglobina riducendo il trasporto dell'ossigeno dai polmoni al sangue e poi ai tessuti;
- con il fumo sono anche inalate **sostanze irritanti**, come l'acroleina, l'aldeideacetica, la formaldeide, l'ammoniaca e gli ossidi di azoto, che inibiscono il movimento delle ciglia della mucosa delle vie respiratorie e, depositandosi, interferiscono con l'autodepurazione dei polmoni, favorendo infezioni, bronchite cronica e l'enfisema.

La ricerca scientifica ha mostrato che ci sono poche differenze nella quantità di sostanze chimiche tra le sigarette "leggere" rispetto a quelle "pesanti" o normali. Le prime hanno la stessa probabilità di sviluppare tutte le malattie fumo-correlate se pure contengono minori quantità di catrame e nicotina. E' stato dimostrato che quando i fumatori sostituiscono le sigarette normali con quelle leggere ispirano con più forza e fumano più sigarette.

L'effetto finale è che non c'è alcun vantaggio in termini di sicurezza.

Non c'è alcun prodotto del tabacco che si possa dire sicuro; sigarette, sigari, tabacco per pipe o "da masticare", tutti possono causare tumori o avversi effetti sulla salute.

La composizione del fumo di sigaretta non dipende solo dal tabacco ma anche da altri parametri: la densità del suo confezionamento, la lunghezza della sigaretta, le caratteristiche del filtro e della carta e la temperatura alla quale il tabacco brucia. Inoltre anche il modo di fumare, la rapidità e la forza dell'aspirazione condiziona fortemente la combustione e quindi la composizione chimica sia della fase gassosa sia di quella corpuscolare.

Sistema sigaretta

In una sigaretta vi possono essere 10-20 mg di nicotina e il 10% viene poi assorbito dal soggetto con il fumo. Tale quota varia tra i tipi di sigaretta e dipende anche dal modo di fumare del soggetto; per ogni sigaretta fumata si ottengono circa 1-2 mg di nicotina.

Dal momento che accende la sigaretta, nel tempo di 5 minuti un fumatore “aspira” circa 10 volte.

Una persona che fuma 1 pacchetto di sigarette al giorno (20 sigarette) impone 200 stimolazioni al SNC e complessivamente può assumere 20-40 mg di nicotina. Se tali dosi fossero iniettate ev. in un adulto potrebbero provocare la morte per paralisi respiratoria; da una parte la tolleranza del fumatore e la rapida degradazione nel fegato in sostanze meno attive riducono gli effetti tossici della nicotina.

La nicotina è assorbita rapidamente attraverso le vie respiratorie e **dopo circa 7-8 secondi arriva a livello cerebrale**; l'assorbimento polmonare è molto simile a quello endovenoso.

Normalmente il graduale aumento della concentrazione di nicotina avviene entro i primi 10 min; tali concentrazioni si riducono del 50% nei successivi 10 min e poi la nicotina nel sangue scende lentamente, per il lento metabolismo epatico, entro 1-2 ore.

Un forte fumatore fuma in media una sigaretta ogni 20-30 minuti per “riavere” la nicotina della precedente sigaretta.

Un cerotto contenente nicotina applicato per 24 ore raggiunge livelli di nicotina un po' inferiori a quelli ottenibili con le sigarette ma rimangono costanti per circa 20 ore.

Come agisce la nicotina

La nicotina ha una struttura chimica simile a quella dell'acetil-colina (un neurotrasmettitore) ed è in grado di attivare i recettori (recettori colinergici) su cui agisce quest'ultima; 2 distinti gruppi di recettori colinergici sono stati identificati per l'acetil-colina, quelli nicotinici (così denominati appunto per l'alta affinità con la nicotina) e quelli muscarinici.

L'azione della nicotina interessa quasi tutto l'organismo ed ha quindi come bersaglio principale il recettore nicotinico (molto diffuso) e ubiquitariamente presente sia nel Sistema Nervoso Centrale (con ampia diffusione) sia nei muscoli (nelle giunzioni neuromuscolari) sia nel sistema nervoso periferico (nei gangli simpatici che parasimpatici).

La nicotina agisce principalmente su un tipo particolare di recettore nicotinico (sottotipo **alfa4-beta2**) e determina l'eccitazione dei neuroni ed un aumento del rilascio di molti neurotrasmettitori; oltre a tali azioni, con l'uso continuo, la nicotina desensibilizza questi recettori imponendo lo sviluppo di tolleranza con riduzione degli effetti.

L'effetto complessivo di questa sostanza è la conseguenza di un equilibrio tra attivazione dei recettori (con eccitazione neuronale) e desensibilizzazione degli stessi (con inibizione neuronale).

Effetti ricercati e generali

La nicotina con il fumo giunge rapidissimamente a livello cerebrale come se fosse somministrata per endovena.

Gli effetti ricercati dal fumatore sono costituiti principalmente:

- dall'aumento del **senso di piacere (una moderata euforia)**;
- da un **minore stato d'ansia**;
- da uno stato di **rilassamento vigile** (egli è rilassato e nello stesso tempo attento).

Immediatamente dopo l'ingresso di nicotina si avverte una sensazione di **“spinta”** dovuta in parte alla stimolazione delle ghiandole midollari che secernono adrenalina; questo rush di adrenalina stimola l'organismo e causa immediato rilascio di glucosio, aumento della pressione sanguigna, della respirazione e della frequenza cardiaca.

La nicotina sopprime anche l'insulina pancreatica e quindi il fumatore ha una leggera iperglicemia.

Gli effetti **“calmanti”** della nicotina riportati dai fumatori sono dovuti sia ad un effetto diretto di sedazione della sostanza quanto al fatto che, fumando, si riducono gli effetti della possibile astinenza.

A questi si associano riduzione della fame, del gusto e dell'odorato.

La nicotina è uno **stimolante del sistema nervoso centrale**.

Essa si distribuisce in tutto il cervello ma si concentra soprattutto nella corteccia e nell'ippocampo (perché in queste zone vi è un'elevata presenza di recettori nicotinici); tramite l'interazione con questi ultimi la nicotina **stimola** il rilascio di numerosi neurotrasmettitori, acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina e beta-endorfine.

Le funzioni più alte a livello cerebrale (i processi cognitivi) vengono influenzate dalla nicotina a seconda delle circostanze; i fumatori riportano che quando sono tesi il fumo li calma e quando affaticati o sonnolenti il fumo li sveglia e le registrazioni all'EEG confermano la vasodilatazione favorisce un maggior afflusso di sangue e quindi l'attività cerebrale.

La nicotina:

- **migliora** la concentrazione e l'apprendimento (aumento di acetilcolina), *l'attenzione e la vigilanza* (aumento di acetilcolina e noradrenalina)
- **riduce** il dolore (aumento di acetilcolina e beta-endorfine), *l'ansia* (aumento di beta-endorfine)
- **induce** una *sensazione di piacere* (aumento di dopamina).

La nicotina stimola la respirazione, sia per l'azione centrale che per la stimolazione dei recettori periferici polmonari (a dosi tossiche la stimolazione del SNC causa depressione e morte per blocco centrale della respirazione e per blocco periferico dei muscoli respiratori).

Il sistema cardiovascolare risponde alla nicotina con un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. L'azione sul cuore e la vasocostrizione è legata alla stimolazione dei gangli simpatici e della midollare del surrene che aumenta la secrezione di adrenalina e nor-adrenalina; interviene anche l'azione diretta della nicotina sulle cellule muscolari della parete dei vasi sanguigni con effetto vasocostrittivo.

La nicotina provoca nausea e può indurre il vomito per azione centrale e periferica (recettori nicotinici del sistema nervoso autonomo). A livello della mucosa gastrica aumenta di circa il 15% la produzione di acido cloridrico. Essa incrementa il tono e l'attività motoria dell'intestino. Anche le ghiandole esocrine risentono dell'assunzione di nicotina che stimola la secrezione salivare e bronchiale.

L'assunzione di dosi elevate causa tremori a cui fanno seguito, a dosi tossiche, convulsioni.

A livello spinale inibisce i riflessi con rilasciamento della muscolatura scheletrica misurabile con elettromiografia.

In ogni caso **gli effetti acuti della nicotina si dissolvono entro pochi minuti**, come anche la sensazione di benessere, e questo impone al fumatore di **continuare a fumare per mantenere gli effetti ricercati ed prevenire l'astinenza**.

La dipendenza

L'uso continuo di nicotina, **come tutte droghe**, induce tolleranza, causa dipendenza fisica e dipendenza psicologica, che si esprimono con:

- l'aumento delle dosi (o delle sigarette fumate) per ottenere gli effetti voluti dal fumatore (l'organismo sviluppa di tolleranza per "difesa" ed ottiene questo incrementando i recettori o desensibilizzandoli);
- i sintomi dell'astinenza in caso di cessazione volontaria o non del fumo o comunque semplicemente dopo l'ultima sigaretta; la nicotina viene eliminata dall'organismo rapidamente e quindi impone al fumatore il bisogno di fumare per evitare la spiacevolezza dell'astinenza.

Il normale funzionamento di tutti i sistemi eccitati dalla nicotina, in un fumatore abituale, è delegato a questa sostanza verso la quale egli "dipende" fisicamente;

- l'assoluta necessità *sia* di riprovare la gratificazione sperimentata con il fumo *sia* dalla necessità di evitare l'astinenza. Da ciò la componente psicologica (o dipendenza psicologica), differente tra gli individui, caratterizzata dall'urgenza di soddisfare la necessità di fumare, dal desiderio incontenibile, irrefrenabile di fumare (craving), quindi la compulsione nella ricerca e nell'uso della sostanza.

Come tutte le droghe o sostanze che danno dipendenza (cocaina, eroina, alcol ed altre) la nicotina agisce, stimolando i circuiti cerebrali che regolano le sensazioni di benessere, di piacere.

Tutte le droghe controllano questo circuito (circuito della gratificazione), stimolandone l'attività con una forza e una persistenza superiore a qualsiasi soddisfazione naturale.

La stimolazione delle vie mesolimbiche dopaminergiche che fanno parte di questo circuito causa aumento del rilascio di dopamina nel nucleo *accumbens*; **il piacere, la soddisfazione sono in proporzione a quanta dopamina inonda il nucleo *accumbens*.**

Per tale effetto sono assolutamente importanti le subunità beta2 del recettore nicotinico; in topi transgenici privi di queste subunità non si verificano le conseguenze dette.

Al fumo sono legati molti aspetti della vita.

*Si fuma una sigaretta per guidare, guardare la televisione, parlare al telefono o dopo il caffè o alla fine di un pasto; in realtà, **una volta dipendenti, la nicotina accompagna quasi ogni ritualità o azione dandone l'avvio o scandendone la fine.***

La gratificazione, l'effetto ansiolitico, il rilassamento, la concentrazione, la maggiore attenzione, l'insieme delle "convenienze" diventano motivo, ragione, apprendimento condizionato, memoria per continuare a fumare.

*In più, la nicotina è eliminata dall'organismo in poco tempo e l'individuo ha bisogno di fumare spesso per risentire gli effetti e **riprendersi le ritualità.***

Francis Bacon " *L'uso del tabacco cresce rapidamente e conquista gli uomini con "un certo segreto piacere, cosicché coloro che si abituano una volta ad esso potranno astenersene con difficoltà in futuro".*

Conseguenze mediche

Uscire dal fumo, a qualsiasi età, comporta una significativa riduzione di tutti quei rischi che ad esso sono associati.

*A livello mondiale Il fumo è la causa maggiore di morte evitabile, responsabile del decesso di 1 persona su 10 (o del 10% dei decessi) ed è in rapida crescita; **nel 2030 è atteso un aumento sino al 17%.***

Le principali conseguenze a carico della salute sono:

- le malattie cardiovascolari, ipertensione, aritmie, aneurismi, riduzione del flusso alle estremità causato dal monossido di carbonio (in casi estremi può portare a gangrene ed amputazione) aumentato rischio di aterosclerosi, ipercoagulabilità, angina e infarto;
- malattie polmonari croniche, bronchiti , enfisema, esacerbazione di asma bronchiale;
- **cancro**, il 90% di tutti i casi di tumore polmonare, sia negli uomini che nelle donne, è dovuto al fumo, in particolare al catrame. Fumare si associa anche al cancro della lingua, laringe, esofago, stomaco, pancreas, cervice, rene, uretere e cistifellea;
- costante irritazione dello stomaco e intestino, aumentato rischio di ulcere lungo il tratto digestivo e periodontiti;
- gravi effetti sul feto durante la gravidanza con basso peso alla nascita, eventualità di aborto spontaneo e aumentata mortalità perinatale.

Meno conosciuto ma ugualmente importante è l'aumento del rischio di patologie infettive, per i negativi effetti sul sistema immune, con gravi forme influenzali, patologie invasive da pneumococco e tubercolosi; questa ultima è causa di morte, più del cancro, tra i fumatori di alcuni paesi.

L'aumento di insulino-resistenza nei fumatori è il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di diabete con una marcata accelerazione delle malattie vascolari ad esso correlate.

Di particolare interesse sono le numerose interazioni tra nicotina e farmaci, in quanto il fumo accelera il metabolismo di molti farmaci riducendone l'attività.

A carico dei maschi:

- ridotta fertilità per maggiore percentuale di deformità spermatiche o per minore motilità; casi di impotenza per effetto sul flusso sanguigno o per danni ai vasi del pene.

A carico delle femmine:

- ridotta fertilità, irregolarità mestruali, menopausa anticipata, aumento del rischio di cancro alla cervice, aumentato rischio di incidenti vascolari o cardiaci soprattutto in età superiore ai 35 anni e se vi è associato l'uso di contraccettivi orali.

Altri danni da fumo

Oltre agli effetti diretti del fumo di tabacco vi sono quelli, oramai noti, indiretti o da fumo passivo.

Ad esempio il fumo può essere una delle maggiori sorgenti di contaminazione dell'aria, causare tra i non fumatori approssimativamente circa 3000 decessi per cancro polmonare e può contribuire alla morte di più di 35.000 individui per malattie cardiovascolari.

L'esposizione al fumo di tabacco in casa può determinare nuovi casi di asma bronchiale o aggravare quelli esistenti nei bambini ed è stata associata anche a morti improvvise; inoltre le sigarette possono essere motivo di incendi involontari che causano circa 1000 morti anno.

L'astinenza

I segni dell'astinenza si osservano sia negli uomini che negli animali da esperimento resi dipendenti alla nicotina.

Essi principalmente sono intenso, irresistibile desiderio di fumare (craving), irritabilità, deficit nell'attenzione, aggressività, nervosismo, disturbi del sonno, aumento dell'appetito e del peso, tosse ed infiammazione della gola.

Questi sintomi possono iniziare entro poche ore dall'ultima sigaretta e così spingere gli individui ad acquistare o rifumare sigarette. Tali sintomi si esprimono maggiormente nei primi giorni dalla cessazione o entro le prime settimane. Per alcune persone i sintomi persistono per mesi.

Numerosi fattori comportamentali possono anche aggravare la severità dell'astinenza; per molti individui l'odore, il sapore, il complesso delle ritualità associate agli effetti piacevoli del fumo aggravano l'astinenza.

Le terapie sostitutive con chewing-gum o cerotti alla nicotina possono migliorare molti di questi aspetti al pari di un supporto psicologico (terapie comportamentali). Lo stesso fumatore può aiutarsi con strategie che prevengono o evitano le circostanze che stimolano il desiderio e quindi l'urgenza di fumare.

Differenza di genere

Svariate ricerche indicano che vi sono differenze nel modo di fumare tra gli uomini e le donne, ad esempio le donne fumano meno sigarette al giorno e tendono ad usare sigarette a minore contenuto di nicotina e non aspirano profondamente come un uomo. Non è chiaro se questo è dovuto alla differenza di sensibilità alla nicotina o a fattori sociali o aspetti sensoriali del fumo.

Negli Stati Uniti il numero di fumatori si è ridotto negli anni '70 e '80, è rimasto stabile negli anni '90 e ha cominciato a ridursi nei primi anni del 2000; questa riduzione è stata maggiore tra gli uomini che tra le donne per cui la prevalenza nel fumo è solo leggermente più alta negli uomini che nelle donne.

Diversi fattori appaiono contribuire a questa tendenzialità incluso il fatto che nelle donne è aumentata l'iniziazione adolescenziale, che presentano minore probabilità a smettere e che mostrano una maggiore probabilità a ricadere.

Le terapie sostitutive sembrano inoltre meno efficaci nelle donne che negli uomini; inoltre i sintomi astinenziali paiono più intensi nelle donne e soprattutto nelle donne che hanno problemi con il peso corporeo e questo può essere un ostacolo per il successo di un eventuale trattamento.

Aspetti genetici

La ricerca mostra che le differenze individuali della dipendenza da nicotina, come succede con altre forme di dipendenza, possono essere attribuite all'interazione tra fattori ambientali e l'influenza di centinaia di geni.

Il complesso quadro di interazioni ambiente-genetica che ne risulta porta a ritenere che, per quanto una suscettibilità genetica alla dipendenza sicuramente esista, ***difficilmente potrà essere creato ed applicato una sorta di semplice "test genetico"*** che possa essere predittivo della dipendenza da nicotina.

Piuttosto, i numerosi studi in corso sull'argomento potranno portare a maggiori informazioni sulla biochimica di questi comportamenti, base di conoscenza per possibili interventi terapeutici mirati. Un'influenza significativa della componente genetica sul tabagismo è dimostrata sia da studi su gemelli, con stime di ereditabilità della suscettibilità alla dipendenza che vanno dal 33 al 77%, sia da studi sulle differenze sessuali: le donne fumatrici sembrano infatti registrare molte più difficoltà a liberarsi dalla dipendenza degli uomini (68% vs 54%).

Per quanto non sembrano emergere importanti differenze etniche esaminando alcuni comportamenti (ad esempio il momento della prima sigaretta nella giornata, il numero delle sigarette fumate, la difficoltà ad abbandonarle), esistono differenze tra le popolazioni esaminate per quanto riguarda alcuni meccanismi molecolari della dipendenza, sottolineando l'importanza della variabilità di alcuni geni.

Le basi biochimiche delle differenze che possono produrre diverse risposte alla nicotina, in generale, ***si ritiene risiedono nelle variazioni dei geni che codificano per i recettori o per gli enzimi del metabolismo e catabolismo dei neurotrasmettitori*** implicati nell'azione nicotinic.

E' interessante, peraltro, segnalare che i medesimi *loci* genetici che risultano associati alla patogenesi e mantenimento del tabagismo, sono associati anche ad altre forme di dipendenza, in primis l'alcolismo.

Si deve infine sottolineare che la dipendenza dalla nicotina non significa necessariamente, o non esaurisce, la dipendenza dal tabacco. Dal tabacco derivano infatti altri prodotti biologicamente attivi come gli inibitori delle MAO (monoamminossidasi) o l'acetaldeide che possono contribuire a sostenere la dipendenza attivando altre vie metaboliche, potenziando gli effetti della nicotina e aggiungendo in tal modo ulteriori variabili alla complessa rete delle influenze genetiche ed ambientali.

Terapia sostitutiva con nicotina

La riduzione delle patologie indotte da tabacco deve avere un'alta priorità tra i responsabili della politica sanitaria pubblica e dell'assistenza sanitaria.

Le vie più efficaci sono la prevenzione, in particolare tra i giovani, e indurre/aiutare a smettere coloro che stanno fumando.

Attualmente tre tipi di farmaci sono stati approvati per la cessazione del fumo:

- *prodotti sostitutivi a base di nicotina*
- *bupropione*
- *vareniclina*.

In Tab.1. e Tab. 2 sono riportati rispettivamente i trattamenti farmacologici di prima e seconda scelta nella disassuefazione da nicotina.

La terapia a base di nicotina agisce mimando o sostituendo gli effetti prodotti dalla nicotina del tabacco sui recettori nicotinici neuronali, facilitando così la cessazione del fumo.

L'effetto principale è il sollievo dei sintomi di astinenza dal fumo (dovuto alla piccola quantità di nicotina nel sangue). Un secondo beneficio è il rinforzo positivo per il sollievo dallo stress astinenziale. Il grado di rinforzo è legato alla rapidità di assorbimento e alla concentrazione massima di nicotina nel sangue, quindi alla velocità di rilascio di nicotina dalla formulazione. L'uso di questi prodotti permette al fumatore di assumere e dosare la nicotina senza fumare.

Un terzo possibile beneficio è correlato alla capacità di questi prodotti, a base di nicotina, di desensibilizzare il recettore nicotinico per cui si ottiene una riduzione dell'effetto della nicotina da sigaretta. Il risultato è una sigaretta meno gratificante e la persona meno indotta a fumare.

Particolare precauzione va posta, durante il trattamento, in caso di:

- infarto cardiaco recente, gravi aritmie, angina instabile ipertensione non controllata;
- ulcera peptica;
- diabete insulino-dipendente;
- farmaci antidepressivi
- asma;
- gravidanza e allattamento;
- ipertiroidismo;
- feocromocitoma diabete mellito tipo 1.

In Tab.1. sono riportate le singole preparazioni farmaceutiche a base di nicotina, le dosi, le istruzioni per l'uso, gli effetti collaterali e le precauzioni d'uso.

Bupropione

ELONTRIL	30 cps 150 mg o 300 mg
WELLBUTRIN	30 cps 150 mg o 300 mg
ZYBAN	50 o 100 cps 150 mg

Il bupropione è un farmaco antidepressivo, inibisce selettivamente il re-uptake neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina) e, in misura minore, anche della serotonina. Durante il suo utilizzo, nella regolazione del tono dell'umore, fu osservato che i pazienti smettevano spontaneamente di fumare. Questa straordinaria scoperta permise di commercializzare questo farmaco per la cessazione del fumo.

Il bupropione aumenta i livelli cerebrali di dopamina e noradrenalina, simulando gli effetti della nicotina su questi neurotrasmettitori. Inoltre, esso possiede una certa attività bloccante dei recettori nicotinici che contribuisce a ridurre il rinforzo della sigaretta nel caso di ricaduta.

Si somministra per via orale, dose iniziale 150 mg (vedi. Tab.1), è ampiamente distribuito nell'organismo, oltrepassa la barriera emato-encefalica e la placenta; **raggiunge le concentrazioni efficaci (steady state) dopo 5-8 giorni di terapia.** Esso viene metabolizzato a livello epatico ed escreto quasi interamente nelle urine ma in parte anche nel latte materno.

All'inizio del trattamento il paziente può fumare ma deve fissare una data in cui smettere, che dovrebbe cadere entro la seconda settimana di terapia, quando l'effetto farmacologico è massimo.

Gli effetti collaterali e le precauzioni sono riportati nella Tab.1.

Particolare cautela va posta nell'utilizzo del bupropione in pazienti in cura con farmaci che abbassano la soglia di comparsa delle convulsioni, come gli antipsicotici, gli antidepressivi, la teofillina e i corticosteroidi; inoltre l'assunzione di alcol, l'uso di benzodiazepine o di anoressizzanti, di diabete trattato con ipoglicemizzanti o insulina, predispongono ad un maggior rischio di convulsioni.

L'associazione con i cerotti a base di nicotina dovrebbe essere attentamente valutata dal medico perché potrebbe causare un notevole innalzamento della pressione arteriosa.

Vareniclina

CHAMPIX	11 cps 0,5 mg + 14 cps 1 mg
CHAMPIX	28 cps 1 mg
CHAMPIX	56 cps 1 mg

La vareniclina, sintetizzata con lo scopo di sviluppare un agonista parziale specifico dei recettori nicotinici neuronali, si lega con un'efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina ma con elevata affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina, gli alfa4-beta2.

Pertanto la vareniclina può bloccare in modo efficace la capacità della nicotina di attivare i recettori alfa4beta2 ed il sistema dopaminergico mesolimbico, ovvero il meccanismo neuronale alla base del rinforzo e della gratificazione sperimentati con l'abitudine al fumo.

Il legame vareniclina-recettore produce 2 risultati:

- provoca il rilascio di dopamina con un effetto di rinforzo simile ma non uguale a quello della nicotina e comunque sufficiente ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza (attività agonista);
- agendo come antagonista impedisce il legame nicotina-recettori $\alpha 4\beta 2$ e determina contemporaneamente una riduzione degli effetti della gratificazione e del rinforzo dell'abitudine al fumo.

E' indicata per i pazienti che hanno appena smesso di fumare perché è in grado di attenuare i sintomi da astinenza.

Si somministra per via orale, dose iniziale 1 mg (vedi. Tab. 1), è ampiamente distribuita nell'organismo, oltrepassa la barriera emato-encefalica ed è escreta immodificata per il 92% nelle urine.

Il paziente deve **fissare una data** in cui smettere, perché il trattamento con vareniclina deve iniziare 1-2 settimane prima di questa data.

Gli effetti collaterali e le precauzioni sono riportati nella Tab. 1.

La vareniclina non presenta interazioni clinicamente significative con altri medicinali.

L'associazione con i cerotti a base di nicotina dovrebbe essere attentamente valutata dal medico perché potrebbe causare un'aumentata incidenza di nausea, cefalea, vomito, capogiro, dispepsia e stanchezza e una riduzione statisticamente significativa della pressione media sistolica.

Tabella 1.: Farmacoterapia di prima scelta

	DOSE	ISTRUZIONI X USO	EFFETTI COLLATERALI	PRECAUZIONI
Prodotti a base di nicotina				Patologie cardiache; infarto cardiaco recente; gravi aritmie; angina instabile; ulcera peptica; diabete insulino-dipendente; ipertensione non controllata; farmaci per depressione, asma; gravidanza e allattamento; ipertiroidismo; feocromocitoma diabete mellito tipo 1.
Cerotto alla nicotina	21 mg, 14 mg, 7mg; 15 mg, 10 mg, 5mg; 22 mg, 11mg	Applicazione x 24 h: 21mg x 4 - 6 sett., 14mg e 7 mg x 2 settimane. 15 mg x 6 sett., 10 mg e 5 mg x 2 settimane. 22 mg 11 mg (fumatori leggeri) x 8 sett.	Reazioni locali, disturbi del sonno.	Allergia al cerotto o problemi dermatologici.
Gomme alla Nicotina	2 mg (< 25 cpd); 4 mg (≥ 25 cpd)	1 pezzo ogni 1-2 h per 6 sett., 1 pezzo ogni 2-4 h per 3 sett., 1 pezzo ogni 4-8 h per 3 sett., Massimo 24 pezzi	Dolore mandibolare; irritazione buccale; dispepsia; singhiozzo.	Condizioni dentali aggravate dal chewing-gum, storia di infiammazioni orali, orofaringee o faringee.
Inalatori alla Nicotina	Cartucce da 10 mg (4 mg erogati)	6-16 cartucce al die x 12 sett, graduale riduzione ultime 6-12 sett.	Irritazione della bocca, della gola, tosse e riniti	Allergia al mentolo; patologie bronco spastiche.
Spray nasale alla nicotina	0,5 mg x narice	1- 2 dosi x ora x 12-26 sett., Massimo 40 dosi al die	Irritazione nasale e delle vie aeree.	Irritazioni nasali croniche; patologie gravi delle vie aeree di tipo reattivo.
Caramelle di nicotina	2 mg (entro i primi 30 min dopo la prima sigaretta del mattino); 4 mg (30 min precedenti la prima sigaretta del mattino)	1 caramella ogni 1-2 h per 6 sett., 1 caramella ogni 2-4 h per 3 sett., 1 caramella ogni 4-8 h per 3 sett. Massimo 20 al die.	Singhiozzo, irritazione locale della bocca e della gola, dispepsia e bruciori di stomaco.	
Microtab di nicotina	2 mg	1 (< di 20 sigarette al die); 2 (≥ di 20 sigarette al die) per ora per 12 sett., seguito da una graduale riduzione. Massimo 40 al die		
PRODOTTI SENZA NICOTINA				
bupropion	150 mg 2 volte al die	1-2 settimane <u>prima di smettere</u> : 150 mg ogni mattina x 3 gg., poi 150 mg x 2 al die. Il trattamento di 7-14 sett. è estendibile a 6 mesi (150 mg al die)	Bocca secca, insonnia.	Patologie convulsive o predisposizione e tali patologie, uso concomitante di wellbutrin, bulimia o anoressia, iMAO.
vareniclina	Dosaggio finale: 1 mg 2 volte al die	1 settimana <u>prima di smettere</u> : 0,5 mg una volta al die per 1-3 gg, 0,5 mg x 2 al die x 4-7 gg, 1 mg x 2 al die x 12 sett. prolungabile per altre 12 sett.	Nausea, vomito, insonnia, flatulenza.	Gravi patologie renali, gravidanza, iMAO, può influire sulla capacità di guidare.

Tabella 2.: Farmacoterapia di seconda scelta

	DOSE	ISTRUZIONI X USO	EFFETTI COLLATERALI	PRECAUZIONI
clonidina	Orale: 0,15-0,75 mg al die; Cerotto: 0,1-0,2 mg al die.	Inizio da 0 a 3 gg <u>prima della cessazione</u> ; dose iniziale 0,1 mg x 2 volte al die via orale o 0,1 mg al die via trans-dermica, aumentando di 0,1 mg al die ogni sett. per 3-10 sett. di trattamento. Poi scalare in 2-4 gg.	Bocca secca, sonnolenza, sedazione, costipazione, ipotensione, ipertensione da rebound	Gravidanza.
nortriptilina	75-150 mg al die	Dose iniziale 25 mg al die fino a 75-150 mg al die per 10-28 die <u>prima della data di cessazione fumo</u> . 12 sett. di trattamento fino a 6 mesi.	Bocca secca, sedazione, visione offuscata, ritenzione urinaria, lieve cefalea, tremori alle mani, cardiotossicità da overdose	Patologie cardiovascolari, gravidanza, iMAO, può influire sulla capacità di guidare.

Bibliografia di riferimento

NIDA, Research Report Series, Tobacco Addiction, Revised July, 2006. Hatsukami K.D. et al., Tobacco addiction, *Lancet*, 2008, 371, 2027-38. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K., *Farmacologia*, Casa Editrice Ambrosiana, Terza Edizione, 2009. C. Baccini, Sostanze d'abuso e Tossicodipendenze. Una visione molecolare del fenomeno droga, Edizioni SORBONA, Milano, 1977. Balfour D.J.K., The Neurobiology of tobacco dependence: a commentary, *Respiration*, 2002, 69, 7-11. Benowitz N.L., Clinical Pharmacology of Nicotine: implications for understanding, preventing and treating tobacco addiction, *Clin. Pharm. Ther.*, 2008, 83, 4, 531-541. Zickler P., Nicotine's multiple effects on the brain's reward system drive addiction, *NIDA Notes*, 2003, 17, 6, 1. DrugInfo Clearinghouse, Tobacco, www.druginfo.adf.org.au. Rose J. E., Multiple brain pathways and receptors underlying tobacco addiction, *Biochemical Pharmacology*, 2007, 74, 1263-1270. Bollettino sulle Dipendenze, Anno XXXI, N.1-2-3-4/2008. *Medicina delle Farmacotossicodipendenze*, 1994, anno II, n° 3. Tapper A.R. et al., Nicotine activation of alpha4 receptors: sufficient for reward, tolerance and sensitization, *Science*, 2004, 306, 1029-1032.

Per gli aspetti genetici

Heath A.C. e Madden P.A.F., Genetic influences on smoking behaviour. In: Turner JR, Cardon LR, Hewitt JK, eds. *Behaviour genetic approaches in behavioural medicine*. New York, Plenum Press, 1995, pp. 45-66. Lessov-Schlaggar C.N. et al., Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy, *Bioch. Pharmacol.*, 2008, 75, 178-195. Ehringer M.A. et al., Association of the neuronal nicotinic receptor 2 subunit gene (CHRNA2) with subjective responses to alcohol and nicotine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genetics*, 2007, 144, 596-604. Schnoll R.A. e Patterson F., Sex heterogeneity in pharmacogenetic smoking cessation clinical trials, *Drug Alcohol Depend.*, 2009 Jan 7. [Epub ahead of print] True W.R. et al., Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, 56, 655-661.